

C. Brülls  
R. Dembinski  
R. Rossaint

## Invasive oder nicht-invasive Diagnostik der Ventilator-assoziierten Pneumonie

Ergebnisse der Canadian Critical Care Trials Group

### Invasive or non-invasive diagnoses of ventilator-associated pneumonia. Results of the Canadian Critical Care Trials Group

► **Abstract** Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent nosocomial infection on intensive care units (ICU). VAP has consequences on mortality, duration of stay on the ICU and in the hospital and increases costs of treatment. Clinical studies indicated that an early and calculated treatment with broad-spectrum antibiotics is highly important for the success of treatment on the ICU. To minimize formation of resistance, early deescalation or termination of this chosen therapy is necessary and may be based on clinical criteria and especially microbiological exami-

nation. The latter case needs extraction of secretions in the upper respiratory tract. Invasive techniques (bronchoalveolar lavage, BAL) and non-invasive techniques (endotracheal aspiration, ETA) can be used. There is no agreement between studies about which method leads most frequently to correct results and results in improving outcome of patients. The study performed by the Canadian critical care trials group (December 21, 2006, NEJM) examined 740 patients on intensive care units. Patients were randomized both depending on the diagnostic method (ETA vs BAL) and the antibiotic treatment (mono- vs combined antibiotic therapy). The 28-day mortality was chosen as the primary outcome parameter, while duration of mechanical ventilation and duration of stay on the ICU were chosen among other things as secondary parameters. The results indicated no significant differences between the groups for these parameters. Patients undergoing BAL were treated significantly later by study antibiotics. This difference had no effect on patients' outcome. The special selection of the study population, which excluded pre-colonized and chronically ill patients, reduces the possibility to rate these results. Furthermore, based on the

results of this study, recommendation for one of the used techniques in diagnosing VAP can not be given.

► **Key words** ventilator-associated pneumonia – invasive techniques – bronchoalveolar lavage – endotracheal aspiration – mortality

► **Zusammenfassung** Die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) stellt die häufigste nosokomiale Infektion auf Intensivstationen dar. Ihr Auftreten hat zudem weitreichende Konsequenzen für die Letalität, die Behandlungsdauer und damit die Behandlungskosten. Klinische Studien zeigen, dass die frühzeitige Einleitung einer kalkulierten Breitspektrum-Antibiotikatherapie von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Behandlung ist. Nach Keimnachweis oder klinischer Restitutio sollte allerdings eine rasche Deeskalation der Therapie erfolgen, um die Gefahr von Resistenzbildungen zu minimieren. Die Gewinnung von Proben aus dem Respirationstrakt zum Keimnachweis kann mittels Bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder endotrachealer Absaugung (ETA) erfolgen. Welche dieser diagnostischen Methoden für einen möglichst zuverlässigen Keimnachweis am besten geeignet ist und damit

Eingegangen: 10. Februar 2007  
Akzeptiert: 1. März 2007  
Online publiziert: 31. Mai 2007

C. Brülls (✉) · R. Dembinski  
R. Rossaint  
Fächerübergreifende Klinik  
für Operative Intensivmedizin Erwachsene  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen, Germany  
E-Mail: cbruells@ukaachen.de

das Outcome der Patienten verbessert, bleibt allerdings bis heute umstritten. So kamen entsprechende Studien der letzten sechs Jahre in dieser Hinsicht zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der Studie der Canadian Critical Care Trials Group, deren Ergebnisse nun vorliegen, wurden 740 Patienten auf Intensivstationen untersucht, die sowohl nach diagnostischer Methode (BAL vs. ETA) als auch nach der Art der Antibiotikabehandlung (Mono- vs. Kombinationstherapie) randomisiert wurden. Als primärer Zielparame-ter wurde die 28-Tage-

Letalität gewählt, sekundäre Zielparame-ter waren u. a. die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Die Ergebnisse der Studie zeigen für keinen dieser Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Allein der Therapiebeginn ist in der mittels BAL untersuchten Gruppe signifikant verspätet. Dieser eher geringfügige Unterschied hatte jedoch keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Die besonderen Ausschlusskriterien in dieser Studie, die unter anderem mit multiresistenten Keimen kolonisierte oder

chronisch kranke Patienten ausschlossen, erschweren allerdings eine eindeutige Wichtung, da gerade für diese Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer VAP besteht. Eine eindeutige Empfehlung für eine der beiden Techniken kann deshalb auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie nicht ausgesprochen werden.

► **Schlüsselwörter** Ventilator-assoziierte Pneumonie – Diagnostik – Bronchoalveoläre Lavage – Endotracheale Aspiration – Letalität

### Klinischer Stellenwert der Ventilator-assoziierten Pneumonie

Die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) besitzt bedeutende Relevanz im klinischen Alltag von Intensivstationen. Da diese Form der nosokomialen Infektion deutliche Auswirkungen auf Letalität, Morbidität, Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstationen, Dauer und Auswahl der Antibiotikatherapie und die Zeitspanne des Krankenhausaufenthaltes hat, sind Prophylaxe, genaue Diagnosesicherung und eine möglichst gezielte Therapie unabdingbar, um Verlauf und Folgen der Erkrankung beherrschbar zu machen.

Bei einer Beatmungsdauer von > 48 h erkranken 10–20% beatmeter Patienten an einer VAP, je nach zu Grunde liegender Erkrankung und auslösenden Keimen werden Letalitätsraten von 15–50% bei zusätzlichem Auftreten einer VAP beschrieben [15, 17, 18, 25]. Allerdings scheint die Entwicklung einer VAP kein unabhängiger Parameter einer erhöhten Letalität zu sein [2].

Ätiologisch können unterschiedliche Faktoren für die Entwicklung der VAP verantwortlich gemacht werden. Es besteht der Verdacht, dass die Mehrheit der Infektionen durch pathogene Keime im Bereich des Oropharynx erfolgt, wobei durch den Intubationsprozess selbst eine Kontamination der Trachea stattfindet. Weitere Erklärungsmodelle sehen Mikroaspirationen durch Leckagen und eine Keimbeseidlung des Sekretverhaltes im Bereich des Tubuscuffs als auslösende Ursachen oder Erregerreservoir an [1, 4]. Die vermehrt gewählte Bezeichnung einer *Tubus-assoziierten Pneumonie* trägt dieser Auffassung Rechnung. Weiterhin wurde eine geringere Inzidenz der VAP bei denjenigen Patienten gezeigt,

die eine Medikation zur Stressulcus-Prophylaxe erhielten, welche den gastrischen pH-Wert nicht neutralisierte, sondern lediglich einen Mukosaschutz bewirkte. Eine Veränderung der gastrischen Keimflora und Aspiration dieser Keime wird als Ursache angesehen [4, 14]. Weitere Infektionsquellen sind kontaminierte Komponenten des Beatmungssystems oder die direkte Einbringung von Keimen durch invasive Maßnahmen [1]. Hygienische Basismaßnahmen wie eine suffiziente Händedesinfektion nach Patientenkontakt wirken ebenfalls der Entwicklung einer VAP entgegen [14].

Die Inzidenz der VAP steigt abhängig von der Zahl der Beatmungstage [15]. Zusätzlich sind je nach Dauer der invasiven Beatmung und des Zeitraumes des Krankenhausaufenthaltes vor der Intubation unterschiedlich virulente und resistente Erreger für den entzündlichen Prozess verantwortlich [1, 4]. Die bei Beatmungsdauern von 48–72 h auftretenden Keime sind häufig sensibler und weniger virulent als diejenigen Mikroorganismen, welche die spät auftretende VAP auslösen und meist multiple Resistenzen aufweisen [14].

Die Überbrückung der Zeitspanne bis zum Ergebnis mikrobiologischer Kulturen erfordert eine möglichst breit gefächerte und kalkulierte Antibiotikatherapie, welche zügig begonnen werden sollte: Iregui et al. zeigten eine Erhöhung der Letalität derjenigen Patienten, deren Antibiose 24 h später im Vergleich zur Kontrollgruppe begonnen wurde [11]. Je nach Vorliegen von Kriterien, die eine besondere Gefährdung einer Infektion mit multiresistenten Stämmen befürchten lassen [1, 18, 20], sollte diese vor allem *Pseudomonas aeruginosa* und MRSA einschließen [1]. Eine gezielte Umstellung der Antibiose nach Ermittlung der Resistenzlage vermindert die

Entwicklung multiresistenter Bakterienstämme und minimiert Nebenwirkungen der Therapie mit Breitbandantibiotika. Die Unbedenklichkeit des Absetzens nach 8 Tagen gegenüber 15 Tagen [3] und 6 Tagen gegenüber 8 Tagen [16] unter dem Vorbehalt klinischer Verbesserung der Infektion konnte gezeigt werden. Allerdings war eine vorbestehende Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* oder MRSA mit einer höheren Reinfektionsrate assoziiert [3, 5]. Somit ist die Zurückhaltung gegenüber dem früheren Absetzen einer Antibiose unter dem Gesichtspunkt eines „Sicherheitsdenkens“ nicht indiziert, da keine Nachteile für den Verlauf des Genesungsprozesses für den Patienten resultieren. Chastre et al. [3] zeigten zudem, dass Patienten mit einem achttägigen Behandlungszeitraum eine geringere Rate von Infektionen mit multiresistenten Stämmen aufwiesen.

Neben massiven Auswirkungen auf den Genesungsprozess des Patienten sind die Folgen einer VAP ein nicht zu vernachlässigender Kostenfaktor [4, 25].

## Klinische und invasive Diagnosefindung

Klinische Kriterien, zumeist ein Zusammentreffen von Veränderungen in der radiologischen Bildgebung und dem klinischen Bild wie Leukopenie/Leukozytose, erhöhter Körpertemperatur über 38 °C und einer Verschlechterung der Beatmungsparameter können auf eine Infektion im Sinne einer VAP hinweisen.

Es ist evident, dass klinische Parameter einer schweren Lungenschädigung nicht per se auf Basis einer VAP entstanden sein müssen, sondern auch im Rahmen einer schweren Sepsis mit MODS entstehen können. Die Suche nach einem „Gold-Standard“ zur Diagnosebestätigung und der Möglichkeit der gezielten Antibiotikatherapie fokussiert sich auf die Nutzung der bronchoalveolären Lavage (BAL), der endotrachealen Aspiration (ETA) und der Geschützten Bürste (protected specimen brush, PSB), denen je nach Methode zudem mikrobiologische Untersuchungen mit quantitativen und nicht-quantitativen Kulturen zugeordnet werden können. Auf Grund dieser Ergebnisse kann eine gezielte Deeskalation nach Resistogramm oder eine Terminierung der Antibiotika-Therapie unter dem Vorbehalt klinischer Besserung erfolgen.

Ruiz et al. [21] konnten keine Änderung der Letalität, der Dauer des Aufenthaltes und der Beatmung bei der Nutzung invasiver Technik (PSB und BAL) gegenüber der ETA nachweisen. Diese Ergebnisse bestätigten Sanchez-Nieto et al. [22] und Solé-Violan et al. [24], die ebenfalls keine Änderung der geschil-

derten Outcome-Parameter zeigten. Shorr et al. zeigten jedoch, dass in diesen drei Studien die Antibiotika-Therapie dreimal häufiger in den Gruppen verändert wurde, welche bronchoskopiert worden waren [23].

Demgegenüber zeigten die Ergebnisse von Fagon et al. [8], dass der Einsatz invasiver Techniken bei Verdacht auf eine VAP die Letalität, den Schweregrad von Organdysfunktionen und die Einsatzdauer der Antibiotika reduzierte.

Diese klinisch bedeutsamen Unterschiede in den Ergebnissen der vier Studien, die Beschränkung auf jeweils ein Zentrum in den ersten drei Studien mit relativ geringen Fallzahlen (n=76, n=51; n=88) und unterschiedlichen mikrobiologischen Aufarbeitungsprozessen ließen eine weitere Evaluierung durch eine Multicenterstudie notwendig erscheinen.

## Methoden und Ergebnisse der Canadian Critical Care Trials Group

Die prospektiv randomisierte Multicenterstudie ist im Dezember des Vorjahres veröffentlicht worden [9]. Sie basiert auf den Ergebnissen einer Pilot-Studie, die an einer geringeren Patientenzahl einen signifikanten Unterschied der Letalität zwischen invasiv und nicht-invasiv untersuchten Patientengruppen feststellten [10].

Die Hypothese der Multicenterstudie war, dass die invasive Untersuchung mittels BAL zu einer Verminderung der Letalität und einer reduzierten Nutzung von Antibiotika führen müsste. Mit insgesamt 740 in die Studie eingeschlossenen Patienten war die Studie so konzipiert, dass bei einer angenommenen Sterblichkeit von 40% mit einer statistischen Power von 80% eine absolute Risiko-Reduktion um 10% nachweisbar gewesen wäre. Diese Patienten aus 28 US-amerikanischen und kanadischen Kliniken wurden in einem 2×2 faktoriellen Design randomisiert. Die Gruppen wurden nach den unterschiedlichen diagnostischen Methoden (BAL oder ETA) aufgeteilt. Desweiteren erhielten diese jeweils entweder eine Monotherapie (Meropenem 3×1 g/d) oder eine Kombinationstherapie mit Meropenem (3×1 g/d) und Ciprofloxacin (2×0,4 g/d). Eine zusätzliche Klassifikation je nach Schweregrad der Erkrankung wurde mittels des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-Score (<24 oder >24) vorgenommen. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 dargestellt. Als primärer Zielparameter wurde eine Reduktion der 28-Tage-Letalität gewählt. Sekundäre Zielparameter betrachteten das Überleben auf der Intensivstation, Entlassung aus dem Krankenhaus, Dauer der kontrollierten Be-

**Tab. 1** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Beatmung > 4 Tage	Immunsuppression
Verdacht auf Pneumonie durch	Nicht geeignet zur Bronchoskopie
a. Neu aufgetretene/persistierende radiologische Parameter	Allergien gegen Antibiotika
	Infektion oder Kolonisation mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> oder MRSA
und	Chronisch krank
b. 2 klinische Kriterien:	Erwarteter Aufenthalt auf der ICU < 24 h
• Temperatur > 38 °C	Vorherige Therapie mit Studienantibiotika
• Leukozytose (> 11 000/μl)	Mögliche Beendigung der Therapie innerhalb von 72 h
• Leukopenie (< 3500/μl)	Verlassen der ICU nach 3 Wochen unwahrscheinlich
• Purulentes Trachealsekret	Schwanger oder in der Stillzeit
• Möglicherweise pathogene Keime aus Trachealsekret nachgewiesen	Einschluss in Vorstudien/anderen Studien
• Invasivere Beatmungsparameter notwendig	

atmung, Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Desweiteren wurde das Ansprechen auf die klinische und antibiotische Behandlung sowie der Organ Dysfunction Score betrachtet und inwiefern eine Behandlung mit Antibiotika nach Bekanntwerden der Kulturergebnisse stattgefunden hatte.

Die behandelnden Ärzte wurden zudem um eine klinische Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Schwere der VAP gebeten. Nach Erfüllen der Einschlusskriterien wurde entweder mit der Mono- oder Kombinationstherapie begonnen. Nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse wurde die Antibiose gezielt verändert oder, bei negativem Befund und geringer klinischer Wahrscheinlichkeit einer VAP, abgesetzt. Ein Wachstum von Normalflora, *S. epidermidis* und *Candida ssp.* wurde als negatives mikrobiologisches Ergebnis im Hinblick auf die statistische Auswertung angesehen.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bis zur Aufnahme in die Studie betrug  $7,9 \pm 5,2$  Tage. Einen Auszug aus der Charakterisierung der Patientengruppen zeigt Tabelle 2, die vollständigen Angaben sind im Supplement der Studie zu finden [9]. Patienten, die mittels BAL untersucht wurden, hatten signifikant häufiger positive Kulturergebnisse und eine höhere Anzahl unterschiedlicher Erreger im Aspirat. Der Beginn der kalkulierten Antibiotikatherapie setzte in der Gruppe mit BAL signifikant später ein (8,0 h gegenüber 6,8 h in der ETA-Gruppe) und dauerte im Mittel 10 Tage in beiden Gruppen. In 89% (BAL) und 89,5% (ETA) waren diese eingesetzten Primärantibiotika wirksam gegen die in der mikrobiologischen Untersuchung kulti-

**Tab. 2** Auszug aus der Charakterisierung der Patientengruppen

	Gesamt (n = 739)	Bronchoalveoläre Lavage (n = 365)	Endotracheale Aspiration (n = 374)
Alter <sup>a</sup>	59 ± 17,8	59,3 ± 17,6	58,7 ± 18
Geschlecht weiblich	227 (30,7%)	109 (29,9%)	118 (31,6%)
Primärdiagnosen (Auszug)			
• Kardiovaskulär	181 (24,5%)	92 (25,2%)	89 (23,8%)
• Trauma	187 (25,3%)	97 (26,6%)	90 (24,1%)
• Pneumologisch	128 (17,3%)	55 (15,1%)	73 (19,5%)
• Neurologisch	98 (13,3%)	47 (12,9%)	51 (13,6%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Einschluss <sup>a</sup>	217,1 ± 82,7	210,9 ± 78,6	223 ± 86,2
Organ dysfunction score <sup>a</sup>	5,6 ± 3	5,6 ± 2,9	5,6 ± 3,1
Klinische Wahrscheinlichkeit einer VAP			
• Hoch	339 (45,9%)	177 (48,5%)	162 (43,3%)
• Mittel	293 (39,6%)	130 (35,6%)	163 (43,6%)
• Niedrig	107 (14,5%)	58 (15,9%)	49 (13,1%)
Radiologische Ergebnisse			
• Neues Infiltrat	215 (29,1%)	114 (31,2%)	101 (27%)
• Persistierendes/vergrößertes Infiltrat	524 (70,9%)	251 (68,8%)	273 (73%)
Hochrisiko Keime in der Kultur <sup>b</sup>	105 (14,2%)	56 (15,3%)	49 (13,1%)

<sup>a</sup> „±“ bezeichnet die Standardabweichung, SD

<sup>b</sup> *Acinetobacter species*, *Pseudomonas species*, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, Multiresistente Organismen (resistent gegenüber 2 oder mehr Antibiotika)

vierten Erreger. Am häufigsten wurden *Staphylococcus aureus* (BAL: 35,9%/ETA: 16,3%), *Haemophilus influenzae* (28,8%/12,3%) und *Candida spp.* (36,6%/13,6%) ermittelt. *Pseudomonas spp.* fanden sich in 14,1% (BAL) bzw. 5,6% (ETA). Die Ergebnisse aus der BAL wurden von den Autoren in die Anzahl der colony forming units (CFU)/mm aufgeschlüsselt, es überwogen Wachstumsgrößen größer als  $10^4$  CFU/mm. Die Inzidenz von multiresistenten Organismen (BAL: 12,5%/ETA: 4%) unterschied sich signifikant, nicht jedoch die sogenannter Hochrisiko-Organismen (*Acinetobacter species*, *Pseudomonas species*, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, multi-resistente Organismen). Die im Vorhinein zu treffende Einschätzung des Untersuchers, ob eine VAP vorläge, wurde mit 13,7% in der BAL- und zu 17,1% in der ETA-Gruppe verneint.

Die primären und sekundären Endpunkte der Studie unterschieden sich *nicht* signifikant voneinander (Tab. 3). In Bezug auf den primären Endpunkt, die 28-Tage-Letalität, waren diese Ergebnisse in jeder Subgruppenanalyse (APACHE II-Score, Aufenthaltsdauer, Antibiotika-Therapie vor Aufnahme u.a.) ebenfalls nicht signifikant verschieden. Die Inzidenz einer gezielten, d.h. entweder angepassten oder beendeten Antibiose an Tag 6 unterschied sich, untergliedert nach dem Vorliegen positiver oder negativer Kulturergebnisse, nur im folgenden Punkt signifikant

**Tab. 3** Ergebnisse der gewählten primären und sekundären Endpunkte

Primärziel	BAL	ETA
28 d Letalität (relatives Risiko)	1,01 (95% CI, 0,75–1,37)	Meropenem Meropenem + Ciprofloxacin
28 d Letalität (relatives Risiko)	1,05 (95% CI, 0,78–1,42)	
Sekundärziel	BAL	ETA
Beendigung der inv. Beatmung (d)	8,9	8,8
Entlassung von der ICU (d)	12,3	12,2
Krankenhausentlassung (d)	40,2	47,2
Klinisches Outcome (Heilung) (%) <sup>a</sup>	59,7	60,4
Mikrobiologisches Outcome (Heilung) (%) <sup>b</sup>	77,1	71,1
Überlebenstage ohne Antibiose (d)	10,4	10,6
Max. Organ dysfunction score	8,3	8,6

d = Angabe in Tagen;

<sup>a</sup> Heilung wurde definiert als Nicht Vorhandensein von Fieber, eitriger Sekretion, Leukozytose, verbesserter Oxygenierung und radiologischer Befunde innerhalb und >14 Tage (verspätete Heilung)

<sup>b</sup> definiert als Elimination des mutmaßlichen Erregers aus wiederholter Kultivierung aus dem unteren Respirationstrakt

voneinander: Bei Vorliegen der Konstellation einer geringen klinischen Wahrscheinlichkeit auf Vorhandensein einer VAP und negativer mikrobiologischer Ergebnisse wurde die Antibiose signifikant seltener in der BAL-Gruppe modifiziert ( $p=0,009$ ).

## Diskussion

Wie bereits erwähnt, fanden die Autoren keine Unterschiede in der 28-Tage-Letalität, den hierzu durchgeführten Subgruppenanalysen und den sekundären Zielparametern (Ausnahme siehe oben). Diese Ergebnisse erscheinen auf den ersten Blick eindeutig und lassen sich in die Ergebnisse der vier bereits erwähnten und in den Vorjahren durchgeführten Studien einordnen.

Heyland et al. [9] bestätigen mit ihren Ergebnissen primär die Resultate von Ruiz, Solé-Violan und Sanchez-Nieto [21, 22, 24]. Die vorgelegte Studie hat gegenüber den Vorstudien einige Modifikationen in der Methodik erhalten, die der Gegenüberstellung bedürfen.

Die Ausschlusskriterien dieser Studie schließen sowohl bereits mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* kolonisierte und gegenüber den Studienantibiotika resistente Keimträger aus (307 von 2531 Patienten, 12,1%). Da ebenso immunsupprimierte Patienten ( $n=80$ , 3,2%), chronisch kranke Patienten ( $n=183$ , 7,2%) und bereits mit Studienantibiotika behandelte Patienten ( $n=443$ , 17,5%) ausgeschlossen wurden, ist das Patientengut deutlich vorselektiert: Sowohl die häufigsten Keime einer VAP wurden ausgeschlossen [4, 20], als auch multi-

morbid Patienten, die ebenfalls durch vermehrte Krankenhaus- und Heimaufenthalte ein deutlich erhöhtes Risiko einer Besiedlung mit multiresistenten Keimen aufweisen [1, 12, 18, 19]. Zusätzlich sind diese multiresistenten Bakterien die Hauptauslöser von Pneumonien bei diesem Patientengut [13]. Einschränkung muss allerdings hinzugefügt werden, dass ein Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in einer chronisch kranken Lunge nicht per se behandlungsbedürftig ist, sondern im Zusammenhang mit klinischen Zeichen einer Infektion gewertet werden muss.

In der vorgelegten Studie, im Gegensatz zu anderen [6, 17, 23], gehört *Pseudomonas spp.* mit einem Auftreten bei 6,4% der Patienten nicht zu den häufigsten auftretenden Keimen. Die Auswirkungen einer direkten und diesen Keim einschließenden Antibiose für eine Verbesserung des Outcome und Letalität wurde gezeigt [1, 11]. Ein Schluss auf die Erhöhung der Letalität durch eine Infektion mit Pseudomonaden erscheint folgerichtig. Insofern mag auch die niedrige Letalität der Studie von Heyland et al. [9] von 18,9% (BAL) und 18,4% (ETA) im Gegensatz zu der Studie von Fagon et al. [8] nicht verwundern, in der 30,9% der Patienten aus der invasiven Gruppe und 38,8% der klinischen Gruppen nach 28 Tagen gestorben waren. Ebenso berichten Sanchez-Nieto et al. [22] und Ruiz et al. [21] von höheren Letalitätsraten.

Die Autoren merken an, dass bei einer tatsächlichen Letalität von etwa 20% und einer angenommenen Letalität von 40% mit einer zu erreichenden Reduktion um 10% eine massive Vergrößerung der Population hätte erfolgen müssen, die wohl nicht zu erreichen gewesen wäre.

Sowohl in der vorliegenden Studie wie auch bei Fagon et al. [8] wurden Pseudomonaden häufiger durch invasive Techniken nachgewiesen, bei gleichzeitig höheren Raten von negativen Kulturergebnissen. Somit ist eine gezieltere Therapie entweder durch Umstellung oder Terminierung der Antibiose eher bei der invasiven Technik möglich und kann somit die Vorteile dieses Vorgehens (geringere Nebenwirkungsrate, Resistenzgefahr) besser zum Tragen bringen. Dieser Vorteil gegenüber der Methode der ETA mag allerdings gering ausfallen: Wenn eine Behandlung lediglich auf Basis des Kulturergebnisses modifiziert würde, müsste bei Vorliegen eines (falsch-)negativen Trachealsekretbefundes durch die ETA eine durch *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöste Pneumonie nicht weiter behandelt werden. Hier hätte dann die BAL eher zu einer Weiterbehandlung und einem Vorteil geführt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren und weiter bestehenden klinischen Infektzeichen würde jedoch eine bestehende, gegen Pseudomonaden wirksame Antibiotikatherapie trotz ne-

gativem ETA-Befund allerdings sicherlich nicht beendet werden. Der Vorteil der BAL gegenüber der ETA wird durch diese klinischen Kriterien relativiert.

Der signifikant verspätete Beginn der Antibiotika Therapie in der BAL-Gruppe (8 h gegenüber 6,8 h) hatte keinen Nachteil auf die Letalität zur Folge. Der Zeitaufwand der BAL führte dennoch zu einer Verzögerung dieser das Outcome beeinflussenden Größe [11].

Im Gegenzug mag aus den Besonderheiten der Ausschlusskriterien auch die Folgerung ableitbar sein, dass eine ETA für nicht-chronisch Kranke und durch vermehrte Krankenhausaufenthalte kolonisierte Patienten eine äquivalente Maßnahme darstellt, um die bei diesen Patienten auftretenden Keime nachzuweisen [12]. Ein nach Morbidität gestuftes diagnostisches Vorgehen wäre die Folge.

Eine häufigere Modifikation der Antibiotikatherapie wurde in einer Meta-Analyse [23] der drei spanischen Studien [21, 22, 24] in den jeweiligen invasiven Gruppen konstatiert. Die vorliegende Studie hat dieses Ergebnis nicht bestätigt, die Raten der Modifikation sind sowohl unabhängig von der diagnostischen Methode, wie auch den Ergebnissen der mikrobiologischen Kultur. Allerdings muss angemerkt werden, dass in der vorliegenden Studie Änderungen der Therapie deutlich häufiger vorgenommen wurden als in den drei spanischen Studien [21, 22, 24]. Fagon et al. [8] berichten nicht über die Häufigkeit der Änderungen, sondern über Aufenthaltstage ohne Antibiotikatherapie, was einen Vergleich erschwert.

Die behandelnden Kliniker in der Studie von Heyland et al. [9] scheinen demzufolge – unabhängig von der Art der Diagnosefindung – strikter die Empfehlungen einer Therapiemodifikation umzusetzen. Die Verhinderung der oben beschriebenen negativen Auswirkungen einer zu lange applizierten Breitbandantibiose wird also eher durch das Studienprotokoll selbst, als durch die Anwendung der Diagnosetechnik ermöglicht.

## Schlussfolgerung

Die Studie von Heyland et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede in primären und sekundären Zielparametern. Dies mag auf der Vorselektion der untersuchten Patienten wie auch den statistischen Vorgaben beruhen. Eine allgemeine Empfehlung einer Zurückhaltung gegenüber der BAL kann auf Basis dieser Ergebnisse nicht ausgesprochen werden, obwohl ein verspäteter Beginn der kalkulierten Antibiose in dieser Untersuchungsgruppe beobachtet wurde. Ein gestuftes Vorgehen nach vorbestehender Morbidität des Patienten wäre zu überdenken. Beide Verfahren liefern ausreichende Ergebnisse zur Modifikation von Antibiotika in der Therapie einer VAP, welche unabhängig vom gewählten Verfahren nicht signifikant unterschiedlich durchgeführt wurde. Die zügige Deeskalation der Antibiotikatherapie sollte als zwingende Konsequenz für den Untersucher angesehen werden.

## Literatur

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
2. Bregeon F, Ciais V, Carret V et al (2001) Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anaesthesiology* 94:554–560
3. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588–2598
4. Chastre J and Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
5. Combes A, Luyt CE, Fagon JY et al (2007) Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 35:146–154
6. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ et al (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129:433–440
7. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al (2001) Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27:355–362
8. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 132:621–630
9. Heyland D, Dodek P, Muscedere J et al (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–2630
10. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J et al (1999) The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Canadian Critical Care Trials Group. Chest* 115:1076–1084
11. Iregui M, Ward S, Sherman G et al (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262–268
12. Kollef MH (2006) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2691–2693

13. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP et al (2005) Epidemiology and Outcomes of Health-care-Associated Pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 128; 3854–3862
14. Kollef MH (1999) The Prevention of Ventilator associated Pneumonia. *N Engl J Med* 340:627–634
15. Langer M, Mosconi P, Cigada M et al (1987) Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis* 140(2):302–305
16. Micek ST, Ward S, Fraser VJ et al (2004) A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 125:1791–1799
17. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S et al (2005) Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 128:1650–1656
18. Porzecanski I and Bowton DL (2006) Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 130:597–604
19. Rello J, Allegri C, Rodriguez A et al (2006) Risk factors for ventilator-associated pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in presence of recent antibiotic exposure. *Anesthesiology* 105:709–714
20. Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122:2115–2121
21. Ruiz M, Torres A, Ewig S et al (2000) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia – Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:119–125
22. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F et al (1998) Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371–376
23. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL et al (2005) Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 33:46–53
24. Sole-Violan J, Fernandez JA, Benitez AB et al (2000) Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 28:2737–2741
25. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR et al (2005) Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–2193