

Aus der Klinik für Anästhesiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Pannen

**Diagnostischer Wert quantitativer
endotrachealer Aspirate bei nosokomialen
Ventilator - assoziierten Pneumonien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sandra Emily Stoll

2008

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf**

Gez: Univ. Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. E. Müller

Korreferent: Prof. Dr. med. C. MacKenzie

Inhaltsverzeichnis:

1.0 Einleitung

1.1 Inzidenz der nosokomialen Pneumonie

1.2 Pneumonief Formen und deren Erregerspektrum

1.3 Risikofaktoren der nosokomialen Pneumonie:

1.3.1 Patienten-assoziierte Risikofaktoren der nosokomialen Pneumonie (NP)

1.3.2 Infektionskontroll-assoziierte Risikofaktoren der NP

1.3.3 Interventions-assoziierte Risikofaktoren der NP

1.4 Pathogenese der nosokomialen Pneumonie

1.4.1 Aspiration oropharyngealer Organismen

1.4.2 Inhalation kontaminierter bakterienhaltiger Aerosole

1.4.3 Hämatogene Keimstreuung

1.4.4 Translokation vom Gastrointestinaltrakt (GIT)

1.5 Probleme der nosokomialen Pneumonie

1.5.1 Morbidität und Letalität

1.5.2 Aufenthaltsdauer und Kosten

1.6 Diagnostik der nosokomialen Pneumonie

1.6.1 Klinische Diagnostik (CPIS, CDC-Kriterien, Grenzen)

1.6.2 Mikrobiologische Diagnostik

1.6.2.1 Spektrum der mikrobiologischen Diagnostik

1.6.2.2 Nicht-invasive Diagnostik

1.6.2.3 Invasive Diagnostik

1.6.2.4 Aspiratdiagnostik: Gram-Präparat , ICO

1.6.2.5 Die Kultur: Qualitativ, Quantitativ

1.6.2.6 Quantitative versus Qualitative Kultur [SQEA]

1.6.2.7 Invasive versus nicht-invasive mikrobiologische Diagnostik

1.7 Fragestellung und Ziele der durchgeführten Studie

2.0 Patienten und Methodik

2.1 Patienten der Studie (inklusive Ausschlusskriterien)

- 2.1.1 Untersuchte Variablen der Patienten**
 - 2.1.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten**
 - 2.1.1.2 BMI**
 - 2.1.1.3 Altersverteilung**
 - 2.1.1.4 Klinische Scores (ASA, CPIS, APACHE II, SAPS II, MODS)**
 - 2.1.1.5 Aufnahmediagnose der Patienten**
 - 2.1.1.6 Nikotinabusus, Packyears**
 - 2.1.1.7 Allergische Disposition**
 - 2.1.1.8 Vormedikation**
 - 2.1.1.9 Antimikrobielle Therapie vor Diagnosestellung**
 - 2.1.1.10 Aufenthaltsort vor Aufnahme auf die Intensivstation**
 - 2.1.1.11 Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
bzw. Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes**
 - 2.1.1.12 Operation**
 - 2.1.1.13 Letalität**
 - 2.1.1.14 Autopsie**
 - 2.1.1.15 Monitoring**

2.2 Methodik

- 2.2.1 Aspirate / Aspiratgewinnung**
- 2.2.2 Gewinnung der Trachealsekrete**
- 2.2.3 Gewinnung der BAL- Aspirate**
- 2.2.4 Transport der Aspirate**
- 2.2.5 Mikrobiologische Einteilung und Verarbeitung der Aspirate**
- 2.2.6 Gram - Präparat und mikroskopische Beurteilung**
 - 2.2.6.1 Aspiratqualität**
 - 2.2.6.2 Semiquantitative Keimanzahl im Aspirat**
- 2.2.7 Die Kultur**
 - 2.2.7.1 Kulturmedien**
 - 2.2.7.2 Beimpfen der Agarplatten**
 - 2.2.7.3 Inkubation der Agarplatten**

- 2.2.7.4 Bewertung und Interpretation der Kulturen:
Semiquantitative Beurteilung, Quantitative Beurteilung,
- 2.2.7.5 Keimspezifizierung, Methodisches Schema

- 2.2.8 Statistische Analyse

3.0 Ergebnisse

- 3.1 Stammdaten
- 3.2 Monitoring
- 3.3 Keimspektrum
- 3.4 Detaillierte Auswertung der 171 Aspirate (CDC-Kriterien im Vergleich zu QEAs und SQEAs)
- 3.5 QEAs versus SQEAs
- 3.6 Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der QEAs
- 3.7 Verteilung positiver QEAs bei Patienten mit und ohne Pneumonie
- 3.8 Vergleich invasive versus nicht-invasive QEAs: BAL
- 3.9 Sensitivität und Spezifität des Gram-Präparates als schnelles Diagnostikum einer VAP
- 3.10 Verlaufsbeobachtung Klinischer Pneumonieparameter (Leukozyten, Temperatur, CRP, PaO₂ / FiO₂)
- 3.11 CPIS-Score und Modifizierter CPIS-Score
- 3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.0 Diskussion

5.0 Literaturverzeichnis

Zusammenfassung (Abstract)

Danksagung

Lebenslauf

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

| | |
|----------------------------------|--|
| APACHE II | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-Score Evaluations-Punktwert der akuten Physiologie und chronischen Gesundheit |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrome / Akutes progressives Lungenversagen |
| ASA | American Society of Anesthesiology /Amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie |
| ATS | American Thoracic society / Amerikanische wissenschaftliche Gesellschaft für Herzthoraxerkrankungen |
| AUC | Area under the curve (ROC Kurve) / Fläche unter der Kurve |
| BAL | Bronchoalveoläre Lavage |
| BE | Basen excess |
| CAP | Community-acquired Pneumonia / ambulante erworbene Pneumonie |
| C ₂ H ₅ OH | Alkohol |
| CDC | Center for Disease Control / Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Erkrankungen in den USA |
| CFU | Colony forming units (siehe KBE) / Koloniebildende Einheiten |
| CHF | Cardiac heart failure / Herzfehler |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease / Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CPIS | Clinical Pulmonary Infection Score / Klinischer Pneumonie- Punktwert nach Pugin |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| ESBL | Extended / Erweitertes Spektrum β -Lactamasen |
| FIO ₂ | Inspiratorische O ₂ -Sättigung |
| GF | Gesichtsfeld |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HAP | Hospital-acquired Pneumonia / Nosokomiale Pneumonie |
| HCAP | Health-care-associated Pneumonia / Gesundheitssystem- assoziierte -Pneumonie |
| ICG | Intrazelluläre Granulozyten |
| ICO | Intrazelluläre Organismen |
| KBE | Koloniebildende Einheiten (siehe CFU) |
| MAP | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| MIQ | Mikrobiologische Qualitätsstandards |
| MODS | Multiple Organ Dysfunction Score / Punktwert der Dysfunktion mehrerer Organsysteme |
| MRSA | Methicillin resistenter Staphylococcus aureus |
| NPW | negativer prädiktiver Wert |
| O ₂ | Sauerstoff |
| OLB | Offene Lungenbiopsie |
| PaO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| P-BAL | protected BAL / geschützte Bronchoalveoläre Lavage |
| PE | Plattenepithelzelle |
| PEEP | Positiver endexpiratorischer Druck (pressure) |
| PEG | Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie |
| PMN | Polymorphnukleäre Leukozyten |

| | |
|------|---|
| PPW | positiv prädiktiver Wert |
| PSB | Protected Specimen Brush / geschützte Bürste |
| PTT | partielle Thromboplastinzeit |
| PTZ | Prothrombinzeit |
| QEA | Quantitatives endotracheales Aspirat |
| ROC | Receiver operator curve / grafische Methode zur Grenzwertoptimierung |
| SDD | Selektive Darmdekontamination |
| SAPS | Simplified acute physiology score / Vereinfachter akuter Physiologie- Punktwert |

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

| | |
|---------|--|
| SQEA | Semiquantitatives (qualitatives) endotracheales Aspirat |
| STREM-1 | Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells Löslicher Rezeptor, der auf myeloischen Zellen exprimiert wird |
| TS | Trachealsekret |
| VAP | Ventilator-assoziierte Pneumonie |
| y-GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Liste der Tabellen:

| | |
|--|---------------|
| Tabelle 1: CPIS | (Seite 19) |
| Tabelle 2: Studie: Jourdain et al ¹ | (Seite 28) |
| Tabelle 3: Sensitivitäten und Spezifitäten SQEAs versus QEAs | (Seite 29) |
| Tabelle 4: Studien, die Invasiven QEAs den Vorzug geben | (Seite 30,31) |
| Tabelle 5: Studien, die nichtinvasiven QEAs den Vorzug geben | (Seite 32,33) |
| Tabelle 6: CPIS und modifizierter CPIS | (Seite 37) |
| Tabelle 7: Bartlett - Kriterien | (Seite 40) |
| Tabelle 8: Semiquantitative Keimanzahl im Aspirat | (Seite 40) |
| Tabelle 9: Vormedikation | (Seite 49) |
| Tabelle 10: Antimikrobielle Therapie | (Seite 50) |
| Tabelle 11: Stammdaten / ermittelte Daten der 96 Patienten | (Seite 52) |
| Tabelle 12: Begleitende Daten der 171 Aspiarte unserer Studie | (Seite 53) |
| Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs | (Seite 55-61) |
| Tabelle 14: Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der QEAs | (Seite 62) |
| Tabelle 15: Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der SQEAs | (Seite 63) |
| Tabelle 16: Vergleich invasive versus nichtinvasive QEAs | (Seite 65) |
| Tabelle 17: Analyse des CPIS | (Seite 69) |
| Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität der CPIS-m Punktwerte | (Seite 71) |

Liste der Abbildungen:

| | | |
|------------------|--|------------|
| Abbildung | 1: Pathogenese der nosokomialen Pneumonie | (Seite 13) |
| Abbildung | 2: CDC-Kriterien | (Seite 19) |
| Abbildung | 3: Gram Präparat | (Seite 40) |
| Abbildung | 4: Semiquantitative Kultur | (Seite 42) |
| Abbildung | 5: Quantitative Kultur | (Seite 42) |
| Abbildung | 6: Semiquantitative Bewertung Agarplatte | (Seite 43) |
| Abbildung | 7: Quantitative Bewertung Agarplatte | (Seite 44) |
| Abbildung | 8: Methodisches Schema | (Seite 45) |
| Abbildung | 9: Altersverteilung der Patienten | (Seite 47) |
| Abbildung | 10: ASA-Score | (Seite 48) |
| Abbildung | 11: MODS | (Seite 48) |
| Abbildung | 12: Aufnahmediagnosen | (Seite 49) |
| Abbildung | 13: Krankenhaus- / Intensivaufenthaltsdauer | (Seite 52) |
| Abbildung | 14: Durchschnittliche Beatmungsdauer | (Seite 53) |
| Abbildung | 15: Keimspektrum | (Seite 55) |
| Abbildung | 16: Sensitivität und Spezifität der QEAs | (Seite 64) |
| Abbildung | 17: Diagnostische Akkuratheit: QEAs versus SQEAs | (Seite 65) |
| Abbildung | 18: Verteilung positiver QEAs | (Seite 66) |
| Abbildung | 19: Güte des Gram-Präparats isoliert | (Seite 67) |
| Abbildung | 20: Güte der Kombination Gram-Präparat plus QEA | (Seite 67) |
| Abbildung | 21: Verlaufbeobachtung der Leukozytenzahlen | (Seite 68) |
| Abbildung | 22: Verlaufsbeobachtung der Körperkerntemperatur | (Seite 68) |
| Abbildung | 23: Verlaufsbeobachtung der CRP-Werte | (Seite 69) |
| Abbildung | 24: Verlaufsbeobachtung des Horowitz-Score (PaO ₂ / FiO ₂) | (Seite 70) |
| Abbildung | 25: Sensitivität und Spezifität: CPIS-Punktwerte | (Seite 71) |
| Abbildung | 26: Sensitivität und Spezifität der CPIS-m Punktwerte | (Seite 72) |
| Abbildung | 27: Vergleich CPIS-Score mit CPIS-m Score | (Seite 73) |

Diagnostischer Wert quantitativer endotrachealer Aspire **bei nosokomialen Ventilator - assoziierten Pneumonien**

1.0 Einleitung:

1.1 Inzidenz der nosokomialen Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie ist mit ca. 15-20 % nach den Harnwegsinfektionen immer noch die zweithäufigste nosokomiale Infektion in Europa und Lateinamerika, in den USA sogar die häufigste.^{2,3,4,5, 6, 7-14} Auch ist sie die nosokomiale Infektion mit der höchsten Morbidität und Letalität; im intensivstationären Bereich mit der Sepsis zusammen sogar die häufigste Todesursache für einen infektionsbedingten Tod im Krankenhaus.^{8,9-12,15-17} Zahlreiche Studien zeigen, dass in etwa 0,5 bis 1 % der Krankenhausentlassungen mit einer Pneumonie zu rechnen ist.^{4,8,13} Beatmete Patienten unterliegen dabei einem 6 bis 20-fach erhöhten Risiko an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken.^{5, 18} Pro 1000 Beatmungstage werden derzeit in Europa 18,5 Pneumonien (in den USA ca. 12,5 Pneumonien) beobachtet.^{4, 19} Bezogen auf Deutschland liegt die momentane Rate an nosokomialen Pneumonien bei ca. 200 000 pro Jahr.^{6, 13, 20} Wird allerdings die Pneumonierate in Kliniken der Maximalversorgung betrachtet, speziell im intensivstationären Bereich, so ist die Pneumonierate hier deutlich höher.⁴ Aufgrund der relativ hohen Inzidenz, vor allem aber der hohen Morbidität und Letalität der nosokomialen Pneumonie ist man seit Jahren bemüht, einen Goldstandard in der Pneumoniediagnostik festzulegen. Mit Hilfe eines Goldstandards ließe sich rechtzeitig eine adäquate Therapie initiieren und damit die Morbidität, Letalität und letztendlich auch die damit verbundenen Kosten der nosokomialen Pneumonie senken. Um jedoch einen diagnostischen Goldstandard für die nosokomiale Pneumonie zu definieren, muss man zunächst die Unterschiede der verschiedenen Pneumonieformen berücksichtigen.

1.2 Pneumonieformen und deren Erregerspektrum

Pneumonien gehören zu den Infektionen mit besonders breitem Erregerspektrum. Das Erregerspektrum reicht in Abhängigkeit von den Grundkrankheiten der Patienten und Ort des Infektionserwerbes von klassischen bakteriellen Erregern über "atypische" Organismen, Viren, Mykobakterien und Pilzen bis hin zu Protozoen.

Klinisch und pathologisch-anatomisch äußern sich Infektionen der tiefen Atemwege in Abhängigkeit vom ursächlichen Erreger und von der Reaktionslage des betroffenen Organismus in oberflächlichen oder bis tief ins Interstitium reichenden Entzündungsreaktionen.

Während in früheren Zeiten die Lobärpneumonie, ausgelöst durch *Streptococcus pneumoniae*, mit mehr als 90 % aller Erkrankungsfälle im Vordergrund stand, ist in den

letzten Jahren vielfach eine Verschiebung des Erregerspektrums aufgetreten. Dies mag auch begründet sein durch die Selektion und die Resistenzentwicklung bekannter Erreger durch forcierte Antibiotikatherapie und Hospitalisierung der Patienten.⁵ Ebenso führt eine Änderung des Spektrums der Grundkrankheiten, vor allem eine Häufung von Krankheiten mit Abwehrschwäche zu einem veränderten Erregerspektrum.

Grundsätzlich wird zwischen ambulant erworbenen Pneumonien (community aquired, CAP) und den nosokomialen Pneumonien (hospital-acquired pneumonia, HAP) unterschieden.^{5, 21-23} Letztere gelten definitionsgemäß dann als nosokomial, wenn sie mehr als 48 Stunden nach Beginn eines Krankenhausaufenthaltes eintreten.^{5, 24} Bei Patienten, die Symptome einer Pneumonie zeigen, die sich aber innerhalb der vorhergehenden 90 Tage nur kurzfristig im Krankenhaus befunden haben (z.B. Dialyse, Chemotherapie, Wundbehandlung etc.), handelt es sich definitionsgemäß um eine spezielle Form der nosokomialen Pneumonie: Die Health-care-associated pneumonia (HCAP), d.h. eine Gesundheitssystem-assoziierte Pneumonie.^{5, 21-23, 25} Diese Unterform der nosokomialen Pneumonie wurde 2005 als eigenständige Definition von der American Thoracic Society (ATS) aufgenommen.²³

Die nosokomiale Pneumonie tritt sowohl bei spontan atmenden Patienten als auch beatmeten Patienten auf. Meist betrifft diese Pneumonieform aber bereits beatmete, intensivpflichtige Patienten, so dass diese Pneumonie dann als Ventilator-assoziierte Pneumonie [VAP] bezeichnet wird.

Auf Intensivstationen lässt sich das Auftreten einer VAP im Median bereits 7 Tage nach Aufnahme beobachten.^{26, 27} Die VAPs lassen sich wiederum zeitlich betrachtet in „Early onset“ und „Late onset“ VAPs unterteilen:

Early-onset VAP

Die Early-onset VAP tritt bereits während den ersten 4 Tagen der mechanischen Beatmung auf und entwickelt sich meist über eine Aspiration der oropharyngealen Flora. Daher wird die Early-onset Pneumonie gehäuft durch sensible Keime des Oropharynx wie Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus oder auch Escherichia coli oder Moraxella catarrhalis verursacht. Die Prognose ist damit hier deutlich besser als bei den Late-onset Pneumonien. Selten können aber auch Anaerobier für die Early-onset Pneumonie verantwortlich gemacht werden.²⁸

Late-onset VAP

Die Late-onset VAP entwickelt sich im Gegensatz dazu erst später, nämlich erst mindestens 5 Tage nach der stationären Aufnahme. Sie wird meist von typischen nosokomialen Erregern wie Pseudomonas species (v.a. Pseudomonas aeruginosa), Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter species oder Enterobacter species, Stenotrophomonas species oder Staphylococcus aureus, vor allem dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA v.a. bei Patienten mit Diabetes mellitus und Kopfverletzungen) verursacht und geht mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einher.^{5, 18, 26, 27, 29, 30}

Bei den HCAP treten wie bei der Late-onset VAP vor allem multiresistente gram-negative Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* oder aber MRSA in den Vordergrund. Dies mag begründet sein durch die erhöhte Komorbidität der Patientengruppe (Immunsuppression bei Chemotherapie, Diabetes, Nierenversagen, etc.) sowie durch eine häufig bereits vorbestehende antimikrobielle Therapie innerhalb der letzten 90 Tage.²⁵ Je stärker ein Keim, der als Entzündungserreger in Betracht kommen kann, gegenüber der Oropharyngealfloora in den Vordergrund tritt, desto wahrscheinlicher ist auch seine ätiologische Bedeutung.

Auch Erreger, die wiederholt nachgewiesen werden, selbst wenn sie in geringen Mengen vorhanden sind, können durchaus die Entzündungsursache sein. Von geringer Bedeutung als Pathogen bei der nosokomialen Pneumonie sind Viren und Pilze. Sie spielen vor allem bei immunkompromitierten Patienten eine wichtige Rolle in der Pathogenese der nosokomialen Pneumonie.⁵

Neben der ambulanten und der nosokomial erworbenen Pneumonie lassen sich weitere seltenere Sonderformen der Pneumonie benennen, die hier lediglich erwähnt werden sollen:

- Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten
- Aspirationspneumonien (häufig Ursache einer HCAP)
- Pneumonien bei Patienten mit Grundkrankheiten der Lunge

Unser Interesse galt allein den klassischen nosokomialen Pneumonien, da sie wie bereits erwähnt mit ca. 20 % in Deutschland den zweitgrößten Anteil aller nosokomialen Infektionen ausmachen und mit einer hohen Morbidität und Letalität einhergehen. Warum die nosokomiale Pneumonie bei hospitalisierten Patienten noch immer eine so häufige Infektion ist, lässt sich verdeutlichen, wenn man die Vielzahl der Risikofaktoren betrachtet, die an der Entstehung mitwirken:

1.3 Risikofaktoren der nosokomialen Pneumonie

Die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie hängt von zahlreichen Faktoren ab und variiert je nach Patient, Krankenhaus und Art der Intensivstation.²⁴

Neben dem stationären Aufenthalt eines Patienten, der schon per se als Risikofaktor für das Entstehen einer nosokomialen Pneumonie zu werten ist, gibt es noch eine Reihe weiterer Risikofaktoren, die das Entstehen einer VAP begünstigen können.⁵ Diese lassen sich unterteilen in:

1.3.1 Patienten-assoziierte Risikofaktoren^{3, 11, 31-34}

- sehr junges (< 1 Jahr), aber auch erhöhtes Alter (>70 Jahre) durch erhöhte Komorbidität bzw. Veränderungen im Immunsystem^{5,11, 31,35}
- verlängerter perioperativer Aufenthalt / verlängerter Krankenhausaufenthalt⁵
- Immunsuppression (z.B. Leukopenie, Diabetes mellitus, Glucocorticoidtherapie, etc.)²⁸
- Polytrauma³⁶
- Multiorganversagen (hoher SAPS)³⁷
- Verbrennungen
- ZNS-Erkrankung (v.a. Schädelverletzungen, Bewusstseinsverlust)^{11, 31, 38}
- kardiologische oder pulmonale Vorerkrankungen (z.B. eine COPD erhöht das Risiko, an einer Pneumonie mit Gram-negativen Keimen wie Pseudomonaden zu erkranken)^{30, 38}
- Hypotension³⁵
- Diabetes³¹
- Nikotinkonsum³⁴
- C₂H₅OH-Abusus³⁵
- Sinusitis³⁹
- vorherige Aspiration großer Volumina⁵
- Kolonisation der oberen Atemwege mit gram-negativen Keimen³¹ gastro-oesophageale Operation (thorakoabdominale Eingriffe haben ein 38x höheres Risiko als Eingriffe in anderen Regionen^{3, 35}
- Malnutrition bzw. konsumierende Erkrankung (vor allem bei HCAP)^{19,25,40, 41}
- Medikamentös reduzierte Magensäureproduktion (vor allem bei HCAP)²⁵
- Metabolische Azidose³⁵
- Azotämie³¹
- niedriges Serumalbumin (< 2,2 g / dl) bei Aufnahme¹⁹
- Krankenhausaufenthalt im Herbst / Winter³³

1.3.2 Infektionskontrolle-assoziierte Risikofaktoren

- Schlechte Infektionskontrollmaßnahmen, Keimtransmission durch medizinisches Personal bzw. Anästhesieequipment³¹
- Erhöhte Häufigkeit von Antibiotika-Resistenzen auf einer Station⁵

1.3.3 Interventions-assoziierte Risikofaktoren ^{18,11, 31, 32, 42}

Beatmete Patienten haben das höchste Risiko für die Entstehung einer Pneumonie. ¹⁹ Dieses Risiko ist 6 bis 21-fach erhöht im Vergleich zu nicht beatmeten Patienten. Speziell für die Beatmungspneumonie (VAP) werden folgende Risikofaktoren angenommen:

- Intubation (9 bis 27 % aller intubierten Patienten) ^{5, 20, 43}
- Invasive Beatmung: Bei mechanischer Beatmung steigt das Risiko einer VAP in den ersten fünf Tagen der Ventilation um 3 % pro Tag, vom 5. bis zum 10. Tag der Ventilation um 2 % pro Tag und in der Zeit danach um 1 % pro Tag.) ^{5, 20,31,33,32,44}
- maximaler PEEP > 7,5 cm H₂O ³⁴
- Dauer der Beatmung ^{19, 24, 34, 36}
- horizontale Lagerung des Patienten ^{5, 24, 45}
- Cimetidinprophylaxe ^{33, 36}
- Magensonde (Aspiration, Entwicklung einer Sinusitis) ^{24, 46}
- Bronchoskopie ³
- vorausgehende Operation jeglicher Art
- Bluttransfusionen ²⁴
- antimikrobielle Therapie per se als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer VAP durch multiresistente Keime. ^{5, 24, 26, 47} (Hier spielt vor allem eine spät einsetzende, initial inadäquate und zu lang dauernde Antibiotikatherapie eine entscheidene Rolle in der Entstehung der prognostisch ungünstigen Late-onset Pneumonie.)^{19, 48,37}

Hieraus wird deutlich, dass jeder hospitalisierte Patient mindestens einen Risikofaktor, und sei es die Hospitalisierung per se, aufweist. Je nach Vorerkrankung des Patienten sind daher verschiedene Wege der Pneumonieentstehung möglich.

1.4 Pathogenese der nosokomialen Pneumonie ^{5, 13, 33, 49}

Zu einer nosokomialen Pneumonie kommt es, wenn sich das Gleichgewicht aus körpereigener Abwehr und Bakterienbesiedlung zu Gunsten der Kolonisation und Keimausbreitung im unteren Atemtrakt verschiebt. Die Bakterienbesiedlung im unteren Atemtrakt kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: Zum einen durch Aspiration von oropharyngealen Organismen, selten durch Inhalation kontaminierter bakterienhaltiger Aerosole (z.B. über kontaminiertes Beatmungs- / Anästhesieequipment). Seltener erfolgt die Besiedlung durch hämatogene Ausbreitung oder aber exogene Penetration

einer Infektion (z.B. über den Pleuraspalt). Eine weitere Hypothese ist die Translokation vom Gastrointestinaltrakt (GIT): Keime treten über Lymphknoten und Lymphabfluß in die Lunge.

Die bedeutendste Rolle als Pathomechanismus der Pneumonieentstehung spielt wohl die Aspiration^{3, 5, 31,32,33,50} Hier muß eine erfolgte Makroaspiration, wie sie z.B. bei nicht schutzintubierten bewusstseinsgetrübten Patienten vorkommt, von den weitaus häufigeren Mikroaspirationen kleiner Sekretmengen des Oropharynx unterschieden werden. Bei Gesunden befinden sich im Sekret des Oropharynx noch empfindliche Keime wie z.B. Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus oder aber Haemophilus influenzae. Eine Studie von Ewig et al. konnte aber zeigen, dass es bei diesen Patienten mit Zunahme der Krankenhausverweildauer zu einem Wechsel der oropharyngealen Flora hin zu resistenten gram-negativen Keimen wie Pseudomonas aeruginosa kommt.^{51, 52} Mikroaspirationen pathogen besiedelter Oropharyngealflora können sowohl bei spontan atmenden als auch bei intubierten Patienten trotz geblockten Cuffs beobachtet werden und tragen führend zur Pneumonieentstehung bei.

Pathogenese der nosokomialen Pneumonie

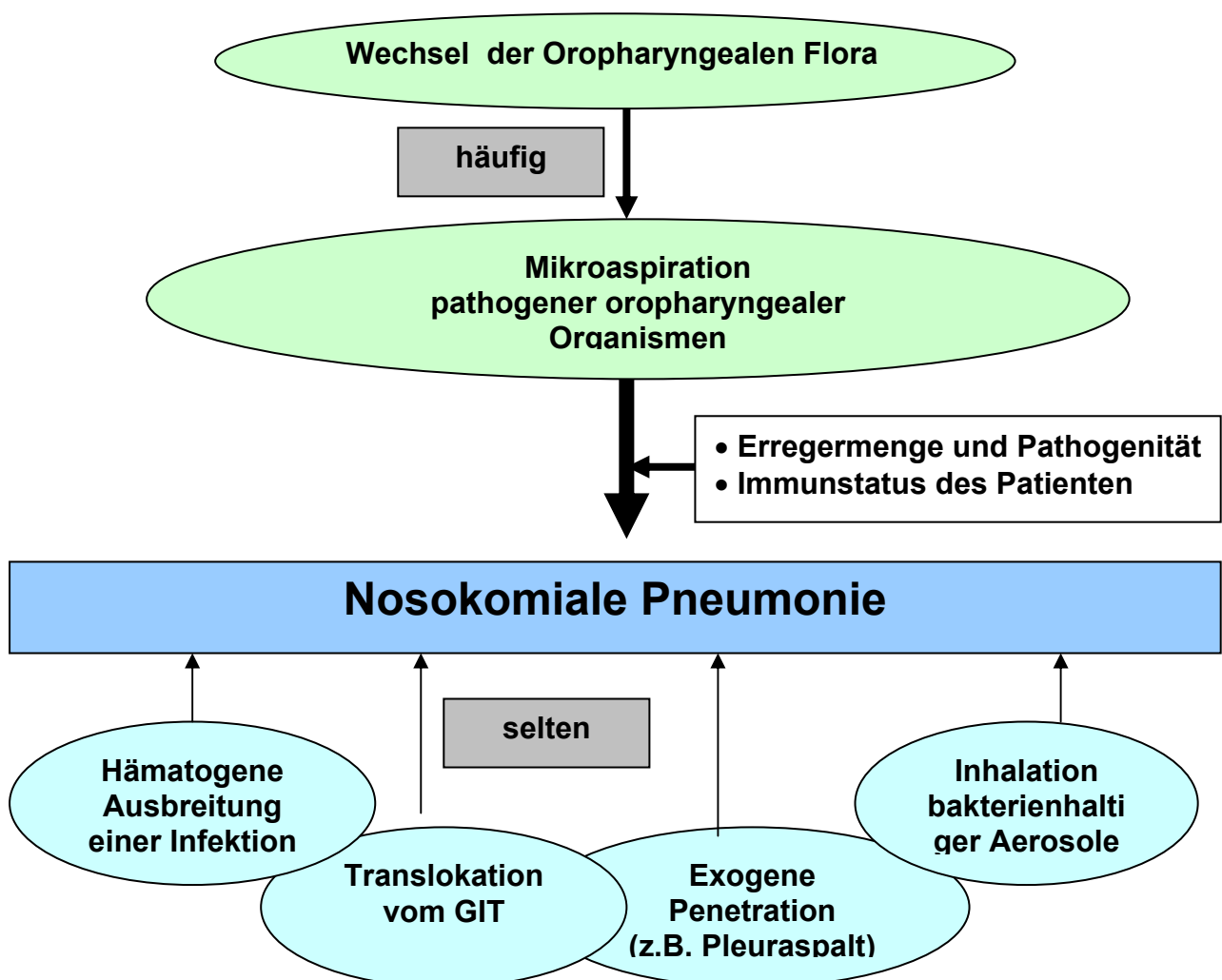


Abbildung 1: Pathogenese der nosokomialen Pneumonie

1.4.1 Aspiration oropharyngealer Organismen^{3,8,19,50, 53}

Mittels Radioisotop -Tracer ließ sich nachweisen, dass 45 % aller gesunden Erwachsenen mehrfach im Schlaf aspirieren.^{31,50,54} Oft handelt es sich dabei um „Mikroaspirationen“. Ist der Oropharynx jedoch mit pathogenen Keimen besiedelt, steigt das Risiko einer Pneumonie.⁵³ 80 % aller pathologischen Keime, die eine Pneumonie verursachen, ließen sich zuvor auch im Oropharynx nachweisen.⁵⁵ Laut einer Studie von George et al. entwickeln sogar 93,5 % aller Patienten mit trachealer Keimkolonisation eine VAP.¹⁹ Eine Studie von Huxley et al. zeigte darüber hinaus, dass bei gesunden nicht hospitalisierten Personen eine oropharyngeale Besiedlung mit gramnegativen Darmkeimen seltener (<10 %) und falls vorhanden von deutlich kürzerer Dauer ist.⁵⁰ Dagegen wiesen die hospitalisierten Personen dieser Studie ein deutlich erhöhtes Risiko einer oropharyngealen Besiedlung mit gram-negativen Darmkeimen auf. So unterlagen Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen einem erhöhten Risiko von bis zu 35 %, bei kritisch Kranken erhöhte sich das Risiko einer oropharyngealen Besiedlung sogar bis auf 75 %.^{54, 56}

Es sind bereits mehrere Risikofaktoren bekannt, die Einfluss haben auf die primäre oropharyngeale Keimbesiedlung (vor allem durch gram-negative Keime) und die darauffolgende Besiedlung des unteren Atemtraktes.^{31,50} Hierzu gehören:

Ein abnormer Schluckakt, eine Bewusstseinsbeschränkung (Koma), Beatmung, pulmonale Erkrankungen, eine liegende Magensonde, der Zustand nach GIT-Untersuchung bzw. Erkrankung, der Zustand nach Operation per se, eine Hypotension, eine Azidose bzw. Azotämie, eine Leukopenie bzw. Leukozytose, Alkoholismus, Diabetes mellitus (Hyperglykämie) sowie eine antibiotische Therapie.^{24, 26, 47}

Die oropharyngeale Kolonisation findet durch Adhäsion der Mikroorganismen an das Epithel statt.

Die Adhäsion wird wiederum durch mehrere Faktoren beeinflusst:

• Bakterienabhängige Faktoren

Die Anwesenheit von Pili, Zilien oder aber einer Kapsel bei den Bakterien sowie die Fähigkeit zur Produktion von Elastase oder Muzinase erhöhen die Adhäsionsfähigkeit der Keime.

• Wirtszellabhängige Faktoren^{5, 31, 39}

Das mit Zilien besetzte Epithel sowie der Mucus im respiratorischen Trakt des Wirts reduzieren über die mukoziliäre Clearance die Keimadhäsion. Die mukoziliäre Clearance ist ein komplexes Zusammenspiel zwischen Sputumbildung, mukoziliärem Reflex und effektivem Hustenstoß. Weitere Abwehrmechanismen sind auf humoraler Ebene die jeweiligen Antikörper sowie das Komplementsystem und auf zellulärer Ebene polymorphnukleäre Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten mittels Zytokinfreisetzung. Imunglobuline und das Komplementsystem inaktivieren und opsonieren Bakterien sowie deren Produkte und erleichtern somit die anschließende Phagozytose. Der pH-Wert des Sputums sowie die Anwesenheit von Muzin und Fibronectin im Sputum minimieren ebenfalls eine Keimadhäsion.

• Umgebungsbedingungen

Bei beatmeten Patienten erhöht sich das Risiko einer nosokomialen Pneumonie, da wie bereits erläutert, respiratorische Schutzmechanismen wie Husten und mukoziliäre Clearance weitestgehend ausgeschaltet sind.^{3, 31, 32, 44} Das erklärt auch das unterschiedliche Keimspektrum intubierter und nicht intubierter Patienten. Bei intubierten Patienten können z.B. Pseudomonaspneumonien auftreten, ohne dass Pseudomonaden oropharyngeal nachweisbar sind, da die Keime über den Tubus direkt im unteren Atemtrakt inokuliert wurden.³¹ Ebenso verstärken Faktoren wie Malnutrition, schwere Erkrankungen oder allein ein postoperativer Zustand die Adhäsion gram-negativer Keime.³ Eine untergeordnete Rolle spielen pathogene Keime, die durch kontaminiertes Personal bzw. Anästhesieequipment auf direktem Wege in den unteren respiratorischen Trakt gelangen. Die exakten Interaktionen sind hier jedoch noch nicht vollends geklärt.

1.4.2 Inhalation kontaminierter bakterienhaltiger Aerosole^{3, 31}

Der Aerosolweg per Inhalationem ist ein geeigneter Weg für Keime wie z.B. Legionella species, einige Viren, Mycobacterium tuberculosis und Pilze. Eine bakterielle Kontamination des Luftbefeuchters bei maschineller Beatmung spielt allerdings durch den ständigen Gebrauch von Einmalmaterialien heutzutage praktisch keine Rolle mehr in der Pathogenese der Pneumonie.

1.4.3 Hämatogene Keimstreuung^{3, 31}

Diese Keimverschleppung von einem anderen Infektionsherd tritt häufiger bei postoperativen Patienten und Patienten mit chronischen intravenösen Kathetern oder Urinkathetern auf und zählt zu den selteneren Wegen der Pneumonieentstehung.

1.4.4 Translokation vom GIT^{3, 31}

Neben dem Oropharynx wird auch der Magen als Keimreservoir vermutet. Bei gesunden Personen überleben zwar nur wenige Keime im sauren Milieu mit einem pH-Wert < 2,0, aber bei erhöhtem pH-Wert von > 4,0 können sich Bakterien zu erhöhten Keimzahlen multiplizieren.

Dies ist besonders bei folgenden Patienten der Fall: Patienten mit erhöhtem Alter, Achlorhydrie, Ileus oder oberer gastrointestinaler Erkrankung, enteraler Ernährung, Therapie mit Antazida oder Histaminantagonisten oder aber bei beatmeten Patienten mit Undichtigkeit am Cuff des Beatmungstubus.

Unabhängig von der jeweiligen Pathogenese der Pneumonie kommt es durch mangelnde mechanische, humorale und zelluläre Abwehr des betroffenen Organismus zunächst nur zur Kolonisation, dann zur Tracheobronchitis und schließlich zur Pneumonie.

1.5 Komplikationen der nosokomialen Pneumonie

Die Komplikationen der nosokomialen Pneumonie bestehen allgemein in der erhöhten Morbidität und Letalität, der längeren Krankenhausverweildauer sowie den damit verbundenen höheren Kosten.^{3, 26, 27}

1.5.1 Morbidität und Letalität

Die Letalität der nosokomialen Pneumonie ist nach wie vor hoch einzustufen. Sie liegt abhängig von der Grunderkrankung des betroffenen Patienten und der Pathogenität des auslösenden Erregers bei 20 bis 70 %.^{5,7,17,18,24, 26,38, 58,59,60, 61}

Die Dauer der Beatmung nach der Diagnose einer VAP ist dabei ein Indikator für ein Organversagen der Lunge und geht mit erhöhter Letalität einher.⁵⁷

Über die direkt zuschreibbare Letalität der VAP wird rege diskutiert: Bregeon et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VAP und einer erhöhten Letalität feststellen.^{8, 62,63} Papazian et al. verdeutlichten in ihrer Studie, dass die

Letalität der Patienten mit VAP von den Vorerkrankungen der betroffenen Patienten abhängt und deutlich variiert zwischen konservativen und operativen

Intensivstationen.^{5, 64} Eine Aussage über eine „attributive“ Letalität sei seiner Meinung

nach daher kaum zulässig. In einer Studie von Lin et al. zeigte sich, dass die Letalität der Pneumonie in direktem Zusammenhang mit der Erfahrung des behandelnden

Arztes mit Pneumoniepatienten steht, und dies unabhängig von der Größe des Krankenhauses oder der Fachrichtung des behandelnden Arztes.⁶⁵ Dem gegenüber

existieren aber Studien von Fagon et al., Rello et al. und Bergmans et al., die übereinstimmend die direkt pneumoniebedingte Letalität der VAP mit ca. 30 %

bezeichnen.^{59, 66, 67, 68} Die pneumonieassoziierte Letalität bei Intensivpatienten ist aber

derzeit noch schätzungsweise 2,3 bis 4,3-fach höher als bei Intensivpatienten ohne nosokomiale Pneumonie.^{18, 24,69} Dabei hängt die Prognose der VAP wesentlich von der

adäquaten initial kalkulierten Antibiotikatherapie ab.^{11,58,70} Kollef et al. konnten zeigen, dass eine inadäquate oder zu spät einsetzende initiale Therapie mit einer erhöhten

Letalität einhergeht und sich vermutlich auch durch eine spätere Korrektur nicht mehr

beeinflussen lässt.⁴⁸ Eine im Jahr 2000 publizierte Studie dieser Arbeitsgruppe lässt

vermuten, dass in einem Drittel aller Fälle mit Verdacht auf Pneumonie die Erstwahl der

jeweiligen Antibiose falsch war, da das Antibiotikum das Keimspektrum nicht erfasste

bzw. der nachgewiesene Keim sich als resistent gegen dieses Antibiotikum erwies.⁷¹

Kumar et al. verdeutlichte, dass die Letalität der Pneumonie im Stadium der Sepsis

entscheidend von der schnellen und adäquaten initialen antimikrobiellen Therapie

abhängt.⁷² In den ersten sechs Stunden nach Beginn der Sepsiskaskade steigt die

Letalität mit jeder Stunde ohne antimikrobielle Therapie um 7,6 %. Das Ziel ist daher

ein adäquate, standardisierte Diagnostik und Therapie der Pneumonie im Sinne der

„Tarragona Strategie“ („hit hard and early“)^{51, 73, 74}: Diese Strategie, benannt nach einer

spanischen Küstenstadt, in der im Mai 2000 eine Expertenkonferenz zum Thema VAP

tagte, bezieht individuelle Risikofaktoren des Patienten („look at your patient“) in die

Therapieentscheidung mit ein und orientiert sich dabei an der jeweiligen intensivstationsspezifischen Erreger- und Resistenzsituation („listen to your hospital“). Die initiale Antibiotikatherapie sollte ein breites Keimspektrum (Kombination von Acylaminopenicillin+Betalaktamaseinhibitor oder Cephalosporin der Gruppe 3b oder Carbapenem, jeweils in Kombination mit einem Fluorchinolon) erfassen und direkt ohne Verzögerung bei Beginn der ersten klinischen Infektionszeichen verabreicht werden („hit hard“). Die hierbei verwendeten Substanzen sollten ein geeignetes pharmakokinetisches bzw. -dynamisches Profil aufweisen, damit am Ort der Infektion tatsächlich ausreichende Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden („get to the point“). Nach Eingang des mikrobiologischen Befundes kann die initiale Doppeltherapie ggf. beendet und gezielt mit einer als wirksam getesteten Substanz mit weniger breitem Spektrum (zu geringeren Kosten) im Sinne der Deeskalation oder aber sogar mit enteral applizierbaren Antibiotika (Sequenztherapie) weiterbehandelt werden. Genau dieses Konzept wurde bereits 1913 von Paul Ehrlich mit den Worten „frapper forte et frapper vite“ proklamiert und hat auch heute nicht an Bedeutung verloren. (The Lancet, 1913)

1.5.2 Aufenthaltsdauer und Kosten

Die nosokomiale Pneumonie stellt einen bedeutenden Kostenfaktor im Krankenhausbudget dar, der allgemeine Krankenhausaufenthalt, speziell aber auch der intensivstationäre Aufenthalt ist verlängert. Auch ist die Anzahl der Beatmungstage nach der Diagnose einer VAP erhöht.⁵⁷ Laut einer Studie des CDC verlängert sich bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie der Krankenhausaufenthalt um 4 bis 9 Tage.⁵ Andere Studien konnten sogar eine Verlängerung der Aufenthaltsdauer um durchschnittlich 11,5 Tage belegen.^{4, 62}

Dabei verlängert sich der intensivstationäre Aufenthalt bei Infektionen durch die bereits genannten Risikoerreger im Mittel auf 9,1 Tage im Vergleich zu 2,9 Tagen bei Infektionen durch leicht zu behandelnde Keime. Einhergehend damit braucht ein Patient mit nosokomialer Pneumonie eine deutlich intensivere personelle Betreuung, aufwendigere Diagnostik und Interventionen. Die durch eine VAP entstandenen erhöhten Kosten hängen von vielen Faktoren ab. So zeigen sich Unterschiede in den Studien einzelner Länder und einzelner Krankenhäuser aufgrund der unterschiedlichen Möglichkeiten der Diagnostik und der Therapie, der unterschiedlichen Antibiotikakosten oder aber den unterschiedlichen Vorerkrankungen und Pneumoniekeimen der Patienten.

Eine amerikanische Studie von Cocanour et al. aus dem Jahr 2002 verglich die anfallenden Krankenhauskosten von 70 VAP-positiven Patienten und 70 VAP-negativen Patienten.⁷⁶ Die Ergebnisse waren beeindruckend: Es zeigte sich, dass VAP-positive Patienten pro Aufenthalt ca. 82 195 US\$ kosteten, wohingegen VAP-negative Patienten lediglich 25 037 US\$ benötigten. Hauptkostenfaktor war auch hier der verlängerte intensivstationäre Aufenthalt mit 1 861 US\$ pro Tag. Shorr et al. rechneten die Gesamtkosten eines Pneumoniepatienten hoch und zeigten, dass jeder Pneumoniefall Mehrkosten von 10 000 bis 12 000 US\$ pro Fall verursacht.^{69, 77} Dies

bestätigte auch eine deutsche Studie, die 7 269 € an Mehrkosten pro Patient mit VAP berechnete.¹³

In Deutschland kostet die Versorgung eines Patienten mit nosokomialer Pneumonie im Vergleich zu Patienten ohne Pneumonie ca. 224 € pro Tag mehr.¹³ Hauptkostenfaktor ist hier sicherlich die intensivere personelle Betreuung, wohingegen Mehrkosten für mikrobiologische Tests oder aber Antibiotika den geringsten, wenn auch nicht unbedeutenden Kostenanteil bilden. So betragen die Antibiotikakosten bei Patienten mit VAP 22,- € versus 11,- € pro Tag bei Patienten ohne VAP, was mit ca. 5 % der Gesamtkosten nur einen kleinen Anteil der Kostenzunahme bei VAP ausmacht. Dennoch sind 50 % der täglichen Antibiotikakosten einer Intensivstation der Therapie der VAP zuzuschreiben.⁷⁸ Auch die Kosten der mikrobiologische Diagnostik ergaben bei Patienten mit VAP lediglich 17,- € Mehrkosten pro Patient und Tag.¹³ Ruiz et al. berechneten für die mikrobiologische Kultur 22 US\$, für Resistogramme weitere 10 US\$, für die fiberoptische Bronchoskopie 217 US\$, PSB und BAL jeweils 65 US\$.²⁶ Es zeigte sich hier für invasive Verfahren ein Kostenpunkt von 367,9 ± 26 US\$ versus 28,9 ± 6,9 US\$ für nicht-invasive Verfahren. Unter Berücksichtigung der hohen Inzidenz der nosokomialen Pneumonie summieren sich alle genannten Mehrkosten und stellen einen gravierenden Kostenfaktor im Krankenhauswesen dar, insbesondere im Zeitalter der „Diagnosis Related Groups“ (Diagnosebezogenen Fallgruppen / DRGs). Bei dem im Jahre 2003 in Deutschland eingeführten DRG-System werden Patienten anhand ihrer Diagnosen und der durchgeführten Behandlungen in Fallgruppen klassifiziert, die nach dem für die Behandlung erforderlichen ökonomischen Aufwand unterteilt und bewertet sind. Hieran orientiert sich seither im Sinne eines Fallpauschalensystems die Vergütung der einzelnen Krankenhaufälle

Die bereits aufgeführten Begleiterscheinungen und Folgeprobleme der nosokomialen Pneumonie wie die erhöhte Morbidität und Letalität, die verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer und die damit verbundenen Risiken und Kosten zeigen deutlich, welcher Stellenwert sowohl der Prävention der Pneumonie als auch der frühzeitigen zuverlässigen Diagnostik dieser Infektion zukommt. Bezüglich der Prävention der nosokomialen Pneumonie gibt es bereits zahlreiche Studien und Empfehlungen.^{3,4,32,35,79} Da wir uns jedoch in unserer Studie allein mit der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie beschäftigten, soll hier nicht weiter auf die Möglichkeiten der Prävention eingegangen werden.

1.6 Diagnostik der nosokomialen Pneumonie

Die Diagnostik nosokomialer Pneumonien hat zwei Ziele:

- 1) die frühzeitige zuverlässige Identifikation einer Pneumonie**
- 2) die Anpassung der initialen empirischen antimikrobiellen Therapie nach Kenntnis des Erregers und dessen Resistenzprofil**

Für die routinemäßige zuverlässige Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie gibt es trotz zahlreicher Studien in den letzten Jahren keinen Konsens.^{41 58, 80,81,82} Für

die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie stehen derzeit verschiedene Ansätze der Diagnostik zur Verfügung.⁷³

1.6.1 Klinische Diagnostik

Klinisch beruht die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie bisher auf dem Nachweis mehrerer klinischer Parameter. Diese wurden erstmals bereits 1972 durch Johanson et al.^{54, 56} zusammengefasst. Zu diesen Parametern zählen das Auftreten von Hyper- oder Hypothermie ($\geq 38,3$ °C oder ≤ 36 °C) des Patienten, das Auftreten von Leukozytose oder Leukozytopenie (≥ 12000 / ml oder ≤ 4000 / ml), die Gewinnung von purulentem Sputum, eine verschlechterte Oxygenierung des Patienten sowie der Nachweis eines neuen oder aber progredienten Infiltrates. All diese klinischen Befunde erhärten die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie bei positivem Ergebnis. Scoring-Systeme erfassen und gewichten die oben genannten klinischen Parameter und sollen so die Diagnostik der Pneumonie standardisieren. Zu nennen sind hier die Kriterien des Center for Disease Control (CDC) und der Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

CDC-Kriterien³

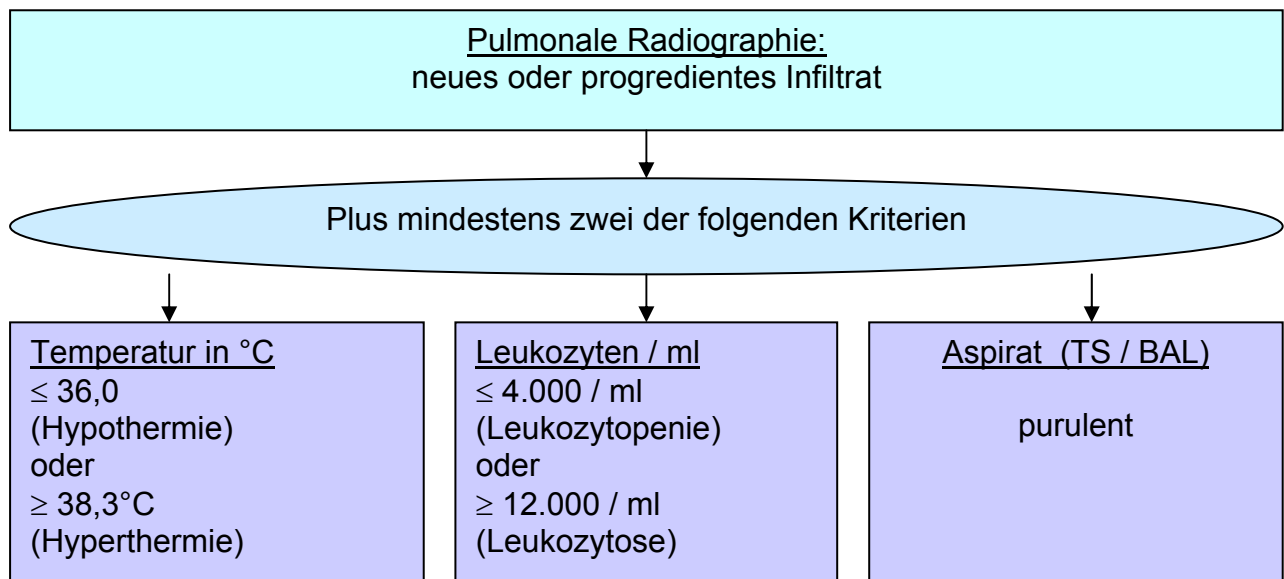


Abbildung 2: CDC-Kriterien

Das CDC hat für die klinische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie die oben genannten Parameter gewichtet und zu „CDC-Kriterien“ zusammengestellt³. Ein Patient hat laut CDC-Kriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Pneumonie, wenn er sowohl in der pulmonalen Radiographie ein neues oder progredientes Infiltrat zeigt als auch zusätzlich mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt: purulentes Sputum, Hyper- / Hypothermie (≥ 38.3 °C oder ≤ 36.0 °C), Leukozytose / -penie ($\geq 12\ 000$ / ml oder ≤ 4000 / ml). Eine Studie von Fabregas et al. konnte für die CDC-Kriterien eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 75 % nachweisen.

CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) ⁸³:

Um die Diagnostik zu standardisieren hat Pugin ähnlich den CDC-Kriterien mehrere der oben genannten klinischen Parameter zu einem Score, dem sogenannten CPIS, zusammengefasst ⁸³:

| CPIS | | |
|---|----------------------------------|----------|
| Temperatur in °C: | ≥ 36,1 C oder ≤ 38,4 C | 0 Punkte |
| | ≥ 38,5 C oder ≤ 38,9 C | 1 Punkt |
| | ≥ 39,0 C oder ≤ 36,0 C | 2 Punkte |
| Leukozyten pro mm³: | > 4.000 und < 12.000 | 0 Punkte |
| | ≤ 4.000 oder ≥ 12.000 | 1 Punkt |
| Trachealsekret: | Fehlend | 0 Punkte |
| | Nichtpurulent | 1 Punkt |
| | Purulent | 2 Punkte |
| PaO₂ / FiO₂ (mm Hg): | > 240 oder ARDS, PCWP ≤18 mmHg | 0 Punkte |
| | < 240, kein ARDS | 2 Punkte |
| Pulmonale Radiographie: | keine Infiltrate | 0 Punkte |
| | Diffuse, fleckförmige Infiltrate | 1 Punkt |
| | Lokalisierte Infiltrate | 2 Punkte |
| Progression der Infiltrate: | Keine | 0 Punkte |
| | Progression (kein CHF, ARDS) | 1 Punkt |
| | CHF: Congestive heart failure | 2 Punkte |
| <u>Kultur trachealer Aspirate:</u> | | |
| Pathogenet. Bakterien | Keine / kaum / selten | 0 Punkte |
| Pathogenet. Bakterien | mäßig/reichlich | 1 Punkt |
| Zusätzlicher Nachweis von Bakterien Im Gram-Präparat | | 2 Punkte |

Tabelle 1: CPIS

Im Gegensatz zu den CDC-Kriterien bezog er allerdings bereits kulturelle Befunde von durchgeführten SQEAs (semiquantitative endotracheale Aspirate) mit in den Score ein. Nach Pugin lässt sich klinisch der Verdacht einer Pneumonie erhärten, wenn ein Punktwert von mehr als 6 Punkten (minimal erreichbare Punktzahl ist 0, maximal erreichbare Punktzahl ist 13) bei der Ersterhebung oder aber auch erst nach 72 Stunden erreicht wurde. Unspezifischere Parameter wie z.B. eine gleichzeitige CRP-Erhöhung können ebenfalls mit in die Diagnostik einbezogen werden. Eine Studie von Fabregas konnte zeigen, dass, im direkten Vergleich mit postmortalen Lungenbiopsien, die klinische Diagnose der VAP mittels CPIS zwar eine Sensitivität

von 77 % aber nur eine Spezifität von 42 % aufweist.^{5, 84} Papazian et al. konnten für den CPIS eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von sogar 85 % zeigen.⁸⁵

Die rein klinisch orientierte Diagnostik der VAP unabhängig davon, ob sie nach Pugin-Score oder CDC-Kriterien erhoben wird, bleibt aufgrund mangelnder Sensitivität und vor allem mangelnder Spezifität der einzelnen Parameter problematisch^{3, 66, 86, 87}: Fieber bzw. das Auftreten einer Hypothermie sowie erhöhte oder aber auch erniedrigte Leukozytenzahlen finden sich bei jeder Infektion, bieten also keinen spezifischen Hinweis auf einen intrapulmonalen Infektfokus. Eine Leukozytose hat, verglichen mit den Ergebnissen der postmortalen Histologie und Mikrobiologie, in der Pneumoniendiagnostik lediglich eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 58 % wie Fabregas et al. zeigen konnten.⁸⁴ Neu auftretendes Fieber konnte in der gleichen Studie mit einer Sensitivität von 46 % und einer Spezifität von 42 % ebenfalls nicht als zuverlässiges Pneumoniendiagnostikum dienen, nicht zuletzt, weil Fieber z.B. auch im Rahmen von Arzneimittelinteraktionen oder als Folge vorausgegangener Bluttransfusionen auftreten kann.⁸⁸ Daher hat sowohl die Temperaturmessung als auch die Leukozytenzählung in der Pneumonie-Diagnostik einen niedrigen und lediglich begleitenden Stellenwert. Auch die Sputumanalyse ist nicht eindeutig, da purulentes Sputum bei fast allen beatmeten Patienten auftritt und lediglich eine Granulozyteneinwanderung in den Bronchialbaum zeigt, somit also auch wenig sensitiv und wenig spezifisch ist. Auch radiographische Befunde sind nicht standardisiert und hängen oft von der Erfahrung des Befundenden ab. Winer-Muram et al. haben zwar 1992 Leitlinien entwickelt, die die Auswertung und Interpretation der Radiographie standardisieren sollten, problematisch bleibt aber, dass pneumonieverdächtige radiographische Befunde differentialdiagnostisch schwer von anderen kardiopulmonalen Erkrankungen abzugrenzen sind.⁸⁹ Bei traumatischen Patienten mit großen Wundarealen, ARDS, Atelektasen, angeborenen Herzfehlern etc. finden sich so z.B. dieselben Parameter wie bei einer Pneumonie. Ein ARDS, eine vorangegangene Aspiration, pulmonale Tumoren oder aber Lungenkontusionen können gleichermaßen die radiologische Diagnostik bezüglich Infiltratausschluss im Röntgenthorax erschweren.^{28, 88, 90} Da die Befunde zudem fast immer bei liegenden Patienten erhoben werden, können sich z.B. links retrocardial lokalisierte Befunde der Diagnostik komplett entziehen. Wunderink et al. schrieben daher der Radiographie allein und auch in Kombination mit anderen klinischen Parametern eine Sensitivität und Spezifität unter 68 % zu.⁹¹ Die Computertomographie ist zwar ein deutlich besseres Diagnostikum bezüglich ihrer Sensitivität, aber sie ist aufwändiger, kostspieliger und bedeutet bei Verlaufsbeobachtungen eine hohe Strahlenbelastung für den Patienten. Die CT stellt durch die Notwendigkeit eines Transports zum CT selbst einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie dar. Sie ist daher zum routinemäßigen Einsatz wenig geeignet und stellt lediglich in speziellen Einzelfällen eine zusätzliche Option dar.

Serummarker (CRP, PCT und sTREM-1)

Das Interesse an einer schnellen Pneumoniediagnostik führte auch zur Analyse der Enzyme der Inflammationskaskade, den Biomarkern der Pneumonie. Biomarker wie CRP (C-reaktives Protein), PCT (Procalcitonin) oder sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells) können in der Diagnostik der Pneumonie hilfreich sein.

sTREM-1 ist ein Immunglobulin, ein aktivierter Rezeptor, welcher von ebenfalls aktivierten Phagozyten produziert wird und in verschiedenen Geweben und Sekreten wie z.B. in der BAL nachgewiesen werden kann. Gibot et al. untersuchten 2004 den diagnostischen Wert von sTREM-1 bei der nosokomialen Pneumonie.⁹² Laut dieser Studie bestätigt der Nachweis erhöhter sTREM-1-Spiegel in der BAL mit hoher Genauigkeit die Diagnose einer Pneumonie⁹²⁻⁹⁴

Das CRP ist ein Akut-Phase-Protein, welches in der Leber gebildet wird und im Sinne einer unspezifischen Entzündungsreaktion als Opsonin das Komplementsystem aktivieren kann. CRP bindet an Phosphocholin und erkennt so Bakterien und Phospholipid-Bestandteile zerstörter körpereigener Zellen. Das gebundene CRP aktiviert das "Komplement", bindet an Fresszellen und setzt so humorale und zelluläre Effektormechanismen des spezifischen Immunsystems in Gang. Dieser unspezifische Abwehrmechanismus ist erheblich schneller als die Reaktion des spezifischen Immunsystems. Procalcitonin wird als Vorstufe des Calcitonins in den C-Zellen der Schilddrüse produziert. Der Blutspiegel ist bei Gesunden sehr niedrig (<0,1 ng / ml). Im Rahmen einer Entzündung können aber Werte >100 ng / ml erreicht werden. Simon et al. und auch Soto et al. verglichen in ihren Studien den Wert von CRP und PCT in der Pneumoniediagnostik.^{95, 96} PCT zeigte sich in der Pneumoniediagnostik im Vergleich zum CRP sowohl sensitiver (88 % versus 75 %) als auch spezifischer (81 % versus 67 %). Gibot et al. dagegen betonten, dass PCT nicht geeignet ist zur Diagnostik der VAP.⁹⁷ Christ-Crain et al. konnten zeigen, dass sich mit Hilfe von PCT zwar eine VAP nicht diagnostizieren lässt, sich der Erfolg der antimikrobiellen Therapie aber überwachen lässt.⁹⁸ Bezüglich des CRP-Wertes konnte in einer Studie von van der Meer et al. ein hoher CRP-Wert mit großer Akkuratheit ein Infiltrat in der thorakalen Radiographie vorhersagen (AUC = 0,8).^{99, 100} Jedoch ließen sich hierbei virale kaum von bakteriellen Infektionen diskriminieren.^{99, 101} Biomarker wie CRP, Procalcitonin oder aber sTREM bilden derzeit aufgrund der geringen Spezifität lediglich eine diagnostische Ergänzung. Es liegen derzeit auch keine Angaben über die diagnostischen Grenzwerte dieser Marker vor.^{97, 102} Lediglich prognostische Informationen lassen sich möglicherweise herleiten, denn Seligmann et al. und auch Povoia et al. konnten in Studien erhöhte Werte der Biomarker bei den Patienten nachweisen, die eine schlechterer Prognose aufwiesen.^{101, 103}

1.6.2 Mikrobiologische Diagnostik

Da die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie klinisch schwer zu stellen ist, kam der Nutzung mikrobiologischer Analysen zur Diagnosestellung in der Vergangenheit eine immer größere Bedeutung zu.

1.6.2.1 Spektrum der mikrobiologischen Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnosestellung der nosokomialen Pneumonie erfolgt bevorzugt per Aspiratdiagnostik. Diese kann bei beatmeten Patienten nicht-invasiv in Form eines TS (Trachealsekret) oder invasiv bronchoskopisch in Form einer BAL (bronchoalveoläre Lavage) oder PSB (Protected specimen brush) gewonnen werden.

1.6.2.2 Nicht-invasive Diagnostik

Trachealsekret (TS)

Trachealsekrete werden per Absaugkatheter in zwei Schritten direkt über geschlossene Absaugsysteme in ein steriles Absaugröhrchen gewonnen. Zuerst erfolgt eine initiale Absaugung des Sekrets im Tubus. Durch tiefes Einführen eines sterilen Absaugkatheters mit angeschlossenen sterilen Auffangröhrchen wird das eigentliche Aspirat gewonnen. Der Einfluss einer antibiotischen Therapie auf die Genauigkeit der Ergebnisse ist nicht abschließend geklärt, jedoch sollte die antimikrobielle Therapie nicht vor der Aspiratgewinnung umgestellt werden.^{74, 104, 105} Die TS können quantitativ als Quantitative endotracheale Aspirate [QEA] und qualitativ als Qualitative bzw. Semiquantitative endotracheale Aspirate [SQEA] ausgewertet werden. Hierbei ergeben sich je nach Studie für die SQEAs eine Sensitivität von 81 bis 93 % und eine Spezifität von 23 % bis 81 % und für die QEAs eine Sensitivität von 26 % bzw. 38-100 % und eine Spezifität von 14 bis 100 % bzw. 48 %.^{7, 82, 7, 106} TS werden derzeit in zahlreichen Kliniken neben der klinischen und radiologischen Diagnostik der VAP routinemäßig eingesetzt. Laut den Empfehlungen der Fachgesellschaft für Mikrobiologie sollten diese Aspirate bevorzugt quantitativ ausgewertet werden.¹⁰⁷

1.6.2.3 Invasive Diagnostik

Bei der invasiven mikrobiologischen Diagnostik werden die Aspirate dagegen bronchoskopisch gewonnen.

Bronchoskopie

Die erstmals 1979 eingeführte fiberoptische Bronchoskopie eröffnete über die mikrobiologische Diagnostik hinaus durch die Inspektion des Tracheobronchialbaums zusätzliche Informationen. Auch erhoffte man sich über dieses invasive Verfahren, durch Umgehung des oberen Atemwegs eine Kontamination der gewonnenen Aspirate mit oropharyngealer Flora zu verhindern und so eine tatsächliche Infektion von einer reinen Keimkolonisation abgrenzen zu können.^{82, 88, 108} Die Probengewinnung sollte auch hier möglichst vor einer Antibiotikatherapie erfolgen. Eine 72 stündige antibiotische Pause ist zwar nicht nötig, da Keime, die schon antibiotisch vorbehandelt sind, sowieso nicht mehr nachweisbar sind und bisher antibiotisch nicht erfasste bzw. resistent gewordene Keime vor einer Antibioseumstellung noch erfassbar sind. Ein Wechsel der antimikrobiellen Therapie 72 Stunden vor Probengewinnung aber sollte nicht durchgeführt werden, um die mikrobiologischen Ergebnisse nicht zu verfälschen. Wie jedes invasive Verfahren ist die Bronchoskopie deutlich kostenträchtiger, nicht jederzeit durchführbar und mit einigen Risiken verbunden.

Die seltenen aber nicht unproblematischen Komplikationen sind im wesentlichen^{58, 80, 82, 109.}

- das Auslösen eines Laryngo- oder Bronchospasmus durch die Bronchoskopie bei empfindlichen Patienten (Asthma bronchiale, hyperreagibles Bronchialsystem)
- kardiale Arrhythmien
- Infektionen
- Blutungen
- Abfall des Sauerstoffpartialdrucks (bis zu 24 Stunden nach Bronchoskopie)^{41, 110, 111}
- Pneumothorax

Bei der Bronchoskopie gibt es mehrere Möglichkeiten der Aspiratgewinnung:

1) PSB (Protected specimen brush)

Bei der PSB handelt es sich um ein 1987 von Wimberley entwickeltes Verfahren bei ursprünglich nicht beatmeten Patienten.^{38, 108} Die PSB ist ein Doppellumenkatheter, der an seinem distalen Ende mit einem Paraffinpfropf verschlossen ist und der bis vor das zu untersuchende Bronchialostium plaziert wird. Dabei wird der innere Katheter bis in das Ostium vorgeschoben und eine sterile metallische Bürste ausgefahren. Das distale Ende wird anschließend mit einer sterilisierten Schere abgeschnitten und in ein steriles Röhrchen mit steriler physiologischen Kochsalzlösung eingebracht.² So wird ca. eine Aspiratmenge von 0,001 ml aus den unteren Atemwegen gewonnen und dann in ca. 1 ml Transportmedium 1000-fach verdünnt. Nach Anlegen einer Kultur erfolgt die quantitative Auswertung. Der diagnostische Grenzwert für die nosokomiale Pneumonie mittels PSB liegt bei $\geq 10^3$ CFU pro ml. Vermutlich sind fehlende oder lediglich eine geringe Anzahl von squamösen Epithelzellen in der PSB ein Hinweis auf eine gute Aspiratqualität, weitere Studien bleiben hier aber noch abzuwarten.⁸²

Die PSB ist sowohl geschützt als auch ungeschützt und auch nicht-invasiv (nichtbronchoskopisch) blind als sogenannte blinde PSB durchführbar.^{87, 112}

Der diagnostische Wert des blinden Verfahrens ist ebenfalls nicht abschließend geklärt.⁸⁸

Problematisch bleibt die antibiotische Vorbehandlung der Patienten vor der Aspiratgewinnung, da diese zu Lasten der Sensitivität der PSB geht.⁸²

Auch erfasst die PSB lediglich ein einzelnes bronchiales Segment, was zu Lasten der Reproduzierbarkeit der Befunde der PSB geht und sich als problematisch erweisen kann, da es sich bei der VAP oft um ein multifokales Geschehen handelt.^{113, 114, 115}

Zahlreiche Studien haben den Nutzen der PSB analysiert.^{5,41,85, 105,82,116,113, 114}

Die Sensitivität der PSB liegt demnach je nach Studie bei 33 bis 100 % und die Spezifität bei 50 bis 100 %.^{42, 80, 82} Für die blinde PSB liegt die Sensitivität bei 58 bis 86 % und die Spezifität bei 71 bis 100 %.^{5,42, 82}

2) BAL (bronchoaleoläre Lavage):

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird als Routineverfahren während einer Fiberbronchoskopie durchgeführt, um im Alveolarraum befindliche Zellen, Krankheitserreger, inhalierte Partikel und flüssige Bestandteile zu gewinnen.

Wesentlich an der Entwicklung der BAL beteiligt war Green, der 1928 die Möglichkeiten einer Flüssigkeitsinstillation über einen Tubus untersuchte. Die Fortschritte der bronchoskopischen Technik waren Voraussetzung für die zunehmende Verbreitung der BAL. Die BAL kann wie die PSB als ungeschützte oder geschützte Technik mit einem „balloon-tipped“-Katheter und auch blind durchgeführt werden.⁸⁷ Bei der Durchführung einer BAL wird in Wedge-Position des Bronchoskops ein Lungensubsegment mit physiologischen Kochsalzlösung gespült. So lassen sich neben Keimen auch Zellen der Bronchiolen und Alveolen (pro BAL werden ca. eine Millionen Alveolen erfasst) gewinnen, die dann differentialzytologisch (May-Giemsa- und Gramfärbung) eingefärbt und nach Zelltypen getrennt lichtmikroskopisch quantifiziert werden können. Die Anwesenheit von mehr als 1 % squamöser Epithelzellen im BAL lässt auf eine oropharyngeale Kontamination schließen und die Anwesenheit von Makrophagen mit intracellulären Organismen (ICO) dient als weiteres diagnostisches Kriterium.^{88, 117} Mehr als 5 % ICO pro BAL deuten mit einer Sensitivität von 37-100 % auf eine Pneumonie hin.^{42, 118, 119} Die Zellverteilung in der BAL - Flüssigkeit eines Patienten ohne VAP entspricht ca. 96 ± 3 % Alveolarmakrophagen, 3 ± 2 % Lymphozyten, 1 ± 1 % neutrophile Granulozyten, <13 % eosinophile Granulozyten. Pathologische zelluläre Befunde sind jedoch meist unspezifisch und daher diagnostisch lediglich unterstützend. So kann eine Granulozytenvermehrung Folge einer idiopathischen Lungenfibrose oder aber einer Kontamination mit Zellen der großen Bronchien bei einer Bronchitis sein. Eine Lymphozytose dagegen tritt häufig bei granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose, Tuberkulose sowie bei der exogen-allergischen Alveolitis auf. Ein Normalbefund der BAL schließt aber die meisten pulmonalen Erkrankungen aus. Der diagnostische Keimzahl-Grenzwert für eine nosokomiale Pneumonie liegt bei der BAL bei $\geq 10^4$ CFU / ml bis $\geq 10^5$ CFU / ml.¹²⁰ Bei diesen Grenzwerten liegt die Sensitivität der BAL bei 42 bis 93 % und die Spezifität bei 45 bis 100 %.^{5, 82, 119, 121, 122} Eine Antibiotikatherapie beeinflusst wie bei den anderen genannten Verfahren ebenfalls die Ergebnisse.¹⁰ Eine antibiotische Pause von 72 Stunden ist daher vor BAL empfehlenswert, vor allem bei Verdacht auf eine Infektion mit Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter*.^{58,64} Timsit et al beurteilte in seiner Studie die direkte Analyse der BAL mit einer Sensitivität von 94% als hoch sensitiv und ebenso spezifisch (92 %).¹²³ Bei der Diagnose bakterieller Pneumonien wird die Sensitivität der BAL mit 60 bis 90 %, bei atypischen Pneumonien, Pilz- und Virusinfektionen mit bis zu 70 bis 80 % angegeben. Obwohl die BAL ein relativ komplikationsarmes invasives Verfahren darstellt, lässt sich in ca. 1 % der Fälle drei bis vier Stunden nach der Durchführung der BAL ein uncharakteristisches Fieber beobachten. Die vorübergehende Temperaturerhöhung mag mit der Menge der verbleibenden Spülflüssigkeit in den Bronchien oder der Freisetzung von endogenen Pyrogenen zusammenhängen, ist aber noch nicht abschließend geklärt. Schwerwiegender sind die bereits genannten möglichen Komplikationen bei bronchoskopischen Verfahren im Allgemeinen. Neben der mikrobiologischen Aspiratdiagnostik gibt es weitere mikrobiologische Möglichkeiten der Pneumoniediagnostik:

Die Blutkultur

Bei der Blutkultur wird zur Beimpfung eines speziellen Kulturmediums ein definiertes Blutvolumen durch eine aseptische Gefäßpunktion gewonnen. Dabei sollten mindestens 20 bis 30 ml Blut kultiviert werden.

Die Sensitivität der Blutkultur ist mit 5 bis 10 % gering, aber sie weist dafür eine hohe Spezifität in der Diagnostik der Sepsis auf.^{31, 82} Es sollten immer zwei Blutkulturen abgenommen werden: Eine im Fieberanstieg und eine weitere im kurzen Abstand (30 Minuten).

Die Blutkultur dient bei der Pneumoniediagnostik hauptsächlich dem Ausschluss eines septischen Geschehens, denn die Pneumonie ist nach wie vor die häufigste Ursache für die Entstehung einer Sepsis.^{17, 41, 124} Zum direkten Nachweis einer VAP ist sie ungeeignet.¹²⁴

Pleuraerguss-Kultur¹²⁵

Fartoukh et al zeigte in seiner Studie, dass durch Gewinnung von Pleuraerguss-Kulturen bei 56 % der Patienten die Diagnose einer VAP gestellt werden konnte und damit ein Therapiebeginn initiiert wurde.¹²⁶ Nicht alle VAP-Patienten weisen aber Pleuraergüsse auf, so dass die Pleuraerguss-Kultur ebenfalls in Einzelfällen zusätzlich durchführbar ist, keinesfalls aber zur routinemäßigen Diagnostik dienen kann.

Perkutane Nadelaspiration¹²⁵

Die Sensitivität dieser Methode liegt bei beatmeten Patienten bei ca. 40 %, bei nicht beatmeten Patienten bei ca. 60 %.⁹⁰ Problematisch bleibt trotz einfacher Durchführbarkeit die hohe Komplikationsrate durch Blutungen und Pneumothoraces.⁸² Letztere treten in immerhin in ca. 20 % der Fälle, bei beatmeten Patienten aber sogar in bis zu 60 % der Fälle auf.⁹⁰ Damit ist dieses Verfahren zur routinemäßigen Durchführung vor allem bei kritisch Kranken nicht geeignet.

Offene Lungenbiopsie (OLB) und postmortale Untersuchung¹²⁵

Die offene Lungenbiopsie konnte in der Vergangenheit die Prognose der VAP nicht verbessern. Einige Studien der Vergangenheit konnten zeigen, dass die OLB nicht zwingend mit postmortal durchgeführten Histologieergebnissen übereinstimmt, sie kommt daher als äußerst invasives Verfahren extrem selten zum Einsatz, wenn andere Methoden der Diagnostik der VAP erschöpft sind.^{82, 110, 114, 127} Die Diagnose der VAP erfolgt hier ebenfalls per QEA der Biopsie. Die Rate an Komplikationen bei OLB beträgt zwischen 4 bis 19 %.⁸² Dabei handelt es sich meist um Komplikationen wie Pneumothoraces und Nachblutungen. Die diagnostische Genauigkeit von QEAs der OLB liegt zwischen 55 und 91 %. Ein negativer Befund deutet allerdings meist auf eine nichtbakterielle Ursache pulmonaler Infiltrate.

Die postmortale Histologie und Gewebe-Mikrobiologie bei der Autopsie erwies sich, obwohl sie in der Vergangenheit als einzig gültige Referenzmethode in der Diagnostik der VAP galt, in mehreren Studien als eher unzuverlässiges Diagnostikum.¹²⁸ Histologisch dient der Nachweis akkumulierter polymorphnukleärer Leukozyten in den

Kapillaren und Alveolen in mindestens einem Areal der Lunge als Hinweis auf eine abgelaufene Pneumonie. Rouby et al. korrelierte in seiner Studie QEAs mit postmortalen Autopsiebefunden und BAL-Resultaten.¹¹⁵ Die Autopsie wurde innerhalb 48 Stunden postmortem durchgeführt. Es zeigte sich, dass klinische, mikrobiologische und Autopsiebefunde in zahlreichen Fällen nicht deckungsgleich waren, so dass die Akkuratheit der postmortalen Histologie und Gewebe-Mikrobiologie kritisch zu werten ist.¹²⁸

1.6.2.4 Aspiratdiagnostik

Wichtig für die mikrobiologische Pneumoniediagnostik ist die Kenntnis der typischen oropharyngealen Flora (vergrünende Streptokokken, koagulase-negative Staphylokokken, Corynebakterien, Neisserien, Enterokokken) und der potentiell als auch obligat pathogenen Keime. Zur mikrobiologischen Diagnosestellung der nosokomialen Pneumonie können nach Gewinnung eines TS, einer BAL oder PSB folgende Methoden genutzt werden:

- **Gram-Präparat und ICO** (intracelluläre Organismen)-zählung
- **Kultur:** -Qualitative, Semiquantitative Kultur [SQEA]
-Quantitative Kultur [QEA]

Gram-Präparat und ICO (Intrazelluläre Organismen)

Entsprechend den Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MIQ) wird nach Vermischung bzw. Homogenisierung des Aspirats ein Gram-Präparat angefertigt.^{129,130} Das Gram-Präparat vor der Kultivierung des Aspirates dient zum einen zur Beurteilung der Qualität des Aspirates und zum anderen der Keimzahlbestimmung des Aspirates. Eine Studie von Blot et al. analysierte den Nutzen von Gram-Präparaten von QEAs zur frühen Diagnostik der nosokomialen Pneumonie.¹³¹ Es zeigte sich in seiner Studie, dass Gram-Präparate mit einer Sensitivität von 89 % bis 91 % und einer Spezifität von 62 % bis 64 % in der Lage sind, bei etwa zwei Dritteln aller Patienten mit VAP die Diagnose frühzeitig zu stellen. Beim Gram-Präparat werden die Ausstriche in 100-facher Vergrößerung (Ölimmersion) mikroskopisch bezüglich Aspiratqualität (Anzahl der Plattenepithelien (PE) und der Granulozyten pro Gesichtsfeld (GF)) sowie der semiquantitativen Keimanzahl (pro GF) beurteilt. Für eine frühe Diagnostik kann bei invasiv gewonnenen Aspiraten die Zähltechnik der ICO (intrazelluläre Organismen) mit einer Sensitivität 60 % und einer Spezifität von 80 % hinzugezogen werden. Im Gram-Präparat kann die Anzahl von polymorphnukleären Neutrophilen (PMN) und Makrophagen sowie die sorgfältige Beurteilung der Keimmorphologie aller im Aspirat vorkommenden Keime einer frühen Diagnosestellung einer VAP dienen.^{5, 132, 133,131} Zusammen mit der Kultur verbessert das Gram-Präparat die Güte der mikrobiologischen Diagnostik, dies allerdings nur, sofern keine antimikrobielle Therapie besteht. Fagon et al. zeigten, dass ein sorgfältig durchgeführtes Gram-Präparat mit geringer Wahrscheinlichkeit zu einer falschen Wahl der initial empirischen Antibiosetherapie führt.^{5, 134} Eine Studie von Morris et al. untersuchte Gütekriterien des Gram-Präparates, die Hinweis darauf geben, ob ein Aspirat weiter kultiviert werden

sollte.¹³⁵ Er orientierte sich dabei ebenfalls an der Anzahl der PE und identifizierten Keime pro Gesichtsfeld. Bei mehr als 10 PE pro Gesichtsfeld und keinem Keimnachweis im Gram-Präparat sollte seiner Meinung nach das Aspirat nicht weiter kultiviert, sondern verworfen werden.

1.6.2.5 Die Kultur

Die Qualitative Kultur / Semiquantitative Kultur [SQEA]

Für die Qualitative Kultur wird Patientensputum nicht-invasiv in Form eines TS oder invasiv als BAL, PSB gewonnen. Nach der Homogenisierung wird das Sputum per 3-Ösenausstrich in drei Impfsektoren (Impfstrichen) auf Agarplatten kultiviert. Die Auswertung der kultivierten Agarplatten erfolgt kategorisch an Hand der Impfstriche. Die einzelnen Kategorien sind: kein Wachstum, vereinzelt Wachstum (1. Impfstrich besiedelt), mäßiges Wachstum (1. und 2. Impfstrich besiedelt), reichliches (1. bis 3. Impfstrich besiedelt) und massives Wachstum (Platte komplett besiedelt). Die qualitative Kultur hat zwar eine hohe Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität, damit also eine hohe Falsch-Positivenrate. Sie ist daher zur Diagnosestellung einer Pneumonie nicht geeignet, nicht zuletzt auch deshalb, weil keine pneumoniespezifische Keimschwelle definiert ist. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität kommen SQEAs trotz niedriger Spezifität in vielen Kliniken bisher routinemäßig zum Ausschluss einer VAP bei antibiotisch nicht vorbehandelten Patienten zum Einsatz. Durch die Erfassung von Keim- und Resistenzübersichten der Patienten einer Station können mit Hilfe von SQEAs zusätzlich kalkulierte stationsspezifische antibiotische Therapiestandards entwickelt werden.

Die Quantitative Kultur [QEA]

Da die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie mit qualitativen Kulturen schwer zu stellen ist, wurden 1979 von Wimberley et al. zur Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik quantitative endotracheale Aspirationen eingeführt.¹⁰⁸ Wimberley führte dieses Verfahren im Rahmen der Bronchoskopie unter PSB ein, es erschienen aber zahlreiche Folgestudien, die QEAs von bronchoskopisch und nicht bronchoskopisch gewonnen PSBs, BALs und endotrachealen Aspiraten untersuchten.^{105, 116, 119} Anders als bei den qualitativen Kulturen wird die Anzahl der wachsenden Keimkolonien in der quantitativen Kultur nicht nach den besiedelten Impfsektoren kategorisiert, sondern genau ausgezählt und dann als Colony forming units (CFU / ml) linear in Zehnerpotenzen von 10^0 CFU / ml bis $>10^9$ CFU / ml angegeben. Um die Kolonien genau auszählen zu können, werden vor allem bei großen Keimmengen vor Kultivierung des Aspirates Verdünnungsreihen angefertigt.

Die Sensitivität dieses Verfahrens schwankt je nach Studie und Keimzahl-Grenzwert zwischen 65 und 100 %. QEAs sollen im Gegensatz zu SQEAs helfen, mit Hilfe eines pneumonie-assoziierten Keimzahl-Grenzwertes eine reine Keimkolonisation von einer Infektion zu unterscheiden. Zu beachten bleibt jedoch, dass dieser Keimzahl-Grenzwert variieren kann je nach Pathogenität der pneumonieverursachenden Keime und den individuellen Abwehrmechanismen des Patienten.¹³⁶ Je nach Studie lassen kulturelle

Keimzahlen ab einem Grenzwert von $\geq 10^5$ CFU pro ml bzw. $\geq 10^6$ CFU pro ml bei dem jeweiligen Patienten eine Pneumonie vermuten.^{5, 137} Alle Keimzahlen unterhalb dieses Grenzwertes werden als reine Kolonisation des Atemtraktes oder Aspiratkontamination interpretiert.⁵ Cook et al. konnten für QEAs mit einem Grenzwert von $\geq 10^6$ CFU / ml eine Sensitivität von 38 bis 72 % und eine Spezifität von 72 bis 85 % nachweisen, allerdings ist bisher eine eindeutige Zuordnung eines pneumoniepositiven Grenzwertes für QEAs noch umstritten.^{105, 112, 138}

Die Mehrzahl der Studien in der Vergangenheit deutete darauf hin, dass vor allem bei einem Grenzwert von $\geq 10^5$ CFU pro ml sowohl niedrige falsch positive als auch niedrige falsch negative Werte zu erwarten sind. Bei einem Grenzwert von $\geq 10^5$ CFU ist also die Gesamtzahl der falsch positiv oder falsch negativ beurteilten Patienten am geringsten.

| Grenzwert | Sensitivität | Spezifität |
|---|--------------|-------------|
| $\geq 10^3$ CFU/ml | 86 % | 52 % |
| $\geq 10^4$ CFU/ml | 71 % | 57 % |
| $\geq 10^5$ CFU/ml | 71 % | 88 % |
| $\geq 10^6$ CFU/ml | 71 % | 86 % |
| $\geq 10^7$ CFU/ml | 43 % | 95 % |
| Tabelle 2 : Jourdain et al ¹ | | |

Jourdain et al. belegte, dass höhere Grenzwerte zwar mit einer genaueren Sensitivität einhergehen, sich dies aber negativ zu Lasten der Sensitivität der QEAs auswirkt.¹ Unabhängig vom Grenzwert lässt sich zwischen Infektionsgrad und Keimlast nur eingeschränkt ein Zusammenhang herstellen. Je stärker jedoch ein Keim, der als Entzündungserreger in Betracht kommen kann, gegenüber der Oropharyngealfloora in den Vordergrund tritt, desto wahrscheinlicher ist seine ätiologische Bedeutung. Ebenso ist zu bedenken, dass Erreger, die wiederholt, wenn auch nur in geringen Mengen nachgewiesen werden, ebenfalls Auslöser einer Pneumonie sein können. Auch hier lassen sich Keim- und Resistenzübersichten der Patienten einer Station erfassen und daraus kalkulierte stationsspezifische antibiotische Therapiestandards entwickeln.

1.6.2.6 Quantitative (QEA) versus Qualitative [SQEA] Kultur

Die Frage, ob QEAs oder SQEAs in der Pneumoniediagnostik der Vorzug gegeben werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Spezifität von QEAs soll höher als die der SQEAs sein.^{7,8,139, 140} Nach wie vor unklar ist, ob QEAs tatsächlich eine Verbesserung in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie darstellen.^{106, 141}

Zu bedenken bleibt, dass QEAs kostenträchtiger als SQEAs sind. Mit Hilfe von QEAs lässt sich aber gegebenenfalls der Antibiotikaverbrauch und auch die Morbidität und Letalität der Patienten senken. Die zunächst anfallenden Mehrkosten ließen sich dabei durch verkürzte Krankenhausaufenthalte bei besserem Zustand der Patienten schnell wieder erwirtschaften. Fujitani et al. betonen dagegen, dass die diagnostischen

Vorzüge der QEAs, welche in zahlreichen Studien erzielt wurden, nicht auf evidenzbasierten Daten beruhen.¹⁴² Es bleibt problematisch, dass die einzelnen Studien aus folgenden Gründen kaum miteinander zu vergleichen sind:

- Die jeweiligen Keimspektren der einzelnen Studien differieren. Zum Teil wurden Patienten mit ungewöhnlichen Keimen (wie Candida oder Streptococcus pneumoniae) in die Studien eingeschlossen.
- Die Diagnose einer VAP wurde in den jeweiligen Studien mit unterschiedlichen Methoden gesichert , die nicht zwingend unabhängig von den QEAs und SQEAs waren.
- Die antibiotische Therapie vor Aspiratgewinnung und die Dauer der antibiotischen Therapie waren insgesamt unterschiedlich lang.^{1, 142} Die Frage, ob bevorzugt QEAs oder SQEAs durchgeführt werden sollte, ist daher derzeit nicht evidenzbasiert zu beantworten.

1.6.2.7 Invasive versus nicht-Invasive mikrobiologische Diagnostik

Auch die Frage ob QEAs und SQEAs invasiv oder nicht-invasiv gewonnen werden sollten ist nicht abschließend geklärt. Nicht-invasive Verfahren (v.a. die nicht-invasiven SQEAs) wurden in der Vergangenheit oft kritisiert, da sich bei Aspiratauswertung eine reine Keimkolonisation der Trachea oft schwer von einer wirklichen Infektion trennen lässt. Dadurch ist die Gefahr falsch positiver Befunde erhöht. Auch vorheriges Absaugen der Trachea ändert nichts an der Besiedlung mit kolonisierenden Organismen, da es sehr schnell zu einer Re-Besiedlung derselben kommt. QEAs sollen über den Keimzahl-Grenzwert eine reine Kolonisation von einer tatsächlichen Infektion abgrenzen. Der Vorteil aller nicht-invasiven Verfahren bleibt, dass sie jederzeit leicht durchführbar, risikoarm und vor allem kostengünstig sind.^{58,80,87, 104,109, 110,} Über den Nutzen der invasiven mikrobiologischen Pneumoniediagnostik existieren viele widersprüchliche Studien.^{26, 80,81,41,143} Zahlreiche Studien lassen vermuten, dass der diagnostische Nutzen von nicht-invasiven QEAs mit dem von invasiven diagnostischen Verfahren wie der PSB oder der BAL vergleichbar und daher aufgrund der niedrigeren Kosten und Risiken zu bevorzugen ist.^{26,104,105,144,116,82, 143} Dies zeigte sich auch in Studien mit postmortalen Untersuchungen, in denen als Referenzmethoden die Histologie und Gewebe-Mikrobiologie genutzt wurde.^{26,84,85,143,115,145,146, 147}

Die Ergebnisse einzelner Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität von invasiven und nicht-invasiven QEAs und SQEAs sind kaum vergleichbar und unterliegen deutlichen Schwankungen. Es bleibt daher umstritten, ob QEAs routinemäßig invasiv oder nicht-invasiv zu gewinnen sind.

| | Sensitivität | Spezifität |
|-----------------------------------|---|---|
| Qualitative Kulturen:SQEAs | 81 % ⁷ | 23 % ⁷ |
| Nicht-invasive QEAs: TS | 38-100 % ⁸² bzw. 26 % ⁷ | 14-100 % ⁸² bzw. 48 % ⁷ |
| Invasive QEAs: PSB | 70-90 % ^{10, 82} | 80-95 % ^{10, 82} |
| BAL | 50-100 % ^{10, 82} | 80-100 % ^{10, 82} |

Tabelle 3: Sensitivitäten und Spezifitäten SQEAs versus QEAs

Studien, die Invasiven QEAs den Vorzug geben

Einige Studien belegten, dass QEAs von invasiv gewonnenen Aspiraten wie BAL, PSB eine weitere Spezifitätssteigerung erzielen ¹⁰⁸ :

| Studien Pro invasives QEA | n | Studienziel / Methodik | Sensitivität/ Spezifität | Kritik / Fazit |
|--|-----|---|---|---|
| Kirtland et al. ¹⁴⁶ The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria | 39 | Postmortale invasive QEAs (BAL, PSB) plus Mikroskopie der Aspirate im Vergleich zu histopathologischen Befunden und quantitativen Kulturen von Lungengewebe QEA:PSB ($\geq 10^3$ CFU / ml) QEA:BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) | 81 % / 70 % 63 % / 96 % | Gewebeprobe wie auch das Aspirat synchron gewonnen (bessere Vergleichbarkeit der Befunde) Fazit: invasive QEAs von BALs routinemäßig durchführen |
| Heyland et al. ¹⁰ The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. | 141 | 92 VAP-positive Patienten: Bronchoskopie (BAL, PSB) versus 49 VAP- positive Patienten ohne Bronchoskopie | Keine Angaben | invasive bronchoskopische Techniken können eventuell das klinische Outcome verbessern, (durch eine Reduktion der antimikrobiellen Therapie). Kritik: weitere Studien empfohlen |
| Chastre / Fagon ⁸¹ Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. | - | Übersichtsarbeit: Vorteil invasiver , bronchoskopischer Diagnostikverfahren | Keine Angaben | |
| Chastre et al ¹³³ Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. | 20 | Postmortal Invasiv gewonnene QEAs versus histopathologische Untersuchung zeitgleich gewonnener Lungenbiopsien (Referenzmethode). QEA:PSB ($\geq 10^3$ CFU / ml) QEA:BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) Mikroskopie BAL (≥ 5 % ICO) | hohe Sensitivität als auch Spezifität der QEAs 82 % / 89 % 91 % / 78 % 91 % / 89 % | Fazit: aller drei Studien: invasive bronchoskopische Methoden routinemäßig durchzuführen |

Tabelle 4: Studien, die Invasiven QEAs den Vorzug geben

| Studien Pro invasives QEA | n | Studienziel / Methodik | Sensitivität/ Spezifität | Kritik / Fazit |
|---|-----|---|--|--|
| Fagon et al. ¹³⁴ Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. | 413 | klinisches Outcome von VAP-Patienten je nachdem, ob VAP invasiv oder nicht invasiv diagnostiziert wurde. | Keine Angaben | Fazit:: Gruppe der invasiven Verfahren zeigt deutlich reduzierte Letalität Kritik: invasive QEAs nicht mit nicht-invasiven QEAs, sondern mit nicht-invasiven SQAAs verglichen!!! |
| Torres et al. ^{128, 145} Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. | 30 | invasive QEAs (BAL, PSB) versus histologische / mikrobiologische Untersuchungsergebnisse von Lungengewebe kontrollierter und blinder Lungenbiopsien QEA: PSB ($\geq 10^3$ CFU / ml) QEA: BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) | 36 % / 50 % 50 % / 45 % | invasive Verfahren (PSB, BAL) haben akzeptablen diagnostischem Nutzen. Sensitivität / Spezifität durch vorausgehende antibiotische Therapie limitiert. CAVE: postmortale Lungen-Biopsien unter antibiotischer Therapie als Referenzmethode ungeeignet. |
| Jourdain et al. ¹ Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. | 39 | nicht-invasive QEAs (TS, Grenzwert $\geq 10^3$ - 10^7 CFU / ml mit invasiven QEAs (BALs und PSBs) verglichen nicht-invasive QEAs $\geq 10^6$ CFU / ml | Sensitivität+ Spezifität unterhalb invasiver Methoden 68 %/ 84% | 33 % aller VAP-positiven durch nicht-invasive QEAs falsch negativ <u>CAVE:</u> Referenzmethode PSBs selbst !!! Bei invasiven QEAs versus nicht-invasiven QEAs: nicht mehr pathogene Keime nachzuweisen |
| De Jaeger et al. ¹⁴⁸ Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. | -- | Metaanalyse von 291 Veröffentlichungen: Untersuchung bezüglich des Nutzens invasiver Verfahren wie BAL und PSB | Keine Angaben | Fazit:: invasive QEAs von BAL und PSB zur Pneumoniediagnostik geeignet. BALs < PSB abhängig von vorhergehenden antibiotischen Therapie |

Tabelle 4: Studien, die Invasiven QEAs den Vorzug geben

Studien, die nicht-invasiven QEAs den Vorzug geben

Einige Studien konnten zeigen, dass nicht-invasive QEAs durchaus einen Stellenwert in der routinemäßigen Pneumoniediagnostik haben sollten^{116, 144}.

| Studien: Pro noninvasives QEA | n | Studienziel: Vergleich der Diagnostika | Sensitivität/ Spezifität | Kritik / Fazit |
|--|-----|--|--|---|
| Ruiz et al. ²⁶ Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. | 76 | 37 Patienten: invasive mikrobiologische Verfahren (BAL inklusive ICO-Zählung) versus 39 Patienten: nicht-invasiven Verfahren | Sensitivität 62% Spezifität 59% | kein Unterschied bezüglich Morbidität und Mortalität bei invasiver / nichtinvasiver Diagnostik. Fazit: nichtinvasive QEAs zu bevorzugen. |
| The Canadian Critical Care Trials Group ¹⁴⁹ A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia | | Multicenter-Studie, 28 ICUs eingeschlossen BAL:QEAs Versus TS :SQEAs | Keine Angaben | Fazit: Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich Letalität |
| Fangio et al. ¹⁵⁰ Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate. | 31 | Studiendesign wie bei Valencia Arango, aber hier PTC als Referenzmethode QEA:TS ($\geq 10^5$ CFU / ml) | 89,5% / 66,7% | Fazit: Nicht invasive QEAs für die routinemäßige Diagnostik geeignet |
| El-Ebiary et al. ¹¹⁶ Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia | 102 | nicht-invasive QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) versus Invasive gewonnene QEAs (BAL, PSB) | | Routinemäßig nicht-invasive QEAs durchführen |
| Sanchez-Nieto et al. ⁵⁸ Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia | 51 | PSB,BAL Versus Nichtinvasive QEAs Gruppe A: BAL,PSB,QEA Gruppe B: nur QEAs | Keine Angaben | Fazit beider Studien: Outcome unabhängig von invasiven oder nicht-invasiven Verfahren. |

Tabelle 5: Studien, die nichtinvasiven QEAs den Vorzug geben

| Studien: Pro noninvasives QEA | n | Studienziel: Vergleich der Diagnostika | Sensitivität/ Spezifität | Kritik / Fazit |
|---|-----|---|--|--|
| Wu et al. ¹⁰⁴ Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure | 48 | Invasives und nicht-invasives QEA versus CPIS-Score QEA:TS ($\geq 10^5$ CFU / ml) im Vergleich mit PSB QEA:TS ($\geq 10^5$ CFU / ml) im Vergleich mit BAL QEA:TS ($\geq 10^5$ CFU / ml) im Vergleich mit BAL und PSB QEA:TS ($\geq 10^6$ CFU / ml) im Vergleich mit BAL und PSB | 91,3% / 72 % 91,5% / 75 % 92,8% / 80 % 44,4% / 95 % | Fazit: invasive QEAs (PSB und BAL) liefern verglichen mit nicht-invasiven QEAs oft falsch negative Ergebnisse |
| Valencia Arango et al. ¹⁵¹ Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia. | 120 | nicht-invasiver QEAs $\geq 10^6$ und $\geq 10^5$ CFU / ml) versus invasive Verfahren (plugged telescoping catheter (PTC)) versus klinische und postmortale Histologie QEA:TS ($\geq 10^5$ CFU / ml) QEA:TS ($\geq 10^6$ CFU / ml) PTC ($\geq 10^3$ CFU / ml) | 71 % / 75% 54 % / 58% 68 % / 75 % | Fazit: Kein wesentlicher Vorteil der PTCs gegenüber nicht-invasiven QEAs Nicht invasive QEAs für die routinemäßige Diagnostik geeignet |
| Papazian et al. ⁸⁵ Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia | 38 | Postmortale (blinde) PSB , BAL und „mini-BAL“ versus postmortale Lungenhistologie und Mikrobiologie des Lungengewebes (Referenzmethode). PSB ($\geq 10^3$ CFU /ml) Mini-BAL ($\geq 10^3$ CFU /ml) Blindes Bronchialaspirat ($\geq 10^4$) BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) | Sensitivitäten: 42% 67% 83% 58% | nicht-invasive Verfahren wie „mini-BAL“ und blinde PSB zu bevorzugen: höhere Sensitivität bei weniger Komplikationen |
| Papazian et al. ⁸⁷ A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. A comparative study in ventilated patients. | 64 | blind durchgeführte BALs / PSBs versus invasiv durchgeführte BALs / PSBs QEA: BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) QEA: PSB ($\geq 10^3$ CFU /ml) QEA: Mini-BAL ($\geq 10^4$ CFU / ml) QEA: Blinde PSB ($\geq 10^3$ CFU /ml) | 58 % / 95 % 42 % / 95 % 17-83% / 60-100 % 58-100 % / 55-100 % | Fazit: Nicht-invasive Verfahren zu bevorzugen |

Tabelle 5: Studien, die nichtinvasiven QEAs den Vorzug geben

1.7 Fragestellung und Ziele der durchgeführten Studie: Welchen Stellenwert haben quantitative endotracheale Aspirate in der Pneumoniediagnostik?

Es gibt derzeit keinen Konsens und keine Referenzmethode d.h. keinen Goldstandard in der Diagnostik der nosokomialen VAP.^{26, 82, 115,128,143,152} Klinische, radiologische und mikrobiologische Kriterien (invasiv oder nicht-invasiv gewonnene SQEAs) weisen erhebliche Limitationen bezüglich Sensitivität, vor allem aber Spezifität auf. Die Folge ist eine antibiotische Übertherapie, welche per se aber einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie und einer bakteriellen Resistenz darstellt.¹⁵³

Klinische Scores wie z.B. Pugin Score [CPIS], die den Schweregrad der Zeichen für eine Infektion mitberücksichtigen und eine gewisse Standardisierung erzielen möchten, sind für die Pneumoniediagnostik hilfreich, stellen alleine letztendlich aber keine wesentliche Verbesserung in der Diagnostik dar.^{73, 83} Die Technik der quantitativen Kultur endotrachealer Aspirate soll die Spezifität der kulturellen Isolate verbessern und sich daher zur primären Diagnostik eignen.²⁶ Es wird vermutet, dass mit Hilfe der QEAs vor allem Pneumoniepatienten, die klinisch wenig Hinweise für eine nosokomiale Pneumonie liefern, gut herausgefiltert werden können.^{5, 10, 138} Ein weiterer Vorteil nicht-invasiver QEAs ist, dass sie routinemäßig jederzeit einfach und kostengünstig durchzuführen und mit einem niedrigeren Risiko für den Patienten behaftet sind als invasive Techniken.^{58,85, 105, 109-111, 116, 144} QEAs sollen helfen, eine reine

Keimkolonisation von einer tatsächlichen Pneumonie zu differenzieren, und dies mit einer Sensitivität bzw. Spezifität, die mit invasiven Verfahren wie Bronchoskopie und PSB oder BAL durchaus vergleichbar oder höchstens geringfügig geringer ist.^{18, 82}

Bisher ist nicht eindeutig geklärt, welchen Stellenwert quantitative endotracheale Aspirate in der Diagnostik nosokomialer VAP haben.^{58,80, 81} Ziel unserer Studie war es, den diagnostischen Wert der mikrobiologischen Analyse quantitativer endotrachealer Aspirate zunächst isoliert zu beurteilen. Des Weiteren interessierte uns, ob sich durch Kombination von QEAs mit dem klinischen Pugin Score ein verbesserter Pneumonie-Score entwickeln lässt, der eine frühzeitige zuverlässigere Pneumoniediagnostik ermöglicht.⁸³

Nur mit einem geeigneten Diagnostikum lässt sich nach einer initial empirischen Deeskalationstherapie der VAP einleiten.¹⁵⁴ Dies könnte wesentlich zur Reduktion der hohen Morbidität und Letalität der nosokomialen Pneumonie sowie zur Vermeidung bakterieller Resistenzentwicklung beitragen.

2.0 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

In unserer Studie haben wir über den Zeitraum eines Jahres (Januar 2001-Januar 2002) prospektiv 96 intubierte und beatmete Patienten der chirurgischen, neurochirurgischen und internistischen Intensivstation der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (20 / 12 / 22 -Betten-Station; je 52 / 21 / 23 Patienten in der Studie) untersucht. Aufgenommen in die Studie wurden diese Patienten sobald bei Ihnen nach mehr als 48 Stunden Beatmung ein einzelner klinischer Befund den Verdacht auf eine Pneumonie richtete, sei es durch eine neu aufgetretene Leukozytose, Hyperthermie, respiratorische Verschlechterung oder aber eine positive Radiographie. Die 48 Stunden Beatmung setzten wir voraus, um definitiv von einer nosokomialen Pneumonie zu sprechen. Die klinische Sicherung der Diagnose einer nosokomialen Pneumonie erfolgte erst nach Aufnahme in die Studie standardisiert nach den „Centers for Disease Control (CDC)“- Kriterien.^{3, 155} An Hand dieser CDC-Kriterien wurden die Patienten als „CDC-positiv“ („Pneumoniepositiv“) oder als „CDC-negativ“ („Pneumonienegativ“) eingestuft. „CDC-positiv“ bedeutete in unserer Studie: Die Patienten zeigten erstens in der pulmonalen Radiographie ein neues oder progredientes Infiltrat und erfüllten zweitens mindestens zwei weitere der bereits genannten Kriterien:

- Hyperthermie oder Hypothermie
- Leukozytose oder Leukozytopenie
- purulentes Aspirat

„CDC - negative“ Patienten erfüllten diese Bedingung nicht, so hatten sie z.B. zwar ein nachgewiesenes Infiltrat in der Radiographie, erfüllten aber kein weiteres CDC-Kriterium einer Pneumonie. Diese Patienten dienten in unserer Studie als Kontrollgruppe. Aufgrund der Mehrfacherfassung einiger Patienten bei langem Intensivaufenthalt stellten die 96 Patienten 148 verschiedene Beobachtungsfälle dar, bei denen insgesamt 171 Aspire (164 TS / 7 BALs) gewonnen und dann quantitativ und qualitativ untersucht wurden.

Ausschlusskriterien der Studie

Alle Patienten unserer Studie waren mindestens 48 Stunden beatmet und zeigten klinisch ein oder mehrere Zeichen einer Pneumonie. Hauptausschlusskriterium war eine unzureichende Aspiratmenge (< 1ml) und schlechte Aspiratqualität. Als Gütekriterium der Qualität der Aspire wurden Gram-Präparate angefertigt und bei der Analyse dieser die Kriterien nach Bartlett herangezogen¹⁵⁶: Bei Untersuchung von mindestens 5 Gesichtsfeldern (bevorzugt Areale mit hohem Leukozytengehalt) im mikroskopierten Gram-Präparat erfolgt hier die Einteilung nach Anzahl der Plattenepithelien (PE) sowie Granulozyten pro pro Gesichtsfeld (GF). Aspire zeigten im Gram-Präparat eine niedrige Güte bei hoher Anzahl an PE von mehr als 25 pro GF als Zeichen einer oropharyngealen Kontamination. Bei Aspiraten immunkompromittierter Patienten greift das Gram-Präparat zur Beurteilung der Güte eines Aspirates nicht. Hier fehlt meist eine entzündliche Reaktion und Granulozyten können in ihrer Anzahl vermindert sein.

Patienten mit cystischer Fibrose oder Immunsuppression (z.B. AIDS, hämatoonkologische Vorerkrankungen, Neutropenie, Organtransplantation oder Chemotherapie) wurden daher per se von der Studie ausgeschlossen.²⁶ Mehr als 10 % Lymphozyten im Gram-Präparat wiesen dagegen auf eine Infektion durch Viren, Pilze oder Protozoen hin. Diese Aspirate wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurde bei allen Patienten 72 Stunden vor Abnahme des Aspirates weder eine neue antimikrobielle Therapie begonnen noch die bestehende Antibiose verändert, um die mikrobiologischen Resultate nicht zu verfälschen und die Patienten nach Aspiratresultat gezielt antibiotisch behandeln zu können. Eine bereits bestehende antibiotische Therapie wurde jedoch zur Vermeidung einer Gefährdung der ohnehin kritisch erkrankten Patienten nicht unterbrochen.

2.1.1 Untersuchte Variablen der Patienten

Erfasst haben wir bei den 96 Patienten (148 Fälle) unserer Studie:

Stammdaten

- Alter , Geschlecht, BMI, Beruf
- Klinische Scores: ASA-Score, APACHE II¹⁵⁷, SAPS II¹⁵⁸, MODS¹⁵⁹, Pugin Score⁸³
- Vorerkrankungen bzw. Aufnahmediagnose
- Nikotinabusus inklusive Packyears
- Allergische Disposition
- mikrobielle antibiotische Therapie vor und nach Diagnosestellung: Antibiosewahl und Dauer der Antibiose vor und nach der Aspiratgewinnung
- Vormedikation: Antihypertensiva, Digitalis, Nitrate, Antiarrhythmika, Diuretika, Theophyllin, Corticoide, Antikoagulation, Insulin, Orale Antidiabetika, Psychopharmaka, Antiepileptika, Antibiose, Laxantien
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes sowie Aufenthaltsort vor Aufnahme auf die Intensivstation
- Operation* (*falls durchgeführt).
- Letalität* (*falls verstorben: Hier wurde die erwartete sowie die tatsächlich eingetretene Letalitätsrate erfasst) sowie Resultat der Autopsie* (*falls durchgeführt).

Monitoring

Während der Studie wurden bei allen Patienten retrospektiv drei Tage vor dem klinischen Verdacht auf eine Pneumonie und 14 Tage prospektiv nach dem Verdacht auf eine Pneumonie folgende Parameter kontinuierlich erfasst:

- Beatmung: Indikation, Art und Dauer der Beatmung vor und nach Aspiratgewinnung inklusive Beatmungsparameter: PEEP, Peak, Atemfrequenz, Atemzugvolumen, AMV
- Kardiovaskuläre Parameter: arterieller Blutdruck, arterieller Mitteldruck (MAP), Herzfrequenz, ZVD, sowie Angaben zur Katecholamintherapie und Körpertemperatur

- Laborparameter: Blutbild (Hb, Erythrozyten, Hämatokrit, Thrombozyten), Gerinnung (Quick, PTT), PCT, CRP, Elektrolyte (Natrium, Kalium), Bilirubin, Transaminasen (GOT, GPT, γ -GT), renale Retentionswerte (Harnstoff, Kreatinin), CK / CKMB, LDH.
- Arterielle Blutgasanalyse (SpO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , BE, pH, Glucose, Laktat)
- Radiologische Befunde: Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax (Infiltrate)
- Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse: Aspirate (Sputumanalyse, Gram-Präparat, Qualitative / Quantitative Kulturen von TS oder BAL), Blutkultur*, Urinkultur*, Kultur der ZVK-Spitze*, Stuhlkultur*, Liquorkultur*, Kultur von Wundabstrichen*, (*falls durchgeführt).

CPIS und Modifizierter CPIS (CPIS-m):

| | | |
|--|---|----------|
| Temperatur in °C | $\geq 36,5$ oder $\leq 38,4$ | 0 Punkte |
| | $\geq 38,5$ oder $\leq 38,9$ | 1 Punkt |
| | $\geq 39,0$ oder $\leq 36,4$ | 2 Punkte |
| Leukozyten mm^3 | > 4.000 und < 12.000 | 0 Punkte |
| | ≤ 4.000 oder ≥ 12.000 | 1 Punkt |
| Trachealsekret | Fehlend | 0 Punkte |
| | Nichtpurulent | 1 Punkt |
| | Purulent | 2 Punkte |
| Oxygenierung PaO_2 / FiO_2(mmHg) | ≥ 240 oder ARDS, $Pacwp \leq 18$ mmHg | 0 Punkte |
| | < 240 , kein ARDS | 2 Punkte |
| Pulmonale Radiographie | keine Infiltrate | 0 Punkte |
| | Diffuse, fleckförmige Infiltrate | 1 Punkt |
| | Lokalisierte Infiltrate | 2 Punkte |
| Progression der Infiltrate | keine | 0 Punkte |
| | Progression (kein CHF, ARDS) CHF: Congestive heart failure | 2 Punkte |
| <u>Kultur trachealer Aspirate:</u> | | |
| Pathogenet. Bakterien | Keine / kaum / selten | 0 Punkte |
| Pathogenet. Bakterien | mäßig/reichlich | 1 Punkt |
| Zusätzlicher Nachweis von Bakterien Im Gram-Präparat | | 2 Punkte |
| Zusätzlich beim CPIS-m: | | |
| Kultur trachealer Aspirate | QEA (CFU / ml): $< 10^5$ CFU / ml | 0 Punkte |
| | $\geq 10^5$ CFU / ml bzw. Zusätzlicher Nachweis der Bakterien im Gram-Präparat | 2 Punkte |

Tabelle 6: CPIS und modifizierter CPIS

Bei allen Patienten unserer Studie wurde zusätzlich zu den CDC-Kriterien der CPIS-Score und ein von uns modifizierter CPIS-Score (CPIS-m) ermittelt.

Beim CPIS-Score werden klinische Parameter wie die gemessene Temperatur, Leukozytenzahlen, das Vorhandensein bzw. Fehlen von purulentem Sputum, der Horowitz-Koeffizient, eine positive und progrediente Radiographie sowie mikrobiologische Befunde eines Gram-Präparats und eines SQA je nach Graduierung in Form von Punktwerten erfasst. Die Punkteskala des CPIS reicht dabei von einer minimal erreichbaren

Punktzahl von 0 Punkten bis zu einer maximal erreichbaren Punktzahl von 13 Punkten. Ein Punktwert von mehr als 6 Punkten entspricht einem pneumoniepositiven Befund. Bei dem von uns modifizierten CPIS werden kulturelle Ergebnisse der QEAs miterfasst. Ein positives QEA, d.h. ein QEA mit einer Keimzahl $\geq 10^5$ CFU / ml wurde von uns mit einem zusätzlichen Punktwert von 2 Punkten bedacht. Die minimal erreichbare Punktzahl beim CPIS-m liegt wie beim CPIS bei 0 Punkten, die maximal erreichbare Punktzahl liegt dagegen um zwei Punkte erhöht bei 15 Punkten.

2.2 Methodik

2.2.1 Aspirate

Innerhalb eines Jahres wurden bei 96 Patienten 171 Aspirate (164 TS / 7 BALs) gewonnen und dann quantitativ und qualitativ analysiert. Bei 93 Patienten erfolgte vor Stellung der Diagnose einer VAP aufgrund ihrer Vorerkrankung eine antibiotische Vorbehandlung, lediglich 3 der untersuchten Patienten waren nicht antibiotisch vorbehandelt. In allen Fällen vor Gewinnung der Aspirate wurde ein Intervall von 72 Stunden eingehalten, in dem keine neue antimikrobielle Therapie begonnen wurde. Die Aspirate wurden im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik unter Studienbedingungen gewonnen, um eine zusätzliche Belastung der Patienten zu vermeiden. Es wurden keine zusätzlichen Proben gewonnen.

2.2.2 Gewinnung der Trachealsekrete

Die Trachealsekrete wurden im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik per Absaugkatheter in zwei Schritten direkt über ein geschlossenes Absaugsystem in ein steriles Absaugröhrchen gewonnen: Zuerst erfolgte eine initiale Absaugung des Sekrets im Tubus. Dann wurde durch tiefes Einführen (mindestens 30 cm) eines sterilen 12 French (4mm) -Absaugkatheters mit angeschlossenem sterilem Auffangröhrchen das eigentliche Aspirat, ohne vorher mit steriler Kochsalzlösung anzuspülen, asserviert. Bei initial kleiner Aspiratmenge ließ sich mit Hilfe von Vibration oder Perkussion des Thorax für 10 Minuten das Aspiratvolumen erhöhen. Patienten mit Aspiratmengen kleiner 1ml wurden letztendlich aber aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.3 Gewinnung der BAL-Aspirate

Die BAL-Aspirate wurden bronchoskopisch im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik wie folgt gewonnen: Das Bronchoskop wurde unter Sicht in Wedge-Position vorgeschoben, d.h. soweit wie möglich in die Peripherie des Subsegmentbronchus eingeführt, bis das Lumen schließlich abgedichtet war. Bei generalisierten Lungenprozessen wurde ein Subsegment des Mittellappens, der Lingula oder der Oberlappensegmente lavagiert. Bei lokalen radiologischen Veränderungen erfolgte die Lavage im betroffenen Segment. Zunächst wurden die Bronchien mit vorgewärmter (37 °C) 20 ml Kochsalzlösung 0,9 % gespült. Nach Injektion von 2-3 Aliquots von 50 ml steriler isotoner Kochsalzlösung wurde das Aspirat per Absaugkatheter direkt in ein steriles Röhrchen gefüllt. Ca. 30 % des instillierten Volumens (45 ml \pm 15 ml) konnten wieder

gewonnen werden. Das erstgewonnene Aspirat wurde verworfen. Bei der Gewinnung der BALs wurden keine wachstumshemmenden Lokalanästhetika oder Instillationslösungen verwendet. Während des Vorschiebens des Bronchoskops durch einen speziellen Adapter wurden keine Absaugversuche unternommen, um eine Kontamination mit oropharyngealer Flora zu verhindern.

2.2.4 Transport der Aspirate

Alle Proben wurden zeitnah (innerhalb einer Stunde) in das mikrobiologische Labor der Heinrich-Heine-Universität gebracht, um eine Verschiebung des Verhältnisses von pathogenen zu nicht-pathogenen Keimen durch Überwucherung der oropharyngealen Flora und Autolyse durch Leukozytenenzyme zu vermeiden. Die Proben wurden routinemäßig direkt im mikrobiologischen Labor verarbeitet und ausgewertet. Parallel dazu erfolgten unsere Analysen.

2.2.5 Mikrobiologische Einteilung und Verarbeitung der Aspirate

Im mikrobiologischen Labor wurde sofort die Quantität und Qualität des Aspirats ermittelt. Aspiratmengen kleiner 1 ml wurden direkt aus der Studie ausgeschlossen. Die Sputen wurden makroskopisch in vier Gruppen unterteilt: Purulent, blutig, trüb-rostig und wässrig-klar. Dem Sputum wurde zur Verflüssigung bei sehr zähen Sekreten eine äquivalente Menge steriles Sputasol (Sputolysin, SR089A Oxoid, Hampshire / England) hinzugefügt, um die Probe zu homogenisieren. Die Homogenisierung erfolgte bei allen Aspiraten vor der mikroskopischen Untersuchung und Kultur im Reagenzglas mittels Vortex-Rüttelung für 2 Minuten. Dabei wurde das Aspirat zunächst eine Minute gerüttelt, dann eine äquivalente Menge Sputasol hinzugegeben und schließlich das Gemisch erneut eine Minute gerüttelt.

2.2.6 Gram-Präparat und mikroskopische Beurteilung

Entsprechend den Mikrobiologischen Qualitätsstandards (MIQ) wurde nach Vermischung und Homogenisierung des Aspirats ein Gram-Präparat angefertigt.^{129, 130}

Die Ausstriche wurden in 100-facher Vergrößerung (Ölimmersion) mikroskopisch bezüglich Aspiratqualität (Anzahl PE / Granulozyten pro GF) und semiquantitativer Keimanzahl (pro GF) beurteilt.

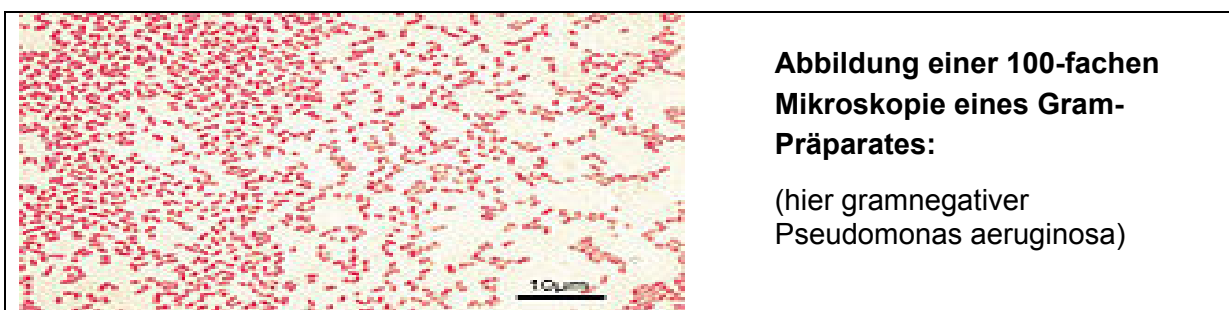


Abbildung 3: Gram Präparat

2.2.6.1 Aspiratqualität

Als Beurteilungskriterien zur Bewertung der Qualität der Aspirate wurden die Kriterien nach Bartlett herangezogen:¹⁵⁶ Bei Untersuchung von mindestens 5 GF (bevorzugt

Areale mit hohem Leukozytengehalt) im mikroskopierten Gram-Präparat erfolgte hier die Einteilung nach Anzahl der PE sowie Granulozyten pro GF. Je nach Anzahl der PE / Granulozyten pro GF ließen sich folgende verschiedene Qualitätsgruppen unterscheiden.

| Gruppe | Granulozyten / GF | PE / GF | Materialqualität |
|----------|----------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 1 | <10 Granulozyten | >25 PE | nicht geeignetes Material |
| 2 | 10 -25 Granulozyten | >25 PE | nicht geeignetes Material |
| 3 | >25 Granulozyten | >25 PE | bedingt geeignetes Material |
| 4 | >25 Granulozyten | 10 - 25 PE | geeignetes Material |
| 5 | >25 Granulozyten | <10 PE | sehr gutes Material |
| 6 | <25 Granulozyten | <25 PE | bedingt geeignetes Material |

Tabelle 7: Bartlett Kriterien

Erst eine Granulozytenzahl von mehr als 25 pro GF wurde als Hinweis für eine Entzündung bzw. Infektion gewertet. Von der Studie ausgeschlossen und nicht kultiviert wurden auch Aspirate der Gruppen 1 bis 3, da ab einer PE - anzahl von mehr als 25 pro GF von einer Kontamination mit oropharyngealer Flora ausgegangen werden muss.

2.2.6.2 Semiquantitative Keimanzahl im Aspirat

Das Gram-Präparat vor Kultivierung des Aspirates diene zur Abschätzung der Keimanzahl im Aspirat. Jede Bakteriengruppe (z. B. grampositive Diplokokken, monomorphe gramnegative Stäbchen etc) wurde gemäß den MIQ semiquantitativ ermittelt.^{129, 130}

| Organismen (Keime) / Gesichtsfeld | semiquantitative Beurteilung |
|-----------------------------------|------------------------------|
| keine | keine |
| bis 10 | wenige |
| 10 bis 100 | mäßig |
| 100 – 1000 | reichlich |
| >1000 | massiv |

Tabelle 8: Semiquantitative Keimanzahl im Aspirat

2.2.7 Kultur

Je nach Anzahl der Keime (keine, wenig, mäßig, reichlich, massiv) im mikroskopischen Gram-Präparat wurden die Aspiratproben (nichtinvasives TS oder invasiv gewonnene BAL bzw. PSB) mit steriler Kochsalzlösung zunächst homogenisiert, um eine gleichmäßige Keimverteilung im Aspirat zu gewährleisten. Für die QEAs wurden dann Verdünnungsreihen mit steriler Kochsalzlösung von 1:10⁰ (nativ) bis maximal 1:10⁹ angelegt. Vor allem bei eitrigem Patientensputum und bei schweren chronischen Krankheitsprozessen erwies sich eine hohe Verdünnung für die Auswertung von Nutzen. Die jeweiligen Aspirate und ihre Verdünnungsreihen wurden dann jeweils als quantitative und qualitative Kulturen per 3-Ösenausstrich mit 10µl geeichten Ösen auf Kochblut (Columbia)-, Endo- und SAB-Agar kultiviert.¹⁶⁰

2.2.7.1 Kulturmedien

Zur Anzucht der häufigsten aeroben, schnellwachsenden Mikroorganismen verwendeten wir standardmäßig bei allen Aspiraten folgende Kulturmedien:

- 1) Kochbluthaltiges Agarmedium (Columbia-Agar)
- 2) Laktose-Indikator-Agar (Endo-Agar): als Selektivmedium für Enterobacteriaceae, Pseudomonaden species und andere Nonfermenter
- 3) Pilznährboden: (Sabouraud-Glukose-Agar (SAB):bei konkretem Mykoseverdacht

2.2.7.2 Beimpfen der Agarplatten

Gemäß den MIQ erfolgte die Beimpfung der Agarplatten mit Hilfe des fraktionierten 3-Ösenaustrichs mit geeichten Ösen (10µl).^{129, 130, 160}

Semiquantitative Kultur

Für die semiquantitative Auswertung wurde nach Eintauchen der geeichten Öse in das jeweilige Aspirat im ersten Sektor der erste Ösenausstrich (10µl) gemacht.¹⁶⁰ Nach Abflammen der Öse wurde der 2. Ösenausstrich im 2. Sektor und nach neuerlichem Abflammen der 3. Ausstrich im 3. Sektor durchgeführt.

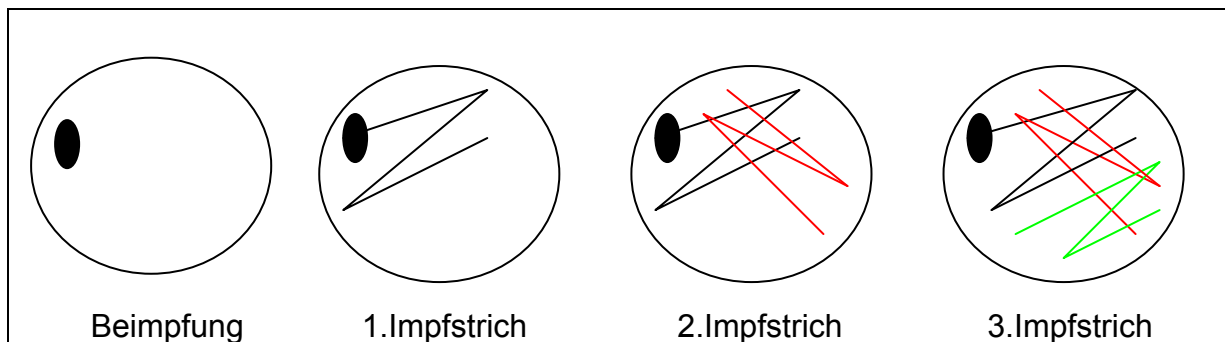


Abbildung 4: Semiquantitative Kultur

Quantitative Kultur

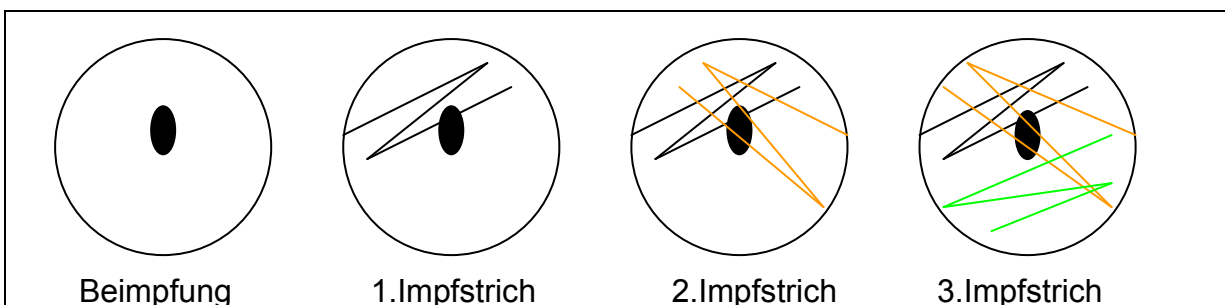


Abbildung 5: Quantitative Kultur

Für die quantitative Auswertung erfolgte das Beimpfen ähnlich. Allerdings mussten vor der quantitativen Kultur zunächst Serienverdünnungen mit isotoner Kochsalzlösung hergestellt werden. Für das Beimpfen wurde dann ebenfalls eine abgeflamte, auf 10 µl geeichte Öse verwendet.¹⁶⁰ Nach Eintauchen in das jeweilige Aspirat erfolgte aller-

dings eine punktförmige Beimpfung in der Mitte (10 µl) der ausgewählten Platte und dann erst wurde im ersten Sektor der erste Ösenausstrich durchgeführt. Nach Abflammen der Öse wurde dann auch der 2. Ösenausstrich im 2. Sektor und nach erneutem Abflammen schließlich der 3. Ausstrich im 3. Sektor durchgeführt.

2.2.7.3 Inkubation der Agarplatten

Die beimpften Kochblut-, Endo- und SAB-Agarplatten wurden zunächst für 12 bis 18 Stunden in 5 %-iger CO₂-Atmosphäre bei 37,0 °C bebrütet. Dann erfolgte die erste Ablesung der Platten. Im Falle einer zu massiven Keimbeseidlung der Agarplatte bei der ersten Ablesung erfolgte eine weitere Verdünnungsreihe der Sputumprobe und erneute Bebrütung. Die nächste Ablesung erfolgte nach 30 bis 36 Stunden Bebrütung. In seltenen Fällen erfolgte eine erneute Auswertung nach weiteren 48 Stunden. Dies war z.B. der Fall, wenn in der Gramfärbung ersichtliche Organismen, die als Infektionserreger in Betracht kamen, noch nicht ausreichend isoliert werden konnten.

2.2.7.4 Bewertung und Interpretation der Kulturen

Die Keimspezifizierung der aus den Aspiraten isolierten Keime erfolgte an Hand der Keimmorphologie im Gram-Präparat und den jeweiligen Kulturen gemäß den MIQ im mikrobiologischen Institut der Heinrich-Heine Universität.^{45, 129, 130} Für die Keimquantifizierung wurde die Kultur nach dem 1. Tag (12 bis 18 Stunden) und am 2. Tag (42 bis 54 Stunden) nach Anlegen der Probe abgelesen. Eine neuerliche Ablesung nach 70 bis 76 Stunden erfolgte nur dann, wenn die als Infektionserreger in Betracht kommenden Keime noch nicht isoliert wurden, aber in der Gramfärbung ersichtlich waren.

Semiquantitative Bewertung des 3 Ösenausstriches

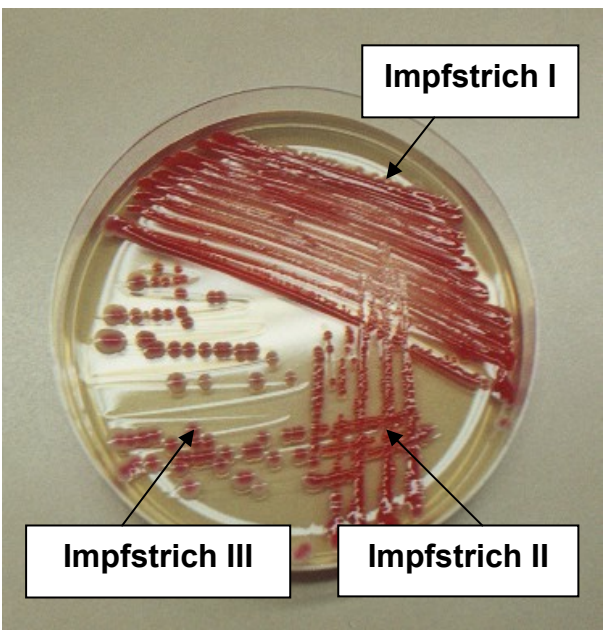
|  | Keimwachstum | Bewertung |
|---|---------------------------|------------|
| | Kein Wachstum | Kein |
| | nur im 1. Impfstrich | vereinzelt |
| | auch im 2. Impfstrich | mäßig |
| | auch im 3. Impfstrich | reichlich |
| | Platte komplett besiedelt | massig |

Abbildung 6: Semiquantitative Bewertung Agarplatte

Quantitative Bewertung des 3 Ösenausstriches

Für die quantitativen Kulturen erfolgten je nach Keimanzahl im Gram-Präparat Serienverdünnungen mit isotoner Kochsalzlösung (Verdünnung von 1:10 bis 1:10⁹).

Von der Originalsuspension wurden 10 µl auf die Agarplatten (Basisansatz) und von jeder Verdünnung ebenfalls jeweils 10 µl ausgespatelt.

2.2.7.4. Bewertung und Interpretation

Bei den QEAs wurde zur Auswertung die Anzahl der CFU (KBE) / ml ermittelt. Dazu wurden die einzeln auf der Agarplatte ausgebildeten Kolonien ausgezählt. Die Anzahl der CFU / ml bzw. KBE / ml errechnete sich dann folgendermaßen:

$$\text{CFU / ml} = \text{Zahl der Kolonien (Organismen)} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times \text{Inokulationsfaktor}$$

Beispiel:

$10^5 \text{ CFU / ml} \cong 10 \text{ Kolonien (Agarplatte)} \times 100 \text{ (Verdünnung 1:100)} \times 100 \text{ (10 µl Öse, Inokulationsfaktor)}$

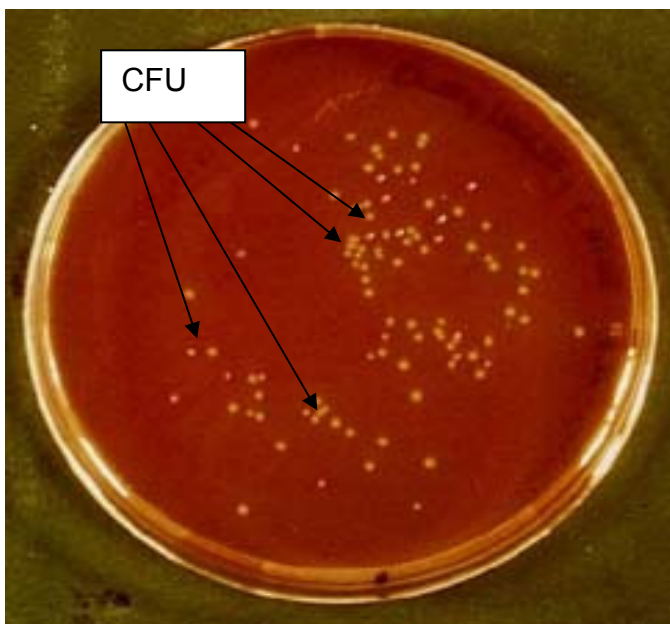
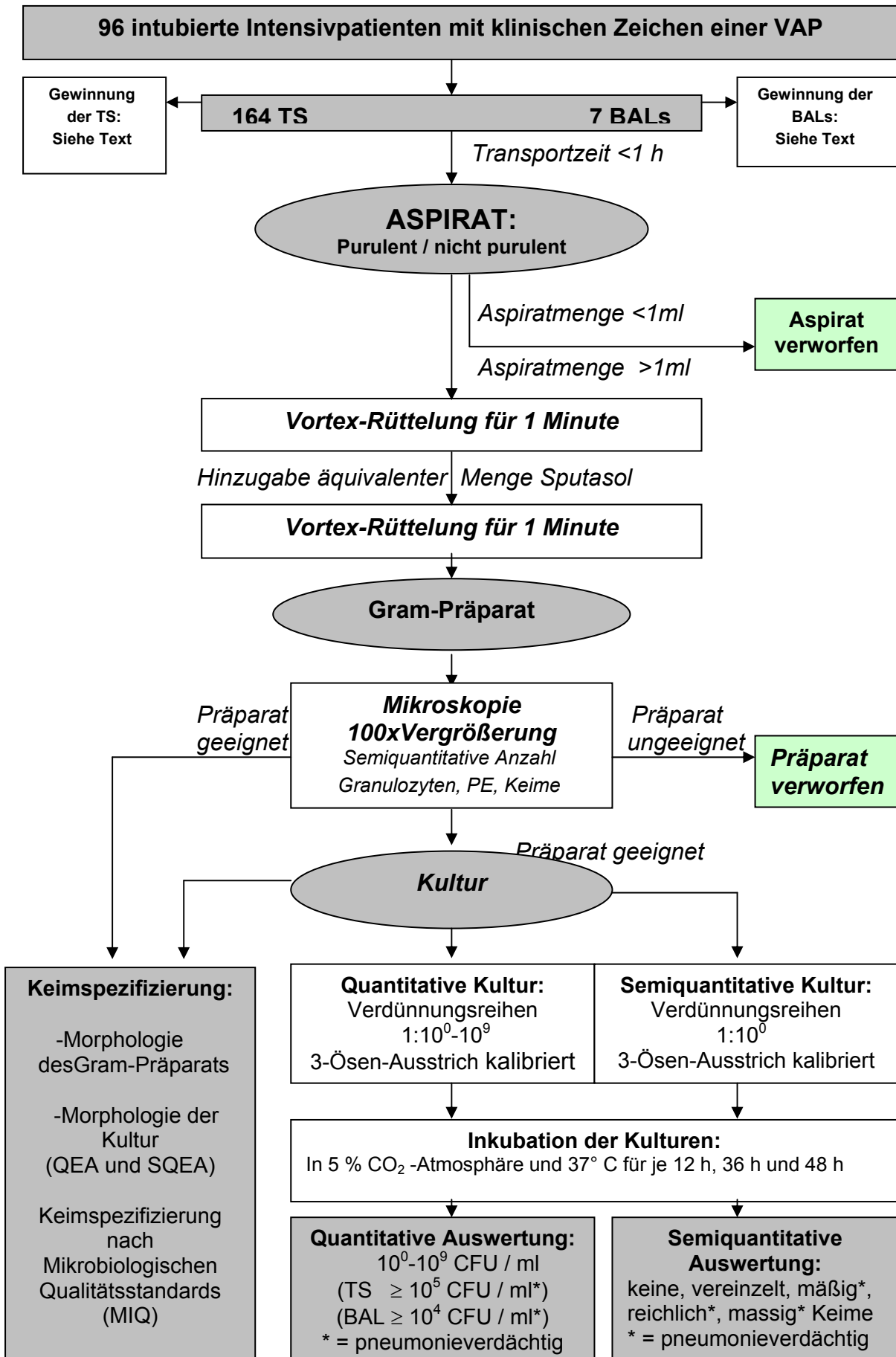


Abbildung 7: Quantitative Bewertung Agarplatte

Die diagnostische Schwellenkonzentration der CFU / ml, die als pneumoniepositive Schwelle betrachtet wurde, liegt bei einer Bakterienzahl von $\geq 10^5 \text{ CFU / ml}$ bzw. $\geq 10^6 \text{ CFU / ml}$. Entscheidend dabei war, wie bereits oben erwähnt, dass im dazugehörigen Gram-Präparat mehr als 25 Granulozyten und auch weniger als 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld nachweisbar sind. Letzteres galt als Qualitätsnachweis des

Abbildung 8: Methodisches Schema



2.2.8 Statistische Analyse

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit SPSS (SPSS Version 13.0 für Windows; SPSS; Chicago, IL). In unserer Studie untersuchten wir 148 Fälle, was 96 Patienten entspricht. Bei diesen 148 Fällen haben wir insgesamt 171 Aspire (TS / BAL) analysiert. Die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden als mittlere Standardabweichung (arithmetisches Mittel inklusive der Standardabweichung), Prozente [%] oder absolute Werte angegeben. Der diagnostische Grenzwert für die nicht-invasiven QEAs (TS) wurde untersucht für Keimzahlen zwischen $\geq 10^2$ bis $\geq 10^8$ CFU / ml. Bei den SQEAs untersuchten wir Grenzwerte \geq mäßig Keime und \geq reichlich Keime. Wir berechneten die Sensitivität, die Spezifität und die prädiktiven Werte sowie die diagnostische Akkuratheit von QEAs und SQEAs bei unterschiedlichen Keim-Grenzwerten mit Hilfe der ROC (Receiver operator characteristics) Kurve und der dazugehörigen AUC (area under the curve).¹⁶¹ ROC-Kurven wurden 1971 von Lusted eingeführt und beschreiben, wie gut ein Test zwischen tatsächlich Kranken und tatsächlich Gesunden unterscheiden kann.¹⁶² Die AUC stellt dabei die Fläche unterhalb der ROC-Kurve und damit die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität dar. Eine AUC von 1,0 entspräche einem perfekten Test, der mit 100 % Sicherheit alle Kranken und alle Gesunden richtig identifiziert. Eine AUC von 0,5 dagegen entspricht einem Test, der per Zufallsprinzip die Kranken und Gesunden richtig unterscheidet. Die unterschiedlichen AUCs wurden mit Hilfe eines non-parametrischen Vergleichs der korrelierten ROC-Kurven verglichen. Korrelationen zwischen quantitativen Kulturen sowie Korrelationen anderer erfasster Parameter wurden mit Hilfe der Regressionsanalyse (univariate und multivariate logistische Regression) kalkuliert. Dabei erfolgten Vergleiche von Werten beim selben Patient mit dem gepaarten Student-t-test. Vergleiche zwischen Patientengruppen dagegen erfolgten mit dem ungepaarten Student-t-test für kontinuierliche normalverteilte Variablen (Vergleich zweier Mittelwerte zweier Gruppen) und mit dem Wilcoxon-Test bzw. Mann-Whitney Test für nicht normalverteilte Variablen. Kategoriale Variablen (Proportionen) wurden nicht wie die quantitativen Variablen mit dem Student-t-Test, sondern mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests analysiert.

Alle p-Werte wurden zweiseitig erfasst und das Signifikanzniveau wurde bei ≤ 5 % festgelegt. Die erwartete Krankenhausletalität wurde mit Hilfe des APACHE II –Scores zuzüglich des SAPS-Score ermittelt und mit der tatsächlich eingetretenen Letalität der Patienten verglichen.

3.0 Ergebnisse

3.1 Stammdaten

3.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten

Von 96 Patienten unserer Studie sind 27 Patienten weiblich (28,1%), 69 männlich (71,9%).

3.1.2 BMI [kg / cm²]

Die Patienten unserer Studie hatten einen durchschnittlichen BMI [kg / cm²] von 25,81 (Standardabweichung 6,38 kg / cm²).

3.1.3 Altersverteilung der Patienten

Die 96 Patienten unserer Studie waren vor Beginn der Intensivtherapie durchschnittlich 61,83 Jahre alt (Standardabweichung 16,07 Jahre). Der jüngste Patient war 5 Jahre, der älteste 86 Jahre.

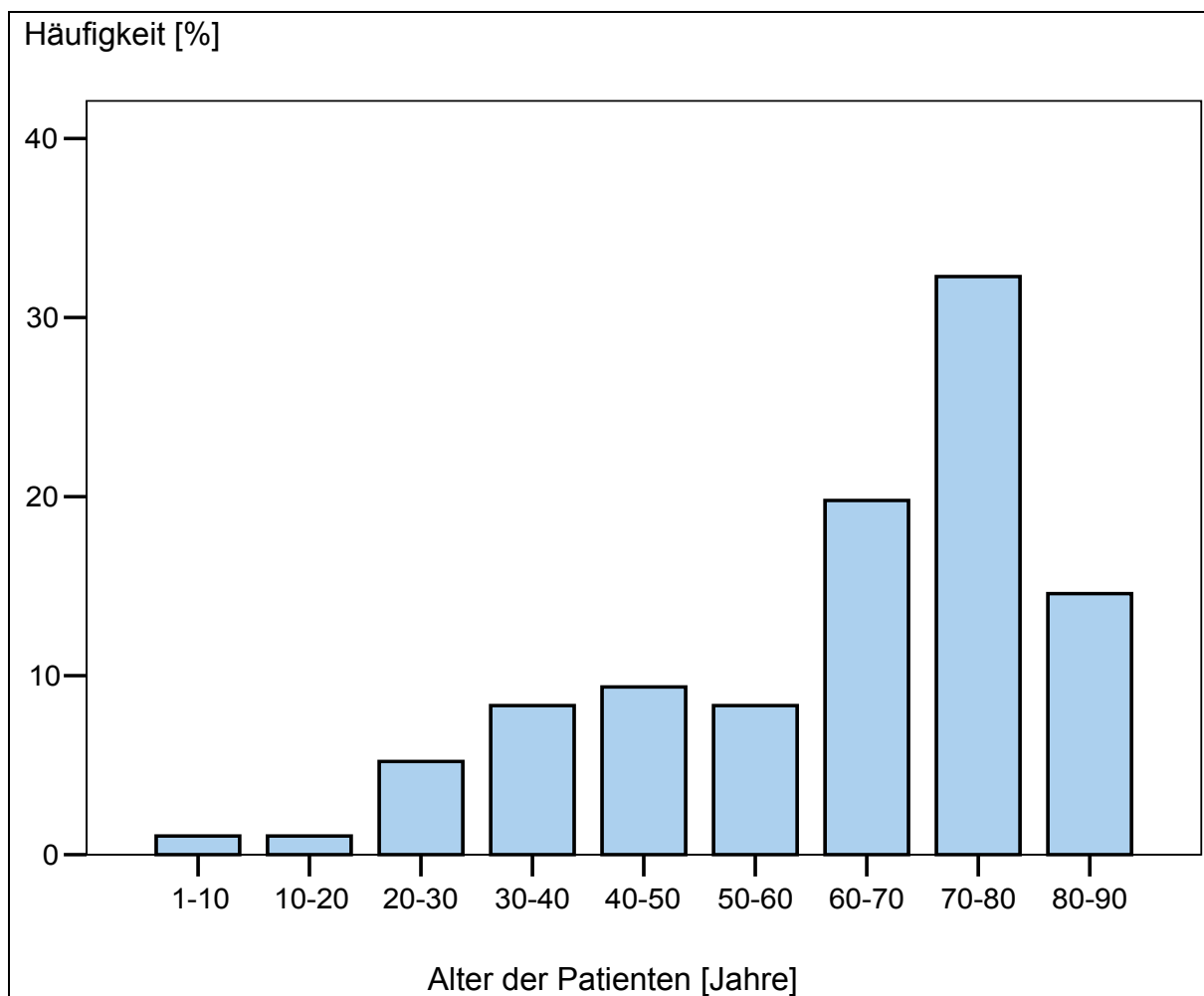


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten

3.1.4 Klinische Scores ¹⁵⁹

- **ASA (American Society of Anesthesiology) -Klassifikation**

Der durchschnittlicher ASA-Wert unserer Studie lag vor Beginn der Intensivtherapie bei ASA 3,55 (Standardabweichung 0,55). Bei 21 Patienten wurde kein ASA Wert ermittelt, weil keine Operation stattfand.

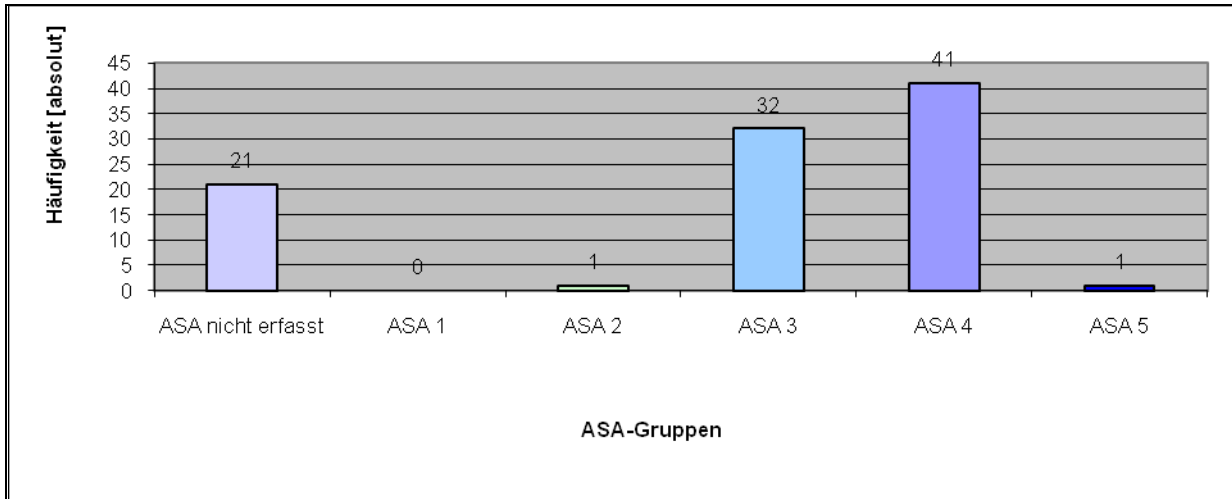


Abbildung 10: ASA-Score

- **MODS (Multiorgan Dysfunction Score) ¹⁵⁹**

Die Patienten unserer Studie hatten einen durchschnittlichen MOD-Score von 7,32 (Standardabweichung \pm 2,03). Der höchste in unserer Studie erfasste MOD-Score betrug 14, der niedrigste 4.

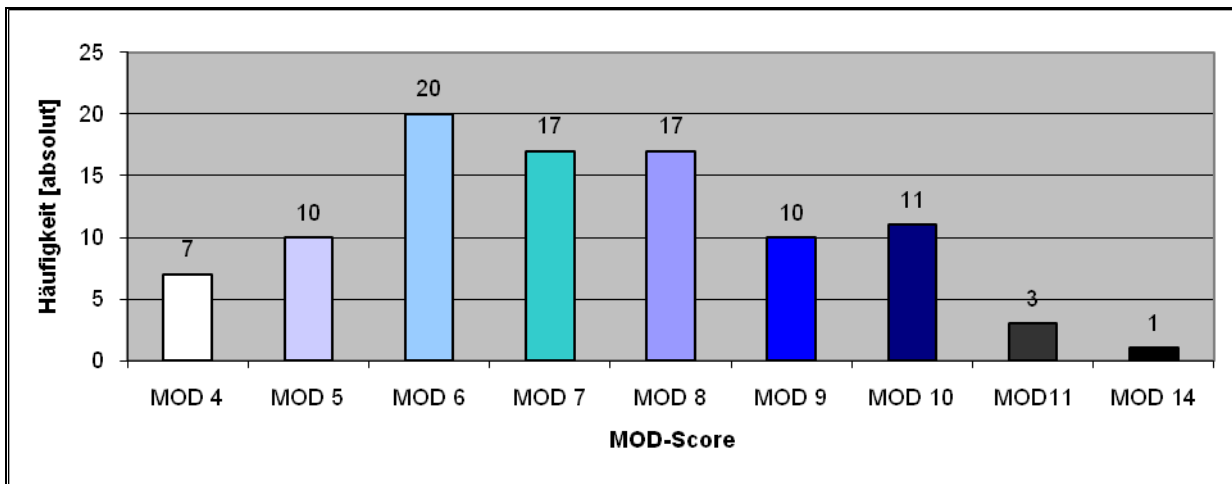


Abbildung 11: MODS

- **APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-Score) ^{26,157}**

Der gemittelte APACHE II - Score lag bei den 96 beobachteten Patienten bei 23 (Standardabweichung \pm 4,57). Der niedrigste Wert lag bei einem Score von 11, der höchste Wert bei einem Score von 36.

- **SAPS II (Simplified acute physiology score)** ²⁶

Der gemittelte SAP-Score lag bei den 96 untersuchten Patienten bei 60,42 (Standardabweichung \pm 8,58). Der höchste Wert wurde mit einem Score von 80, der niedrigste mit einem Score von 37 erreicht.

- **CDC-Kriterien** ¹¹⁸

Von insgesamt 148 Fällen (96 Patienten) mit Verdacht auf Pneumonie erfüllten 60 Fälle (34 Patienten) die CDC-Kriterien (VAP-positiv) und 88 Fälle (62 Patienten) erfüllten die CDC-Kriterien nicht (VAP-negativ = Kontrollgruppe).

- **Pugin Score (CPIS)**

Bezüglich des CPIS-Punktwertes (Pugin-Score) war hier von 13 maximalen Punkten ein CPIS-Punktwert \geq 6 Punkte (pneumoniepositiv) gegenüber einem CPIS-Punktwert $<$ 6 (pneumonienegativ) entscheidend. Von 148 Fällen (96 Patienten) hatten 59 Fälle (32 Patienten) einen CPIS-Punktwert \geq 6 (pneumoniepositiv) und 89 Fälle (64 Patienten) einen CPIS-Punktwert $<$ 6 (pneumonienegativ).

3.1.5 Aufnahmediagnosen

Die 96 Patienten unserer Studie waren zum Zeitpunkt unserer Studie Patienten der chirurgischen, neurochirurgischen oder internistischen Intensivstation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Daher ergab sich für die Aufnahmediagnose der Patienten unserer Studie ein breites Spektrum an Erkrankungen. Die Aufnahmediagnosen lassen sich grob in acht verschiedene Kategorien unterteilen:

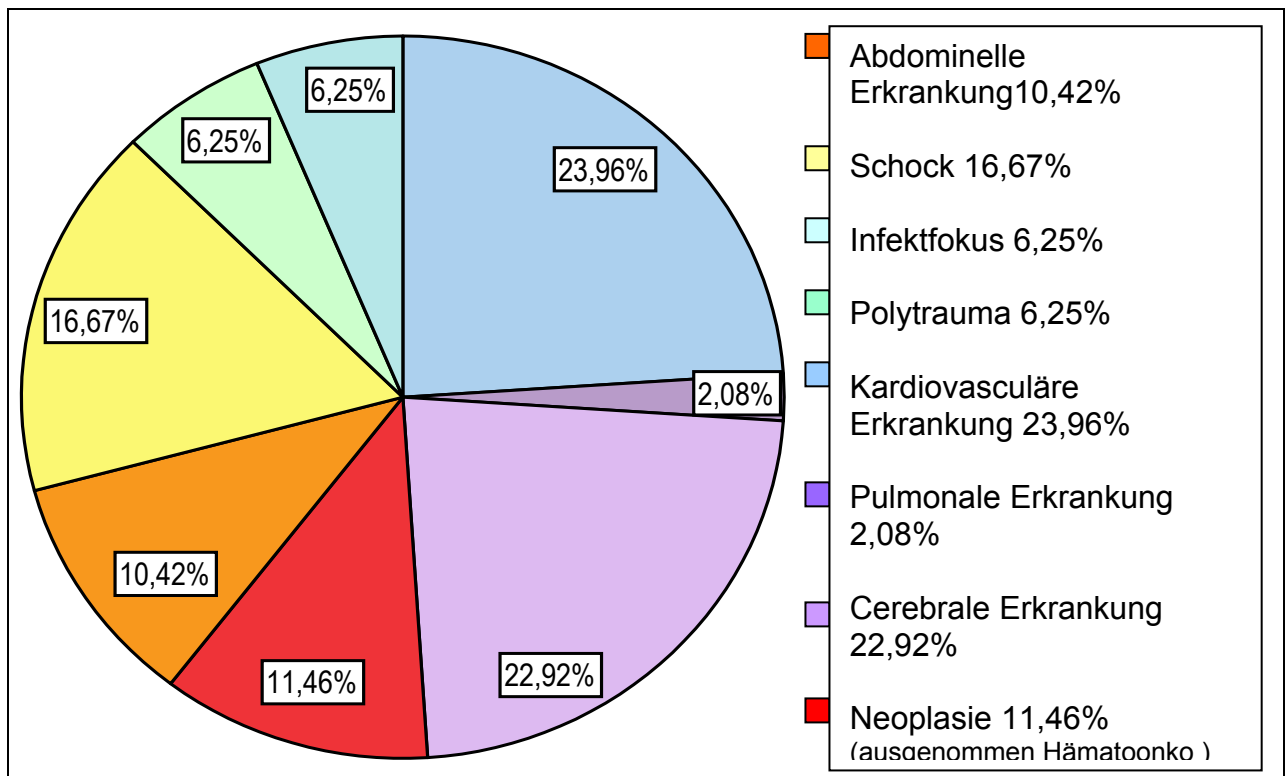


Abbildung 12: Aufnahmediagnosen

3.1.6 Nikotinabusus

36 Patienten von 96 Patienten (37,5%) unserer Studie waren Raucher. Die durchschnittlichen Packyears [Pyr] betragen 8,44 (Streuung 12,02 Jahre; $p < 0,05$). Unter den 36 Rauchern unserer Studie ergaben sich folgende Packyears:

2 Raucher mit 5-10 Pyrs, 11 Raucher mit 10-20 Pyrs, 17 Raucher mit 20-30 Pyrs und 6 Raucher mit 30-40 Pyrs .

3.1.7 Allergische Disposition

17 Patienten von 96 Patienten (17,71%) unserer Studie waren Allergiker.

3.1.8 Aufenthaltsort vor Aufnahme auf die Intensivstation

46 der 96 Patienten wurden direkt auf eine der Intensivstationen aufgenommen (Polytrauma, cerebrale Blutungen, cardiopulmonale Insuffizienz aufgrund internistischer Vorerkrankungen oder septischer Prozesse etc.) 50 der 96 Patienten dagegen waren Patienten, die von anderen Allgemeinstationen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf oder von Stationen externer Krankenhäuser auf eine der Intensivstationen verlegt wurden.

3.1.9 Dauer des Aufenthalts: Intensivstation / Gesamtkrankenhausaufenthalt

Die mittlere Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer der Patienten unserer Studie lag bei 41,64 Tagen (Streuung 52,52 Tage), davon waren 27,03 Tage (Streuung 21,85 Tage) reiner Intensivaufenthalt.

3.1.10 Vormedikation

Die Erfassung der Vormedikation (Medikation vor Aufnahme auf die Intensivstation) der 96 Patienten erfolgte in Medikamentengruppen. Antibiotika wurden dabei jedoch nochmals in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe 2.1.1.10).

| Vormedikation: | Anzahl der Patienten |
|-----------------------------------|----------------------|
| Antihypertensiva | 46 |
| Antiarrhythmika | 9 |
| Digitalispräparate | 24 |
| Nitrate | 15 |
| Diuretika | 35 |
| Antiasthmatica | 7 |
| Corticoide | 5 |
| Antikoagulantien | 44 |
| Insulin bzw.Orale Antidiabetika | 13 |
| Psychopharmaka und Antiepileptika | 11 |
| Laxantien | 4 |
| Antibiotika | 26 |

Tabelle 9: Vormedikation

3.1.11 Operation

75 von 96 Patienten waren postoperative Patienten.

3.1.12 Antimikrobielle Therapie vor Diagnosestellung

26 Patienten von 96 Patienten unserer Studie waren vor Diagnosestellung unter antimikrobieller Therapie. 72 Stunden vor Aspiratgewinnung erfolgte jedoch keine Umstellung der Antibiose, um die mikrobiologischen Ergebnisse nicht zu verfälschen.

Die einzelnen verwendeten Antibiotika sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

| <u>Antibiotische Therapie Patienten</u> | <u>Dosis</u> | <u>n von 96</u> |
|---|--------------------|-----------------|
| Penicillinase-feste Penicillin | | |
| Flucloxacillin (Staphylex) | 4x 1-2g | 15 |
| β-Lactam / β-Lactamase-Inhibitor | | |
| Piperacillin-tazobactam (Tazobac) | 4,5 g /6h | 21 |
| Ampicillin-Sulbactam (Unacid) | 3-4x 0,75-3g | 26 |
| 1. Generation Cephalosporin | | |
| Cefazolin (Elzogram) | 3x2g | 28 |
| 2. Generation Cephalosporin | | |
| Cefuroxim (Elobact) | 2x 250-500 mg | 1 |
| 3. Generation Cephalosporin | | |
| Cefotaxim (Claforan) | 2-3 x 1-2 g | 9 |
| Ceftriaxon (Rocephin) | 1-2 x 2 g | 7 |
| Ceftazidin (Fortum) | 2-3 x 1-2 g | |
| Cefpodoxim (Orelox) | 2 x 100- 200 mg | 1 |
| Aminoglykosid | | |
| Netilmicin (Certomycin) | 1-3x 4-7,5 mg / kg | 3 |
| Gentamycin (Refobacin) | 1-3x 3-5 mg / kg | 3 |
| Tobramycin (Gernebcin) | 1-3x 3-5 mg / kg | 6 |
| Chinolon | | |
| Fluorochinolon | | |
| Levofloxacin (Tavanic) | 750 mg / d | 8 |
| Ciprofloxacin (Ciprobay) | 400mg / 8h | 41 |
| Makrolid | | |
| Erythromycin (Erythrocin) | 2-4x 1 g | 2 |
| Clarithromycin (Klazid) | 2 x 250- 500 mg | 1 |
| Metronidazol (Clont) | 3x 500 mg | 8 |
| Lincosamid | | |
| Clindamycin (Sobelin) | 2-4x 1,2-2,4 g | 11 |
| Cotrimoxazol (Cotrim) | 2x 160 mg | 4 |
| Carbapenem | | |
| Meropenem (Meronem) | 4x500mg | 1 |
| Imipenem (Zienam) | 3-4 x 0,5- 1g | 12 |
| Monobactam | | |
| Aztreonam (Azactam) | 2-3 x 1-2 g | 1 |
| Glykopeptid-Antibiotikum | | |
| Vancomycin (Vancomycin) | 2x 1g | 5 |
| Teicoplanin (Targocid) | 1x 200-400mg | 10 |
| Antimykotikum | | |
| Fluconazol (Diflucan) | 1x 100-400 mg | 7 |
| Caspofungin (Cancidas) | 50 mg / d | 1 |

Tabelle 10: Antimikrobielle Therapie

3.1.13 Morbidität und Letalität VAP-positiver versus VAP-negativer Patienten

Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer / Intensivaufenthaltsdauer

Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten unserer Studie lag bei 41,64 Tage (Streuung 52,52 Tage, $p=0,27$), davon waren 27,03 (Streuung 21,85 Tage; $p=0,467$) reiner Intensivaufenthalt. In der Gruppe der Pneumonien betrug die Gesamt-krankenhausaufenthaltsdauer deutlich länger: 49,74 Tage (Streuung 77,46) versus der Gruppe der Patienten ohne Pneumonie mit 37,19 Tagen (Streuung 31,52 Tage). Das gleiche zeigte sich auch für die mittlere Intensivverweildauer. Diese betrug in der Gruppe mit Pneumonie mit 29,24 Tagen (Streuung 21,93 Tage) ebenfalls länger als bei der Patientengruppe ohne Pneumonie mit 25,82 Tagen (Streuung 21,88 Tage) mittlerer Intensivverweildauer.

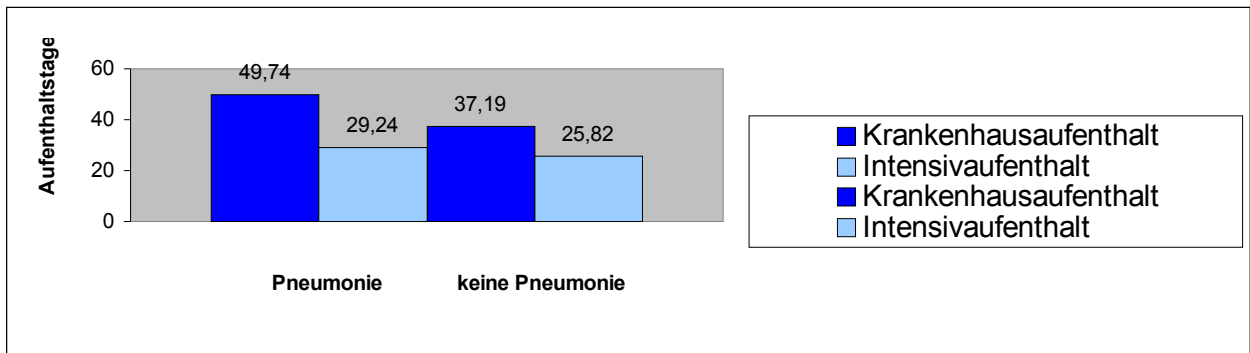


Abbildung 13: Durchschnittliche Krankenhaus- / Intensivaufenthaltsdauer

Durchschnittliche Beatmungsdauer

Die durchschnittliche Beatmungsdauer der Patienten unserer Studie betrug 21,54 Tage (Streuung 18,72; $p=0,49$), dabei lag die durchschnittliche invasive Beatmungsdauer bei 19,46 Tagen (Streuung 17,57 Tage; $p=0,61$). Es zeigten sich jedoch deutlich verlängerte Beatmungszeiträume in der Gruppe der Pneumoniepatienten. Bei den Pneumoniepatienten war sowohl die invasive Beatmungszeit mit 23,32 Tagen (Streuung 16,95 Tage) versus 20,57 Tagen (Streuung 19,70 Tage) in der Gruppe der Nichtpneumoniepatienten deutlich erhöht als auch der gesamte Beatmungszeitraum. So betrug der gesamte Beatmungszeitraum bei den Pneumoniepatienten 20,71 Tage (Streuung 16,01 Tage) versus 18,77 Tage (Streuung 18,46 Tage) bei den Nichtpneumoniepatienten.

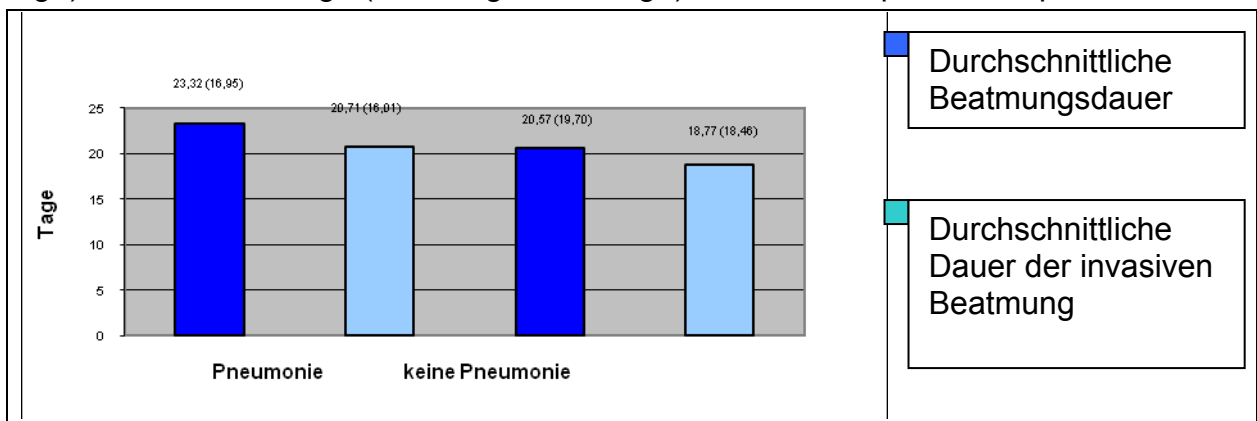


Abbildung 14: Durchschnittliche Beatmungsdauer

3.1.14 Stammdaten und ermittelte Daten der 96 Patienten unserer Studie

Tabelle 11: Stammdaten / ermittelte Daten der 96 Patienten unserer Studie, vor VAP“
 = vor Diagnosestellung einer Ventilator assoziierten Pneumonie
 CDC + (-) : CDC Kriterien (nicht) erfüllt
 Zahlenangaben erfolgten in Form des arithmetischen Mittels (inklusive Standardabweichung)*, absolute bzw. relative Werte (Prozent [%])

| Messparameter: | CDC + | CDC - | Gesamt | p-Wert |
|--|------------------|------------------|-----------------|---------------|
| | (N=34) | (N=62) | (N=96) | |
| Geschlecht: | n | n | n | 0,792 |
| männlich | 25 (73,53 %) | 44 (70,98 %) | 69 (71,88 %) | - |
| weiblich | 9 (26,47 %) | 18 (29,03 %) | 27 (28,13 %) | - |
| Alter (Jahre) | 60,44 (21,78)* | 62,60 (15,81)* | 61,83 (18,07)* | 0,613 |
| Gewicht (kg) | 73,44 (25,45)* | 78,65 (16,31)* | 76,80 (20,27)* | 0,289 |
| BMI (kg / cm²) | 25,01 (7,75)* | 26,25 (5,51)* | 25,81 (6,38)* | 0,365 |
| Aufnahmediagnose: | | | | 0,764 |
| Neoplasie | 4 (11,76 %) | 7 (11,29 %) | 11 (11,46 %) | - |
| Abdominelle Erkrankung | 3 (8,82 %) | 7 (11,29 %) | 10 (10,42 %) | - |
| Schock | 5 (14,71 %) | 11 (17,47 %) | 16 (16,67 %) | - |
| Infektfocus | 1 (2,94 %) | 4 (6,45 %) | 5 (5,21 %) | - |
| Polytrauma | 1 (2,94 %) | 5 (8,06 %) | 6 (6,25 %) | - |
| Cardiovasculäre Erkrankung | 10 (29,41 %) | 13 (20,96 %) | 23 (23,96 %) | - |
| Pulmonale Erkrankung | 0 (0,00 %) | 3 (4,84 %) | 3 (3,13 %) | - |
| Cerebrale Erkrankung | 10 (29,41 %) | 12 (19,35 %) | 22 (22,92 %) | - |
| Raucher | 8 (23,53 %) | 28 (45,16 %) | 36 (37,5 %) | 0,216 |
| Packyears | 5,29 (10,51)* | 10,16 (12,51)* | 8,44 (12,02)* | 0,044 |
| Allergische Disposition | 5 (14,71 %) | 12 (19,35 %) | 17 (17,71 %) | 0,573 |
| Antimikrobielle Therapie „vor VAP“ | 34 (100 %) | 59 (59,16 %) | 93 (96,88 %) | 0,021 |
| OP „vor VAP“ | 28 (82,35 %) | 47 (75,81 %) | 75 (78,13 %) | 0,469 |
| Intensivtage „vor VAP“ | 14,53 (15,59)* | 9,13 (9,24)* | 11,04 (12,08)* | 0,035 |
| Intensivtage „gesamt“ | 29,24 (21,93)* | 25,82 (21,88)* | 27,03(21,85)* | 0,467 |
| Krankenhaustage „gesamt“ | 49,74 (77,46)* | 37,19 (31,52)* | 41,64 (52,52)* | 0,265 |
| Beatmungstage „vor VAP“ | 13,65 (16,75)* | 8,16 (7,84)* | 10,10 (11,99)* | 0,296 |
| Beatmungstage „invasiv“ | 20,71 (16,01)* | 18,77 (18,46)* | 19,46 (17,57)* | 0,609 |
| Beatmungstage „gesamt“ | 23,32 (16,95)* | 20,57 (19,70)* | 21,54(18,72)* | 0,493 |
| Klinische Scores: | | | | |
| Pugin-Score | 7,7 (2,36)* | 3,93 (2,02)* | 5,5 (2,85)* | <0,01 |
| MODS | 7,4 (1,61)* | 7,26 (2,15)+ | 7,32 (2,03)* | 0,675 |
| SAPS II | 59,68 (8,51)* | 60,82 (8,66)* | 60,42 (8,58)* | 0,534 |
| APACHE II Score | 23,35 (82,35 %)* | 23,45 (4,42)* | 23,42 (4,57)* | 0,920 |
| tatsächliche Letalität | 14 (41,18 %) | 21 (33,87 %) | 35 (36,46 %) | 0,482 |
| SAPS II Score - „erwartete“ Letalität“ | 68,8% (14,06)* | 65,52%(17,36)* | 66,88%(16,07)* | - |
| APACHE II Score -„erwartete“ Letalität“ | 39,31% (13,54) * | 38,88% (13,32) * | 39,06% (13,34)* | - |
| Autopsie | 3 (3,31 %) | 2 (2,08 %) | 5 (5,21 %) | 0,242 |
| VAP-positive Autopsie | 3 (3,31 %) | 2 (2,08 %) | 5 (5,21 %) | 0,242 |

3.1.15 Erwartete und tatsächliche Letalität der Patienten

Während der Studie sind 35 von 96 Patienten (24 Männer und 11 Frauen) verstorben (36,46%). Davon erfüllten 14 Patienten (40%) die CDC- Kriterien für eine VAP. Bei fünf der verstorbenen Patienten wurde postmortem eine Autopsie durchgeführt und eine Pneumonie diagnostiziert. Die tatsächlich erwartete Letalität, welche wir mit Hilfe des APACHE II Score berechneten, betrug allgemein 39,06% (Streuung 13,34), für CDC-positive Patienten leicht erhöht bei 39,31% (Streuung 13,54) und 38,88% (Streuung 13,32) für CDC-negative Patienten.

3.1.16 Autopsie

5 der insgesamt 35 verstorbenen Patienten unserer Studie wurden autopsiert. In allen durchgeführten Autopsien zeigte sich das histopathologische Korrelat einer Pneumonie.

3.2 Monitoring

Wir verglichen die klinischen Parameter, die wir kontinuierlich (zwei Messungen pro Tag) und prospektiv begleitend zu allen 171 gewonnenen Aspiraten der 96 untersuchten Patienten erhoben haben und unterschieden hier die Aspirate CDC-positiver Patienten von den Aspiraten CDC-negativer Patienten.

| Begleitende Daten der 171 Aspirate unserer Studie | | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Zahlenangaben erfolgten in Form des arithmetischen Mittels (inklusive Standardabweichung)*, absolute bzw. relative Werte (Prozent) | | | | |
| Messparameter: | CDC + (N=69)* n | CDC – (N=102)* n | Gesamt (N=171)* n | p-Wert |
| CPIS / CDC- Kriterien: | | | | |
| Purulenten Sputum (+/-) | 51 + / 18 - | 33 + / 69 - | 84 + / 87 - | <0,01 |
| Temperatur (°C) | 37,60 (1,03)* | 37,65 (0,76)* | 37,63 (0,88)* | 0,02 |
| Patholog. Temperatur (°C) | 44 (63,77 %) | 31 (30,39 %) | 75 (43,86 %) | <0,01 |
| Leukozyten (10³ / mm³) | 15,68 (7,65)* | 13,15 (7,72)* | 14,18 (7,77)* | 0,03 |
| Patholog. Leukozytenzahl | 51 (73,91 %) | 47 (46,08 %) | 98 (57,31 %) | <0,01 |
| Patholog. Radiographie | 69 (100 %) | 27 (26,47 %) | 96 (56,14 %) | 0,05 |
| QEA ≥ 10⁵ CFU / ml | 59 (85,51 %) | 11 (10,78 %) | 70 (40,94 %) | <0,01 |
| Beatmung: | | | | |
| Horowitz-Index: | 266,65 (117,21)* | 278,74 (108,88)* | 273,86 (112,13)* | 0,49 |
| PaO₂/FiO₂ | 8,68 (2,92)* | 8,71 (2,69)* | 8,70 (2,78)* | 0,64 |
| Mittlerer PEEP (cm H₂O) | 20,85 (6,51)* | 20,94 (5,16)* | 20,91 (5,76)* | 0,63 |
| Peak (cm H₂O) | 17,86 (15,0)* | 14,33 (8,70)* | 15,76 (11,98)* | 0,06 |
| CRP | 1,53 (1,50)* | 1,24 (0,68)* | 1,36 (1,10)* | 0,12 |
| Laktat | 134,20 (18,34)* | 133,75 (17,27)* | 133,94 (17,66)* | 0,51 |
| Art. Blutdruck syst (mmHg) | 85,70 (10,93)* | 85,32 (11,31)* | 85,48 (11,12)* | 0,83 |
| MAP (mmHg) | | | | |

Tabelle 12: Begleitende Daten der 171 Aspirate unserer Studie

3.3 Keimspektrum (Häufigkeiten der einzelnen Keime)

In unserer Studie konnten wir 14 verschiedene Keime bzw. Keimgruppen nachweisen. Grob unterteilt in die nachgewiesenen Keime zusätzlich in pathogene Keime und „physiologische Flora“. Bei den pathogenen Pneumonieerregern handelte es sich in unserer Studie hauptsächlich um gram-negative Keime wie Pseudomonaden (hier v.a. *Pseudomonas aeruginosa*), *Enterobacter*, *Klebsiellen*, *Escherichia coli*, *Proteus* und *Acinetobacter*. Aber aber auch Keime wie *Staphylokokken* (*Staphylokokkus aureus*, MRSA), *Streptokokken* wie z.B. *Streptococcus pneumoniae* spielten eine nicht unbedeutende Rolle. Zu der „physiologischen Flora“ wurden Keime wie vergrünenden *Streptokokken*, *Neisserien*, *apathogene Corynebakterien*, *Enterokokken* und *koagulasenegativen Staphylokokken* gerechnet. In einigen Fällen konnten wir Pilze wie z.B. *Candida species* (*Candida albicans* und *Candida glabrata*) nachweisen.

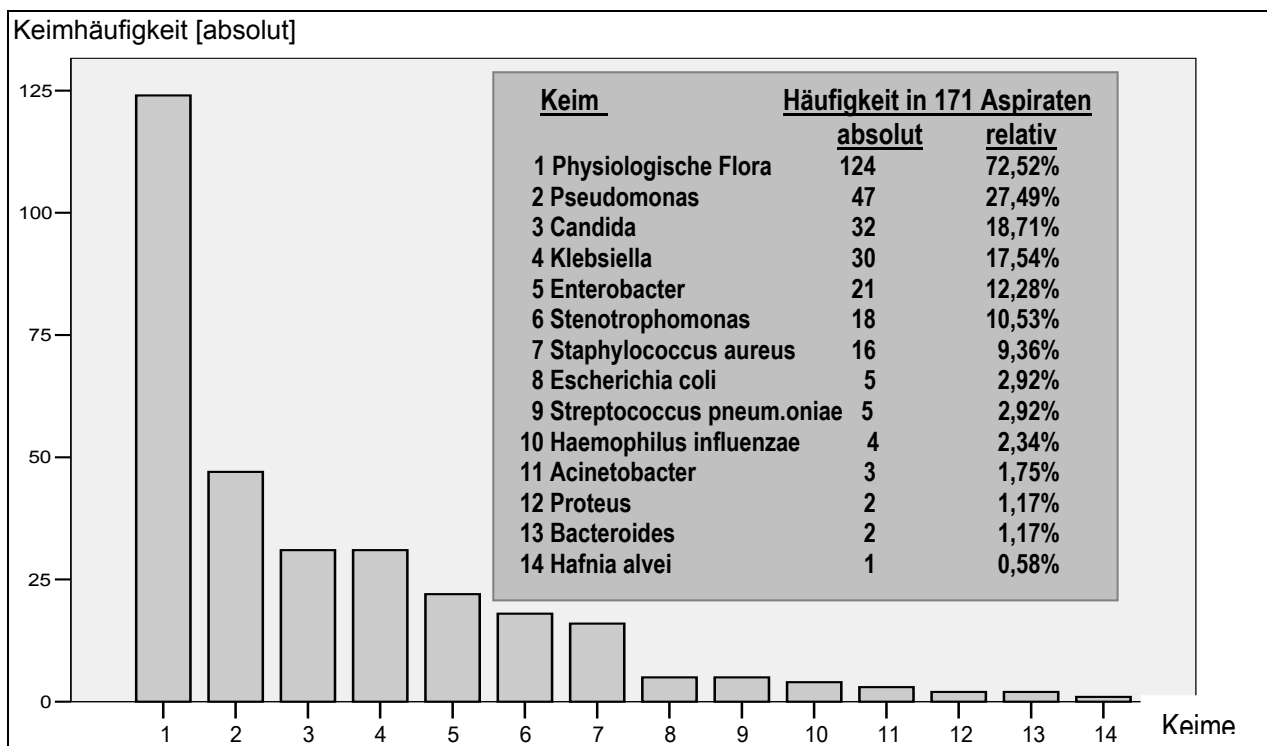


Abbildung 15: Keimspektrum

3.4 Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs der 148 beobachteten Fälle

Um zu veranschaulichen, welche Keime in den einzelnen Aspiraten nachzuweisen waren und um SQEAs direkt mit QEAs vergleichen zu können, sind im folgenden alle 171 Asparate (QEAs und SQEAs) mit den jeweiligen Keimen und den dazugehörigen quantitativen und semiquantitativen Mengenangaben aufgelistet. Zudem wird aus der Tabelle ersichtlich, dass wie im Falle von mehrfach gewonnenen Aspiraten eines Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, QEAs im Verlauf durchaus reproduzierbare Resultate liefern. In dieser Auflistung werden quantitative direkt in Bezug zu qualitativen Befunden gesetzt und den klinischen CDC-Kriterien direkt gegenübergestellt.

Nr. = Fallnummer des Patienten, Tag* = Tag nach Verdacht auf Pneumonie,
= Autopsie durchgeführt

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|-----------------------|--------------|-------------|---------------|
| 1 | 4 | TS | Proteus | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 2 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 3 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | mäßig | nicht erfüllt |
| 4 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt |
| 5 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| 6 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 7 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Escherichia coli | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 8 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| | 6 | BAL | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| 9 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | vereinzelt | erfüllt |
| 10 | 4 | TS | Orsa | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt |
| 11 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 12 | 4 | BAL | Candida albicans | $\geq 10^4$ | kein/steril | erfüllt |
| 13 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 14 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 15 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 16 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 17 | 4 | TS | Acinetobacter | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| 18 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 19 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Candida albicans | - | vereinzelt | |
| 20 | 4 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | |
| 21 | 4 | TS | Escherichia coli | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^8$ | mäßig | |
| 22 | 4 | TS | Physiologische Flora | - | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 23 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Orsa | $\geq 10^4$ | mäßig | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 24 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^7$ | mäßig | |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| 25 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 26 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|----------------------|--------------|-------------|-----------------|
| 27 | 4 | TS | Orsa | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | - | vereinzelt | |
| 28 | 4 | TS | Candida albicans | - | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 29 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt # |
| 30 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| | 5 | TS | Physiologische Flora | - | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 31 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 32 | 4 | TS | Physiologische Flora | - | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 33 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 34 | 4 | TS | Streptococcus B | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 35 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | 5 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 36 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | 9 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 37 | 4 | TS | Candida glabrata | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^3$ | mäßig | erfüllt |
| 38 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 39 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^5$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | 2 | vereinzelt | |
| 40 | 4 | TS | Hafnei alvei | $\geq 10^7$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^7$ | mäßig | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^7$ | mäßig | |
| 41 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 42 | 4 | TS | - | - | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 43 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Stenotrophomonas | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | 5 | TS | Escherichia coli | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 44 | 4 | TS | Stenotrophomonas | - | vereinzelt | |
| | 5 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| 45 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| 46 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Candida glabrata | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | | | Stenotrophomonas | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| 47 | 4 | TS | Acinetobacter | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 47 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^7$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | - | vereinzelt | |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|-------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| 48 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | - | vereinzelt | |
| 49 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 50 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| 51 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |
| 52 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^7$ | mäßig | nicht erfüllt |
| 53 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^5$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 54 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| 55 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 56 | 4 | TS | Proteus | $\geq 10^7$ | reichlich | erfüllt # |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 57 | 4 | TS | Acinetobacter | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 58 | 4 | TS | Koagulase-neg. Staphylokokken | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Stenotrophomonas | $\geq 10^4$ | mäßig | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 59 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^4$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | mäßig | |
| 60 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 61 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 62 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 63 | 4 | TS | Escherichia coli | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 64 | 4 | BAL | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 65 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 66 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | mäßig | |
| 67 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^6$ | mäßig | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 68 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 69 | 4 | TS | - | - | kein/steril | nicht erfüllt |
| 70 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|-----------------------|--------------|------------|-----------------|
| 71 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^6$ | mäßig | nicht erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | |
| 72 | 4 | TS | Streptokokken A | $\geq 10^6$ | reichlich | erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | - | vereinzelt | |
| 73 | 4 | TS | Enterobacter amigunus | $\geq 10^9$ | reichlich | erfüllt |
| 74 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | erfüllt |
| | 16 | TS | Candida albicans | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| 75 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | |
| 76 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 77 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 78 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 79 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^9$ | reichlich | erfüllt |
| | 8 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| 80 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Pseudomonas | $\geq 10^6$ | mäßig | |
| 81 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | mäßig | |
| 82 | 4 | BAL | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | 5 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 83 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 84 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 85 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^6$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |
| 86 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 87 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 88 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^9$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^9$ | mäßig | |
| 89 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^8$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^8$ | mäßig | |
| 90 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^9$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |
| 91 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | mäßig | |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|--------------------------|--------------|---------------|---------------|
| 92 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | 6 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 93 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 94 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | erfüllt |
| 95 | 4 | TS | Stenotrophomonas | $\geq 10^7$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |
| 96 | 4 | BAL | Klebsiellen | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| 97 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | vereinzelt | |
| 98 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 99 | 4 | TS | Hämophilus | $\geq 10^9$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | 5 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^4$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Hämophilus | $\geq 10^5$ | reichlich | |
| 100 | 4 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| | | | Stenotrophomonas | ≥ 10 | kein / steril | |
| 101 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^9$ | reichlich | erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | |
| | | | Staphylokokkus aureus | ≥ 10 | kein/steril | |
| 102 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 103 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 104 | 4 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 105 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 106 | 4 | TS | Streptococcus pneumoniae | $\geq 10^7$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Escherichia coli | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 107 | 4 | TS | Proteus | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 108 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 109 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 110 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien | | |
|-----|------|---------|-------------------------------|--------------|-----------------------|---------------|-------------|---------------|
| 111 | 4 | TS | Pseudomonas | $\geq 10^8$ | mäßig | nicht erfüllt | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^8$ | mäßig | | | |
| 112 | 4 | TS | Bacteroides | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | mäßig | | | |
| 113 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | | | |
| | 11 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| 114 | 4 | TS | Koagulase-neg. Staphylokokken | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| | | | vergrünende Streptokokken | $\geq 10^3$ | vereinzelt | | | |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | | | |
| 115 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | mäßig | nicht erfüllt | | |
| 116 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^5$ | reichlich | nicht erfüllt | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | | | |
| 117 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | | | |
| | 16 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| 118 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | mäßig | | | |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| 119 | 4 | TS | Koagulase-neg. Staphylokokken | $\geq 10^3$ | vereinzelt | | | |
| | | | Pseudomonas | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt | | |
| 120 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | | | |
| | | | Pseudomonas | $\geq 10^8$ | mäßig | erfüllt | | |
| 121 | 1 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt | | |
| | | | 4 | TS | Candida glabrata | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| 122 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | | | |
| | | | 11 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 123 | 4 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| | | | Koag neg Staphylok | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| 124 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | | | |
| | | | Koagulase-neg. Staphylokokken | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| 125 | 4 | TS | Hämophilus | $\geq 10^4$ | reichlich | nicht erfüllt | | |
| | | | Streptococcus C | $\geq 10^2$ | vereinzelt | | | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | | | |
| 126 | 7 | TS | steril | - | kein/steril | nicht erfüllt | | |
| | | | 11 | TS | Candida glabrata | $\geq 10^7$ | kein/steril | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | kein/steril | | | |
| 127 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^5$ | vereinzelt | erfüllt | | |
| 128 | 4 | TS | Candida glabrata | $\geq 10^6$ | reichlich | nicht erfüllt | | |
| | | | Koagulase-neg. Staphylokokken | $\geq 10^2$ | mäßig | | | |
| 128 | 7 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt | | |
| | | | steril | - | kein/steril | nicht erfüllt | | |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

| Nr. | Tag* | Aspirat | Keim | QEA [CFU/ml] | SQEA | CDC-Kriterien |
|-----|------|---------|--------------------------|--------------|-------------|-----------------|
| 129 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^6$ | reichlich | erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | 7 | TS | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| 130 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^8$ | mäßig | erfüllt # |
| 131 | 4 | TS | Streptococcus pneumoniae | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | erfüllt |
| 132 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^8$ | reichlich | erfüllt |
| | | | Enterobacter cloacae | $\geq 10^5$ | reichlich | |
| | | | Proteus | $\geq 10^8$ | mäßig | |
| 133 | 4 | TS | Escherichia coli | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| 134 | 2 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 135 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 136 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^4$ | reichlich | nicht erfüllt |
| 137 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^6$ | mäßig | erfüllt |
| 138 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 139 | 4 | TS | Staphylokokkus aureus | $\geq 10^4$ | mäßig | nicht erfüllt |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | mäßig | |
| 140 | 4 | TS | steril | kein | kein/steril | nicht erfüllt |
| 141 | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 142 | 4 | TS | Enterobacter cloacae | $\geq 10^8$ | mäßig | erfüllt |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| 143 | 4 | BAL | Hämophilus | $\geq 10^9$ | kein/steril | erfüllt |
| | | | Klebsiellen | $\geq 10^7$ | kein/steril | |
| 144 | 2 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Pseudomonas | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | |
| | 4 | TS | Physiologische Flora | $\geq 10^2$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 145 | 4 | TS | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 146 | 4 | TS | Escherichia coli | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| | | | Candida glabrata | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| 147 | 4 | BAL | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | nicht erfüllt |
| 148 | 4 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^5$ | mäßig | erfüllt # |
| | | | Candida albicans | $\geq 10^4$ | vereinzelt | |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^3$ | vereinzelt | |
| | 5 | TS | Klebsiellen | $\geq 10^7$ | mäßig | erfüllt # |
| | | | Physiologische Flora | $\geq 10^7$ | mäßig | |

Tabelle 13: Detaillierte Auswertung der 171 QEAs / SQEAs

3.5 Quantitative versus Qualitative Aspirate: Sensitivität, Spezifität, ROC-Kurven (Receiver operator characteristics)

Wir untersuchten die entnommenen 171 QEAs und SQEAs bezüglich ihrer Sensitivität, ihrer Spezifität und ihres positiven bzw. negativen prädiktiven Wertes bei unterschiedlichen diagnostischen Keimzahl-Grenzwerten. Bei den QEAs betrachteten wir Grenzwerte von Keimzahlen $\geq 10^2$ CFU / ml bis Keimzahlen $\geq 10^9$ CFU / ml und bei den SQEAs Keimzahlen \geq „mäßig Keime“ (laut Literatur der optimale semiquantitative Keimzahl-Grenzwert für die SQEAs) und Keimzahlen \geq „reichlich Keime“ in der Kultur. Mit Hilfe der ROC (Receiver operator characteristics) Kurve und der dazugehörigen AUC (area under the curve) konnten wir in unserer Studie die diagnostische Genauigkeit der QEAs und SQEAs bei unterschiedlichen Keimzahl-Grenzwerten definieren.

3.6 Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der QEAs

Es zeigte sich, dass der diagnostische Grenzwert der nichtinvasiven QEAs idealerweise bei $\geq 10^5$ CFU / ml (für BALs $\geq 10^4$ CFU / ml) zu ziehen ist. Nichtinvasive QEAs mit einem Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml haben eine Sensitivität von 0,86, eine Spezifität von 0,89 (ROC area under the curve 0.87, ppW 0.84, npw 0.90). Bei einer Anhebung der diagnostischen „VAP-positiven“ Keimzahl auf Grenzwerte von $\geq 10^6$ CFU / ml ($\geq 10^5$ CFU / ml für BALs) ergibt sich zwar für die QEAs eine erhöhte Spezifität von 0,96, zugleich aber nur noch eine Sensitivität von 0,57. Erniedrigt man dagegen den diagnostischen Keimzahlgrenzwert auf Keimzahlen $\geq 10^4$ CFU / ml ($\geq 10^3$ CFU / ml für BALs), ergibt sich nun umgekehrt zwar eine hohe Sensitivität von 0,94, aber nur eine Spezifität von 0,55.

| QEAs | Sensitivität | Spezifität | ROC | ppW | npW |
|---|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| TS: QEA $\geq 10^2$ CFU / ml: | 0,99 | 0,17 | 0,58 | 0,44 | 0,94 |
| TS: QEA $\geq 10^3$ CFU / ml: | 0,99 | 0,31 | 0,65 | 0,49 | 0,97 |
| TS: QEA $\geq 10^4$ CFU / ml: | 0,94 | 0,55 | 0,77 | 0,59 | 0,93 |
| TS: QEA $\geq 10^5$ CFU / ml: | 0,86 | 0,89 | 0,87 | 0,84 | 0,90 |
| TS: QEA $\geq 10^6$ CFU / ml: | 0,57 | 0,96 | 0,77 | 0,95 | 0,77 |
| TS: QEA $\geq 10^7$ CFU / ml: | 0,44 | 0,98 | 0,71 | 0,94 | 0,72 |
| TS: QEA $\geq 10^8$ CFU / ml: | 0,26 | 0,99 | 0,63 | 0,95 | 0,66 |

Tabelle 14: Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der QEAs

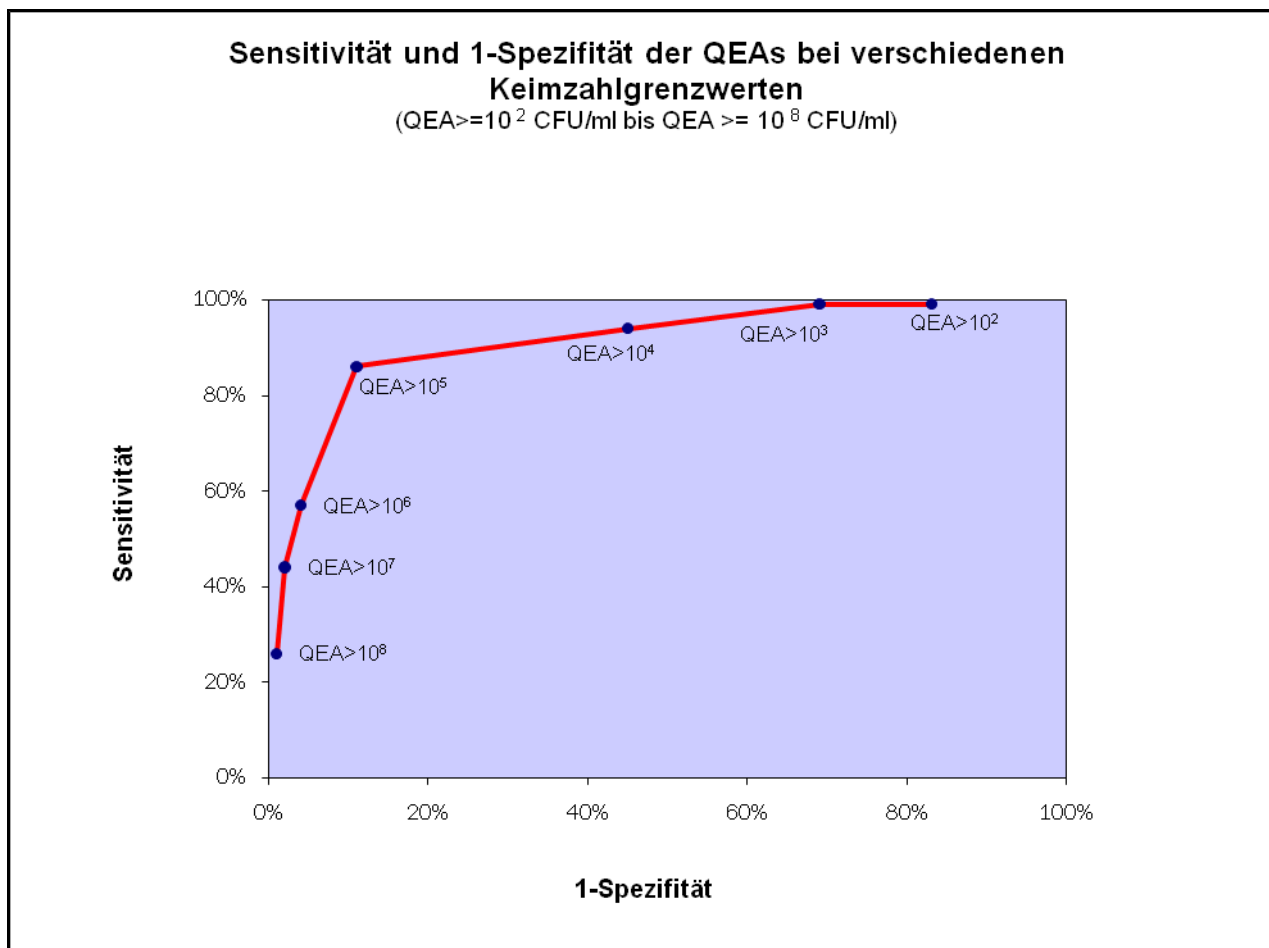


Abbildung 16: Sensitivität und Spezifität der QEAs

In der Gruppe der QEAs bei einem Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml ($\geq 10^4$ CFU / ml für BALs) zeigten 40,94 % (64 TS und 6 BALs) eine „VAP-positive“ Keimzahl auf. Wiederum 84 % dieser „VAP-positiven“ entstammten auch tatsächlich „CDC-positiven“ Patienten.

Semiquantitative endotracheale Aspirate

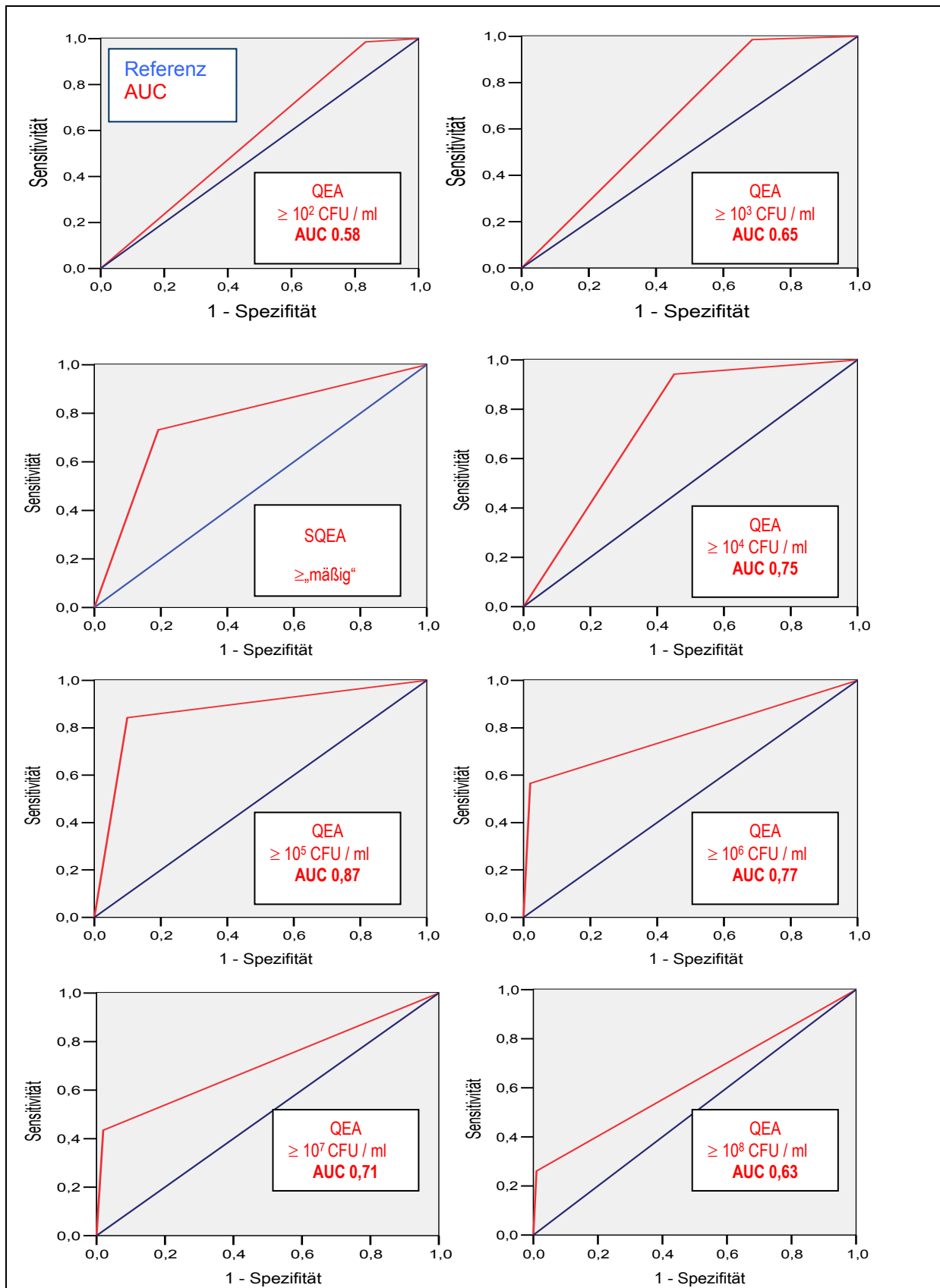
In der Gruppe der SQEAs zeigten bei einer Keimzahl \geq mäßig Keime 39,18 % (66 TS / 1 BAL von 171) der Aspirate eine „VAP-positive“ Keimmenge. Aber nur 72,73 % dieser Aspirate entstammten auch „CDC-positiven“ Patienten (Sensitivität 0,73; Spezifität 0,81 / ROC area under the curve 0,77). Bei einer Keimanzahl von \geq „reichlich Keime“ wiesen lediglich 12,9 % (22 TS, 0 BAL) noch eine „VAP-positive“ Keimzahl auf.

| SQEAs | Sensitivität | Spezifität | ROC | ppW | npW |
|---------------------------|--------------|------------|------|------|------|
| TS: SQEA \geq mäßig: | 0,71 | 0,82 | 0,77 | 0,73 | 0,81 |
| TS: SQEA \geq reichlich | 0,29 | 0,96 | 0,62 | 0,82 | 0,68 |

Tabelle 15: Keimzahl-Grenzwert-Bestimmung der SQEAs

Abbildung 17:

Diagnostische Akkuratheit von QEAs ($>10^2 - 10^8$ CFU / ml) versus SQEAs (>mäßig)



3.7 Verteilung positiver QEAs bei Patienten mit und ohne Pneumonie

Der diagnostisch interessante, d.h. als pathologisch definierte, Keimzahl-Grenzwert für nichtinvasive QEAs liegt laut unserer Studie bei $\geq 10^5$ CFU / ml. Ab diesem Grenzwert ist nicht mehr von einer reinen Trachealkolonisation, sondern von einer tatsächlichen Pneumonie auszugehen. Dies zeigt sich sehr anschaulich in der folgenden Graphik. Patienten mit Keimzahlen im QEA von $\geq 10^5$ CFU / ml sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Patienten, die auch klinisch die CDC-Kriterien erfüllen bzw. im CPIS-Score einen Punktwert über 6 Punkten erzielen. Patienten, die im QEA eine Keimzahl $\leq 10^5$ CFU / ml aufweisen, erfüllen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch klinisch nicht die Kriterien einer Pneumonie.

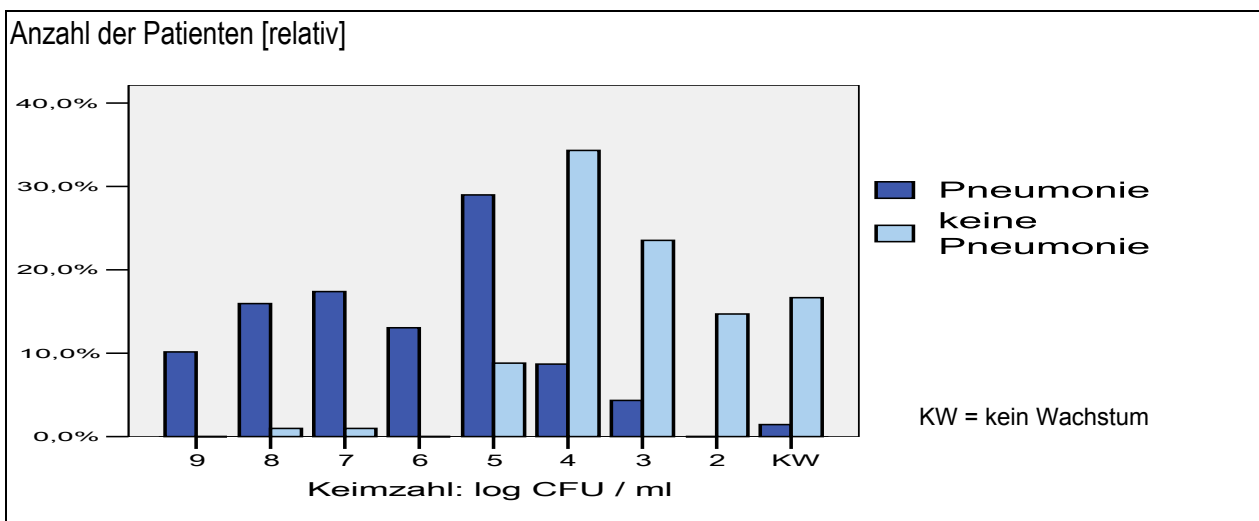


Abbildung 18: Verteilung positiver QEAs bei Patienten mit und ohne Pneumonie

3.8 Vergleich invasive versus nichtinvasive QEAs - Analyse der BALs

Wir haben in unserer Studie neben den 164 TS auch 7 BALs gewonnen und sowohl quantitativ als auch qualitativ untersucht. In drei von diesen sieben Fällen erfüllten die Patienten, deren Aspirate wir gewonnen und untersucht hatten, die CDC-Kriterien nicht. Vier Aspirate entstammten dagegen CDC-positiven Patienten. Bei den CDC-negativen Aspiraten fiel in zwei von drei Fällen (66,66 %) das QEA mit $\geq 10^5$ CFU / ml VAP-positiv und damit falsch-positiv aus, lediglich ein Aspirat zeigte hier auch ein VAP-negative Keimzahl von $\geq 10^3$ CFU / ml. Bei den vier CDC-positiven Aspiraten waren dagegen auch alle QEAs VAP-positiv. Es ergab sich in unserer Studie für die 7 invasiv gewonnenen QEAs eine Sensitivität von 100 % aber lediglich eine Spezifität von 33,33 %. Jedoch ist die geringe Anzahl an BALs statistisch nur bedingt auswertbar, wenn man einen statistischen Typ-II-Fehler vermeiden möchte. Diese Werte geben daher lediglich Tendenzen an.

| QEA [CFU/ml] | Keimzahl | | | | | | | | |
|---|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----|
| | $\geq 10^9$ | 10^8 | 10^7 | 10^6 | 10^5 | 10^4 | 10^3 | 10^2 | 10 |
| CDC-Kriterien nicht erfüllt (n=3): | - | - | - | - | 2 | - | 1 | - | - |
| CDC-Kriterien erfüllt (n=4): | 1 | 1 | - | - | 2 | - | - | - | - |

Tabelle 16: Vergleich invasive versus nichtinvasive QEAs - Analyse der BALs

3.9 Sensitivität und Spezifität des Gram-Präparates als schnelles Diagnostikum

Da die Resultate der quantitativen und qualitativen Kultur erst 24 Stunden nach Beimpfen der Kulturmedien auswertbar sind, analysierten wir die diagnostische Güte des Gram-Präparates. Dieses bietet als schnelles Diagnostikum die Möglichkeit, die initial empirisch orientierte antibiotische Therapie gezielter auszuwählen. Auch im CPIS-Score findet das Gram-Präparat daher bereits seinen Platz. In unserer Studie haben wir vor Kulturanlage ein Gram-Präparat angefertigt und ausgewertet. Dabei verglichen wir die Sensitivität und Spezifität des Gram-Präparates allein als auch in Kombination mit den durchgeführten QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) und setzen diese in Bezug zur klinischen Diagnostik.

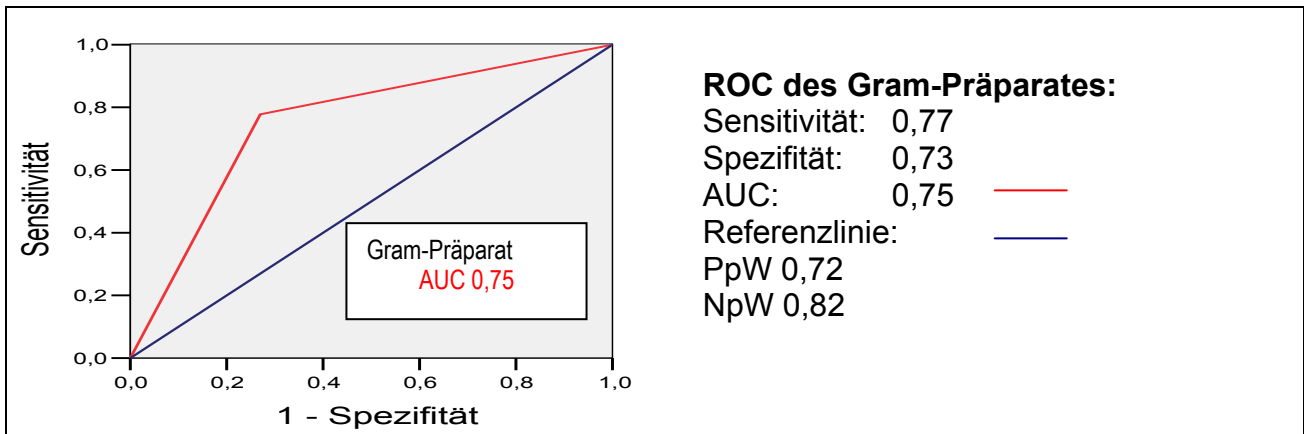


Abbildung 19 : Güte des Gram-Präparats isoliert

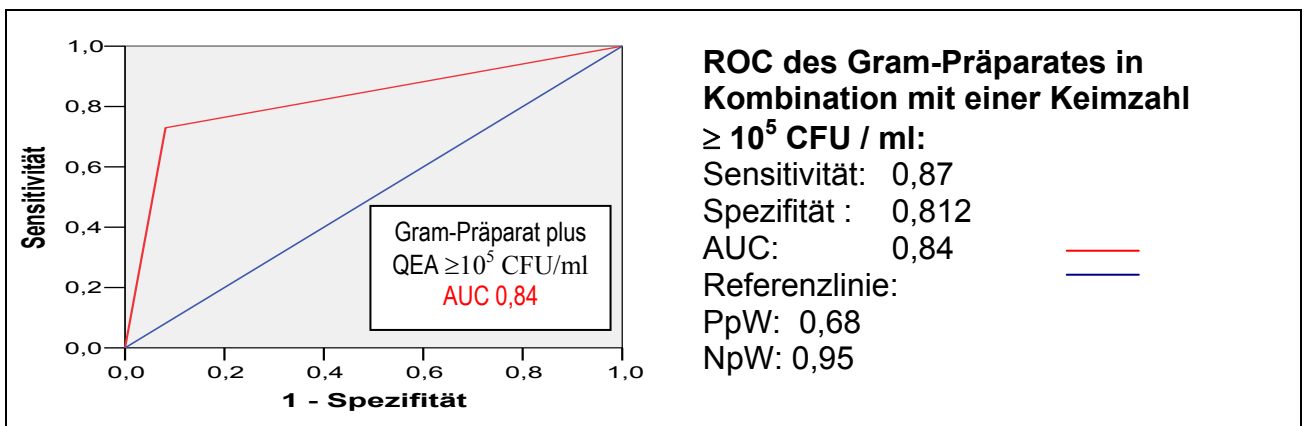


Abbildung 20: Güte der Kombination Gram-Präparat plus Keimzahl $\geq 10^5$ CFU / ml

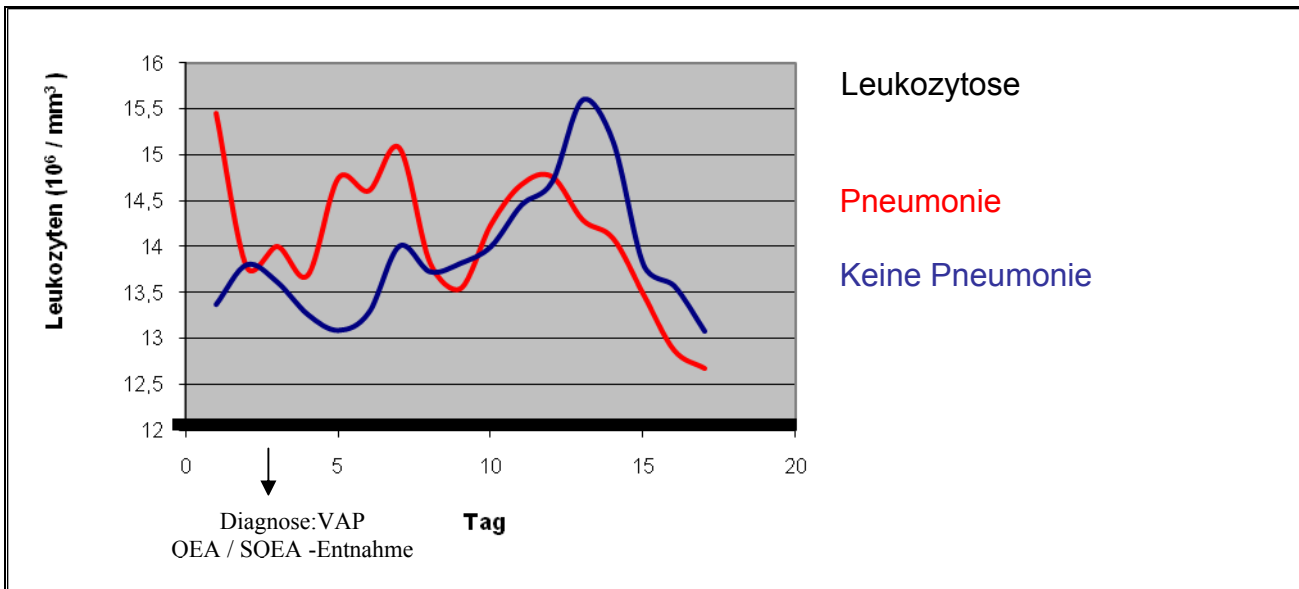
Es zeigte sich, dass das Gram-Präparat in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie mit seiner mäßigen Sensitivität (77%) und Spezifität (73%) als alleiniges Diagnostikum eine eher untergeordnete Rolle spielen sollte. Eine Kombination von QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) und dem Ergebnis des Gram-Präparates bedeutet eine deutliche Steigerung der Akkuratheit der Diagnose einer Pneumonie, bringt aber keinen diagnostischen Vorteil im Gegensatz zu QEAs als alleinigem Diagnostikum (Gram-Präparat allein: Sensitivität 77%, Spezifität 73%, ROC:AUC = 0,75; ppW 0,72; npW 0,82 versus QEA $\geq 10^5$ CFU / ml kombiniert mit Gram-Präparat: Sensitivität 0,87; Spezifität: 0,812, ROC: AUC = 0,84; ppW 0,68; npW 0,95 versus QEA $\geq 10^5$ CFU / ml allein: Sensitivität 0,87; Spezifität 0,89, ROC: AUC= von 0,87; ppW 0,84, npW 0,90).

3.10 Verlaufsbeobachtung klinischer Parameter

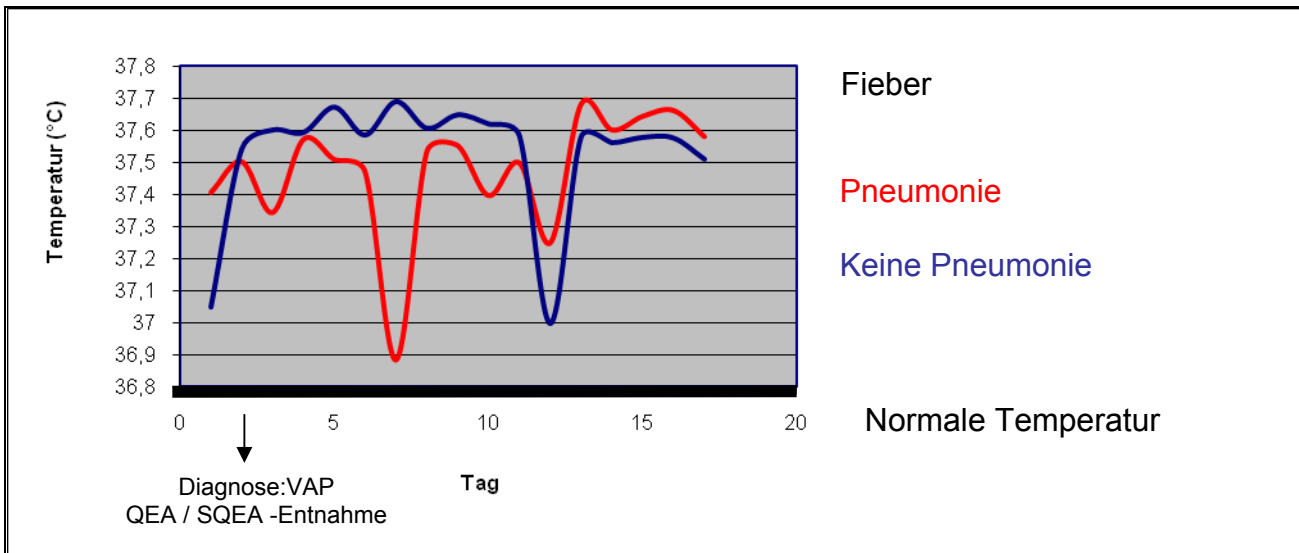
(VAP-positive Patienten versus VAP-negative Patienten)

In unserer Studie beobachteten wir über einen Zeitraum von insgesamt 17 Tagen einige CDC-Kriterien bzw. Parameter des Pugin-Score, die als klinischer Indikator für eine Pneumonie dienen können, wie z. B. die mittleren Werte der Körperkerntemperatur in °C, Anzahl der Leukozyten pro mm^3 Blut sowie gemessene CRP-Werte. Diese Parameter können unspezifisch auf einen Infekt hinweisen. Als Zeichen einer pulmonalen Beteiligung der Infektion mit Abnahme der Oxygenierungsfunktion beobachteten wir den Horowitz-Score (Quotient aus PaO_2 und FiO_2). Wir betrachteten alle diese Parameter retrospektiv drei Tage vor Verdacht auf eine Pneumonie und prospektiv 14 Tage nach Verdacht auf eine Pneumonie. Im Vergleich zeigten sich bei VAP-positiven und VAP-negativen Patienten einige Unterschiede bezüglich der mittleren Werte.

3.10.1 Abbildung 21: Verlaufbeobachtung der Leukozytenzahlen

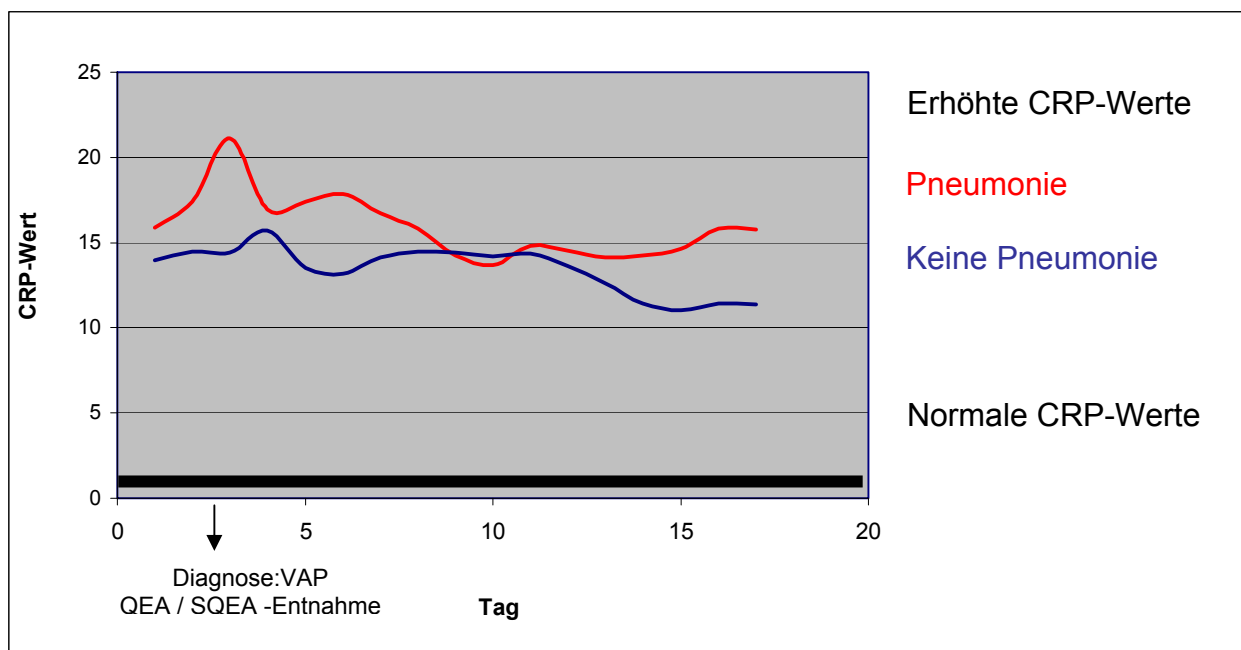


3.10.2 Abbildung 22: Verlaufbeobachtung der Körperkerntemperatur



Die Körperkerntemperatur und die Anzahl der Leukozyten unterschieden sich bei den VAP-positiven und VAP-negativen Patienten unserer Studie. Wohingegen bei VAP-positiven Patienten die Leukozytenanzahl im Mittel bei $15,68 \times 10^3$ Leukozyten pro mm^3 (Streuung 7,65) lag, betrug sie bei VAP-negativen Patienten $13,15 \times 10^3$ Leukozyten pro mm^3 (Streuung 7,72; $p=0,03$). Bei Patienten mit VAP betrug die mittlere Körperkerntemperatur $37,60 \text{ }^\circ\text{C}$ (Streuung 1,03) ebenso wie bei VAP-negativen Patienten (Streuung 0,76; $p=0,02$). Bezüglich der gemessenen pathologischen Leukozytenzahl ($p<0,01$) und der gemessenen pathologischen Körpertemperatur ($p<0,01$) waren diese Werte signifikant erhöht in der Gruppe der Pneumoniepatienten.

3.10.3 Abbildung 23: Verlaufbeobachtung der CRP-Werte



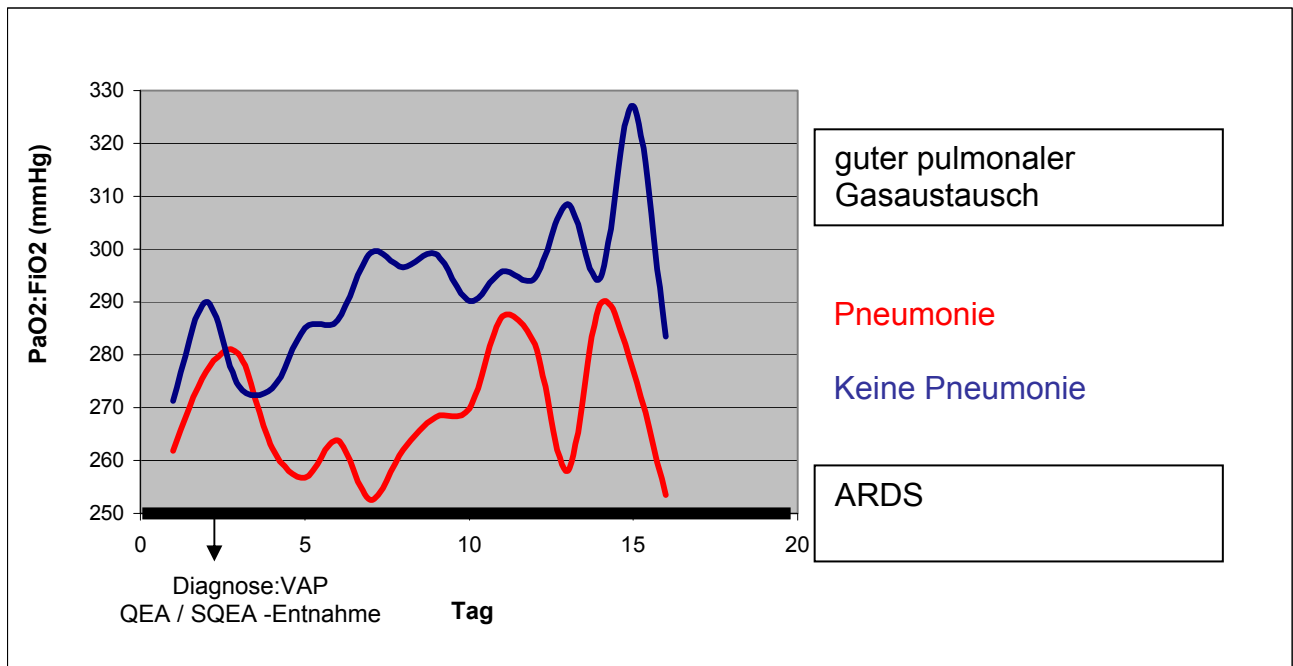
Bei den CRP-Werten zeigten sich bei den VAP-positiven Patienten höhere Werte als bei den VAP-negativen Patienten. So hatten die VAP-positiven Patienten unserer Studie im Mittel CRP-Werte von 17,86 (Streuung 15,0), wohingegen VAP-negative Patienten im Mittel lediglich CRP-Werte von 14,33 (Streuung 8,70; $p=0,06$) aufwiesen. Dennoch befanden sich bei beiden Gruppen die mittleren CRP-Werte im pathologischen Bereich; die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant ($p=0,06$).

3.10.4 Abbildung 24: Verlaufsbeobachtung des Horowitz-Score ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$)

Bei dem Horowitz Score handelt es sich um den Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 . Niedrige Werte entsprechen einer pulmonalen Oxygenierungsstörung. Bei Werten $<250 \text{ mmHg}$ handelt es sich bereits um ein ARDS. VAP-positive Patienten hatten niedrigere Horowitz-Scores als VAP-negative Patienten: VAP-positive Patienten wiesen einen mittleren Horowitz-Koeffizienten von 266,65 mmHg (Streuung 117,21), VAP-negative Patienten einen höheren mittleren Horowitz-Koeffizienten von 278,74 mmHg (Streuung 108,88).

Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant ($p=0,49$).

Insgesamt zeigte die isolierte Verlaufsbeobachtung der klinischen Pneumonieparameter, dass eine Pneumoniediagnostik, die sich rein an klinischen Befunden wie Leukozytenzählung, CRP-Werten, Horowitz-Score oder aber der Körperkerntemperatur orientiert, allein kaum zwischen einer Pneumonie oder aber einer anderen Infektion differenzieren kann und damit in der Pneumoniediagnostik keinen vorrangigen Stellenwert hat.



3.11 Analyse des CPIS

Zunächst analysierten wir den bereits bestehenden von Pugin entwickelten CPIS auf seine diagnostische Genauigkeit in der Pneumoniediagnostik.

| CPIS: | Sensitivität | Spezifität | ROC (AUC) ppW | npW | |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| CPIS-Punktwert > 1 | 100% | 12,5% | 0,563 | 0,45 | 1,0 |
| CPIS-Punktwert > 2 | 100% | 33,9% | 0,670 | 0,52 | 1,0 |
| CPIS-Punktwert > 3 | 100% | 50% | 0,750 | 0,59 | 1,0 |
| CPIS-Punktwert > 4 | 92,5% | 67,9% | 0,802 | 0,67 | 0,93 |
| CPIS-Punktwert > 5 | 75% | 87,5% | 0,813 | 0,79 | 0,83 |
| CPIS-Punktwert > 6 | 67,5% | 96,4% | 0,820 | 0,93 | 0,81 |
| CPIS-Punktwert > 7 | 50% | 100% | 0,750 | 1,0 | 0,74 |
| CPIS-Punktwert > 8 | 45% | 100% | 0,713 | 1,0 | 0,73 |
| CPIS-Punktwert > 9 | 37,5% | 100% | 0,688 | 1,0 | 0,69 |
| CPIS-Punktwert > 10 | 17,5% | 100 % | 0,588 | 1,0 | 0,63 |
| CPIS-Punktwert > 11 | 5% | 100% | 0,525 | 1,0 | 0,59 |
| CPIS-Punktwert > 12 | 2,5% | 100% | 0,513 | 1,0 | 0,58 |
| CPIS-Punktwert > 13 | 0% | 100% | 0,500 | 1,0 | 0,56 |

Tabelle 17: Analyse des CPIS

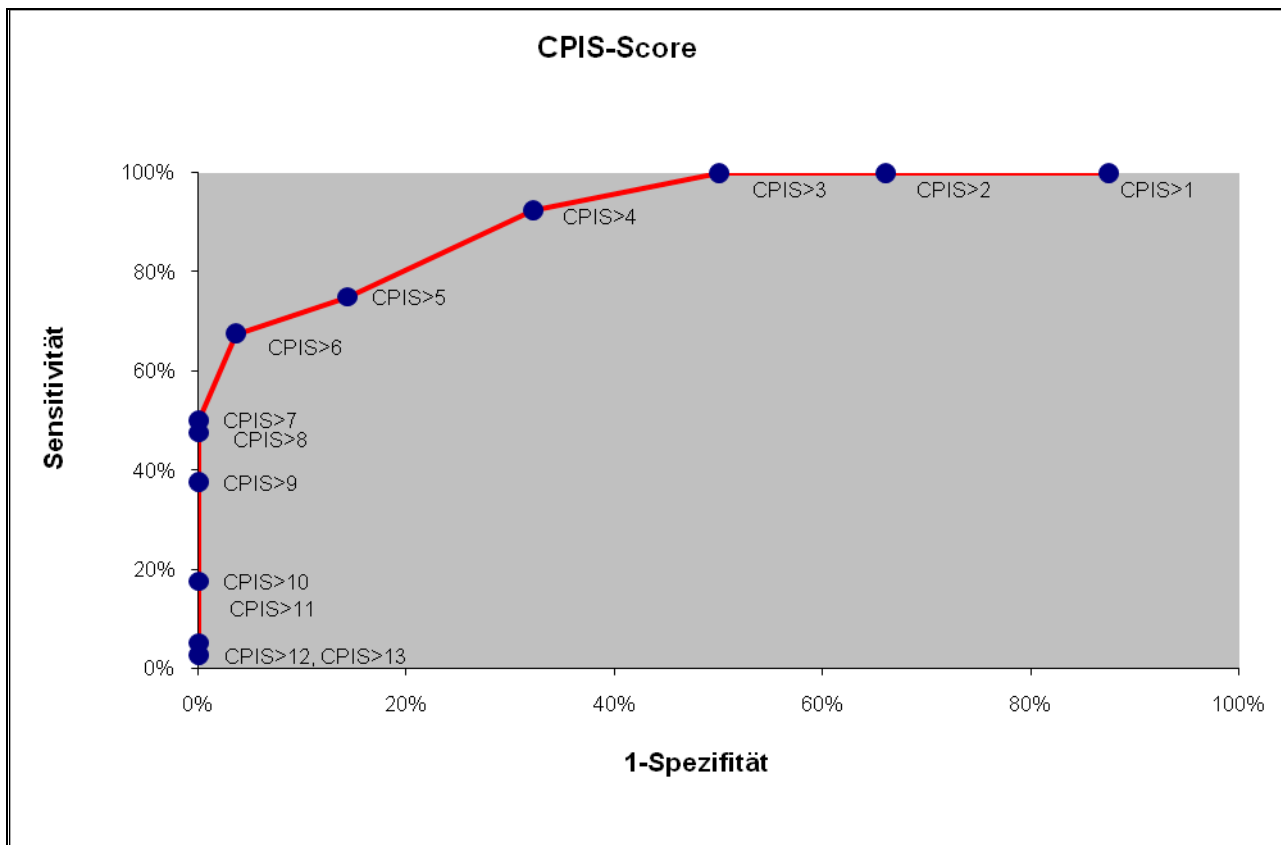
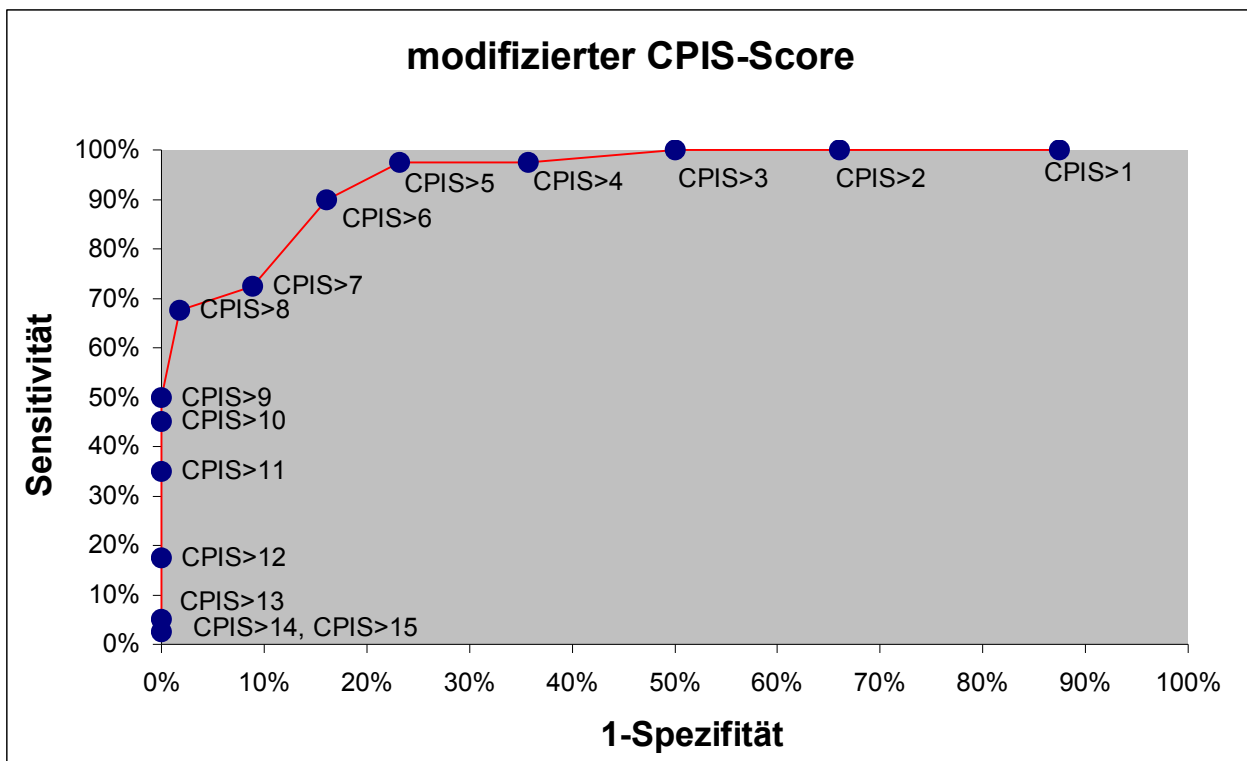


Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität der einzelnen CPIS-Punktwerte

Wir haben mit Hilfe der ROC-Kurve die einzelnen Punktwerte des CPIS verglichen. Wie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben, haben wir bestätigt, dass eine klinisch manifeste Pneumonie am zuverlässigsten bei einem Punktwert von > 6 Punkten (bei maximal 13 erreichbaren Punkten) im CPIS anzunehmen ist.⁸³ Bei dieser Punktwert-Grenze erzielt der CPIS trotz einer mäßigen Sensitivität von 67,5% bei sehr guter Spezifität von 96,4% die höchste Testakkuratheit (ROC:AUC 0,82; ppW 0,93; npW 0,81).

Analyse des CPIS-m

Im folgenden Schritt betrachteten wir nun den von uns modifizierten CPIS, der zusätzlich routinemäßig nichtinvasive QEAs (Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) in Form von zwei weiteren Punkten erfasst und analysierten die diagnostische Akkuratheit dieses erweiterten Scores bei den unterschiedlichen erreichbaren Punktwerten von 0 bis 15 Punkten. Im Gegensatz zum CPIS mit einer minimalen Punktzahl von 0 und einer maximalen Punktzahl von 13 Punkten, liegt beim CPIS-m die minimale Punktzahl ebenfalls bei 0 Punkten, die maximale Punktzahl aber nun bei 15 Punkten. Mit dem modifizierten CPIS-Score lässt sich bei einem Punkt-Grenzwert von > 6 Punkten eine verbesserte Sensitivität von 90,0% bei einer Spezifität von 83,9% erzielen. Mit einer erhöhten Area under the curve in der ROC-Kurve (ROC: AUC 0,871 beim CPIS-m versus 0,82 beim CPIS) lässt sich mit dem CPIS-m somit eine verbesserte Testsicherheit erzielen.



| CPIS-m: | Sensitivität | Spezifität | ROC (AUC) | ppW | npW |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| CPIS-m-Punktwert > 1 | 100% | 12,5% | 0,563 | 0,45 | 1,0 |
| CPIS-m-Punktwert > 2 | 100% | 33,9% | 0,670 | 0,52 | 1,0 |
| CPIS-m-Punktwert > 3 | 100% | 50,0% | 0,750 | 0,59 | 1,0 |
| CPIS-m-Punktwert > 4 | 97,5% | 64,3% | 0,809 | 0,66 | 0,97 |
| CPIS-m-Punktwert > 5 | 97,5% | 76,8% | 0,870 | 0,75 | 0,97 |
| CPIS-m-Punktwert > 6 | 90,0% | 83,9% | 0,871 | 0,80 | 0,92 |
| CPIS-m-Punktwert > 7 | 72,5% | 91,1% | 0,818 | 0,85 | 0,82 |
| CPIS-m-Punktwert > 8 | 67,5% | 98,2% | 0,820 | 0,96 | 0,81 |
| CPIS-m-Punktwert > 9 | 50,0% | 100% | 0,750 | 1,0 | 0,73 |
| CPIS-m-Punktwert > 10 | 45,0% | 100% | 0,725 | 1,0 | 0,72 |
| CPIS-m-Punktwert > 11 | 35,0% | 100% | 0,675 | 1,0 | 0,68 |
| CPIS-m-Punktwert > 12 | 17,5% | 100% | 0,588 | 1,0 | 0,63 |
| CPIS-m-Punktwert > 13 | 5,0% | 100% | 0,52 | 1,0 | 0,59 |
| CPIS-m-Punktwert > 14 | 2,5% | 100% | 0,51 | 1,0 | 0,59 |
| CPIS-m-Punktwert > 15 | 0,00% | 100% | 0,50 | 1,0 | 0,58 |

Tabelle 18 und Abbildung 26: Sensitivität und Spezifität der CPIS-m Punktwerte

Vergleich CPIS und CPIS-m

Im Vergleich zwischen CPIS und CPIS-m zeigte der CPIS-m durch die zusätzliche Erfassung von QEAs eine deutlich höhere diagnostische Akkuratheit als der CPIS. Zwar scheint der CPIS spezifischer als der CPIS-m zu sein (Spezifität des CPIS von 96,4% versus Spezifität des CPIS-m von 83,9%), jedoch ist der CPIS-m dem CPIS bezüglich der Sensitivität (Sensitivität des CPIS von 67,5% versus Sensitivität des

CPIS-m von 90,0%) überlegen. Vergleicht man die AUC der jeweiligen ROC-Kurven als Hinweis auf die Testgenauigkeit, so ist der CPIS-m mit einer höheren Testgenauigkeit (AUC=0,871) dem CPIS (AUC=0,820) deutlich überlegen.

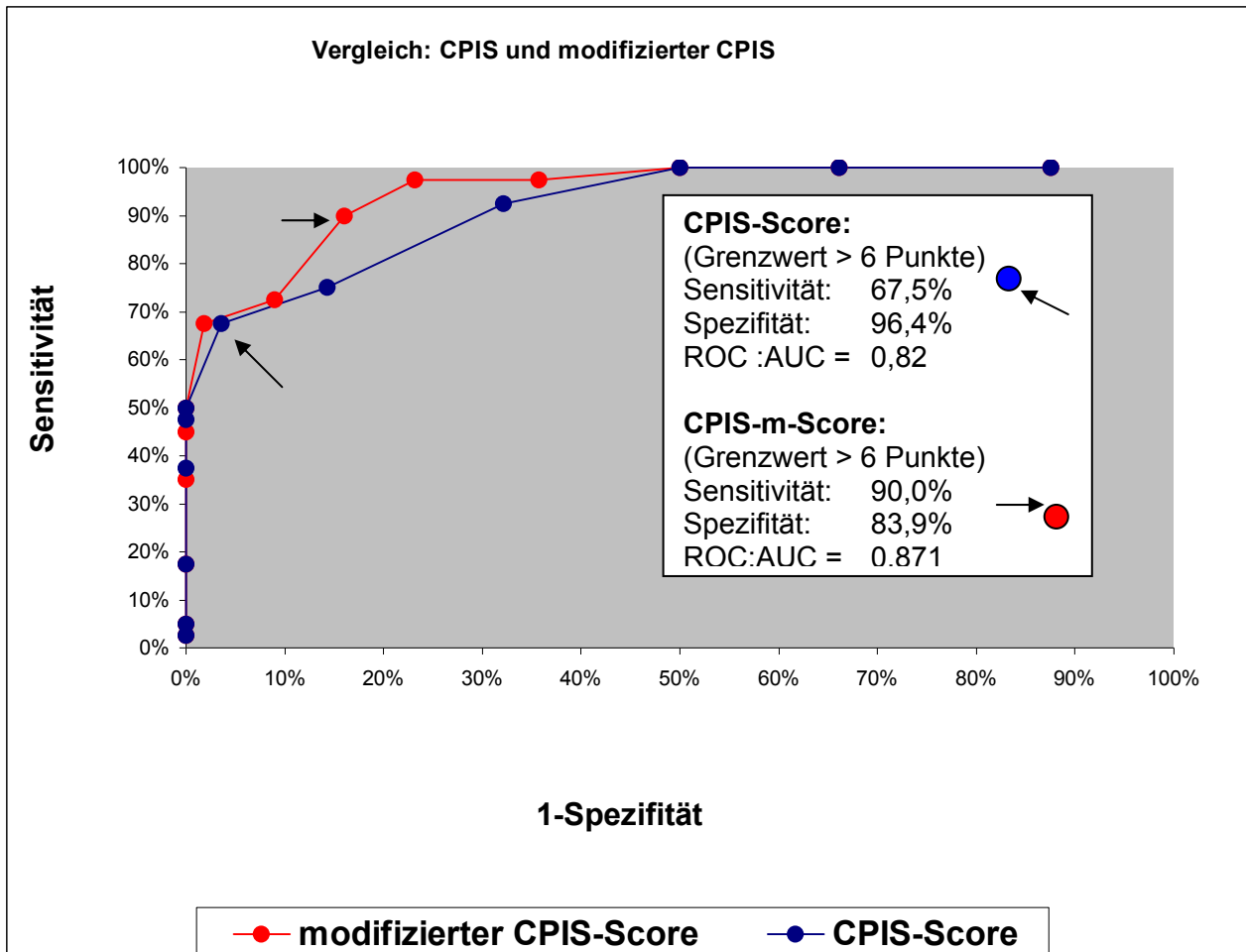


Abbildung 27: Vergleich CPIS-Score mit CPIS-m Score

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass sowohl die Beatmungsdauer als auch die Dauer des Gesamtkrankenhausaufenthaltes (inklusive Intensivstationsaufenthalt) in der Gruppe der Pneumoniepatienten deutlich verlängert sind (Abbildung 13 und 14). Bezüglich der Pneumoniediagnostik ließ sich mit unserer Studie verdeutlichen, dass sich mit der Erhebung von QEAs früh und zuverlässiger als mit qualitativen Aspiraten die klinische Diagnose einer VAP bestätigen lässt (Tabelle 14 und 15; Abbildung 16 und 17). Der kritische Keimzahl-Grenzwert für nichtinvasive QEAs ist dabei, wie wir analog zu älteren Studien zeigen konnten, idealerweise bei $\geq 10^5$ CFU / ml zu ziehen, da hier QEAs ein sowohl ausreichend sensitives als auch spezifisches Diagnostikum sind. Ab einer Keimanzahl $\geq 10^5$ CFU / ml ist demnach nicht mehr von einer reinen Trachealkolonisation, sondern von einer tatsächlichen Pneumonie auszugehen. Bei einer Keimanzahl von $\geq 10^5$

CFU / ml im QEA lässt sich eine Pneumonie mit einer Sensitivität von 0.86 und einer Spezifität von 0.89 nachweisen (ROC: AUC=0.87; ppW 0.84; npW 0.90). Erhöht man den Grenzwert auf $\geq 10^6$ CFU / ml, so erhöht sich zwar die Spezifität der QEAs in der Pneumoniediagnostik (Spezifität 0.96), d.h. deutlich mehr Patienten mit einem positiven QEA haben tatsächlich auch eine Pneumonie, aber die QEAs verlieren so an Sensitivität (Sensitivität 0.57), d. h. nicht alle Patienten mit Pneumonie werden auch de facto detektiert. Genau anders herum verhält es sich, wenn man den Keimzahl-Grenzwert absenkt. SQAAs bei einem Keimzahl-Grenzwert \geq mäßig Keimen sind QEAs mit $\geq 10^5$ CFU / ml deutlich unterlegen (Sensitivität 0,71; Spezifität 0,82; ROC:AUC=0,77; ppW 0,73; npW 0,81). Bei der detaillierten Auswertung der 171 QEAs / SQAAs (Tabelle 13) fällt allerdings auf, dass sich generell bei den QEAs tendenziell höhere Werte ergeben. Eine Keimanzahl von $\geq 10^5$ CFU / ml im QEA würde per definitionem einer Keimanzahl von \geq mäßig Keimen im SQAAs entsprechen. Tatsächlich finden sich aber beim SQAAs meist deutlich niedrigere Werte im Vergleich zum QEA.

Des weiteren zeigte sich in unserer Studie (Abbildung 19 und 20), dass QEAs bessere Ergebnisse als Gram-Präparate (Sensitivität 0.77; Spezifität 0.73; ROC:AUC=0.75; ppW 0.72; npW 0.82) in der Pneumoniediagnostik erzielen. Selbst eine Kombination von Grampräparaten und QEAs erhöht weder Sensitivität noch Spezifität der Pneumoniediagnostik (Sensitivität 0.87; Spezifität 0.81; ROC:AUC=0.84). Klinisch unterschieden sich in unserer Studie die Pneumoniepatienten kaum von der Kontrollgruppe (Abbildungen 21 bis 24: Vergleichbare „Physiologiescores“ (MODS, SAPS, ASA), Medikation, Leukozytenzahlen, Temperatur, CRP-Werte und auch ein vergleichbarer Horowitz-Koeffizient. In unserer Studie haben wir alle klinischen Parameter nach Pugin zum Pugin-Score (CPIS) zusammengefasst und diesen Score bezüglich Sensitivität und Spezifität evaluiert. Es ergab sich bei maximal 13 erreichbaren Punkten bei einem von Pugin vorgegebenen Punktgrenzwert von > 6 Punkten eine mäßige Sensitivität von 0. 67 bei exzellenter Spezifität von 0. 96 (ROC: AUC=0.82; ppW 0,93; npW 0,81; Tabelle 17 und Abbildung 25). Verschiebt sich diese Punktwertgrenze, so geht dies entweder zu Lasten der Sensitivität oder Spezifität. Des weiteren evaluierten wir die diagnostische Akkuratheit des CPIS in Kombination mit QEAs in Form eines modifizierten CPIS (CPIS-m). Hier ermittelten wir nun zunächst den idealen Punktgrenzwert dieses modifizierten CPIS-m. Dieser war in unserer Studie bei maximal 15 erreichbaren Punkten idealerweise ebenfalls bei einem Punktwert von > 6 Punkten zu ziehen. Der CPIS-m erzielte in unserer Studie (bei einem Punktwert > 6 Punkten) im Vergleich zum CPIS eine deutlich verbesserte Testakkuratheit bei verbesserter Sensitivität und guter Spezifität (Tabelle 18 und Abbildung 26: CPIS-m: Sensitivität 0.90; Spezifität 0.839; ROC: AUC= 0.871; ppW 0.80; npW 0.92) im Vergleich zum CPIS, der keine QEAs miteinbezieht. Bezüglich der diagnostischen Testgenauigkeit ist die Kombination von QEAs mit klinischen Scores in Form des CPIS-m (AUC=0,871) dem klinischen Score nach Pugin (CPIS) allein betrachtet (AUC=0,82) also deutlich überlegen.

4.0 Diskussion

Die nosokomiale Pneumonie ist mit 20 % nach den Harnwegsinfektionen nach wie vor die zweithäufigste nosokomiale Infektion in Europa und Lateinamerika bzw. die häufigste in den USA.^{3, 4, 5, 7-14}

Die Letalität bei nosokomialen Pneumonien beträgt in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des betroffenen Patienten und je nach Pathogenität der ursächlichen Keime 20 bis 70 %.^{5, 7, 18, 24, 26, 38, 58, 59,}

Über die sogenannte attributive Letalität der VAP wird diskutiert.^{8,12} Studien von Fagon et al., Rello et al. und auch Bergmans et al. beziffern die attributive Letalität der VAP bei etwa 30 %.^{59, 66, 67, 68} In unserer Studie lag die Letalität der Patienten mit einer klinisch gesicherten Pneumonie bei 41% bei einer laut APACHE-Score erwarteten Letalität von 39% (Streuung 13,54%). Die Morbidität (gemessen an der Dauer des Intensivaufenthaltes und Dauer der Beatmung) der Patienten mit Pneumonie ist deutlich höher als bei Patienten, die keine Pneumonie entwickeln. Aufgrund der relativ hohen Inzidenz, vor allem aber aufgrund der hohen Morbidität und Letalität der nosokomialen Pneumonie ist man seit Jahren bemüht, einen Goldstandard in der Pneumoniediagnostik zu definieren. Ein routinemäßig durchführbarer diagnostischer Goldstandard ist erforderlich, um eine VAP frühzeitig zuverlässig zu diagnostizieren und so rechtzeitig eine adäquate antibiotische Therapie initiieren zu können. Morbidität und Letalität der Patienten mit VAP und letztendlich auch die mit einer VAP verbundenen Mehrkosten wären so reduzierbar. Problematisch bleibt, dass klinische, radiologische und auch mikrobiologische Kriterien, wie zahlreiche Studien belegen konnten, erhebliche Limitationen bezüglich der Sensitivität, vor allem aber der Spezifität aufweisen.^{41, 58, 80, 81} So finden sich klinische Parameter wie das Auftreten einer Hyper- oder Hypothermie sowie erhöhte oder aber auch erniedrigte Leukozytenzahlen bzw. erhöhte CRP-Werte bei jeder Infektion. All diese klinischen Parameter liefern keinen spezifischen Hinweis auf einen intrapulmonalen Infektfokus. Fieber kann z.B. unspezifisch im Rahmen von Arzneimittel-Wechselwirkungen oder als Folge vorausgegangener Bluttransfusionen auftreten.⁸⁸ Daher sind sowohl die Temperaturmessung als auch die Leukozytenzählung in der Pneumonie-Diagnostik mäßig sensitiv und äußerst unspezifisch. Auch die Sputumanalyse ist nicht eindeutig, da purulentes Sputum bei fast allen beatmeten Patienten auftritt und lediglich eine Granulozyteneinwanderung in den Bronchialbaum zeigt. Auch radiographische Befunde sind nicht standardisiert. Sie werden bei beatmeten Patienten im Liegen unter nicht standardisierten Bedingungen aufgenommen und hängen oft von der Erfahrung des Befundenden ab. Meist sind pneumonieverdächtige radiographische Befunde differentialdiagnostisch schwer von anderen kardiopulmonalen Erkrankungen abzugrenzen. Ein ARDS, eine vorangegangene Aspiration, pulmonale Tumoren oder aber Lungenkontusionen können gleichermaßen die radiologische Diagnostik bezüglich Infiltratausschluss im Röntgenthorax erschweren.^{28, 88, 90} Die Computertomographie (CT) ist hier zwar deutlich besser geeignet als Diagnostikum bezüglich ihrer Sensitivität, aber aufwendiger und kostspieliger. Auch ungünstig zu bewerten ist die hohe Strahlenbelastung

für häufige Verlaufsbeobachtungen. Hinzu kommt, dass der Transport zum CT selbst einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung einer VAP darstellt. Die CT ist daher zum routinemäßigen Einsatz wenig geeignet und stellt lediglich in Einzelfällen eine ergänzende Option dar. Weitere diagnostische Möglichkeiten wie z.B. Blutkulturen oder aber Kulturen von Pleuraergüssen können ergänzend genutzt werden, um die Diagnose einer VAP zu stellen. Sie sind aber ungeeignet für die routinemäßige Diagnostik der VAP und dienen meist nur einem Pneumonie-Ausschluss. Auch die Einführung neuer Diagnostikkonzepte auf der Basis von Entzündungsparametern wie sTREM (Immunglobulin, welches von aktivierten Phagozyten produziert wird), Interleukin-6, Procalcitonin II oder aber Komplementfaktoren gestaltet sich trotz guter Studienergebnisse als schwierig, da wenig klinische Studien vorliegen und auch hier eine Referenzmethode fehlt.^{73,102} Es liegen derzeit auch keine Angaben über die diagnostischen Grenzwerte dieser Marker vor.^{97, 102} Hinzu kommt, dass bereits beschrieben ist, dass Biomarker wie sTREM auch bei Krankheitsbildern wie dem ARDS oder Aspirationspneumonien erhöht vorliegen können, so dass weitere Studien hier noch abzuwarten sind. Biomarker wie CRP, PCT oder aber sTREM bilden derzeit daher lediglich eine diagnostische Ergänzung.

Da es bisher keinen Goldstandard in der Diagnostik der VAP gibt, sind derzeit bei fehlender Referenzmethode die Studienergebnisse untereinander kaum vergleichbar. Auch wir haben möglicherweise aufgrund einer fehlenden Referenzmethode fälschlicherweise zu viele Patienten von unserer Studie ausgeschlossen, obwohl diese eventuell tatsächlich eine Pneumonie hatten.

Obwohl die klinische, die radiologische und auch die serologische Diagnostik, einzeln betrachtet Unzulänglichkeiten aufweisen, bleiben sie momentan daher nach wie vor unverzichtbar.^{73, 66, 86, 87} Hilfreich bei der Standardisierung der klinischen Diagnose einer VAP sind Scoring-Systeme wie der CPIS nach Pugin oder aber die CDC-Kriterien, die die Sensitivität und auch die Spezifität klinischer Befunde verbessern sollen.^{3, 83} Fabregas et al. konnten zeigen, dass, verglichen mit postmortal durchgeführter Lungenhistologie und Lungengewebsmikrobiologie, die jahrelang als die einzige Referenzmethode galt, die klinische Diagnose der VAP mittels CDC-Kriterien immerhin eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 75 % erreicht. Die klinische Diagnose der VAP mittels CPIS zeigte dagegen eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von nur 42 %.⁵ In unserer Studie erzielte der CPIS bei einem Punktwert > 6 Punkten eine Sensitivität von 67,5 % und eine Spezifität von 96,4% (AUC: 0,82 ; ppW: 0,93; npW: 0,81). Papazian et al. konnten dagegen für den CPIS bei einer Sensitivität von 77 % sogar eine Spezifität von 85 % nachweisen.⁸⁵ Letzteres war aber vor allem dann der Fall, wenn die rein klinische Diagnostik auch mikrobiologische Befunde wie qualitative Kulturergebnisse mit einbezog.¹⁶³ So zeigte eine Studie von Schurink et al., dass eine Pneumoniediagnostik mittels CPIS, die mikrobiologische Befunde nicht mit einbezieht, zwar eine Sensitivität von 83 % aber lediglich eine Spezifität von 17 % aufweist. Durch Einbezug der QEAs in den CPIS in Form eines modifizierten CPIS-m (Punktwert > 6) ließ sich in unserer Studie sogar eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von immerhin 83,9% (AUC: 0,871; ppW: 0,80; npW: 0,92) erzielen.¹⁶⁴ In unserer Studie bildeten die CDC-Kriterien unsere

„Referenzmethode“, ob ein Patient tatsächlich an einer VAP erkrankt ist, da wir eine klinisch orientierte Referenzmethode benötigten, die ohne mikrobiologische Befunde eine akzeptable Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik einer VAP erreicht. Hierbei ist kritisch zu werten, dass Fabregas et al. zwar die gute Sensitivität und Spezifität der CDC-Kriterien in der Pneumoniediagnostik betonen, als vermeintliche Referenzmethode aber die postmortale Lungenhistologie und -mikrobiologie gewählt haben. Letztere weist aber ihrerseits Unzulänglichkeiten auf.^{26, 84, 115,128,143,152,165} So beschäftigte sich Corley et al. mit der Reproduzierbarkeit histologischer Befunde in der Pneumoniediagnostik.¹⁵² Es zeigte sich, dass auch histologische Befunde zwischen den einzelnen Untersuchern variieren und zwingend einer Standardisierung bedürfen, um eine Reproduzierbarkeit dieser Befunde zu erreichen. Torres et al. halten die Befunde postmortal gewonnener Lungenbiopsien bei antibiotisch vorbehandelten Patienten als Referenzmethode für nicht geeignet, da die Antibiose einen Pneumonienachweis erschwert. Auch kann eine Referenzmethode, die erst nach dem Tode des Patienten greift, sicher nicht als Goldstandard bezeichnet werden.¹⁴⁵ Auch Fabregas et al. verglich postmortale Histopathologie mit postmortaler Mikrobiologie.¹¹⁴ Es zeigte sich, dass unabhängig von einer vorbestehenden Antibiose antimikrobiellen Therapie bakterielle Kulturergebnisse kaum in Bezug zur Histologie standen. Bei postmortaler Lungenhistologie sind alte pulmonale Infektoci nicht immer von neuen relevanten Foci abzugrenzen. Eine einzelne Lungenbiopsie mag unter Umständen eine Pneumonie histologisch übersehen, ebenso wie ein bereits alter Infektocus zu einer falsch positiven Diagnose einer Pneumonie führen mag. Die klinische Diagnose der VAP bleibt daher problematisch.

Die Folge dieses diagnostischen Dilemmas ist meist eine antimikrobielle Übertherapie, d.h. eine unter Umständen eine nicht erforderliche oder aber zu breit gewählte Therapie, welche im Extremfall verabreicht wird ohne dass überhaupt eine Pneumonie besteht. Diese antimikrobielle Übertherapie stellt aber per se einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie, vor allem für die Entstehung der problematischen Late-onset VAP dar.^{5, 47, 134, 47, 166} Bergmanns et al. stellte fest, dass 63 % aller verschriebenen Antibiotika auf der Intensivstation rein aufgrund eines klinischen Pneumonieverdacht, nicht aber aufgrund eines gesicherten Befundes verordnet wurden.⁶⁸ Sterling et al. konnten nachweisen, dass die Letalität der Patienten, die allein aufgrund der klinischen Diagnose einer VAP eine Antibiose erhielten, größer ist, als bei den Patienten, bei denen nach klinischem Verdacht auf eine VAP die Antibiose nicht gegeben wurde.⁶⁰ Im Gegensatz dazu konnte die Studie aber auch zeigen, dass im Falle einer mikrobiologisch gesicherten VAP, die Letalität bei den antibiotisch behandelten Patienten im Vergleich zu den antibiotisch nicht behandelten Patienten deutlich niedriger lag. Andere Studien, wie die von Luna et al. zeigen dagegen, dass eine frühe antimikrobielle Therapie der Entstehung einer VAP, vor allem der Early-onset VAP, vorbeugt.^{19, 167} Michel et al. und Ioanas et al. verdeutlichten, dass durch eine frühzeitige adäquate antimikrobielle Therapie, die bereits vor der Diagnosestellung einer VAP durch routinemäßig gewonnene Aspirate aller Beatmungspatienten gezielt begonnen wurde, die Morbidität (Dauer des Krankenhausaufenthaltes) signifikant verringert ist.^{82, 168} Eine inadäquate oder zu spät einsetzende Therapie geht mit einer erhöhten Letalität einher und lässt sich vermutlich

auch durch eine spätere Korrektur nicht mehr wesentlich beeinflussen.^{12, 169, 170} Auch Iregui et al. verglichen die Letalität von Patienten mit VAP, die direkt antibiotisch behandelt wurden, mit der Letalität von Patienten, die eine um 24 Stunden verzögerte antibiotische Therapie erhielten.¹⁶⁹ Die Patienten mit der verzögerten antibiotischen Therapie wiesen eine deutlich höhere Letalität auf, nicht zuletzt, weil die Pneumonie nach wie vor die häufigste Ursache einer Sepsis ist.¹⁷ Rello et al. zeigten, dass sich bei Patienten mit VAP die attributive Letalität von 15,4 % bei adäquater initialer Antibiose auf 37 % bei inadäquater initialer antimikrobieller Therapie verdoppelt.⁶⁷ In einer Studie von Kollef und Ward war bei inadäquater initialer antimikrobieller Therapie die Krankenhausletalität sogar bis zu dreifach erhöht.⁴⁸

Eine adäquate antimikrobielle Therapie orientiert sich daher an der „Tarragona-Strategie“ („Hit hard and early“):

Diese Strategie bezieht individuelle Risikofaktoren und Diagnosen des Patienten in die Therapieentscheidung mit ein und orientiert sich dabei an der spezifischen Erreger- und Resistenzsituation (lokale Epidemiologie) einer Intensivstation.^{51, 73, 74} Die initiale Antibiotikatherapie sollte ein breites Keimspektrum (Kombination von Acylaminopenicillin+Betalaktamaseinhibitor oder Cephalosporin der Gruppe 3b oder Carbapenem, jeweils in Kombination mit einem Fluorchinolon) erfassen und ohne Verzögerung direkt bei Beginn der ersten klinischen Infektionszeichen innerhalb einer Stunde („Golden hour“) verabreicht werden.^{72, 171}

Die hierbei verwendeten Substanzen sollten ein geeignetes pharmakokinetisches bzw. -dynamisches Profil aufweisen, damit am Ort der Infektion tatsächlich ausreichende Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden.

Nach Eingang des mikrobiologischen Befundes kann die initiale Doppeltherapie ggf. beendet und gezielt mit einer als wirksam getesteten Substanz mit weniger breitem Spektrum (bei geringeren Kosten) im Sinne der Deeskalation oder aber sogar mit enteral applizierbaren Antibiotika (Sequenztherapie) weiterbehandelt werden.

Die effektive Antibiotika- bzw. Antimykotikabehandlung stellt neben der mitunter erforderlichen chirurgischen Sanierung einen der wesentlichsten Bausteine im Puzzle des Gesamtbehandlungskonzeptes kritisch kranker Patienten mit Infektionen dar. Unstrittig bleibt, dass die Prognose der nosokomialen Pneumonie wesentlich von einer adäquaten initial kalkulierten Antibiotikatherapie abhängt.^{11,34,67,170, 172}

Ohne mikrobiologische Befunde muss eine initiale antimikrobielle Therapie rein empirisch erfolgen, d.h. breit wirkend alle Gram-negativen und Gram-positiven Keime (inklusive MRSA) erfassen. Dabei bieten zwar die derzeit bereits existierenden Empfehlungen (z.B. die der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und die von Trouillet et al.^{2, 173}) oder gar Leitlinien (z.B. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie die Leitlinien der American Thoracic Society [ATS]^{2, 5}) eine Hilfestellung. Zu berücksichtigen bleibt aber, dass diese Empfehlungen auch kritisch zu werten sind, denn jedes Krankenhaus und dort wiederum jede Intensivstation weist je nach Beobachtungszeitraum ein individuelles Keimspektrum auf.¹⁷⁰ Deshalb wurde in Deutschland ein intensivstationsspezifisches Überwachungssystem der antibiotischen Resistenzentwicklung namens SARI (Surveillance-System der Resistenzsituation und

Antibiotika-Anwendung auf Intensivstationen in Deutschland) entwickelt, welches individuelle Resistenzentwicklungen aktualisiert.⁷⁸ Leitlinien allein würden zu einer Übertherapie der einzelnen Patienten führen, wie Rello et al. belegen konnten¹⁷⁴: Sie untersuchten die Leitlinien der ATS sowie die Empfehlungen von Trouillet et al. und konnten verdeutlichen, dass in mehr als 30 % der untersuchten Fälle mit Hilfe der Leitlinien eine inadäquate Therapie (Übertherapie) gewählt wurde.^{5, 173} Komplikationen ergeben sich dann vor allem in Form von Patienten mit VAP durch hoch resistente Organismen wie z.B. *Pseudomonas species*, Beta-Lactamase produzierende Enterobacteriaceae, *Stenotrophomonas species*, *Acinetobacter species* oder MRSA, denn diese Keime treten vor allem bei antibiotisch vorbehandelten Patienten in Form von Late-onset Pneumonien auf.⁵ Das immer häufigere Auftreten von Keimen wie dem multiresistenten *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* oder aber *Streptococcus pneumoniae* (v.a. bei den Late-onset VAP) macht eine initial rein empirische Therapie allerdings immer schwieriger. Auch bleibt zu berücksichtigen, dass die unterschiedlichen Vorerkrankungen der Patienten einen Einfluss auf die Häufigkeit bestimmter Keime haben können. So haben COPD-Patienten z.B. ein erhöhtes Auftreten von Trachealkolonisationen mit Gram-negativen Keimen wie Pseudomonaden.^{30, 38} Ein früher Keimnachweis mittels QEA stellt daher eine gute Ergänzung zur klinischen Diagnostik dar. Es bleibt also unerlässlich, vor allem die mikrobiologische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie weiter zu verbessern. Im Bereich der Mikrobiologie gab es in den letzten 20 Jahren vermehrte Diskussionen, wie ein Goldstandard in der Diagnostik der VAP aussehen könnte. Es stellte sich vor allem die Frage, ob bei der Diagnostik der VAP invasiv gewonnenen oder nicht-invasiv gewonnenen Aspiraten der Vorzug zu geben ist, und ob die qualitative bzw. die quantitative Kultur-Auswertung routinemäßig durchgeführt werden sollte.¹⁴⁴

1979 wollten Wimberley et al. quantitative mikrobiologische Kulturen als neuen Goldstandard in der Pneumoniediagnostik der VAP etablieren.¹⁰⁸ Seitdem gibt es zahlreiche Studien, die untersucht haben, ob quantitative oder qualitative Aspirationen in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie standardmäßig zur Anwendung kommen sollten. Laut Studienlage liegt die Spezifität nicht-invasiver QEAs deutlich höher als die der nicht-invasiven SQAAs.^{7, 8, 139} Delclaux et al. konnten mit Hilfe von nicht-invasiven QEAs immerhin 67 % aller VAP-Episoden sicher nachweisen.⁸ El-Ebiary et al. erreichte mit nicht-invasiven QEAs bei einem Grenzwert von $\geq 10^5$ CFU / ml eine Spezifität von 72 % und eine Sensitivität von 70 %.¹¹⁶ Marquette et al. konnten für nicht-invasive QEAs mit einem Grenzwert von $\geq 10^6$ CFU / ml sogar eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 83 % nachweisen.¹⁰⁵

Demgegenüber verfügen SQAAs zwar über eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert, aber über eine geringe Spezifität und einen geringen negativen prädiktiven Wert.^{5, 175} Durch die relativ hohe Sensitivität von SQAAs ist zu erklären, warum die angegebene Häufigkeit von Pneumonien in Studien, in denen die Pneumonie mit Hilfe von SQAAs nachgewiesen wurde, generell höher liegt als in den Studien, in denen diese mit Hilfe von QEAs nachgewiesen wurde. Dennoch gelang es Dennessen et al. in ihrer Studie auch mit Hilfe von SQAAs eine initial adäquate Antibiose

zu erzielen. Sie halten SQEAs daher für adäquat zur routinemäßigen Diagnostik der VAP.

¹⁴⁰ Camargo et al. konnten zeigen, dass nicht-invasive QEAs im Vergleich zu nicht-invasiven SQEAs zwar eine erhöhte Spezifität, aber dafür eine erniedrigte Sensitivität aufweisen. ⁷ Camargos Fazit aus dieser Studie war deshalb, dass QEAs die SQEAs nicht ersetzen sollten. Problematisch und unter Umständen ergebnisverfälschend bei Camargos Studie war jedoch, dass 95% der Patienten vor der Aspiratgewinnung unter wechselnder antibiotischer Therapie standen. Leider gibt es in der Literatur derzeit keinen Konsens darüber, ob QEAs oder SQEAs bevorzugt werden sollten. Die Studien sind untereinander kaum vergleichbar bei unterschiedlich gewähltem pneumoniepositiven Keimzahl-Grenzwert, unterschiedlicher Referenzmethode und abweichendem Studiendesign. ¹⁴²

In unserer Studie gingen wir deshalb genau dieser Frage auf den Grund und verglichen quantitative (QEAs) mit qualitativen Aspiraten (SQEAs) unabhängig davon, ob sie invasiv oder nicht-invasiv gewonnen wurden. Den Wert quantitativer und qualitativer Aspirationen haben wir dann in Bezug zur klinischen und radiologischen Diagnostik gesetzt.

Hier interessierte uns besonders der diagnostische Nutzen nicht-invasiver QEAs, da diese jederzeit in jedem Krankenhaus leichter und kostengünstiger als invasive Verfahren durchführbar sind und zusätzlich für den Patienten mit weniger Risiken verbunden sind als invasive Verfahren.

Es zeigte sich auch in unserer Studie, dass QEAs (Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 89 % (ROC: AUC= 0.87, ppW 0.84, npW 0.9, $p < 0,01$) den SQEAs (Grenzwert \geq mäßig) mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 82 % (ROC: AUC= 0.77, ppW 0.73, npW 0,81) deutlich überlegen sind.

Dies war unabhängig davon, ob es sich um invasiv (BAL) oder nicht-invasiv gewonnene Aspirationen (TS) handelte, wobei zu berücksichtigen ist, dass wir in unserer Studie lediglich 7 von 171 Aspiraten invasiv in Form einer BAL gewonnen und untersucht haben. Kritisch zu werten in unserer Studie ist, dass nicht bei allen Patienten neben den nicht-invasiven QEAs und SQEAs parallel invasive QEAs und SQEAs durchgeführt und verglichen wurden. Einige Studien in der Vergangenheit ließen vermuten, dass eine weitere Spezifitätssteigerung in der mikrobiologischen Diagnostik der VAP durch QEAs invasiver Verfahren wie BAL und PSB möglich ist. Laut Literatur liegt die Sensitivität für die invasive PSB bei 70 % und die Spezifität bei 80 bis 90%. Für die BAL lässt sich eine Sensitivität von 60 bis 70 % und eine Spezifität von 80 % erzielen. Die Ergebnisse einzelner Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität nicht-invasiver qualitativer und quantitativer endotrachealer Aspirationen schwanken aber zwischen einer Sensitivität von 38-100 % und einer Spezifität von 14 bis 100 %, die invasiver Aspirationen zwischen einer Sensitivität von 50 bis 100 % und einer Spezifität von 80 bis 100 %. ⁸⁰ Invasive Verfahren sind durchaus kritisch zu betrachten. Eine antimikrobielle Therapie vor Probengewinnung eine erhöhten Falsch-Positivrate bewirken, wie Torres et al. zeigen konnten. ¹⁷⁶ Sie führten an beatmeten Patienten, die klinisch keinerlei Zeichen für eine Pneumonie boten, aber aufgrund anderer Infektionen antibiotisch vorbehandelt waren, PSBs und BALs durch. Es zeigte sich, dass 30 % dieser Patienten trotz fehlendem klinischen Korrelat den VAP-positiven Keimzahl-Grenzwert überschritten. Und auch Rodriguez de Castro et al.

unterzog 32 Patienten ohne VAP BALs und PSBs und kam zu dem Schluss, dass invasive Verfahren eine hohe Falsch-Positivenrate aufweisen.¹⁷⁷ Zwar waren 45 % der BALs (66 % der PSBs) wie erwartet steril, 36.4 % der BALs (16 % der PSBs) boten aber ein nicht-signifikantes Wachstum und 18 % (18.7%) sogar ein signifikantes Wachstum in der Kultur. Dreyfuss et al., Chastre et al. und auch unsere Studie konnten zusätzlich belegen, dass routinemäßig durchgeführte QEAs von BALs aufgrund der erhöhten falsch-Positivrate zu einer antibiotischen Übertherapie führten.^{112,113} Auch in unserer Studie zeigte sich bei den 7 durchgeführten BALs tendenziell eine erhöhte Falsch-Positivenrate. Bei zwei von drei analysierten Aspiraten CDC-negativer Patienten fiel das mikrobiologische Ergebnis des QEA falsch-positiv aus. Neuere Studien deuten darauf hin, dass nicht-invasive im Vergleich zu QEAs invasiver bronchoskopischer Techniken (BAL, PSB) hinsichtlich der diagnostischen Validität und klinischem Ausgang vergleichbar sind.^{26, 82, 143 144} Viele Studien, die invasive Verfahren für spezifischer halten, weisen einen gravierenden methodischen Fehler auf: Die Gewinnung der PSBs bzw. BALs erfolgte oftmals zeitlich versetzt mit der vergleichenden Biopsie. Unter Umständen wurde so die Biopsie erst Tage später als die PSB bzw. BAL durchgeführt. Dies ist äußerst kritisch zu werten, denn einige Patienten weisen möglicherweise zugleich alte und neue Infektfoci auf, so dass die durchgeführte BAL oder PSB aus einem anderen Areal als die vergleichende Biopsie entstammt. Es bleibt somit das Problem der mangelnden Reproduzierbarkeit von BALs und PSBs. Die Pneumonie ist ein multifokaler Prozess, so dass invasive Verfahren Gefahr laufen, dass eine Probengewinnung akzidentell aus einem nicht involvierten Lungenareal gewonnen wird und eine Pneumonie so einem Keimnachweis entgeht. Sanchez-Nieto et al. konnten belegen, dass invasive und nicht invasive Verfahren umso stärker korrelieren, je länger die einzelnen Patienten beatmet sind und damit auch das Auftreten einer VAP um so wahrscheinlicher wird.⁵⁸ Demnach ist die Trennschärfe beider Verfahren bei geringer Wahrscheinlichkeit einer VAP deutlich größer.

Die hohe Sensitivität und die exzellente Spezifität invasiver Methoden soll für eine Reduktion der Morbidität und Letalität verantwortlich sein.^{119,134} Fagon et al. schrieb invasiven QEAs einen deutlichen Nutzen bezüglich einer verringerten Letalität und einer reduzierten antimikrobiellen Therapie zu¹³⁴. Allerdings verglich Fagon et al. invasive QEAs mit nicht-invasiven SQAAs, so dass er keinen Vorteil invasiver QEAs gegenüber nicht-invasiven QEAs nachweisen konnte.¹³⁴

Interessanterweise treten in zahlreichen Studien unabhängig davon, ob die Pneumonie mit invasiven (PSB, BAL) oder nicht-invasiven Verfahren (QEA) gesichert wurde, keine Unterschiede bezüglich der Morbidität (gemessen an der Länge des Intensivaufenthaltes bzw. der Dauer der maschinellen Beatmung) oder Letalität auf.^{26, 80,81,41,143} Sanchez-Nieto et al. und Sole-Violan et al. konnten zwar verdeutlichen, dass invasive QEAs zu einem häufigeren Wechsel der antimikrobiellen Therapie führten, sich aber zwischen invasiven und nicht-invasiven QEAs kein Unterschied bezüglich der Letalität ergab.^{26, 58,178} Auch bezüglich des Keimnachweises ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren verzeichnen.^{26,105, 116, 144,143, 179} Zwar kann die Bronchoskopie durch die Inspektion des Tracheobronchialbaums über die

mikrobiologische Diagnostik hinaus zusätzliche Informationen liefern, jedoch als invasives Verfahren ist sie auch mit einigen Risiken verbunden. Problematisch bleiben bronchoskopisch ausgelöste Laryngo- oder Bronchospasmen bei empfindlichen Patienten (Asthma bronchiale, hyperreagibles Bronchialsystem), kardiale Arrhythmien, Infektionen, Blutungen und ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks.^{58, 80, 85, 87, 105, 111, 116, 144, 180} Dies erweist sich gerade bei kritisch Kranken für ein routinemäßiges Diagnostikum als ungünstig. Auch sind bronchoskopische Verfahren nicht immer durchführbar - sei es aus personellen, gerätetechnischen oder zeitlichen Gründen oder aufgrund des schlechten Allgemeinzustands des Patienten. Nicht zu vernachlässigen sind auch die deutlich höheren Kosten für bronchoskopische Verfahren. Es bleibt zu vermuten, dass der diagnostische Nutzen von nicht-invasiven QEAs mit dem von invasiven diagnostischen Verfahren wie der PSB oder der BAL vergleichbar und daher aufgrund der niedrigeren Kosten und Risiken zu bevorzugen ist.^{10, 26, 79, 82, 143, 144, 145, 146, 26, 80, 84, 172, 178, 181} Bergmans et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass entgegen einiger Befürchtungen QEAs durchaus reproduzierbare und konsistente Resultate liefern.^{5, 80, 143, 182} Nicht-invasive QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) sind laut unserer Studie grundsätzlich zur routinemäßigen Diagnostik geeignet, da sie kostengünstig, jederzeit in allen Krankenhäusern leicht durchführbar und für den Patienten weniger belastend sind als invasive Verfahren. Wir lehnten daher die parallele Durchführung von vergleichenden invasiven QEAs zu allen nicht-invasiv gewonnenen QEAs ab. Uns interessierte in unserer Studie vor allem der Nutzen der nicht-invasiven QEAs in der Diagnostik der VAP im Vergleich zur klinischen Diagnostik. Nicht-invasive QEAs verfügen laut unserer Studie in der Pneumoniediagnostik über eine ausreichend hohe Sensitivität (86 %) und Spezifität (89 %; ROC: AUC= 0.87, ppW 0.84, npW 0.9). Baker et al. verglich die AUC-Werte einiger bereits anerkannter Testverfahren (z.B Methacholin-belastungstest in der Asthma-Diagnostik, CT-Verfahren zum Staging des Bronchial-Carcinoms etc.) mit den AUC-Werten von QEAs.¹³⁸ Es zeigte sich, dass die AUC-Werte der QEAs mit 0,87 vergleichbar hoch und somit durchaus für die routinemäßige Diagnostik der nosokomialen Pneumonie geeignet sind.^{26, 165} Kritisch in unserer Studie zu werten ist jedoch sicherlich, dass wir als Referenzmethode keine Kulturen von Lungengewebe, sei es durch Feinnadelpunktion oder postmortale Histopathologie, verwendet haben, sondern die klinischen CDC-Kriterien als „Referenzmethode“ betrachteten. Die Feinnadelpunktion haben wir aufgrund der relativ hohen Komplikationsrate bei der Durchführung verworfen. Eine postmortale Histopathologie hätten wir bei 35 verstorbenen von insgesamt 96 Patienten durchführen können. Jedoch wurden in lediglich fünf Fällen Autopsien durchgeführt. In diesen fünf Fällen zeigten sich jedoch histopathologische Korrelate einer durchlaufenen Pneumonie. Da wie erwähnt in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass selbst die Histopathologie nicht immer zuverlässig als Referenzmethode dienen kann, verglichen wir die durchgeführten SQEAs und QEAs allein mit den klinischen CDC-Kriterien.^{26, 104, 115, 128, 143, 152}

Wir sind der Meinung, dass QEAs aufgrund ihrer hohen Sensitivität und vor allem Spezifität verlässlich genug sind, die initial empirisch gewählte Antibiose zu re-evaluieren, zu wechseln und unter Umständen zu beenden. QEAs minimieren eine antibiotische

Überbehandlung durch Breitspektrum-Antibiotika, die ihrerseits zu vermehrter Entwicklung von Keimresistenzen führen würde. Mit Hilfe von QEAs lassen sich spezifische Keimspektren für die jeweiligen Stationen bzw. Krankenhäuser erstellen und auch die Dauer einer Antibiotherapie kann mit Hilfe von QEAs zuverlässiger gesteuert werden. Studien belegen, wenn ein initial VAP-positives QEA nach antibiotischer Therapie im folgenden Kontroll-QEA negativ ausfällt, kann die Antibiose beendet werden, ohne dass dies einen Einfluss auf die Letalität der Patienten hat.^{5, 134, 166, 175, 183} Wir räumen ein, dass wir in unserer Studie den Endzeitpunkt der antimikrobiellen Therapie zwar auch an Hand von negativen QEAs bestimmt haben, aber die letztgültige Entscheidung wurde aufgrund des klinischen Verlaufes des jeweiligen Patienten getroffen. Da wir den Nutzen von QEAs in der Diagnostik der VAP in unserer Studie erst noch ermitteln wollten, hatten wir Sorge, eine zu hohe Rate an falsch-negativen Befunden z.B. aufgrund einer vorhergehenden antibiotischen Therapie zu erhalten.²⁶ Dies hätte dann zu einer zu frühzeitigen Beendigung der antimikrobiellen Therapie und möglicherweise einer erhöhten Letalität der betroffenen Patienten geführt.

Unsere Studie zeigte jedoch bei den nicht-invasiven QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) lediglich eine Falsch-Positivenrate von 10,78 % und eine falsch-Negativenrate von 9,9 %. Wir hätten daher, wie in einigen anderen Studien bereits vorgeschlagen, nach negativem QEA-Befund die antimikrobielle Therapie beenden können, ohne die Morbidität bzw. Letalität der Patienten wesentlich zu erhöhen.

Fagon, Chastre und Mitarbeiter konnten für QEAs zeigen, dass ihr Einbezug in therapeutische Entscheidungen zu einer deutlichen Reduktion von Letalität, Krankenhausaufenthalt, der Dauer der antimikrobiellen Therapie und somit auch der entstehenden Kosten führt.¹³⁴ Die Kosten für eine qualitative Kultur mit Keimidentifizierung und Antibiogramm liegen derzeit bei ca. 60 €. Verdünnungsreihen für die quantitative Analytik erhöhen den Preis um ca. 50 bis 100 %. Diese Mehrkosten lassen sich bei der Verwendung von QEAs aber durch reduzierte Kosten der antimikrobiellen Therapie und kürzere Intensivaufenthalte sowie Krankenhausaufenthalte leicht wieder erwirtschaften. Obwohl wir QEAs bei einem Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml für geeignet zur routinemäßigen Diagnostik einer VAP halten, sollte jedoch in keinem Fall ein mikrobiologischer Befund allein das therapeutische Vorgehen diktieren. Bei allen QEAs ist nämlich zu beachten, dass ein Zusammenhang zwischen Infektionsgrad und der nachgewiesenen Keimlast nur eingeschränkt vorhanden ist. Die Folge einer Behandlung ausschließlich auf Basis eines einzelnen mikrobiologischen Befundes wäre vermutlich in zahlreichen Fällen eine antibiotische Übertherapie. Mikrobiologische Keimnachweise sollten nicht prophylaktisch, sondern erst bei klinischem Verdacht auf eine VAP erfolgen. Studien wie die von Hayon et al. haben gezeigt, dass eine routinemäßige Durchführung von QEAs ohne klinischen Anhalt auf eine Pneumonie meist zu einer inadäquaten Wahl der initialen Antibiose führt, da hier Keime nachgewiesen werden, die für die spätere Pneumonieentstehung nicht immer eine Rolle spielen.¹⁸⁴

Die in der Vergangenheit umstrittene Grenzwertbestimmung von $\geq 10^5$ CFU / ml versus $\geq 10^6$ CFU / ml bei den nicht-invasiven QEAs konnte durch neuere Studien und auch durch unsere Studie weitestgehend geklärt werden^{5, 105}: bei einem Grenzwert von $\geq 10^5$ CFU /

ml lassen sich mit nicht-invasiven QEAs zuverlässig sowohl niedrig falsch positive als auch niedrig falsch negative Werte erzielen (Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml: Sensitivität 0,86 / Spezifität 0,89 / ROC area under the curve 0.87 / ppW 0.84 / npw 0.90 ; Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^6$ CFU / ml: Spezifität 0,96 / Sensitivität 0,57 / ROC area under the curve 0,77 / ppW 0,95 / npW 0,77 ; Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^4$ CFU / ml: Sensitivität 0,94 / Spezifität 0,55 / ROC area under the curve 0.77 / ppW 0.59 / npW 0.93). Abweichungen in der Sensitivität und Spezifität invasiv und nicht-invasiv gewonnener Aspirate der einzelnen Studien der Vergangenheit lassen sich zum Teil auch durch die Diskussion um die unterschiedlich gewählten diagnostischen Grenzwerte erklären. Die QEAs bauen auf dem Prinzip des bakteriologischen Grenzwertes auf, eine Keimbesiedlung ist aber per se nicht als mikrobiologisches Kontinuum zu betrachten. So wird es immer einzelne Patienten geben, die eine VAP haben, obwohl im QEA der Grenzwert unterschritten wurde. Dies mag gerade in den frühen Phasen einer Infektion der Fall sein.¹¹² So konnte Dreyfuss et al. zeigen, dass sogenannte „borderline“-Keimzahlen (bei nicht-invasiven QEAs $\leq 10^4$ CFU / ml statt $\leq 10^5$ CFU / ml) bei VAP-positiven Patienten im weiteren Verlauf meist den Keimzahl-Grenzwert überschreiten.¹¹² Möglicherweise repräsentieren also einige ursprünglich negative QEAs lediglich eine frühe Phase in der Pneumonieentwicklung.¹¹⁵ Diese Patienten lassen sich erst nach Durchführung weiterer QEAs im Verlauf herausfiltern. Auch Patienten, die bereits antibiotisch vorbehandelt sind, vor allem wenn innerhalb der 72 Stunden vor Aspiratgewinnung eine Antibioseumstellung erfolgte, können trotz tatsächlich vorhandener VAP Keimzahlen unterhalb des Grenzwertes aufweisen, was zu Lasten der Genauigkeit von QEAs unter unterlassener antibiotischer Pause gehen kann.¹⁵⁴ Hier sollte daher der diagnostische Grenzwert der QEAs niedriger gewählt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer VAP nach klinischen Gesichtspunkten hoch ist. Souweine et al. untersuchte den Einfluss einer vorbestehenden antibiotischen Therapie auf die mikrobiologischen Ergebnisse invasiver QEAs.¹⁸⁵ Eine vorbestehende antimikrobielle Therapie zeigte keinerlei Auswirkungen auf die mikrobiologischen Ergebnisse, es sei denn sie wurde innerhalb von 24 Stunden vor Aspiratgewinnung noch verändert. In diesem Falle hielt Souweine es für angebracht durch Absenkung des diagnostischen Keimzahl-Grenzwertes die Rate der falsch-negativen Aspirate zu reduzieren. Die optimale Wahl des Grenzwertes bei antibiotisch vorbehandelten Patienten ist allerdings durch Studien noch nicht abschließend geklärt.

Problematisch bei den QEAs ist, wie bei allen mikrobiologischen Kulturen, dass die Ergebnisse erst nach 24 bis 48 Stunden vorliegen. Lediglich die mikroskopische Auswertung der Präparate weist direkt auf eine eventuelle Keimbesiedlung hin . Vor allem bei kritisch Kranken sollte aber eine rechtzeitige antimikrobielle Therapie durch eine späte Diagnosestellung nicht verzögert werden.

Für eine schnellere Diagnosesicherung lässt sich bei invasiv gewonnen QEAs, sofern nicht vorher eine antibiotische Therapie besteht, die Zähltechnik der ICO (intracelluläre Organismen) mit einer Sensitivität von 60 % bis 86 % und einer Spezifität von 80 % hinzuziehen.^{117, 132, 186-188} Der Grenzwert für eine pathologische Anzahl der ICOs pro Aspirat liegt je nach Studie bei 2 bis 5 %. Eine zuverlässige Pneumoniediagnose können

ICOs aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität allein nicht stellen, bei der Wahl der initial empirisch gewählten Antibiose sind sie aber durchaus dienlich.¹⁸⁶ Blot et al. untersuchten den Nutzen von Gram-Präparaten zur frühen Diagnostik einer VAP.¹³¹ Er kam zu dem Schluss, dass Gram-Präparate durchaus zur frühen Diagnostik der VAP geeignet sind, da sie mit einer Sensitivität von 89 % bis 91 % und einer Spezifität von 62 % bis 64 % in der Lage sind, bei etwa zwei Dritteln aller Patienten mit tatsächlicher VAP die Diagnose einer VAP frühzeitig zu stellen. Sole-Violan et al. und auch Allaouchiche et al. analysierten den Nutzen von Gram-Präparaten von PSB und BAL in der frühen Pneumoniediagnostik.^{187,188} Es zeigte sich für das Gram-Präparat eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 76,5 %.¹⁸⁷ Sole-Violan et al. sehen im Gram-Präparat zwar eine gute Methode, um eine initial empirische antimikrobielle Therapie zu optimieren, es zeigte sich aber in einigen Studien und so auch in unserer, dass Gram-Präparate die mikrobiellen Kulturergebnisse in Hinblick auf eine adäquat gewählte Antibiose keinesfalls ersetzen können.^{187, 188} Das Gram-Präparat erreichte in unserer Studie lediglich eine Sensitivität von 77% bei einer Spezifität von 73% (ROC:AUC = 0,75; ppW 0,72; npW 0,82). Gram-Präparate sollten daher in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie mit ihrer mäßigen Sensitivität und Spezifität als alleiniges Diagnostikum eine eher untergeordnete Rolle spielen. Eine Kombination von QEAs (bei einem Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) und dem Ergebnis des Gram-Präparates brachte in unserer Studie keinen diagnostischen Vorteil gegenüber QEAs (bei einem Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) als alleinigem Diagnostikum (QEA $\geq 10^5$ CFU / ml kombiniert mit einem Gram-Präparat: Sensitivität 0,87 / Spezifität: 0,812 ;ROC: AUC = 0,84; ppW 0,68; npW 0,95 versus QEA $\geq 10^5$ CFU / ml allein: Sensitivität 0,87; Spezifität: 0,89; ROC: AUC = 0,87). Das Gram-Präparat verliert damit sowohl allein betrachtet als auch in Kombination mit QEAs an diagnostischer Bedeutung.

Die Optimierung der antimikrobiellen Therapie erfolgt idealerweise an Hand des kulturellen Befundes des QEAs. Problematisch beim kulturellen Befund bleibt, dass QEAs mit nichtinfizierenden sondern nur die Trachea kolonisierenden Organismen besiedelt sein können. Dies ist vor allem bei Patienten der Fall, bei denen die mechanische Abwehr der Atemwege kompromittiert ist wie z.B. bei tracheotomierten Patienten oder aber bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen wie COPD, Bronchiektasien oder aber einem Bronchialkarzinom.⁵⁵ Die Besiedlung der Trachea mit oropharyngealer Flora oder Umgebungskeimen tritt nach Anlegen eines Trachealtubus bzw. eines Tracheostomas (innerhalb 24 Stunden) relativ rasch ein. Auch das Absaugen der Patienten vor der Aspiratgewinnung ändert nichts an der Besiedlung mit kolonisierenden Organismen, da es sehr schnell zur Rebesiedlung der Trachea kommt. Daher bleibt eine Limitation der QEAs, dass nachgewiesene Keime der Aspirate unter Umständen keine pathogenen Pneumoniekeime repräsentieren, sondern eine reine tracheobronchiale Kolonisation darstellen. Andererseits stellt sich hier auch die zentrale Frage, ob man in der Pneumoniediagnostik lediglich die pathogenen Keime berücksichtigen sollte. Ob die Anwesenheit von sogenannten „physiologischen Keimen“ wie z.B. vergrünenden Streptokokken, Neisserien, Corynebakterien und koagulasenegativen Staphylokokken erwähnt werden soll, wenn sie dominant erscheinen, oder ob sie unter die normale

Rachenflora subsummiert werden sollten, ist fraglich und stellt noch ein Problem dar. Oft werden diese Keime als reine Kolonisationskeime bzw. Probenverunreinigung betrachtet und als nicht pathogen eingestuft. Eine retrospektive Studie von Lambotte et al. konnte allerdings zeigen, dass nachgewiesene sogenannte „physiologische Flora“ neben einer reinen Kolonisation des Oropharynx trotz niedriger Virulenz ähnlich wie pathogene Keime an der späteren Entstehung einer VAP sowohl bei Immunkompetenten als auch bei Immunsupprimierten beteiligt sein können (z.B. *Streptococcus mitis*).^{5, 55, 189}

Lambotte et al. sind daher der Ansicht, dass auch diese Keime durch QEAs erfasst werden sollten.²⁸ Dies wird auch durch postmortale Studien von Kirtland et al. oder aber Rouby et al. belegt, die genau diese vermeintlich „physiologische Flora“ in Kulturen von direkt postmortal durchgeführten Lungenbiopsien bei Patienten mit VAP nachweisen konnten.^{115, 146} Sie lieferten damit das histopathologische Korrelat zum klinischen Verdacht, dass auch physiologische Flora an der Pathogenese einer VAP beteiligt sein kann.

Bisher wurde jedoch trotz mehrerer Konsensuskonferenzen die Rolle der sogenannten physiologischen Flora in der Pathogenese der VAP nicht ausreichend erschlossen.¹⁹⁰ Unabhängig davon bleibt von entscheidender Bedeutung, dass die für die Diagnostik einer VAP notwendigen Aspirate möglichst aseptisch gewonnen und dann schnellstmöglich analysiert werden, um eine Verschiebung des Verhältnisses von pathogenen zu fakultativ-pathogenen Keimen zu vermeiden. Diese Keimverschiebung, die bereits innerhalb von 4 Stunden auftreten kann, ist dadurch zu erklären, dass bestimmte potentiell pathogene Keime wie z.B. Pneumokokken, Moraxella, *Staphylococcus aureus* oder β -hämolyisierende Streptokokken durch zerfallende Leukozyten und Leukozytenenzyme (die zu Autolyse und Lyse führen) im Wachstum gehemmt werden und es zur Überwucherung von Keimen der Oropharyngealfloora (vergrünende Streptokokken, Neisserien, Corynebakterien und koagulasenegative Staphylokokken) kommt. In unserer Studiensituation haben wir daher die Aspiratproben stets innerhalb einer Stunde in das mikrobiologische Labor transportiert und dort weiterverarbeitet. Dies ist aber insofern kritisch zu werten, da sich hier die Frage stellt, ob sich die Daten im klinischen Alltag, wenn längere Zeitintervalle zwischen Probenentnahme und Bearbeitung liegen, reproduzieren lassen.

Weiterhin haben wir in unserer Studie 72 Stunden vor Aspiratgewinnung keine neue antibiotische Therapie eingeleitet bzw. die bestehende Antibiose nicht umgestellt, da Patienten mit VAP unter antibiotischer Therapie laut einigen Studien ein erhöhtes Risiko haben, ein falsch-negatives Ergebnis bei der mikrobiologischen Diagnostik aufzuweisen.¹⁹¹⁻¹⁹³

Dies ist jedoch laut einer Studie von Souweine et al. nicht der Fall, wenn die Antibiose mindestens 72 Stunden vor Aspiratgewinnung nicht geändert wurde.¹⁸⁵

Für die Güte unserer Studie zu bedenken bleibt, dass 93 von 96 (96,88 %) Patienten vor Aspiratgewinnung bereits antibiotisch therapiert wurden. Eine komplette Antibioseunterbrechung haben wir laut Studienlage als nicht notwendig erachtet, da erfolgreich antibiotisch bekämpfte Keime sowieso nicht mehr nachweisbar sind und demgegenüber bisher antibiotisch nicht erfasste bzw. resistent gewordene Keime vor Antibioseumstellung noch erfassbar sind. Die Empfehlungen der Paul-Ehrlich Gesellschaft (PEG) von Lorenz et al. lauten, dass eine Therapiepause der Antibiose vor

Probengewinnung nicht notwendig ist.² Andere Untersuchungen empfehlen aber sogar eine antibiotische Pause von mehr als 72 Stunden vor Durchführung eines QEAs, um falsch negative Befunde zu vermeiden.¹⁹¹ Dies hat unter Umständen unsere Ergebnisse verfälscht und mag sich bei Aspiraten, die aus oberen Atemwegen gewonnen wurden, mehr als bei bronchoskopisch gewonnenen Aspiraten ausgewirkt haben. Zu bedenken bleibt auch, wie Studien zeigen konnten, dass nach antibiotischer Therapie auch ein potentiell pathogener Erreger in vermeintlich niedriger Konzentration von Bedeutung für die Entstehung einer VAP sein kann.^{145, 194} In dem Falle einer antibiotischen Therapieumstellung 72 Stunden vor Aspiratgewinnung haben Kulturen vor allem der unteren Atemwege eine geringere Sensitivität und es muss daher hier eine Absenkung des Keimzahl-Grenzwertes erwogen werden. Es zeigte sich aber in einer Studie von Marquette et al.¹⁰⁵ und auch in unserer Studie, dass QEAs selbst unter antibiotischer Behandlung bei hoher Sensitivität und Spezifität ein geeignetes Diagnostikum darstellen. Die Modifikation der initial empirisch gewählten antimikrobiellen Therapie orientierte sich in unserer Studie am kulturellen Befund der QEAs und SQEAs, dem stationsspezifischen Keim- bzw. Resistenzspektrum sowie an den Richtlinien der ATS (Trouillet et al.) und nicht zuletzt auch am klinischen Befund der Patienten.^{5, 31, 173} Allerdings lässt sich, wie eine Studie von Niedermann et al. ermittelte, bei zwei Dritteln der Patienten, obwohl sich klinisch das Korrelat einer VAP nachweisen ließ, diese mikrobiologisch nicht nachweisen.¹⁵⁴ Dieses Phänomen zeigte sich auch in unserer Studie, betraf aber bei uns eine deutlich kleinere Patientenanzahl (14 %) : Diese boten ebenfalls klinisch Zeichen einer VAP, obwohl sich diese mikrobiologisch nicht nachweisen ließ. Die American Thoracic Society und The Infectious Disease Society of America proklamieren daher, bis es einen Goldstandard in der Pneumoniediagnostik gibt, eine Kombination aus klinischem und mikrobiologischen Diagnoseansatzes, in dem QEAs einen entscheidenden Anteil bilden sollten.^{5, 31, 84}

Zusammenfassend lässt sich sagen: Unsere Studie an 96 beatmeten Patienten mit Verdacht auf Pneumonie konnte zeigen, dass QEAs (Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml) mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 89 % (ROC: AUC= 0.87, ppW 0.84, npW 0.9) den SQEAs (Grenzwert \geq mäßig) mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 82 % (ROC: AUC= 0.77, ppW 0.73, npW 0.81) bei der Diagnostik einer nosokomialen Pneumonie deutlich überlegen sind. Auch sind sie der Auswertung von Gram-Präparaten in Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen (Gram-Präparat allein: Sensitivität 77%, Spezifität 73%, ROC:AUC = 0,75; ppW 0.72; npW 0.82). Selbst eine Kombination von QEAs und Gram-Präparaten (QEA $\geq 10^5$ CFU / ml kombiniert mit einem Gram-Präparat: Sensitivität 0,87 / Spezifität: 0,812 ;ROC: AUC = 0.84; ppW 0.68; npW 0.95) erhöht nicht die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu isoliert betrachteten QEAs bei einem Keimzahl-Grenzwert $\geq 10^5$ CFU / ml. Unter Einbezug von QEAs in klinische Scores wie den Clinical Pulmonary Infection Calculation Score (CPIS) nach Pugin lässt sich die Diagnose der VAP deutlich zuverlässiger stellen⁴² : Wohingegen der CPIS bei einem Punktwert >6 Punkten eine gute Sensitivität von 67,5 % und eine exzellente Spezifität von 96,4% (AUC: 0,82 ; ppW: 0,93; npW: 0,81) aufweist, lässt sich durch Einbezug der QEAs in den CPIS in Form eines modifizierten CPIS-m (Punktwert >

6) eine exzellente Sensitivität von 90% bei einer sehr guten Spezifität von 83,9% (AUC: 0,871; ppW: 0,80; npW: 0,92) erzielen.

Unsere Studie konnte damit den hohen diagnostischen Nutzen von QEAs belegen: QEAs sind in der Pneumoniediagnostik SQEAs, klinischen Befunden (CPIS-Score) sowie dem Gram-Präparat deutlich überlegen. In Anlehnung an unsere Studie ist daher zu fordern, dass QEAs, bis es einen Goldstandard in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie gibt, routinemäßig in die Pneumoniediagnostik einbezogen werden sollten, sei es isoliert betrachtet oder aber in Form eines modifizierten klinischen Scores wie dem CPIS-m. Mit dem CPIS-m konnten wir im Vergleich zum CPIS eine verbesserte Testakkuratheit erzielen. Unsere Studie belegt somit, dass der CPIS durch den CPIS-m, der QEAs beinhaltet, ersetzt werden sollte. Zur Ermittlung der genauen Sensitivität und Spezifität dieses erweiterten Pneumonie-Scores bleiben jedoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen abzuwarten.

5.0 Liste der Referenzen:

1. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-6.
2. Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnose, Behandlung. *Pneumologie* 2003;57:532-45.
3. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-36.
4. Hauer T, Lacour M, Gastmeier P, Schulgen G, Schumacher M, Ruden H, Daschner F. Nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen. *Anaesthesist* 1996;45:1184-91.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
6. Bauer TT, Lorenz J, Bodmann KF, Vogel F. Richtlinien für die Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie. *Med Klin (Munich)* 2005;100:355-60.
7. Camargo LF, De Marco FV, Barbas CS, Hoelz C, Bueno MA, Rodrigues M, Jr., Amado VM, Caserta R, Martino MD, Pasternak J, Knobel E. Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care* 2004;8:R422-30.
8. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1092-8.

9. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-56.
10. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, Jaeschke R. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999;115:1076-84.
11. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
12. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:355-62.
13. Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, Daschner FD. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 2002;30:61-7.
14. Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection* 1997;25:199-202.
15. Wunderink RG. Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:440-4.
16. Lode H, Erbes R, Geerdes-Fenge H, Raffenberg M, Mauch H. Nosokomiale Pneumonie. *Epidemiologie, Pathogenese und Diagnose. Anaesthesist* 2001;50:46-51.
17. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
18. Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:421-9.
19. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Jr., Meduri GU, Steere EL, Corbett CE, Mayhall CG. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839-47.
20. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005;50:714-21; discussion 721-4.
21. Chroneou A, Zias N, Beamis JF, Jr., Craven DE. Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3117-31.
22. Guay DR. Guidelines for the management of adults with health care-associated pneumonia: implications for nursing facility residents. *Consult Pharm* 2006;21:719-25.
23. Torres A. The new American Thoracic Society/Infectious Disease Society of North America guidelines for the management of hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia: a current view and new complementary information. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:444-5.
24. Chastre J. Conference summary: ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:975-83.
25. Carratala J, Garcia-Vidal C. What is healthcare-associated pneumonia and how is it managed? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:168-173.
26. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, Asenjo MA, Maldonado A. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119-25.

27. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
28. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest* 2002;122:1389-99.
29. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108:1655-62.
30. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994;20:193-8.
31. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
32. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 1991;91:44S-53S.
33. Craven DE, Driks MR. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987;2:20-33.
34. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
35. Meyer J, Herrmann M. [The official American guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. U. S. Centers for Disease Control]. *Anaesthesist* 1998;47:925-35.
36. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274:639-44.
37. Lee SC, Hua CC, Yu TJ, Shieh WB, See LC. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59:39-45.
38. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-44.
39. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:725-39; discussion 739-41.
40. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1992;92:161-6.
41. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
42. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000;117:177S-181S.
43. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care* 2005;50:900-6; discussion 906-9.
44. Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths. A case-control study. *Am J Med* 1983;75:658-62.

45. Hess DR. Patient positioning and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:892-8; discussion 898-9.
46. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992;93:135-42.
47. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
48. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
49. Craven DE, Daschner FD. Nosocomial pneumonia in the intubated patient: role of gastric colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:40-50.
50. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-8.
51. Ewig S, Dalhoff K, Lorenz J, Schaberg T, Welte T, Wilkens H. Nosokomiale Pneumonie: Behandlungsempfehlungen und Prävention. *Deutsche Pneumologie Gesellschaft. Pneumologie* 2000;54:525-38.
52. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98.
53. Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Gene A, Martos A, Rodriguez-Roisin R. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-7.
54. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;281:1137-40.
55. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Agusti C, Soler N. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997;10:1137-44.
56. Johanson WG, Jr., Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
57. Wunderink RG, Mayhall CG, Gibert C. Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Epidemiology and therapeutic intervention. Chest* 1992;102:580S-588S.
58. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nunez ML, Niederman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:371-6.
59. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *Jama* 1996;275:866-9.
60. Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT, Kirkpatrick MB. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia--impact on survival. A decision analysis. *Chest* 1996;110:1025-34.
61. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H. Mortalität auf deutschen Intensivstationen: Mortalität der nosokomialen Infektion. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005;40:267-72.

62. Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:17.
63. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001;94:554-60.
64. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon JF, Auffray JP, Gouin F. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:91-7.
65. Lin HC, Xirasagar S, Chen CH, Hwang YT. Physician's Case Volume of ICU Pneumonia Admissions and In-hospital Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2008.
66. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
67. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
68. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:527-35.
69. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-93.
70. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, Brochard L, Brun-Buisson C, Dobb G, Fagon JY, Gerlach H, Groeneveld J, Mancebo J, Metnitz P, Nava S, Pugin J, Pinsky M, Radermacher P, Richard C, Tasker R. Year in review in intensive care medicine, 2005. II. Infection and sepsis, ventilator-associated pneumonia, ethics, haematology and haemostasis, ICU organisation and scoring, brain injury. *Intensive Care Med* 2006;32:380-90.
71. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, Fraser VJ. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28:3456-64.
72. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
73. Welte T. [Community-acquired und nosokomiale Pneumonie]. *Internist (Berl)* 2003;44 Suppl 1:S44-58.
74. Ewig S, Ostendorf U, Müller E. Nosokomiale Pneumonie: Diagnose. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2661-4.
75. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am J Infect Control* 2005;33:157-61.
76. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, Garbade D, Tidemann T, Domonoske BD, Li T, Allen SJ, Luther KM. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:65-72.
77. Shorr AF, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005;128:583S-591S.

78. Meyer E, Ebner W, Heining A, Schwab F, Ruden H, Daschner FD. [Microbiological diagnostic and antibiotic management of community acquired and nosocomial pneumonias in intensive care units in Germany.]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005;40:85-90.
79. Sierra R, Benitez E, Leon C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest* 2005;128:1667-73.
80. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:565-9.
81. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:570-4.
82. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:791-801.
83. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:261-5.
84. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-73.
85. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1982-91.
86. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547-53.
87. Papazian L, Martin C, Meric B, Dumon JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. A comparative study in ventilated patients. *Chest* 1993;103:236-42.
88. Mayhall CG. Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. *Emerg Infect Dis* 2001;7:200-4.
89. Winer-Muram HT, Rubin SA, Miniati M, Ellis JV. Guidelines for reading and interpreting chest radiographs in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1992;102:565S-570S.
90. San Pedro G. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest* 2001;119:385S-390S.
91. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
92. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
93. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, Singarajah CU, Umar A, Pattengill J, Hayden JM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007;132:58-63.
94. Ewig S, Welte T. Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill: don't shoot the piano player. *Intensive Care Med* 2008;34:981-4.
95. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.

96. Soto GJ. Diagnostic strategies for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:186-91.
97. Gibot S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia and severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:29-33.
98. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
99. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Bmj* 2005;331:26.
100. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:446-51.
101. Povoia P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:157-62.
102. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:433-5.
103. Lisboa T, Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:174-8.
104. Wu CL, Yang D, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002;122:662-8.
105. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, Mathieu D, Rime A, Tonnel AB. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-44.
106. Labenne M, Poyart C, Rambaud C, Goldfarb B, Pron B, Jouvet P, Delamare C, Sebag G, Hubert P. Blind protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in ventilated children. *Crit Care Med* 1999;27:2537-43.
107. Mauch H. MIQ Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 1999;Heft 7 Infektionen der tiefen Atemwege, Teil 1.
108. Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:337-43.
109. Papazian L, Colt HG, Scemama F, Martin C, Gouin F. Effects of consecutive protected specimen brushing and bronchoalveolar lavage on gas exchange and hemodynamics in ventilated patients. *Chest* 1993;104:1548-52.
110. Montravers P, Gauzit R, Dombret MC, Blanchet F, Desmots JM. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993;104:1541-7.
111. Pugin J, Suter PM. Diagnostic bronchoalveolar lavage in patients with pneumonia produces sepsis-like systemic effects. *Intensive Care Med* 1992;18:6-10.
112. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, Djedaini K, Brun P, Boussougant Y, Coste F. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:946-51.
113. Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge MC, Bouchama A, Akesbi A, Gibert C. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:924-9.
114. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, de Anta J, Rodriguez-Roisin R. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:760-71.

115. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Grosset J, Viars P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-66.
116. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552-7.
117. Papazian L, Autillo-Touati A, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Saux P, Seite R, Gouin F. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: an evaluation of direct examination and presence of intracellular organisms. *Anesthesiology* 1997;87:268-76.
118. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
119. Meduri GU, Beals DH, Maijub AG, Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:855-64.
120. Thorpe JE, Baughman RP, Frame PT, Wesseler TA, Staneck JL. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 1987;155:855-61.
121. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S-202S.
122. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1997;111:411-8.
123. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640-7.
124. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, Niederman MS. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
125. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:427-57.
126. Fartoukh M, Azoulay E, Galliot R, Le Gall JR, Baud F, Chevret S, Schlemmer B. Clinically documented pleural effusions in medical ICU patients: how useful is routine thoracentesis? *Chest* 2002;121:178-84.
127. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, Tonnel AB. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:139-47.
128. Torres A, Fabregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000;28:2799-804.
129. Balows A. WJH, K.L. Herrmann, H.D. Isenberg and H.S. Shadomy. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th edition. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1991.
130. Murray PR BE, Pfaller MA et al. *Manual of Clinical Microbiology* 7th edition, Washington, DC. American Society of Microbiology, 1999.

131. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1731-7.
132. Allaouchiche B, Jaumain H, Dumontet C, Motin J. Early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Is it possible to define a cutoff value of infected cells in BAL fluid? *Chest* 1996;110:1558-65.
133. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-40.
134. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
135. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993;31:1027-9.
136. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;102:557S-564S.
137. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195S-197S.
138. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995;107:85-95.
139. Johanson WG, Jr., Seidenfeld JJ, Gomez P, de los Santos R, Coalson JJ. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:259-64.
140. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
141. Albert S, Kirchner J, Thomas H, Behne M, Schur J, Brade V. Role of quantitative cultures and microscopic examinations of endotracheal aspirates in the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *J Hosp Infect* 1997;37:25-37.
142. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2:S106-13.
143. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevriere R, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A, Ramon P, Tonnel AB. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-88.
144. Middleton R, Broughton WA, Kirkpatrick MB. Comparison of four methods for assessing airway bacteriology in intubated, mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1992;304:239-45.
145. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, Xaubet A, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:324-31.
146. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-57.
147. Chastre J, Fagon JY. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2007;356:1469; author reply 1470-1.

148. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1999;27:2548-60.
149. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
150. Fangio P, Rouquette-Vincenti I, Rousseau JM, Soullie B, Brinquin L. [Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:184-92.
151. Valencia Arango M, Torres Marti A, Insausti Ordenana J, Alvarez Lerma F, Carrasco Joaquin N, Herranz Casado M, Tirapu Leon JP. [Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study]. *Arch Bronconeumol* 2003;39:394-9.
152. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997;112:458-65.
153. Welte T. [Community-acquired and nosocomial pneumonia]. *Internist (Berl)* 2003;44 Suppl 1:S44-58.
154. Niederman MS. The clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:788-96; discussion 807-12.
155. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1058-9.
156. Bartlett RC, Melnick A. Usefulness of gram stain and routine and quantitative culture of sputum in patients with and without acute respiratory infection. *Conn Med* 1970;34:347-51.
157. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
158. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993;270:2957-63.
159. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988;123:309-15.
160. Jacobs JA, De Brauwier EI, Cornelissen EI, Drent M. Accuracy and precision of quantitative calibrated loops in transfer of bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2000;38:2117-21.
161. Woolf SH. Panel methodology: Analytical principles in evaluating the performance characteristics of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:182S-185S.
162. Lusted LB. Signal detectability and medical decision-making. *Science* 1971;171:1217-9.
163. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173-9.
164. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, Hoepelman AI, Bonten MJ. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 2004;30:217-24.
165. Wunderink RG. Mortality and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a new direction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:349-50.

166. Croce MA, Fabian TC, Shaw B, Stewart RM, Pritchard FE, Minard G, Kudsk KA, Baselski VS. Analysis of charges associated with diagnosis of nosocomial pneumonia: can routine bronchoscopy be justified? *J Trauma* 1994;37:721-7.
167. Jorda Marcos R, Torres Marti A, Ariza Cardenal FJ, Alvarez Lerma F, Barcenilla Gaité F. [Recommendations for the treatment of severe nosocomial pneumonia]. *Arch Bronconeumol* 2004;40:518-33.
168. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, Papazian L. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-97.
169. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.
170. Rello J. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care* 2005;9:259-65.
171. Jaeschke RZ, Brozek JL, Dellinger RP. 2008 update of international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: should we change our current clinical practice? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:92-5.
172. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
173. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
174. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.
175. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, van der Geest S, De Leeuw PW, van Tiel FH, Gaillard CA. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1820-4.
176. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el-Ebiary M, Gonzalez J, Gene A, Rodriguez-Roisin R. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:952-7.
177. Rodriguez de Castro F, Sole J, Elcuaz R. Quantitative cultures of protected brush specimens and bronchoalveolar lavage in ventilated patients without suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:320-3.
178. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28:2737-41.
179. Bregeon F, Papazian L, Visconti A, Gregoire R, Thirion X, Gouin F. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Jama* 1997;277:655-62.
180. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.

181. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:116-23.
182. Bergmans DC, Bonten MJ, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. *J Clin Microbiol* 1997;35:796-8.
183. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.
184. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:41-6.
185. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, Wolff M. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
186. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, de Batlle J, Castro A, Bonet A. Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003;123:518-23.
187. Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Rey A, Martin-Gonzalez JC, Cabrera-Navarro P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:889-94.
188. Allaouchiche B, Jaumain H, Chassard D, Bouletreau P. Gram stain of bronchoalveolar lavage fluid in the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 1999;83:845-9.
189. Arning M, Gehrt A, Aul C, Runde V, Hadding U, Schneider W. Septicemia due to *Streptococcus mitis* in neutropenic patients with acute leukemia. *Blut* 1990;61:364-8.
190. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108:1S-16S.
191. Kollef MH, Silver P. Ventilator-associated pneumonia: an update for clinicians. *Respir Care* 1995;40:1130-40.
192. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV, Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992;102:553S-556S.
193. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;102:571S-579S.
194. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995;108:1036-40.

Zusammenfassung (Abstract)

Die nosokomiale Pneumonie stellt mit 15-20% die zweithäufigste aller nosokomialen Infektionen dar. Trotzdem bleibt die Diagnostik dieser schwerwiegenden Infektion nach wie vor eine klinische Herausforderung. Trotz zahlreicher Studien gibt es bisher keinen diagnostischen Goldstandard der ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP). Klinische, radiologische und auch mikrobiologische Kriterien weisen erhebliche Limitationen bezüglich der Sensitivität, vor allem aber der Spezifität auf. Die Folge ist meist eine antibiotische Übertherapie, welche per se einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie darstellt. Um daher den diagnostischen Wert von QEAs bei der VAP isoliert und in Kombination mit bereits etablierten klinischen Scores wie z.B. dem Pugin Score zu untersuchen, beobachteten wir prospektiv über den Zeitraum eines Jahres insgesamt 96 beatmete Patienten konservativer und operativer Intensivstationen der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf. Bei allen Patienten der Studie bestand initial bei Leukozytose, respiratorischer Verschlechterung, Hyperthermie oder positiver Radiographie klinisch der Verdacht einer VAP. Die definitive und standardisierte Sicherung der Diagnose erfolgte nach Aufnahme in die Studie orientiert an den Kriterien des „Centers for Disease Control (CDC)“. An Hand dieser CDC-Kriterien wurden die Patienten als „CDC-positiv“ (VAP +) eingestuft, wenn sie ein neues oder progredientes radiologisches Infiltrat sowie mindestens zwei der folgenden Kriterien aufwiesen: purulentes Sputum, Hyper-/ Hypothermie ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, $\leq 36.0^{\circ}\text{C}$), Leukozytose / -penie ($\geq 12000/\text{ml}$, $\leq 4000/\text{ml}$). Erfüllten die Patienten diese Kriterien nicht, wurden sie als „CDC-negativ“ (VAP -) bezeichnet und dienten unserer Studie als Kontrollgruppe. Wir haben insgesamt 171 Aspiate gewonnen und dann quantitativ [QEA] und semiquantitativ [SQEA] untersucht. Bei den ausgewerteten QEAs wurden als kritische Keimzahlgrenzwerte im Trachealsekret [TS] Konzentrationen im Bereich von $\geq 10^0$ bis $\geq 10^8$ CFU pro ml (für Bronchoalveoläre Lavage [BAL] $\geq 10^4$) betrachtet. Die Grenzwerte der SQEA-Kulturen hingegen wurden in fünf Gruppen unterteilt: Keine oder kaum, vereinzelt, mäßig, reichlich und massig Keime. QEAs zeigten bei einem Grenzwert $\geq 10^5$ CFU/ml eine Sensitivität von 0.86 und eine Spezifität von 0.89 (ROC:AUC=0.87, ppW 0.84, npW 0.9). Bei Definition des Grenzwertes von $\geq 10^6$ CFU/ml ($\geq 10^5$ CFU/ml für BALs) ergab sich zwar für die QEAs eine erhöhte Spezifität von 0.96, zugleich aber nur eine Sensitivität von 0.57 (ROC:AUC=0.77, ppW 0.95, npW 0.77); bei Grenzwerten von $\geq 10^4$ CFU/ml ($\geq 10^3$ CFU/ml für BALs) ergab sich dagegen eine hohe Sensitivität von 0.94, aber nur eine Spezifität von 0.55 (ROC:AUC=0.77, ppW 0.59, npW 0.93). Bei den SQEAs (Grenzwert \geq mäßig) ergab sich eine Sensitivität von 0.71 und eine Spezifität von 0.82 (ROC:AUC=0.77, ppW 0.73, npW 0.81). Mit der Erhebung von QEAs (Grenzwert $\geq 10^5$ CFU/ml) lässt sich zuverlässiger als mit SQEAs eine VAP bestätigen. QEAs sind auch Gram-Präparaten in Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen (Gram-Präparat allein: Sensitivität 0.7 / Spezifität 0.82; ROC:AUC=0,77; ppW 0,73; npW 0,81). Selbst eine Kombination von QEAs und Gram-Präparaten (QEA $\geq 10^5$ CFU/ml kombiniert mit einem Gram-Präparat: Sensitivität 0.87 / Spezifität: 0.81; ROC:AUC=0,84; ppW 0,68; npW 0,95) erhöht nicht die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu isoliert betrachteten QEAs. Unter Einbeziehung der QEAs in klinische Scores wie den Clinical Pulmonary Infection Calculation Score (CPIS-Sensitivität : 0,675%; Spezifität: 0.964; AUC=0,82; ppW: 0,93 / npW: 0,81) nach Pugin lässt sich die Diagnose der VAP aber noch deutlich verbessern (Sensitivität des modifizierten CPIS-m Scores: 0.9; Spezifität: 0.839; AUC =0.871; ppW: 0.80 / npW: 0.92). QEAs stellen damit eine sinnvolle diagnostische Maßnahme dar. Möglicherweise ließen sich mit Hilfe von QEAs Morbidität und Mortalität der VAP senken. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen bleiben zur Datenbestätigung abzuwarten.

Referent (Prof. Dr.med. E. Müller)

Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. E. Müller danken, dass er mir dieses interessante Thema zur Verfügung gestellt hat.

Des weiteren danke ich Dr. Thomas (mikrobiologisches Institut der HHU Düsseldorf), der mich jederzeit während meiner Arbeit mikrobiologisch und menschlich liebevoll unterstützt hat und die Mikrobiologie dank seiner illustren Geschichten nie hat langweilig werden lassen.

Ebenso danke ich dem gesamten mikrobiologischen Team, das mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und immer für gute Laune sorgte.

Großer Dank gilt Uli Daun, der als statistischer Hobbykoch durch seine unzähligen statistischen und kulinarischen Anregungen und kritischen Fragen die entscheidende Würze in die Arbeit gebracht hat. Dank auch an seine Familie, die ihn so manches mal deswegen entbehren musste. Das mache ich wieder gut!

Des weiteren danke ich meinen Freunden, die in arbeitsamen Zeiten immer für mich da waren, um meinen Krafttank wieder aufzufüllen. Ihr hattet stets ein offenes (manchmal wohl eher blutiges) Ohr für mich-Danke!

Natürlich möchte ich auch meiner Familie danken, die mich nahezu unerbittlich motiviert hat, am Ball zu bleiben. Wie oft habt Ihr meine Arbeit nun schon gelesen? Bessere „Schweinehundbekämpfer“ kann man sich nicht wünschen. Ich bin schon gespannt, was ihr mich fragen werdet, wenn ihr nicht mehr fragen könnt: Was macht denn deine Promotion?

Ich danke allen, die jetzt nicht persönlich genannt sind, die aber auch in irgendeiner Form zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, sei es durch Denkanstöße, Behebung diverser Computerprobleme, Motivation oder einfach durch Zuhören-Danke!

Und schließlich widme ich diese Arbeit meiner lieben 91-jährigen Oma Blanka Pfeiffer, die meine Promotion zum Glück noch erleben darf. Danke Oma, dass du durchgehalten hast! Wie sagst du immer so schön: Arbeit macht das Leben süß!

8.0 Lebenslauf:

Angaben zur Person

Name: Sandra Emily Stoll
Geburtsdatum: 30.10.1977
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1983-1987: Alfred-Delp - Grundschule in Neuss
1987-1997: Gymnasium Marienberg in Neuss, Abitur 1997
(1995 dreimonatiger Aufenthalt in Neuseeland/
NRW-Austauschprogramm)

Studium

1997-2004: Studium der Humanmedizin
September 1999: an der HHU Düsseldorf
Physikum
März 2001: 1. Staatsexamen
März 2003: 2. Staatsexamen
2003-2004: Praktisches Jahr an der HHU Düsseldorf
1. Tertial: Anästhesiologie
2. Tertial: Innere Medizin
3. Tertial: Chirurgie
Juni 2004: 3. Staatsexamen / Approbation

Studienbegleitende Tätigkeiten

2000-2004: vertragliche studentische Aushilfe
(Chirurgische Abteilung, Johanna-Etienne
Krankenhaus, Neuss)

Beruf

Seit 2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für
Anästhesiologie, Schmerztherapie und
Intensivmedizin der Universitätsklinik Essen

Neuss 18.12.2008

