

T. Welte
S. Ewig

Diagnostik von beatmungsassoziierten Pneumonien – wo stehen wir heute?

Diagnosis in ventilator-associated pneumonia – Where are we now?

Summary Approaches for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia have two goals, namely to determine the presence of pneumonia as well as its causative pathogens. Traditional diagnostic measures such as clinical and radiographic criteria and qualitative cultures of tracheobronchial aspirates (TBAS) are associated with considerable limitations as regards sensitivity and particu-

larly specificity. Therefore, patients are at risk to be “overtreated” with antibiotics. On the other hand, prolonged antibiotic treatment represents an important risk factor for pneumonia. The specificity of isolates in culture can be significantly improved by applying the quantitative culture technique. Bronchoscopic techniques to retrieve respiratory secretions (PSB, BAL with quantitative culture) have only marginally increased specificity as compared to quantitative cultures of TBAS. Morbidity and Mortality are not influenced by the techniques used for microbial investigation. Therefore, TBAS is useful as primary diagnostic measure. Bronchoscopic techniques may be applied individually and, therefore, should be established and available as well.

Key words Pneumonia – diagnosis – quantitative cultures

Zusammenfassung Die Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie hat zwei Ziele, die Identifikation einer Pneumonie sowie deren ursächlicher Erreger. Die herkömmliche Diagnostik, die auf klinischen und ra-

diologischen Kriterien sowie einer qualitativen Kultur des Tracheobronchialsekrets beruht, weist erhebliche Limitationen in Sensitivität, besonders aber Spezifität auf. Es besteht daher die Gefahr einer antibiotischen „Übertherapie“. Eine lang andauernde Antibiotika-Therapie ist ihrerseits ein wichtiger Risikofaktor für die Pneumonieentstehung. Die Technik der quantitativen Kultur verbessert die Spezifität der kulturellen Isolate. Bronchoskopische Techniken der Gewinnung respiratorischer Sekrete (PSB, BAL mit quantitativer Kultur) sind gegenüber dem quantitativen Tracheobronchialsekret allenfalls geringfügig spezifischer. Ein Vorteil der bronchoskopischen Methodik gegenüber dem quantitativen Tracheobronchialsekret konnte hinsichtlich Morbidität und Letalität nicht gezeigt werden. Das quantitative Tracheobronchialsekret eignet sich daher als primäre diagnostische Maßnahme. Bronchoskopische Techniken bleiben individuellen Indikationen vorbehalten und sollten daher etabliert und verfügbar sein.

Schlüsselwörter Pneumonie – Diagnose – quantitative Kulturen

Eingegangen: 1. Februar 1999
Akzeptiert: 14. Februar 1999

Herrn Prof. Dr. med. H. Fabel
zum 65. Geburtstag gewidmet

Dr. Tobias Welte (✉)
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Bereich Pneumologie
und internistische Intensivmedizin
Leipziger Str. 44
D-39120 Magdeburg

PD Dr. Santiago Ewig
Medizinische Universitätsklinik
und Poliklinik Bonn II
D-53105 Bonn

Einleitung

Infektionen der unteren Atemwege (Tracheobronchitis und Pneumonie) stellen sowohl insgesamt [29] als auch im Intensivbereich [8] die größte Gruppe der im Krankenhaus erworbenen Infektionen dar. Die Inzidenz der beatmungs-

assoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, „VAP“) beträgt nach neueren Untersuchungen 20/1000 Patiententage [13]. Sie führt zu zusätzlichen Kosten von mehr als DM 15 000 pro Fall, was vor allem durch die im Mittel mehr als 10 Tage verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation bedingt ist [14].

Infektionsepidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß zwischen früh auftretenden („early-onset“) Pneumonien durch in der Regel sensible Keime (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hämophilus influenzae*; Auftreten bis zum 4. Tag nach Krankenhausaufnahme) und spät auftretenden („late-onset“) Pneumonien durch potentiell multiresistente Problemkeime (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., oxacillin-resistente Staphylokokken; Auftreten ab dem 5. Tag nach Krankenhausaufnahme) unterschieden werden muß [5, 9]. Während die frühe Infektion nicht zu einer Steigerung der Letalität der beatmeten Patienten beizutragen scheint, zeigen die meisten entsprechenden Untersuchungen eine Exzess-Letalität der spät auftretenden Pneumonie um ca. 30% [16]. Wichtigster Risikofaktor für die spät auftretende Pneumonie ist neben dem Vorliegen struktureller Lungen-Grunderkrankungen die vorherige Gabe von Breitband-Antibiotika, die zu einer Selektion dieser polyresistenten Erreger führen kann [12, 15].

Andererseits konnte gezeigt werden, daß die Prognose eines Patienten mit schwerer VAP in erster Linie von der adäquaten initialen kalkulierten Antibiotikatherapie abhängt [18]. Eine inadäquate oder zu spät einsetzende Therapie geht mit einer Exzess-Letalität einher, die wahrscheinlich auch durch eine nachträgliche Korrektur der Therapie nicht wesentlich beeinflußt werden kann.

Auf diesem Hintergrund besteht das große Problem nun darin, daß die klinischen Kriterien für das Vorliegen einer Pneumonie ebenso wie das üblicherweise herangezogene qualitative Tracheobronchialsekret nur sehr begrenzt valide sind. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Gefahr einer antibiotischen „Übertherapie“, die wie eben ausgeführt die Entwicklung einer spät auftretenden Pneumonie begünstigt.

Die Diagnostik bei beatmeten Patienten sollte daher zweierlei leisten. Zum einen sollte sie eine zuverlässige Aussage über das Vorliegen einer Pneumonie ermöglichen. Die mikrobiologische Sicherung ist dabei wünschenswert, da die klinischen Kriterien begrenzt aussagefähig sind. Zum anderen sollte sie ursächliche Erreger identifizieren. Letzteres erscheint sowohl für die individuelle Therapiesteuerung als auch für die Abstimmung der initialen kalkulierten Antibiotika-Regime sowie hygienischer Infektionskontroll-Maßnahmen von großer Bedeutung. Im folgenden soll daher der Stellenwert klinischer, radiologischer und mikrobiologischer Maßnahmen dargestellt und die daraus abzuleitenden Konsequenzen für die Diagnostik der VAP diskutiert werden.

Klinische und radiologische Diagnostik

Verbreitete klinische Kriterien für das Vorliegen einer Pneumonie umfassen neu aufgetretene bzw. zunehmende Infiltrate im Röntgenbild zusammen mit Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$)

bzw. Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$), Leukozytose bzw. -penie (>12 bzw. $<4 \times 10^9/l$), und eitrigem Tracheobronchialsekret [1].

Fieber und abnorme Leukozytenzahlen können bei jeder Infektion auftreten, ihre Sensitivität und Spezifität für eine VAP ist daher gering. Eitriges Tracheobronchialsekret zeigt an, daß es zu einer Granulozyteneinwanderung in den Bronchialbaum gekommen ist, was unter Beatmungsbedingungen nahezu regelhaft zu beobachten ist. Röntgenbilder beim beatmeten Patienten sind Liegendaufnahmen, die in der Regel nicht unter standardisierten Bedingungen (wechselnde Röhrenabstände, unterschiedliche Belichtungsparameter) gemacht werden. Sie sind von daher schwer zu interpretieren, die Liste der Differentialdiagnosen ist lang, vor allem die kardial bedingte Lungenstauung ist nur schwer von einer pulmonalen Infektion zu unterscheiden. Keinem radiologischen Zeichen kommt eine Sensitivität über 70% zu [30]. Die thorakale Computertomographie (CT) verbessert die Sensitivität der Diagnostik, für spezielle Indikationen – invasive Aspergillose – stellt sie das Diagnostikum der Wahl dar. Zur Durchführung der CT ist allerdings in der Regel ein aufwendiger Transport des Patienten von der Intensivstation zur Röntgenabteilung erforderlich. Solche Transporte stellen selbst einen Risikofaktor für das Entstehen einer VAP dar [17] und sollten daher in der Regel auf vitale Indikationen beschränkt bleiben.

Sensitivität und Spezifität der klinischen Kriterien für die Diagnosestellung einer VAP sind (auch wenn erfahrene Intensivmediziner urteilen) nicht befriedigend. Aufgrund mangelnder Alternativen stellt das klinische Urteil jedoch weiterhin die Basis der Pneumoniediagnostik dar [11]. Klinische Scores (z. B. nach Pugin [22]), die den Schweregrad der Zeichen für eine Infektion mitberücksichtigt haben, haben keine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Validität erbracht. In Zukunft könnten jedoch im Zuge der verbesserten Datenerfassung im Intensivbereich möglicherweise neue Kriterien erarbeitet werden.

Mikrobiologische Diagnostik

Für die mikrobiologische Pneumoniediagnostik stehen neben respiratorischen Sekreten (Tracheobronchialsekret, bronchoskopisch gewonnene Proben wie geschützte Bürste oder bronchoalveoläre Lavage), Pleuraerguss-Punktatflüssigkeit und Blutkulturen zur Verfügung. Die Probengewinnung sollte wenn möglich vor Einleitung einer Antibiotikatherapie erfolgen, da ein positiver Keimnachweis dann deutlich häufiger gelingt [6]. Im Falle der häufig vorbestehenden Antibiotikatherapie ist weniger relevant, ein sogenanntes „antibiotisches Fenster“ einzuhalten, sondern vielmehr die bestehende Antibiotikatherapie 72 Stunden vor Materialgewinnung nicht umzustellen [3]. Der Grund dafür liegt darin, daß Keime, die von den vorbestehenden Antibiotika erfaßt worden sind, in den Kulturen ohnehin

nicht nachweisbar sein werden, während solche, die von diesen nicht erfaßt worden oder während der Therapie resistent geworden sind, durch neu eingeführte Antibiotika möglicherweise schon getroffen werden und sich somit dem diagnostischen Nachweis entziehen.

Blutkulturen

Die Sensitivität der Blutkultur in der Pneumoniediagnostik ist mit 5 bis 10% gering, die Spezifität allerdings sehr hoch. Deshalb sollten regelhaft zwei Blutkulturen abgenommen werden. Die erste Blutkultur sollte wenn möglich im Fieberanstieg abgenommen werden, weitere Kulturen folgen dann in kurzem Abstand (30 Minuten). Aus Kontaminationsgründen sollte wann immer möglich venös punktiert und nicht aus liegenden Kathetern Blut gewonnen werden. Arteriell gewonnene Proben bieten gegenüber venösen Kulturen keinen Vorteil. Wenn die Blutkulturen nicht unmittelbar in die mikrobiologische Diagnostik gebracht werden können, sollten diese unmittelbar nach Abnahme in den Brutschrank (37°C) gestellt werden.

Pleuraerguß

Bei homogenen Verschattungen im Röntgen-Thoraxbild muß mittels Sonographie ein Pleuraerguß ausgeschlossen werden. Persistierende Temperaturen trotz breiter antibiotischer Therapie können für die Entwicklung eines Pleuraempyems sprechen, am häufigsten beobachtet man dies bei Staphylokokken-Pneumonien. Läßt sich trotz sonographisch eindeutigem Ergußnachweis bei einer Probe-punktion kein Material gewinnen, kann dies für ein Pleuraempyem mit hoch viskösem Erguß sprechen.

Respiratorische Sekrete

Respiratorische Sekrete können über ein Tracheobronchialsekret, die geschützte Bürste (PSB) sowie bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit (BALF) (in Standardform oder modifiziert z. B. als sogenannte „Mini-Lavage“) gewonnen und untersucht werden.

Die verbreitetste Methode stellt die einfache qualitative Kultur des Tracheobronchialsekrets dar. Während die Sensitivität sehr hoch ist (>90%), erbringt diese Methode eine sehr hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse (>80%) [26]. Dies bedeutet, daß das qualitative Tracheobronchialsekret beim individuellen Patienten nicht zu Diagnosestellung einer VAP, andererseits jedoch durch seinen hohen negativen Prädiktionswert bei nicht antibiotisch vorbehandelten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Ausschluß einer VAP geeignet ist. Unabhängig davon kann diese Methode jedoch zur Sammlung infektionsepidemiologisch relevanter Keim- und Resistenzübersichten

in definierten Perioden eingesetzt werden und somit zur Definition rationaler initialer kalkulierter Antibiotika-Regime beitragen.

Die Spezifität respiratorischer Sekrete kann allgemein durch eine Quantifizierung der Erreger erhöht werden. Grenzwerte, die zwischen einer Kolonisation bzw. Infektion unterscheiden sollen, begründen sich dabei primär aus Hochrechnungen üblicherweise in respiratorischem Sekret vorhandener Keimzahlen mit (entsprechend der jeweiligen Methode) der Menge an gewonnenem respiratorischem Sekret. Die Keimzahl wird dann in koloniebildenden Einheiten/mL (KBE/mL) angegeben.

Eine weitere Steigerung der Spezifität ist zunächst durch die Techniken der bronchoskopischen Sekretgewinnung über die geschützte Bürste (PSB) oder bronchoalveoläre Lavage (BAL) und anschließende Verarbeitung durch quantitative Kulturen ermöglicht worden. Die PSB weist aufgrund ihrer Struktur als Doppellumenkatheter mit distaler Abdichtung sowie ihres kleinen Untersuchungsareals den Vorteil eines niedrigeren Kontaminationsrisikos, gleichzeitig jedoch die Gefahr einer höheren Rate an falsch-negativen Befunden auf. Umgekehrt liegt die Stärke der BAL in der Größe des Untersuchungsareals (immerhin bis ca. 1% der Lunge), die jedoch auch das Risiko falsch-positiver Befunde erhöht.

In den letzten 20 Jahren wurden diese bronchoskopischen Techniken (sogenannte „invasive“ Techniken) umfassend unter Hinzuziehung unterschiedlicher Referenzmethoden validiert [4, 10, 19, 21, 27]. Im Zuge dieser Studien wurde zunehmend deutlicher, daß keine Referenzmethode existiert, die eine nicht anfechtbare Definition des Vorliegens einer VAP erlauben würde. Alle mitgeteilten diagnostischen Indices unterliegen dem Vorbehalt der Limitationen der jeweilig hinzugezogenen Referenzmethoden. Darüber hinaus stellte sich heraus, daß der Zusammenhang zwischen Infektionsgrad und Keimlast nur eingeschränkt vorhanden ist und durch eine antibiotische Behandlung zusätzlich beeinträchtigt wird [20]. Aktuell geht man (bei erheblichen Schwankungen zwischen einzelnen Studien) von einer Sensitivität und Spezifität von ca. bis 70% bzw. 80–90% für die PSB sowie von ca. 60–70% bzw. 80% für die BAL aus. Für modifizierte Techniken wie z. B. die geschützte BAL (kombiniert theoretisch Vorteil der PSB der distalen Protektion mit Sampling-Vorteil der BAL) und „Mini-Lavage“ (theoretisch vorteilhaft als nicht-bronchoskopische „blinde“ BAL-Methode) konnten keine verbesserten Ergebnisse gezeigt werden [7].

Da die Ergebnisse der Kulturen erst nach frühestens 24 Stunden verfügbar werden, wurde zusätzlich nach Verfahren gesucht, die ein rasches Ergebnis unmittelbar nach erfolgter Sekretentnahme zeitigen. Es konnte gezeigt werden, daß die Technik der Zählung der „intracellular organisms“ (ICO) in phagozytierenden Zellen eines BAL-Ausstrichs bei nicht vorbestehender Antibiotika-Therapie eine Sensitivität von ca. 60% bei einer Spezifität von ca. 80%

erreichen kann [28]. Die Sensitivität reduziert sich jedoch erheblich im Falle einer vorbestehenden Antibiotika-Therapie (auf ca. 25%) [6].

Vergleichende Untersuchungen bronchoskopisch gewonnener Techniken (PSB, BAL) mit der Technik des quantifizierten Tracheobronchialsekrets erbrachten schließlich den Nachweis ähnlicher diagnostischer Indices (Sensitivität und Spezifität um ca. 70%), mit einem Trend für eine etwas geringere Spezifität des quantitativen Tracheobronchialsekrets [19, 21, 27].

Pharmakoökonomische Überlegungen

Kosten-Effektivitätserwägungen spielen im Zuge der Finanzierungsprobleme des Gesundheitssystems eine zunehmend größere Rolle für medizinische Entscheidungsprozesse. Besonders gefragt ist hier die Intensivmedizin, die in großen Kliniken mehr als 25% des Budgets ausmacht.

Die Kosten der hier vorgestellten Diagnoseverfahren sind nicht unerheblich. Andererseits müssen diese Kosten im Verhältnis zu anderen Interventionen vergleichbarer klinischer Bedeutung (z. B. einer Rechtsherzkatheterisierung) gesehen werden. Die Anlage einer Kultur mit Keimidentifizierung und Antibiogramm kostet im Mittel ca. DM 120,-, sind spezielle Diagnostikverfahren (Mikrodilutionstest, E-Test, spezielle Nährböden) erforderlich oder werden Verdünnungsreihen für die quantitative Analytik angelegt, erhöht sich der Preis noch einmal um 50–100%. Dazu kommen die Kosten für das zur invasiven Diagnostik – geschützte Bürste (Kosten ca. DM 50,-), „Mini-BAL“ Katheter (Kosten ca. DM 200,-) – notwendige Material. Inwieweit die Anschaffung und Pflege eines Bronchoskops den Kosten der Diagnostik zugeschlagen werden muß, ist umstritten. Aufgrund der Bedeutung der Bronchoskopie zur Kontrolle der respiratorischen Sekrete und für das Tubusmanagement bei Intensivpatienten sollte diese ohnehin auf jeder Intensivstation verfügbar sein. Insgesamt wird man feststellen müssen, daß es sich bei der Diagnostik der VAP nicht um eine sehr kostenintensive klinische Intervention handelt. Dennoch müssen sich alle medizinischen Kosten der Frage der Kosten-Nutzen-Relation stellen.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Techniken erfolgten mehrere Untersuchungen mit dem Ziel, den Einfluß diagnostischer Techniken (allerdings unter Einschluß quantitativer Kulturen) auf klinisch relevante Endpunkte (Letalität, Beatmungsdauer, Intensivtherapie-Liegezeit, Kosten etc.) zu bestimmen. Alle entsprechenden bisher erarbeiteten Ergebnisse weisen darauf hin, daß unabhängig von der eingesetzten diagnostischen Technik kein Unterschied im Ausgang besteht [2, 23, 24]. Einschränkend muß jedoch betont werden, daß infektionsepidemiologische Aspekte mikrobiologischer Diagnostik (Früherkennung von Infektionshäufungen, Identifikation von Resistenzproblemen)

nur schwer in ökonomische Überlegungen integrierbar sind. Trotzdem wird es auch in Zukunft auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer kostenintensiver Diagnostikverfahren (z. B. Bakterien-PCR) notwendig sein, Effektivitätsüberlegungen in den Vordergrund zu stellen. Zukünftige Studien zur Effektivität von Diagnostik müssen sich daher an relevanten Endpunkten orientieren.

Schlußfolgerungen

Die klinische und radiologische Diagnostik ist trotz ihrer hohen Fehlerquote unverzichtbar. Möglicherweise gelingt durch Einführung neuer Entzündungsparameter (IL-6, Procalcitonin II, Komplementfaktoren [25]) eine Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der Diagnostik. Die Leistungsfähigkeit dieser teuren Parameter ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend evaluiert, sie sollten daher aktuell außerhalb von Studien noch nicht zur Anwendung kommen. Die Verbesserung der Qualität von Röntgenbildern auf Intensivstationen (digitale Technik, Selen-Radiographie) scheint möglich, eine grundlegende Änderung der diagnostischen Aussagefähigkeit ist jedoch in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Das qualitativ ausgewertete Tracheobronchialsekret ist im Individualfall nur als Ausschlußdiagnostik nützlich, es trägt nicht dazu bei, zwischen Kolonisation und Infektion zu unterscheiden. Hauptsächlich hat es seinen Wert in der Infektionsepidemiologie. Regelmäßige (3–6 monatliche) Erreger- und Resistenzstatistiken müssen verpflichtend für Intensivstationen sein.

Die Etablierung quantitativer Kulturen eröffnet trotz ihrer Limitationen die Möglichkeit, die Spezifität der kulturellen Isolate zu verbessern. Auf diese sollte daher unseres Erachtens zumindest in Krankenhäusern mit größeren Intensivstationen und einem hohen Anteil schwerkranker Patienten nicht verzichtet werden. Während bereits viele Intensivstationen eine bronchoalveoläre Lavage in der Pneumoniediagnostik durchführen, wird nur in wenigen Häusern die quantitative Kulturtechnik durchgeführt. Diesbezüglich besteht in Deutschland sicherlich der größte Nachholbedarf.

Das quantitativ ausgewertete Tracheobronchialsekret scheint den bronchoskopischen Techniken hinsichtlich diagnostischer Validität und klinischem Ausgang vergleichbar. Es ist daher als grundlegende diagnostische Technik geeignet. Die Bronchoskopie eröffnet allerdings durch die Inspektion des Tracheobronchialbaums über die mikrobiologische Diagnostik hinaus zusätzliche Informationen. In der Hand des Geübten stellt die Identifikation intrazellulärer Organismen in der BAL eine wertvolle Zusatzinformation dar. Aus unserer Sicht sollte daher auf jeder größeren Intensivstation zumindest eine bronchoskopische Methode der Gewinnung respiratorischen Sekrets (PSB oder BAL), im günstigsten Fall auch eine

„blinde“ Methode (z. B. „Mini-BAL“) für individuelle Indikationen etabliert sein.

Aufgrund der Limitationen aller diagnostischen Techniken muß die Bewertung mikrobiologischer Resultate im Zusammenhang mit der klinischen Situation des Patienten erfolgen. In keinem Fall darf das mikrobiologische Ergebnis allein das therapeutische Vorgehen diktiert, da dieses Vorgehen lediglich eine neuerliche „Übertherapie“ zum Ergebnis haben würde [11].

Der intensiven Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern, Mikrobiologen und Hygienikern kommt – gerade angesichts bedrohlich steigender mikrobieller Resi-

stenentwicklungen – eine zunehmende Bedeutung zu. Während sich in anderen europäischen Ländern (z. B. in Spanien und in den Niederlanden) ein spezielles fachübergreifendes Berufsbild des Intensivmediziners mit einem Schwerpunkt in infektiologischer Ausbildung herausgebildet hat, bleibt die Intensivmedizin in Deutschland noch zu sehr in einzelnen Subspezialitäten fragmentiert. Gerade hinsichtlich der zunehmenden Bedeutung der Intensivmedizin in der Kostenstruktur der Krankenhäuser und der notwendigen europäischen Harmonisierung der Ausbildung von Intensivmedizinern ist hier ein Umdenken erforderlich.

Literatur

- American Thoracic Society (1996) Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1711–1725
- Bonten MJM, Bergmans DC, Stobberingh EE, van der Geest S, de Leeuw PW, van Thiel FH, Gaillard CA (1997) Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1820–1824
- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, Calvat S, Combret MC, Ah Khani R, Basset F, Gibert C (1995) Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 231–240
- Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer R, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW (1997) Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a gold standard. *Chest* 112: 458–465
- Craven DE, Steger KA (1997) Hospital acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 783–795
- Dotson RG, Pingleton SK (1993) The effect of antibiotic therapy on recovery in intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest* 103: 541–546
- El-Ebiary M, Fabregas N, Ewig S, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Torres A (1999) Sampling techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia: validation using different histologic and microbiologic reference tests. *Crit Care Med* (in press)
- Euro-Nis Study (unpublished)
- Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L (1999) 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* 159: 188–198
- Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa, Jimenez de Anta MT, Rodriguez-Roisin R (1996) Histopathological and microbiological aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84: 760–771
- Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Puig de la Bellacasa J, Bauer T, Cabello H (1999) Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* (in press)
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C (1996) Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 275: 866–869
- George DL, Falk PS, Wundwerink RG, Leeper KV Jr, Meduri GU, Steere EL, Corbett CE, Mayhall CG (1998) Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1839–1847
- Kappstein I, Daschner F (1992) Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 504–508
- Kollef MH (1993) Ventilator associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 270: 1965–1970
- Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995) The effect of late onset pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 108: 1655–1662
- Kollef MH (1997) Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 112: 765–773
- Luna C, Vujachich P, Niederman MS, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact on BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111: 676–685
- Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevierte R, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A, Ramon P, Tonnel AB (1995) 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* 151: 1878–1888
- Marquette CH, Wallet F, Copin MC, Wermert D, Desmidt A, Ramon P, Courcol R, Tonnel AB (1996) Relationship between microbiologic and histologic features in bacterial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1784–1787
- Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon J, Affay JP, Gouin F (1996) Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 91–97
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacterologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar fluid. *Am Rev Respir Dis* 143: 1121–1129
- Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, El-Ebiary M, Asenjo MA, Maldonado A (1999) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia evaluation of outcome (submitted)

24. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carillo A, Ruiz M, Nunez ML, Niederman MS (1998) Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371–376
25. Stöve S, Welte T, Wagner TOF, Kola A, Klos A, Bautsch W, Köhl J (1996) Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 3:175–183
26. Torres A, de la Bellacasa J, Xaubet J, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT, Agust-Vidal A (1989) Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 140:306–310
27. Torres A, El-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa J, Ramirez J, Xaubet J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R (1994) Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 149:324–331
28. Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Gonzalez J, de la Bellacasa J, Hernandez C, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R (1996) Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 51:378–384
29. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM (1995) The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. *JAMA* 274:639–644
30. Wunderink RG, Woldenberg RS, Zeiss J, Day MD, Ciemens J, Lacher DA (1992) The radiologic diagnosis of autopsy-proved ventilator associated pneumonia. *Chest* 101:458–463