



critical care review

Le polmoniti nosocomiali*

L'importanza di una strategia antibiotica "de-escalating" per il trattamento delle polmoniti in UTI

Gert Höffken, MD; Michael S. Niederman, MD, FCCP

Le polmoniti nosocomiali sono al secondo posto tra tutte le infezioni nosocomiali e rappresentano la più importante causa di morte per infezioni acquisite in ambiente ospedaliero. Negli ultimi 10 anni sono state raccolte molteplici evidenze che indicano il trattamento antibiotico inadeguato come un importante fattore rischio di mortalità per polmonite nei pazienti sottoposti a ventiloterapia (VAP). Nella maggior parte dei casi, i patogeni ad alto rischio (es. batteri Gram-negativi altamente resistenti come lo *Pseudomonas Aeruginosa* e l'*Acinetobacter* spp, come pure gli stafilococchi meticillino-resistenti) sono i microrganismi responsabili della elevata mortalità. Tra i vari fattori rischio di mortalità per VAP, che includono la severità della patologia di base e il grado di deficit funzionale causato dalla infezione polmonare, la terapia antibiotica inadeguata rappresenta l'unico elemento che può essere modificato. Tuttavia la modificazione della terapia in fase avanzata, cioè dopo il fallimento iniziale, non migliora gli outcome nei pazienti gravemente compromessi, pertanto l'approccio migliore per ridurre la mortalità da infezioni respiratorie consiste nell'iniziare immediatamente un trattamento antibiotico adeguato a largo spettro, che dovrebbe essere successivamente modificato con una strategia "de-escalating" non appena si dispone degli esami di laboratorio. Per evitare il pericolo di insorgenza di fenomeni di resistenza nei pazienti ricoverati in UTI dovrebbero essere adottate misure aggiuntive ed effettuati ulteriori studi clinici al fine di ridurre il consumo di antibiotici, di ridurre la durata del trattamento, e di ridurre la selezione di ceppi resistenti nell'UTI. Questo ultimo obiettivo potrebbe essere raggiunto attraverso nuove strategie di antibioticoterapia quali per esempio i cambiamenti programmati, a cicli, dei regimi antibiotici empirici praticati nelle UTI.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:82-95)

Parole chiave: strategia antibiotica "de-escalating"; UTI; polmoniti nosocomiali; polmoniti secondarie a ventiloterapia.

Abbreviazioni: APACHE = "acute physiology and chronic health examination"; ATS = American Thoracic Society; CI = intervallo di confidenza; CPIS = punteggio clinico di infezione respiratoria; NP = polmonite nosocomiale; OR = Odds ratio; VAP = polmonite secondaria a ventiloterapia

Le polmoniti nosocomiali (NP) o polmoniti acquisite in ambiente ospedaliero sono le polmoniti che si sviluppano nei pazienti ricoverati da

*Dal Department of Pulmonology (Dr. Höffken), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; and the Department of Medicine (Dr. Niederman), Winthrop-University Hospital, Mineola, NY.

Manoscritto ricevuto l'11 dicembre 2001; revisione accettata il 12 luglio 2002.

Corrispondenza: Michael S. Niederman, MD, FCCP, Professor of Medicine, SUNY at Stony Brook, Chairman, Department of Medicine, Winthrop-University Hospital, 222 Station Plaza North, Suite 400, Mineola, NY 11501; e-mail: mniederman@winthrop.org (CHEST 2002; 122:2183-2196)

almeno quarantotto ore, con esclusione di quelle infezioni che erano già in fase di incubazione al momento del ricovero¹. Le NP sono al secondo posto tra le infezioni acquisite in ambiente ospedaliero²⁻⁴. È stato valutato che, in base alle patologie di base, alle co-morbilità, e agli interventi terapeutici, l'incidenza delle NP oscilla tra i 5 e i 10 casi per 1000 nei pazienti ricoverati in assenza di importanti fattori rischio, ma aumenta da sei a venti volte nei pazienti ricoverati in UTI sottoposti a ventilazione meccanica^{1,5}. I principali fattori che predispongono i pazienti alle NP sono la durata della permanenza in UTI e la durata della ventilazione meccanica. Diversi

autori⁵⁻⁷ hanno riportato che in base al tipo di UTI presa in considerazione, alle popolazioni di pazienti considerati, e alle diverse tecniche diagnostiche adottate, l'incidenza delle NP varia dal 7,8 al 68% (pazienti ventilati meccanicamente).

L'incidenza delle NP aumenta con l'aumentare del periodo di permanenza in UTI (15,8% per un periodo di 7 giorni; 23,4% per un periodo di 14 giorni), con l'applicazione della ventilazione meccanica (12,5 casi per 1000 pazienti non ventilati vs 20,5 casi per 1000 ventilati) così come con la durata della ventilazione meccanica⁶⁻¹¹. In uno studio di Langer et al.⁹, il rischio di VAP aumentava dal 5% nei pazienti che venivano ventilati per 5 giorni a > 68,8% nei pazienti che venivano ventilati per 30 giorni. Il rischio di sviluppare una VAP era pari a 6,5% al decimo giorno di ventilazione e aumentava fino al 28% al ventottesimo giorno¹⁰. Tuttavia, in uno studio prospettico per coorte del "Canadian Critical Care Trials Group" veniva dimostrata una riduzione giornaliera del rischio di VAP durante la ventilazione meccanica (3% al giorno durante la prima settimana vs 1% al giorno durante la terza settimana e oltre). Ciò indicava che i pazienti ricoverati in UTI con sopravvivenza a lungo termine avevano un rischio intrinseco giornaliero più basso di sviluppare una VAP rispetto ai pazienti ventilati a breve termine. Altri fattori di rischio per VAP erano anche essi dipendenti dal fattore tempo; il fattore di rischio per VAP associato all'uso degli antibiotici era 0,30 (intervallo di confidenza (CI) 95%, da 0,17 a 0,52) al quinto giorno e aumentava fino a 0,89 (CI 95%, da 0,25 a 3,31) al ventesimo giorno, indicando che l'effetto protettivo degli antibiotici si riduceva nel tempo.

Questi tassi di incidenza potrebbero in realtà non rappresentare la reale frequenza delle NP perché nella maggior parte degli studi citati la diagnosi di polmonite era basata solo su criteri clinici. Esistono pertanto dei problemi legati alla sensibilità e specificità di questo approccio¹³. In uno studio Fagon et al ottenevano i campioni attraverso brushing con catetere protetto in 147 pazienti ventilati e dimostravano che nelle maggior parte di questi pazienti (70%) la presenza di infiltrati polmonari e di secrezioni tracheali purulente non correlavano con i criteri microbiologici per la diagnosi di polmonite. Questo stesso gruppo dimostrava che, anche in presenza dei dati clinici, di laboratorio e radiologici, la diagnosi clinica di polmonite, per i pazienti nei quali la polmonite veniva diagnosticata successivamente con metodi broncoscopici, era accurata solo nel 62% dei casi¹³. Usando i criteri istologici associati ad una coltura positiva, come sistema standard per la diagnosi di polmonite, Fabregas et al hanno dimostrato una sensibilità del 69% ed una specificità del 75% per i criteri clinici. Ancora peggio, quando venivano com-

binare tecniche di campionamento non invasive ed invasive, per migliorare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con un infiltrato polmonare evidenziato radiologicamente, e due di tre criteri clinici, si evidenziava un 15% di pazienti per i quali la diagnosi di polmonite non poteva essere effettuata. Pertanto, in alcune circostanze, il fatto che la polmonite venga sottodiagnosticata può far sì che la reale incidenza delle NP sia più elevata rispetto a quella riportata in letteratura, e la mancanza o il ritardo nella diagnosi potrebbero rappresentare dei fattori che influiscono negativamente sugli outcome. Per contro, in altre circostanze, un eccesso nelle diagnosi di polmoniti potrebbe indurre un aumento nel consumo di antibiotici che potrebbe a sua volta contribuire all'aumento dei fenomeni di resistenza e della probabilità di colonizzazione microbica delle vie aeree.

MORTALITÀ ATTRIBIBILE ALLE NP

Numerosi studi¹⁶⁻²⁰ hanno riportato una aumentata mortalità nei pazienti ricoverati in UTI che sviluppano una infezione nosocomiale, ma poiché è possibile che molti di questi pazienti muoiano a prescindere dalla presenza dell'infezione, è chiaro che non tutte le morti possono essere attribuite alle infezioni nosocomiali. Tuttavia, con una mortalità attribuibile ai batteri nosocomiali che oscilla tra il 14% ed il 38% (media 27%) è stato stimato che negli Stati Uniti fino a sessantaduemila dei decessi annuali sono attribuibili a questo tipo di infezione¹⁹. Poiché la causa di morte nei pazienti con infezioni nosocomiali è spesso multifattoriale il tasso grezzo di mortalità attribuibile può variare notevolmente. Per esempio Freman e Mc Gowan²¹ hanno riportato un Odds Ratio (OR) per mortalità per infezioni nosocomiali pari a 4,0, ma dopo averlo controllato per la severità della condizione di base non riuscivano a dimostrare una mortalità superiore a quella degli altri pazienti. Tuttavia, poiché i fattori di rischio per infezioni respiratorie e quelli per morte sono direttamente correlati, la severità della patologia di base può influenzare entrambi gli aspetti, generando confusione soprattutto in quei pazienti nei quali la condizione di base tende ad aggravarsi. Quando la severità della malattia di base veniva valutata attraverso vari sistemi prognostici basati su un punteggio (APACHE 2 e punteggio di interventi terapeutici), è stato dimostrato che le infezioni nosocomiali avevano una incidenza più elevata nei pazienti con una patologia di base di grado moderato, piuttosto che nei pazienti con una patologia di base di grado lieve o molto severa¹⁶⁻¹⁷⁻²². Pertanto i pazienti con una prognosi a priori relativamente buona sono coloro che beneficeranno di più di un trattamento antimicrobico vigoroso ed accurato.

Nei pazienti con NP il tasso grezzo di mortalità è pari al 70%^{23,24}, ma l'American Thoracic Society (ATS) ha definito il termine di "mortalità attribuibile" come la percentuale di morti che non si sarebbero verificate in assenza di queste infezioni¹. Questa definizione di mortalità implica la presenza di due componenti. In primo luogo l'effetto di una terapia antibiotica tempestiva ed appropriata, che può aiutare alcuni pazienti a sopravvivere alla infezione. In queste circostanze il termine di mortalità attribuibile si riferisce alla possibilità che, con una terapia adeguata ed efficace, le NP non determinerebbero una mortalità elevata, specialmente in quei pazienti in cui la patologia di base è di grado moderato. Tuttavia, in alcuni pazienti l'infezione provocata da particolare microrganismi (es. *Pseudomonas Aeruginosa*), può essere difficile da controllare ed inoltre questi microrganismi possono essere responsabili di processi flogistici e alterazioni strutturali del parenchima polmonare. Cioè in questi casi la mortalità attribuibile si riferisce al processo pneumonitico e alle sue conseguenze, come pure alla efficacia della terapia²⁵⁻²⁷.

Mentre in passato diversi studi^{8,14,28-35} riportavano una mortalità elevata ed un prolungato periodo di degenza ospedaliera nei pazienti con NP, studi più recenti si avvalevano di metodologie più idonee per definire la mortalità attribuibile. Studi recenti^{14,30-35} hanno paragonato il tasso di mortalità in pazienti con NP e in pazienti con patologie di base di simile gravità ma senza polmonite, usando gruppi di controllo e aggiustando per fattori confondenti. In tutti questi studi^{14,30-34}, la presenza di una NP aumentava la durata della degenza in UTI, ma l'impatto sulla mortalità non era molto chiaro. Alcuni autori non hanno dimostrato un tasso di mortalità elevata attribuibile alle NP, mentre altri hanno evidenziato che da un terzo alla metà di tutti le morti registrate nei pazienti con NP sono dovute proprio alla presenza dell'infezione polmonare^{5,14,30-35}. Fagon et al¹⁴ hanno dimostrato che, in pazienti ventilati, con un tasso di mortalità del 54%, metà delle morti potevano essere attribuite alle stesse infezioni (Fig. 1). È possibile che i

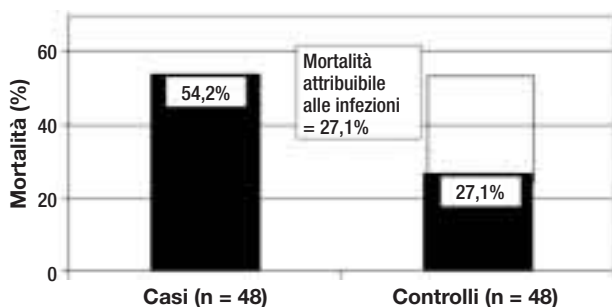


FIGURA 1. Mortalità attribuibile alle infezioni nei pazienti in ventilazione meccanica con NP. Adattata da Fagon et al¹³

risultati variabili di questi studi siano dovuti a protocolli diversi e a popolazioni eterogenee; è anche possibile che i risultati diversi ottenuti dai vari autori siano dovuti a un diverso approccio diagnostico e terapeutico. In generale, la mortalità attribuibile era più bassa nei centri in cui veniva praticata tempestivamente una adeguata terapia antibiotica, ed era più bassa nei pazienti chirurgici rispetto ai pazienti con patologie internistiche^{30,31}. La mortalità attribuibile può essere molto alta nei pazienti in cui l'infezione è dovuta a certi microrganismi ad alto rischio, come *P aeruginosa* o *Acinetobacter* spp, infezioni che possono avere un tasso di mortalità attribuibile del 42,8%^{27,30,36-38}. I fattori di rischio nei pazienti con NP possono essere suddivisi in tre categorie: fattori di rischio di morbilità (di sviluppare l'infezione), di mortalità grezza, e di mortalità attribuibile (Tabella 1). I fattori di rischio che influenzano la mortalità grezza sono il tipo di UTI (per es. medica vs chirurgica), l'età, il tipo e la severità della patologia di base, il momento di insorgenza della polmonite, il quadro radiologico, la severità della polmonite, la presenza di patogeni respiratori ad alto rischio, la presenza di insufficienza respiratoria, lo shock o il trattamento antibiotico inadeguato^{3,8}. I fattori di rischio che influenzano la mortalità attribuibile includono la severità della patologia di base, la virulenza del patogeno infettante e l'uso di una terapia antibiotica inadeguata^{3,13}. Ciascuno di questi fattori verrà esaminato in dettaglio qui di seguito.

INFLUENZA DELLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA DI BASE

Mentre Bueno-Cavanillas et al²² hanno dimostrato che nei pazienti con malattia di base di grado severo

Tabella 1—Fattori di rischio indipendenti per incidenza e mortalità per VAP nei pazienti con NP*

Variabili	OR relativo
Incidenza	
Aspirazione gastrica	5.1
Paziente reintubato più di una volta	5.0
BPCO	1.9
PEEP	1.7
Durata MV > 3 giorni	1.2
Mortalità	
Peggioramento dell'ARF	11.9
Patologia di base (UF/RF)	8.8
Trattamento antibiotico inadeguato	5.8
UTI-chirurgica non-cardiaca	3.4
Shock	2.8

*Adattato da Torres et al. PEEP = pressione positiva di fine espirazione; MV = ventilazione meccanica; ARF = insufficienza renale acuta; UF = fatale; RF = rapidamente fatale.

la mortalità attribuibile alle infezioni nosocomiale non era elevata, altri autori^{8,37,39,40} hanno dimostrato che, in generale, la severità della patologia di base rappresenta un fattore di rischio indipendente per mortalità nei pazienti con NP, con una prognosi peggiore per i pazienti più compromessi. Tuttavia, la severità della condizione deve essere valutata per tutta la durata della degenza ospedaliera poiché il calcolo del punteggio APACHE 2 effettuato al momento dell'ammissione in UTI è scarsamente predittivo nei pazienti che sviluppano VAP⁴¹. Al contrario, vi è una più stretta correlazione tra il punteggio APACHE 2 (o la sua forma semplificata) misurato dopo lo sviluppo della VAP e vari outcome nei pazienti con VAP⁴². Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca un punteggio di insufficienza d'organo ≥ 3 durante la degenza in UTI che correlava col punteggio APACHE 2 rappresentava il più importante fattore predittivo di mortalità⁴³. Similmente, in uno studio di Rello et al³⁷ la severità della malattia di base, nel momento in cui veniva diagnosticata una NP (e non al momento del ricovero in UTI o 24 ore dopo) era il più importante fattore predittivo di sopravvivenza. Queste osservazioni suggeriscono che lo sviluppo di una polmonite di per sé ha un impatto sugli outcome che non può essere predetto al momento del ricovero in UTI, cioè prima dello sviluppo di una VAP, poiché lo sviluppo di una polmonite di per sé aumenta la gravità della malattia di base ed il punteggio APACHE 2³⁷. Queste osservazioni indicano anche che il livello di eccedenza di mortalità, predetto dal punteggio APACHE 2 effettuato al momento del ricovero in UTI, rappresenta un'altra misura dell'impatto, o della mortalità attribuibile, dell'infezione sugli outcome nei pazienti più gravi.

INFLUENZA DEGLI AGENTI EZIOLOGICI SPECIFICI

Alcuni patogeni influenzano negativamente la prognosi più di altri. Le infezioni causate da patogeni di origine primariamente endogena (es. microrganismi presenti nei pazienti che vengono ricoverati in UTI), per esempio flora orale, generalmente non sono responsabili di una elevata mortalità, se la terapia viene iniziata precocemente^{40,41,44}. Al contrario, gli episodi causati dai batteri gram-negativi di origine endogena secondaria (es. microrganismi acquisiti durante la degenza in UTI) che colonizzano il tratto digestivo o le alte vie aeree, sono responsabili di una elevata mortalità anche quando viene iniziata precocemente^{27,37,40,44} una appropriata terapia. I patogeni esogeni (ad esempio presenti nei circuiti del ventilatore) hanno un impatto simile sulla mortalità. In uno studio di Rello et al³⁸ sulle VAP a insorgenza tardiva i batteri gram-negativi rappresentavano meno del

25% dei patogeni isolati su campioni ottenuti con brushing protetto e tuttavia essi causavano fino all'80% delle morti secondarie a polmonite. Analogamente, Kollef et al³⁶ dimostravano che nei pazienti con VAP ad insorgenza tardiva l'isolamento di certi microrganismi ad alto rischio (es. batteri gram-negativi) rappresentava un fattore di rischio indipendente per mortalità ospedaliera.

Quando la polmonite è causata da *P aeruginosa* o da *Acinetobacter* spp, la mortalità attribuibile supera il 40% ed il rischio relativo di morte è pari al 2,50%. In uno studio su pazienti ricoverati in UTI con una VAP secondaria a *P aeruginosa*, tutti sottoposti a tempestivo ed adeguato trattamento antimicrobico, la mortalità attribuibile all'infezione polmonare era del 13,5%²⁷. In questo studio grazie all'esclusione dei pazienti che non ricevevano un trattamento antimicrobico adeguato, poteva essere evidenziato quello che era il reale impatto della VAP da *P aeruginosa*, nonostante l'uso di una terapia accuratamente mirata. In un altro studio Rello et al⁴⁵ evidenziavano che nei pazienti con infezione causata da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente il tasso di mortalità era di venti volte superiore a quello dei pazienti nei quali l'infezione era causata da ceppi meticillino-sensibili.

Esistono diversi fattori di rischio per VAP da patogeni ad alto rischio. Kollef et al³⁶ hanno dimostrato che il riscontro di patogeni ad alto rischio nei pazienti con VAP tardiva era correlato alla durata della ventilazione meccanica e alla durata della degenza ospedaliera prima del ricovero in UTI. Rello et colleghi^{38,46} hanno dimostrato inoltre che il precedente uso di antibiotici, in particolar modo di cefalosporine di terza generazione, aumentava la probabilità di sviluppare una VAP dovuta a stafilococchi oxacillino-resistenti e a batteri gram-negativi altamente resistenti. Un'associazione simile è stata dimostrata anche da altri studi clinici⁴⁷⁻⁵¹. Nello studio di Trouillet et al⁵², le seguenti tre variabili, calcolate con una regressione logistica, erano considerate fattori di rischio significativi per la presenza di batteri potenzialmente resistenti (come *S aureus* meticillino-resistente o *P aeruginosa*) in pazienti con VAP: durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni (OR 6,9); precedente uso di antibiotici (OR 13,5); precedente uso di agenti antimicrobici ad ampio spettro (OR 4,1). La presenza di microrganismi multiresistenti in 135 episodi di VAP variava dallo 0%, nel gruppo di pazienti a basso rischio sottoposti a ventilazione meccanica per meno di 7 giorni e senza precedente uso di antibiotici, al 58,6% nel gruppo con entrambi i fattori di rischio. Fattori di rischio addizionali per i patogeni ad alto rischio (es. *P aeruginosa*) erano la presenza di malattie polmonari e la precedente terapia corticosteroidica^{1,49}.

INFLUENZA DI UNA TERAPIA ANTIBIOTICA INADEGUATA

Negli ultimi 10 anni è stato ampiamente documentato che una terapia antibiotica iniziale inadeguata rappresenta un importante fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti con NP. L'espressione "terapia antibiotica inadeguata" non è però standardizzata, pertanto i risultati ottenuti dai diversi studi prodotti spesso non sono tra loro paragonabili. In alcuni studi l'adeguatezza del trattamento antibiotico si riferisce alla somministrazione di antibiotici secondo le raccomandazioni e le linee guida delle società scientifiche insieme ad alcune considerazioni di carattere farmacologico e microbiologico⁸. Altri autori^{44,53} hanno ristretto la definizione di trattamento antibiotico adeguato riferendosi alla sensibilità dei patogeni ottenuta dai test *in vitro*, che permette di ottenere l'antibiogramma dei patogeni specifici, senza considerare la risposta clinica alla terapia, e pertanto riferendosi a quelle condizioni in cui la presenza del microrganismo era chiaramente documentata. Nel 1988, Celis et al²³ dimostravano che il trattamento antibiotico inadeguato rappresentava un fattore di rischio indipendente per mortalità nei pazienti con NP non neutropenici, tuttavia, nello studio non venivano considerati alcuni fattori confondenti come per esempio la severità della condizione di base. Nel 1990, Torres et al⁸, dimostravano che una terapia antibiotica inadeguata era associata con un OR relativo per mortalità del 6,81.

Queste osservazioni sono state confermate da altri 4 studi. In uno studio osservazionale prospettico, Luna et al⁵⁴, valutavano l'effetto di un trattamento antibiotico inadeguato sulla mortalità nei pazienti con VAP, in tre diversi momenti dell'evoluzione clinica. Al momento della diagnosi clinica, o al primo sospetto di sviluppo di VAP, il 25% dei pazienti riceveva un trattamento antibiotico adeguato e il 52% riceveva un trattamento inadeguato, come veniva accertato retrospettivamente, rispetto alla sensibilità *in vitro* dei microrganismi rinvenuti nel BAL. La rimanenza dei pazienti non riceveva alcun trattamento antibiotico iniziale. La maggior parte dei pazienti che riceveva una terapia antibiotica al momento dell'insorgenza della VAP veniva trattata per altri motivi. Solo in pochi pazienti la terapia antibiotica veniva iniziata per l'evolvere della VAP. Luna et al⁵⁴ dimostravano che in questa fase precoce il tasso di mortalità era pari al 38% se il trattamento antibiotico era adeguato ed aumentava invece fino al 91% se il trattamento era inadeguato. Questa differenza era statisticamente significativa. Tuttavia, nelle fasi più avanzate non c'era differenza significativa nelle mortalità tra coloro che erano trattati con una

terapia adeguata rispetto a coloro che erano trattati inadeguatamente. Ciò sottolinea il concetto che una terapia adeguata, per essere efficace, deve essere effettuata tempestivamente (Fig. 2).

Osservazioni simili sono state effettuate da Rello et al⁴⁷ i quali dimostravano che la mortalità raddoppiava nei pazienti con VAP trattati inadeguatamente rispetto a quelli trattati adeguatamente (rispettivamente 37,0% vs 15,4%). Inoltre, in uno studio prospettico ad un anno sulle NP acquisite nelle UTI mediche o chirurgiche, Alvarez-Lerma⁵⁵ dimostrava una influenza significativa del trattamento antibiotico inadeguato sulla mortalità (il 24,27% dei pazienti (36 di 146 pazienti) che riceveva terapia inadeguata moriva vs il 16,2% dei pazienti (46 di 284 pazienti) che riceveva una terapia adeguata; $p = 0,03$). Una terapia antibiotica inadeguata era associata anche con un numero più elevato di complicazioni per i pazienti (rispettivamente 2,25 vs 1,73), una incidenza più alta di shock (rispettivamente 28,8% vs 17,1%) e una più alta incidenza di sanguinamento gastro-intestinale (rispettivamente 21,2% vs 10,7%). Dati più convincenti sono stati prodotti da Kollef e Ward⁵⁶ attraverso colture su campioni ottenute con mini-BAL in 130 pazienti con sospetta VAP. Questi autori hanno trovato un OR più alto per mortalità nei pazienti che ricevevano una terapia antibiotica inadeguata rispetto a coloro che venivano trattati adeguatamente (Tabella 2).

In un largo studio prospettico per coorte su 2000 pazienti gravi Kollef et colleghi³⁹ hanno valutato l'influenza di un trattamento antimicrobico inadeguato delle infezioni comunitarie e nosocomiali come fattore di rischio per mortalità ospedaliera. Il trattamento antibiotico inadeguato, definito come l'uso iniziale di antibiotici ai quali il patogeno identificato mostrava resistenza, veniva indicato come il più importante fattore di rischio di mortalità ospedaliera nell'intero gruppo.

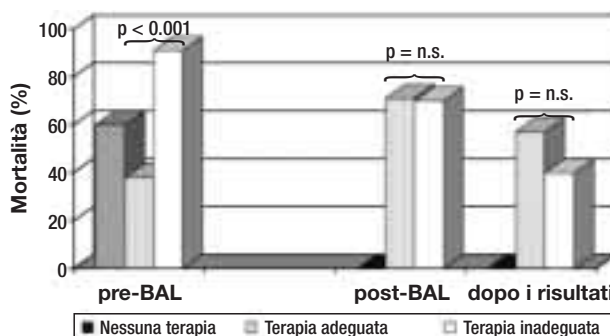


FIGURA 2. Percentuali di mortalità in relazione all'adeguatezza della terapia antibiotica in tre diversi momenti (pre-BAL, post-BAL e dopo i risultati). Adattata da Luna et al⁵⁴

Di tutti i pazienti infetti ricoverati in UTI circa la metà (43,7%) sviluppava un'infezione nosocomiale, e l'8,5% di tutti i pazienti riceveva, in fase iniziale, un trattamento antibiotico inadeguato. Il trattamento inadeguato veniva praticato più comunemente nei pazienti nei quali l'infezione nosocomiale si sviluppava dopo il trattamento di una infezione acquisita in comunità (45,2%) e nei pazienti con sola infezione nosocomiale (34,3%). Tra questi pazienti l'elevata incidenza di terapia inadeguata era verosimilmente dovuta al fatto che essi sviluppavano infezioni da microrganismi gram-negativi resistenti agli antibiotici (rispettivamente 41,1% e 43,2%) così come da microrganismi Gram-positivi anch'essi resistenti (rispettivamente 30,1% e 15,0%). In coloro che ricevevano una terapia adeguata il tasso grezzo di mortalità era statisticamente superiore rispetto a coloro che ricevevano una terapia inadeguata (rispettivamente 52,1% vs 23,5%); delle differenze si osservavano anche nei tassi di mortalità relativi all'infezione (rispettivamente 42,0% vs 17,75) (Fig. 3). In questo studio, così come in altri, la causa principale dell'inadeguatezza del trattamento antibiotico era la presenza di batteri Gram-positivi o Gram-negativi resistenti agli antibiotici (Tabella 3). Questo tipo di associazione può anche spiegare perché l'inadeguatezza della terapia dipendeva dalla precedente somministrazione di antibiotici (prima del ricovero), dalla presenza di un'infezione sistemica e dalla maggiore severità della condizione, tutti fattori che sono solitamente associati ai fenomeni di resistenza agli antibiotici.

EFFETTO DELLA MODIFICAZIONE
DELLA TERAPIA EMPIRICA IN BASE AI RISULTATI
DEI TEST DIAGNOSTICI

Poiché esistono chiare evidenze che una adeguata terapia antibiotica in fase iniziale è di cruciale

Tabella 2—Fattori di rischio per mortalità nei pazienti con VAP*

Caratteristiche cliniche	OR aggiustato	95% CI
Terapia antibiotica inadeguata†	3.28	2.12–5.06
Neoplasia	2.56	1.51–4.36
Stato di immunodepressione	2.45	1.56–3.85
Inizio o modificazione della terapia antibiotica‡	1.27	0.96–1.69
Punteggio stile di vita prima della malattia§	1.18	0.91–1.54
Età	1.01	1.00–1.03

*Adattato da Kollef e Ward⁵⁶

†Pazienti per i quali i microrganismi isolati da colture di mini-BAL erano resistenti agli antibiotici somministrati.

‡Dopo il mini-BAL.

§Incrementi di un punto.

||Incrementi di un anno.

importanza per migliorare la prognosi dei pazienti con NP, alcuni autori hanno cercato di stabilire se i dati microbiologici ottenuti con tecniche non invasive o con tecniche broncoscopiche invasive possono essere utili per modificare la terapia antibiotica. Quando è stata valutata l'importanza di questa strategia (cioè sostituire una terapia inadeguata con una terapia adeguata) molti studi hanno dimostrato che non si verifica alcun miglioramento del tasso di mortalità^{47,54,56,57}. Per esempio, in uno studio di Rello et al⁴⁷ l'inadeguatezza della terapia antibiotica veniva dimostrata con i test microbiologici sui prelievi broncoscopici, ma la successiva modificazione della terapia, nel 23,9% dei pazienti con VAP, aveva pochissimi effetti benefici. Sanchez-Nieto et al⁵⁷ mettevano a confronto l'importanza delle procedure diagnostiche invasive (broncoscopia) e quelle non invasive (aspirato endotracheale) nei pazienti con VAP. Questi autori dimostravano che, quando la diagnosi veniva effettuata con tecniche broncoscopiche, rispetto a tecniche non invasive, la terapia veniva modificata più frequentemente, ma ciò non induceva alcun miglioramento della mortalità.

In uno studio, Kollef e Ward⁵⁶ ottenevano colture positive, in prelievi effettuati con mini-BAL, in 60 su 130 pazienti con VAP (46,2%), ma il 73,3% di questi aveva ricevuto una terapia antibiotica inadeguata. Basandosi sui risultati delle colture la terapia antibiotica veniva iniziata o modificata in 51 pazienti, rimaneva immutata in altri 51, e veniva terminata in 28 pazienti. Il tasso di mortalità ospedaliera nel gruppo di pazienti nei quali la terapia antibiotica era stata iniziata/modificata era significativamente più alta rispetto agli altri due gruppi (rispettivamente 60,8% vs 33,33% e 14,3%). Pertanto modificare l'iniziale trattamento antibiotico inadeguato non produceva alcun miglioramento, probabilmente perché il cambiamento avveniva troppo tardi nel corso della malattia per poter avere alcun effetto benefico. Lo studio di Luna et al⁵⁴ evidenziava che la modificazione del trattamento anti-

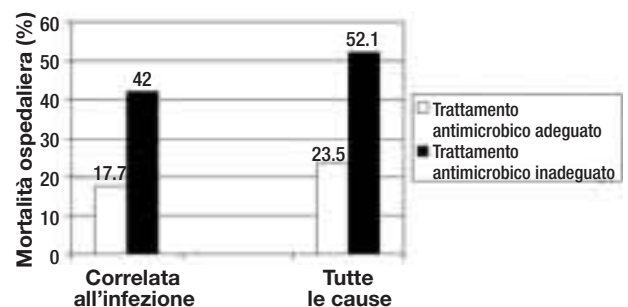


FIGURA 3. Mortalità ospedaliera correlata all'infezione o a tutte le cause nei pazienti con infezioni che ricevevano un trattamento antimicrobico iniziale adeguato o inadeguato Adattata da Kollef et al³⁹

Tabella 3—Patogeni presenti nei pazienti che ricevevano un trattamento empirico iniziale per la VAP inadeguato*

Variabili	Alvarez-Lerma ⁵⁵	Kollef and Ward ⁵⁶	Luna et al ⁵⁴	Rello et al ⁴⁷
Pazienti con coltura positiva	430	60	65	100
Pazienti che ricevevano un trattamento iniziale inadeguato	146 (34)	44 (73)	34 (52)	27 (27)
Microorganismi associati ad una terapia inadeguata				
<i>P aeruginosa</i>	64	19	7	20
<i>S aureus</i> †	30	12	25	3
Acinetobacter spp	28	3	27	0
<i>K pneumoniae</i>	2	1	13	0
<i>S pneumoniae</i>	3	0	0	0
<i>H influenzae</i>	1	0	0	1
<i>E coli</i>	4	0	0	2
Enterobacter spp	8	4	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0	1	0
<i>S marcescens</i>	5	3	0	0
<i>S maltophilia</i>	0	5	0	0

*Valori dati con N. (%) Adattata da Kollef⁶⁹

†Solitamente miticillino-resistenti

biotico in base ai dati del BAL determinava un trattamento adeguato nell'80% dei pazienti che erano ancora in vita quando i risultati erano disponibili. Tuttavia la modificazione della terapia non migliorava significativamente gli outcome (es. la mortalità non migliorava nei pazienti che ricevevano un trattamento adeguato dopo la conoscenza dei risultati del BAL rispetto ai pazienti che continuavano a ricevere un trattamento inadeguato) [Fig. 2].

Tutti questi studi dimostrano che modificare un trattamento iniziale inadeguato (incluso nessun trattamento), in base ai risultati microbiologici, nei pazienti con VAP gravemente compromessi, non si traduce in un miglioramento della prognosi. Questo perché il tempo disponibile per modificare la terapia è troppo breve per ridurre la mortalità in questi pazienti. Ciò riveste particolare importanza nell'ambito delle controversie sulla diagnosi di VAP, poiché si evince che le tecniche diagnostiche invasive difficilmente riducono la mortalità nei pazienti con VAP a meno che esse non aumentino la probabilità di iniziare una terapia adeguata, ma questa ultima evenienza non è stata fino ad ora mai dimostrata. Per esempio, Fagon et al⁵⁸ hanno dimostrato che i pazienti nei quali veniva diagnosticata e trattata una VAP in base ai dati broncoscopici, piuttosto che in base ai dati clinici, avevano una mortalità più bassa, ma ciò era attribuibile a differenze nel trattamento empirico iniziale che variava in modo casuale e non rappresentava affatto il risultato diretto di una specifica strategia diagnostica. Inoltre, il numero di microrganismi resistenti isolati era più basso nel gruppo di pazienti sottoposti a broncoscopia, e questo può spiegare anche alcune differenze nell'adeguatezza del trattamento iniziale. Tutti questi dati indicano che la terapia iniziale deve essere accurata e ad ampio spettro, ma, una volta che i dati micro-

biologici sono disponibili e viene valutata la risposta del paziente alla terapia, è anche necessario ridurre la terapia per evitare l'uso prolungato di antibiotici con uno spettro più ampio di quello necessario in base ai dati microbiologici. Mentre un approccio "de-escalating" all'antibioticoterapia (es. guidato dalla coltura) può non essere utile nel singolo paziente, l'intera UTI può beneficiarne perché esso riduce la selezione di batteri resistenti. La valutazione dei dati microbiologici può rivelarsi importante per i pazienti che verranno ricoverati in futuro nella stessa UTI; infatti i dati delle colture su campioni prelevati dal tratto respiratorio possono essere utilizzati per formare un data base per definire i fenomeni locali di resistenza agli antibiotici e ciò può essere utile per l'impostazione di una corretta terapia empirica¹. Nei pazienti con NP che non si risolve con la terapia empirica sia la broncoscopia che l'aspirato endotracheale possono contribuire ad identificare l'agente infettante e a capire la causa della mancata risposta alla terapia antibiotica^{59,60}.

La rilevanza clinica di una strategia "de-escalating" è stata valutata da Singh et al⁶¹, in gruppo di pazienti con infiltrati polmonari ricoverati in UTI. Questi autori hanno usato il punteggio clinico di infezione polmonare (CPIS) che si basa su dati clinici, di laboratorio, microbiologici e radiologici per decidere il trattamento antibiotico. Pazienti con polmonite diagnosticata clinicamente e un punteggio CPIS ≤ 6 al momento dell'inizio del trattamento antibiotico (che indica una scarsa probabilità di polmonite o una fase precoce di infezione), venivano randomizzati ad una terapia di durata standard o ad un protocollo sperimentale che consisteva nel praticare la terapia per periodi più brevi con alte dosi di chinoloni. In questo ultimo gruppo se al terzo giorno il CPIS era ≤ 6 la terapia veniva terminata,

mentre se il punteggio era > 6 si continuava il trattamento. Quando i due gruppi venivano paragonati non si osservava nessuna differenza nella mortalità, ma si osservava una riduzione dei costi, dell'uso di antibiotici e dei fenomeni di resistenza. Infatti la resistenza, le superinfezioni o entrambi i fenomeni si verificavano nel 15% dei pazienti (5 di 37) trattati con il protocollo sperimentali vs il 35% dei pazienti (14 di 37) trattati con la terapia convenzionale.

La possibilità di utilizzare parametri clinici per scalare la terapia antibiotica è stata ben dimostrata in uno studio di Singh et al, ma risultati simili sono stati ottenuti utilizzando metodi invasivi di diagnosi microbiologica^{58,62}. Fagon et al⁵⁸, hanno dimostrato che l'approccio invasivo (brushing protecto o BAL) nei pazienti con sospetta VAP riduceva il tasso di mortalità al quattordicesimo giorno rispetto all'approccio non invasivo; inoltre questi autori dimostravano che l'approccio invasivo permetteva di ridurre o terminare la terapia e ciò si traduceva in un numero maggiore di giorni senza antibiotico ed una più bassa incidenza di *Candida* spp. Per contro, Ruiz et al⁶² conducevano uno studio prospettico multicentrico in pazienti con sospetta VAP con due diversi approcci diagnostici: un approccio non invasivo (es. solo aspirato endotracheale); un approccio invasivo (es. prelievo broncoscopico). Il tasso grezzo di mortalità dopo 30 giorni, il tasso di mortalità aggiustato e il tasso di mortalità nei pazienti con polmonite confermata microbiologicamente era simile nei due gruppi. Una possibile spiegazione per questi dati era che in entrambi i gruppi era documentabile una elevata percentuale di trattamenti adeguati e pertanto non era molto probabile osservare differenze nella mortalità. Tuttavia, questo studio non aveva come obiettivo quello di stabilire la possibilità di usare uno dei due approcci per effettuare una terapia "de-escalating". Dai due studi si evince ancora una volta l'importanza di una terapia antibiotica iniziale appropriata. Tuttavia, alla necessità di una terapia iniziale appropriata deve essere associato l'impegno a praticare una terapia "de-escalating" e a ridurre la durata della terapia una volta che i dati microbiologici e clinici sono disponibili. Sebbene sia stato suggerito questo approccio, al momento sono disponibili pochi studi sulla combinazione della terapia empirica aggressiva e della terapia "de-escalating", pertanto questo tipo di approccio richiede ulteriori conferme. Tuttavia, in un recente studio⁶³ veniva utilizzato un regime terapeutico empirico ad ampio spettro che poi veniva sostituito con una terapia mirata dopo la disponibilità dei dati colturali (dopo 24-48 ore) ai fini di ridurre la durata della terapia, se possibile a 7 giorni; il risultato finale era quello di aver ottenuto una terapia più accurata senza influire negativamente sulla mortalità.

Nei pazienti che sviluppano precocemente una NP severa (es. permanenza in ospedale < 5 giorni), l'infezione è molto probabilmente dovuta ad un gruppo di microrganismi che includono lo *Streptococcus pneumoniae*, lo *S aureus*, meticillino-sensibile, l'*Haemophilus influenzae*, così come gli enterobatteri Gram-negativi non resistenti quali *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacteria* spp, *Proteus* spp, *Serratia marcescens*¹. Inoltre fino alla metà degli episodi di VAP sono di origine polimicrobica⁶⁴⁻⁶⁶.

Nei pazienti che sviluppano NP severa in fase avanzata (es. permanenza in ospedale ≥ 5 giorni), lo spettro include i microrganismi già citati più alcuni batteri Gram-negativi altamente resistenti come per esempio lo *P aeruginosa* e gli *Acinetobacter* spp, così come lo *S aureus* meticillino-resistente⁶⁷⁻⁷³. Per esempio, Luna et al⁵⁴, in un loro studio, hanno isolato più frequentemente *S aureus*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae* e *P aeruginosa*, con ciascuno di questi batteri coinvolti dal 20 al 50% dei casi. Venti dei 32 ceppi di *S aureus* erano meticillino-resistenti. *Acinetobacter* spp e/o *S aureus* (almeno uno di questi) erano presenti nel 74% dei casi di polmonite. Pertanto molte delle polmoniti che si verificano in fase tardiva sono dovute a microrganismi resistenti e questo può contribuire alla elevata frequenza di terapie inadeguate riportate in questi casi. Infatti, i più comuni patogeni associati con un trattamento antimicrobico inadeguato nei pazienti con VAP microbiologicamente dimostrata sono stati: *P aeruginosa*, *S aureus* multi-resistente, *Acinetobacter* spp, *K pneumoniae*, *Enterobacter* spp e *Stenotrophomonas maltophilia*, microbiologicamente (Tabella 3)^{47,54-56,69}. La rilevanza clinica di questi patogeni altamente resistenti non è ben nota, ma alcuni autori suggeriscono che questi potrebbero essere responsabili di una elevata mortalità, rispetto ai batteri non resistenti^{36,72}.

Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia antibiotica, lo spettro degli agenti eziologici è diverso ed include patogeni ad alto rischio come *Acinetobacter* spp, *P aeruginosa* e batteri Gram-negativi^{10,36,38,46}. Nello studio di Trouillet et al⁵², effettuato su 135 pazienti con VAP, una durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni, l'uso precedente di terapie antibiotiche (OR 13,5) e di antibiotici ad ampio spettro era il fattore rischio più importante associato al fenomeno della resistenza. Allo stesso modo, Rello et al²⁷ hanno dimostrato che la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva, la durata prolungata della ventilazione meccanica e il precedente uso di antibiotici rappresentavano i principali fattori di rischio

di infezione da *P aeruginosa* nei pazienti con VAP. La presenza di *S aureus* meticillino-resistente era associata a precedente terapia steroidea, prolungata ventilazione meccanica, età ≥ 25 anni, precedente COPD, precedente terapia antibiotica⁴⁸.

Pertanto, la probabilità di sviluppare un'infezione da patogeni resistenti nei pazienti con VAP è maggiore in coloro che sono ricoverati da lungo tempo in UTI, che hanno praticato precedente terapia antibiotica, che presentano comorbidità e che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per un periodo prolungato^{1,36}. In queste circostanze non dovrebbe mai essere usato inizialmente un regime antibiotico a spettro ristretto perché questo non basterebbe a coprire i più comuni microrganismi e sarebbe poi necessario modificare la terapia iniziale per la scarsa risposta clinica o per lo sviluppo di resistenza primaria^{54,67}. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato la necessità di conoscere i pattern di resistenza locale dei microrganismi in modo da poter predire il patogeno infettante e la sua sensibilità agli antibiotici, così da poter fornire al paziente un trattamento empirico iniziale adeguato. In uno studio retrospettivo multicentrico è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di patogeni specifici multiresistenti in 4 diversi centri che effettuavano le colture dei prelievi broncoscopici nei pazienti con VAP a insorgenza tardiva⁶⁸. Nel sottogruppo di pazienti nei quali la probabilità di isolare batteri potenzialmente resistenti era più alta (per es. quelli sottoposti a ventilazione meccanica per un periodo ≥ 7 giorni con precedente uso di antibiotici) è stata effettivamente osservata una alta percentuale di VAP da batteri multiresistenti (almeno 58%), ma i centri differivano tra loro per la frequenza dei ceppi batterici isolati (es. *P aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *S maltophilia*).

L'isolamento di batteri multiresistenti contribuisce a peggiorare la prognosi nei pazienti con VAP per vari motivi, ma soprattutto perché essi sono la causa di un trattamento iniziale inadeguato. Nello studio di Alvarez-Lerma⁵⁵ gli antibiotici venivano somministrati empiricamente in 490 di 565 episodi di NP in

530 pazienti ricoverati in UTI. Il trattamento empirico iniziale veniva modificato in 214 episodi (43,7%) e la mancata copertura di un patogeno infettante (62% degli episodi) era la causa più comune per la modificazione della terapia. In questo studio, *P aeruginosa*, *S aureus* e *Acinetobacter* erano i patogeni più comunemente associati a polmoniti acquisite in UTI e la terapia iniziale non copriva il 50% degli *Acinetobacter* e degli *Enterobacter* spp e il 36,8% degli *P aeruginosa* isolati. Altri patogeni per i quali la terapia era spesso inadeguata erano lo *S marcescens* e lo *S aureus* (Tabella 4). La terapia combinata con antibiotici beta-lattamici e aminoglicosidi (regimi usati in $> 75\%$ dei casi) era quella che più frequentemente veniva modificata ed era conseguentemente associata ad una aumentata mortalità. Ciò indicava la limitata efficacia degli aminoglicosidi nel trattamento delle polmoniti in UTI⁵⁵.

In uno studio di Kollef e Ward⁵⁶, la causa più comune di copertura antibatterica inadeguata era l'isolamento di batteri Gram-negativi resistenti alle cefalosporine di terza generazione adoperate (ceftazidime, 19 pazienti; ceftriaxone, 4 pazienti). Altri motivi per cui la terapia veniva modificata erano la necessità di aggiungere la vancomicina per il trattamento dello *S aureus* meticillino-resistente, l'identificazione di batteri Gram-negativi resistenti agli aminoglicosidi, ciprofloxacina, o imipenem, e la necessità di aggiungere trattamenti antifungini o antivirali.

È ampiamente riconosciuto che la VAP è dovuta alla microaspirazione di materiale orofaringeo malgrado la presenza di un rivestimento del tubo endotracheale. I batteri anaerobi si osservano frequentemente nella flora orofaringea, ma il ruolo di questi batteri nella VAP non è chiaro ed è stato ampiamente dibattuto^{69,71}. Nella maggior parte degli studi la rilevanza degli anaerobi non è stata valutata attraverso tecniche rigorose di isolamento e identificazione, anche se alcuni studi^{47,54-56,70,71} hanno utilizzato procedure diagnostiche accurate e trattamenti dei campioni standardizzati. Nello studio di Marik e Careau⁷⁰, i campioni ottenuti con brushing protetto

Tabella 4—Patogeni non sensibili al trattamento antimicrobico iniziale per le polmoniti acquisite in UTI*

Microorganismi isolati	N. totale	Terapia adeguata N.	Terapia non adeguata N.	Non sensibili nell'antibiotico %
<i>P aeruginosa</i>	174	110	64	36.8
<i>S aureus</i>	102	72	30	29.4
<i>Acinetobacter</i> spp	56	28	28	50.0
<i>Klebsiella</i> spp	21	19	2	9.5
<i>S pneumoniae</i>	21	18	3	14.3
<i>H influenzae</i>	21	20	1	4.8
<i>E coli</i> e altri enterobatteri Gram-negativi†	61	40	21	34.4

*Adattata da Alvarez-Lerma⁵⁵.

†*Enterobacter* spp, *P mirabilis*, e *S marcescens*.

Tabella 5—Resistenza agli antibiotici degli enterobatteri gram-negativi in 49 ospedali degli Stati Uniti*

Farmaco	<i>E coli</i>	<i>K pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>S marcescens</i>
Ampicillina	655 (41)	524 (98)	329 (96)	169 (92)	142 (97)
Piperacillina	417 (41)	368 (36)	247 (41)	367 (9)	108 (16)
Ampicillina/sulbactam	382 (38)	355 (40)	182 (84)	131 (92)	97 (89)
Cefotaxime	304 (2)	288 (12)	171 (37)	198 (78)	82 (7)
Cefotriaxone	376 (1)	331 (9)	246 (39)	244 (73)	110 (9)
Aztreonam	301 (3)	245 (9)	187 (46)	286 (26)	68 (4)
Imipenem	397 (1)	369 (1)	295 (1)	407 (10)	98 (4)
Gentamicina	657 (3)	541 (13)	387 (12)	481 (19)	157 (8)
Ciprofloxacina	520 (1)	424 (8)	261 (7)	437 (15)	123 (7)
Trimetoprim-sulfametoxazolo	627 (14)	500 (17)	350 (15)	252 (87)	152 (4)

*Valori dati come N° di isolati identificati (% resistenti). I dati originali⁷³ includevano altri antibiotici. Adattata da Edmond et al.⁷³.

venivano trattati nel laboratorio di microbiologia entro 20 minuti della raccolta e messi in coltura su specifici terreni arricchiti per gli anaerobi. Tuttavia, in nessun caso di VAP gli anaerobi potevano essere identificati come gli agenti che causavano la polmonite. Per contro usando campioni raccolti con brushing protetto, come nello studio di Marik e Careau⁷⁰, Dorè et al⁷¹ isolavano batteri anaerobi in 30 di 130 pazienti (23%). Tuttavia, solo in 4 pazienti gli anaerobi rappresentavano l'unico ceppo isolato nelle colture; nei pazienti rimanenti venivano documentate infezioni polimicrobiche. L'occorrenza di VAP dovute esclusivamente ad anaerobi sembra pertanto una evenienza rara, di conseguenza non è necessario praticare routinariamente una terapia specifica per le infezioni causate da questi microrganismi, in particolar modo perché ciò potrebbe dare origine ad ulteriori fenomeni di resistenza di batteri come gli enterococchi vancomicina-resistenti⁷⁴.

LINEE GUIDA PER UNA TERAPIA EMPIRICA RAZIONALE

La necessità di una terapia empirica iniziale ad ampio spettro, come raccomandato dalle linee guida dell'ATS¹, è giustificata dalla consapevolezza che i microrganismi resistenti agli antibiotici sono comuni nei pazienti più gravi e la loro presenza, aumentando la probabilità che alcune terapie a spettro ristretto risultino inadeguate, aumenta il rischio di morte per infezioni nosocomiali. Una terapia iniziale adeguata deve essere effettuata tempestivamente, poiché successive modificazioni molto difficilmente miglioreranno la prognosi. Per poter scegliere un trattamento iniziale adeguato possono essere usati i dati relativi ai fenomeni di resistenza locali e nazionali. Per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram- negativi, l'imipenem, la ciprofloxacina e la gentamicina possiedono una buona attività *in vitro* al contrario delle penicilline e delle cefalosporine ad ampio spettro (Tabella 5)⁷³. Secondo le rac-

comandazione dell'ATS gli antibiotici usati per il trattamento dei pazienti che sviluppano precocemente una NP severa dovrebbero essere le cefalosporine di seconda o terza generazione, i beta-lattamici/inibitori beta-lattamasi e i fluorochinoloni o clindamicina più aztreonam. Nei pazienti con NP a insorgenza tardiva il trattamento raccomandato include un aminoglicoside o ciprofloxacina più uno dei seguenti antibiotici: imipenem, una penicillina antipseudomonas ad ampio spettro, una cefalosporina di terza generazione antipseudomonas, aztreonam. Meropenem, piperacillina/tazobactam o cefepime possono essere somministrati come antibiotici antipseudomonas. I glicopeptidi dovrebbero essere aggiunti nel caso in cui si sospetti una infezione da *S aureus* meticillino-resistente, ma per adesso linezolidi o quinupristin/dalfopristin possono essere usati in alternativa ai glicopeptidi¹.

PASSARE DALLA TERAPIA AD AMPIO SPETTRO ALLA TERAPIA MIRATA: DATI A FAVORE

Considerata l'importanza di una terapia antibiotica iniziale adeguata nei pazienti gravi con NP, una strategia "de-escalating" (iniziare con un antibiotico ad ampio spettro e proseguire con un antibiotico a spettro ristretto in base ai dati microbiologici) sembra l'approccio più adeguato, piuttosto che iniziare con un antibiotico a spettro ristretto e poi successivamente allargare lo spettro in base ai dati colturali. La terapia iniziale ad ampio spettro produce molti benefici nei soggetti con infezioni gravi, mentre passare ad una terapia più mirata, secondo le indicazioni dell'antibiogramma, contribuisce a ridurre il rischio di resistenze^{52,75-79}. Secondo Trouillet et al⁵², solo la combinazione di antibiotici ad ampio spettro può coprire tutti i batteri potenzialmente resistenti nei pazienti con VAP. Questi autori hanno osservato che la combinazione di imipenem con amikacina e vancomicina rappresentava la più ampia copertura *in vitro* per i batteri *S aureus* meticillino-resistenti,

P. aeruginosa, *Acinetobacter* spp e *S. maltophilia* identificati nella loro UTI. Ciascuna UTI dovrebbe però avere un proprio profilo di microrganismi infettanti con relativa sensibilità agli antibiotici al fine di stabilire un regime antibiotico specifico per quella UTI, che possa essere adottato empiricamente.

Secondo le linee guida dell'ATS¹ la terapia antibiotica iniziale dovrebbe essere basata sui fattori rischio specifici che influenzano lo spettro dei microrganismi nei pazienti con NP. Nei pazienti con alta probabilità di infezioni da batteri multiresistenti, per esempio in coloro in cui la polmonite insorge tardivamente, in coloro che hanno ricevuto un precedente trattamento antibiotico o in coloro la cui degenza in UTI è stata prolungata prima di sviluppare la polmonite, è raccomandato un trattamento antimicrobico combinato con farmaci che siano attivi contro lo *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp e possibilmente lo *S. aureus* meticillino-resistente. In alcuni pazienti si può passare alla monoterapia, in base alla risposta clinica ed ai risultati delle colture disponibili, dopo due o tre giorni. In generale, per le infezioni non batteriche la monoterapia è efficace quanto la terapia combinata anche se l'emergenza di ceppi di *P. aeruginosa* resistenti rappresentano un problema grave per il quale può essere necessario la terapia combinata⁸⁰⁻⁸⁶. Il razionale per una terapia iniziale combinata consiste nel prevenire l'insorgenza di queste resistenze e si basa sull'osservazione che, in alcuni studi di pazienti con *P. aeruginosa* trattati in questo modo, si osservava un miglioramento degli outcome. Per contro, è stato dimostrato che alcuni regimi monoterapeutici hanno una buona efficacia e un buon rapporto costo-beneficio se non sono presenti microrganismi altamente resistenti. Antibiotici efficaci da usare in monoterapia per pazienti con NP severa, non dovuta a batteri altamente resistenti, sono l'imipenem, la ciprofloxacina, meropenem, piperacillina/tazobactam e cefepime⁸²⁻⁸⁵.

Un grosso problema che deriva dall'uso diffuso di antibiotici ad ampio spettro nella terapia empirica in UTI è l'emergenza di patogeni multiresistenti. I fattori che predispongono il paziente alla resistenza sono numerosi ed includono il precedente uso di antibiotici, specialmente a dosi sub-ottimali, la durata sub-ottimale del trattamento, la degenza prolungata in ospedale o UTI^{10,38,72,77}. Tuttavia se la terapia empirica viene somministrata tempestivamente usando antibiotici efficaci che portano rapidamente alla morte batterica i fenomeni di resistenza potrebbero teoricamente essere ridotti al minimo⁸⁵. I "Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie" hanno suggerito⁷⁹, che l'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici può essere ottenuta

educando i medici e fornendo loro dati sui ceppi di microrganismi resistenti osservati nella loro UTI. Ciò dovrebbe far parte di un programma di sorveglianza atto a minimizzare il rischio di resistenza agli antibiotici.

Inoltre, strategie come i cambiamenti programmati dei regimi antibiotici o i cambiamenti ciclici effettuati di routine possono anche ridurre l'emergenza di ceppi resistenti. Kollef et al⁷⁸ hanno dimostrato che un approccio programmato di rotazione degli antibiotici (es. dall'uso del ceftazidime all'uso della ciprofloxacina) nella UTI può essere utile a prevenire il fenomeno della resistenza. Invece di usare un regime antibiotico standard per un periodo di tempo e poi modificarlo per un altro periodo, una valida alternativa potrebbe essere quella di trattare pazienti consecutivi con regimi di antibiotici diversi nello stesso periodo di tempo al fine di evitare la selezione di patogeni nosocomiali resistenti.

Il primo studio sull'uso ciclico di antibiotici ha dato risultati contrastanti. Dominguez et al⁸⁶, hanno riportato una ridotta percentuale di Gram-negativi resistenti nella loro unità di ematologia oncologica quando paragonavano quattro diversi periodi nei quali praticavano regimi antibiotici diversi, ma osservavano anche un aumento dei Gram-positivi resistenti, dovuto principalmente ad un aumento marcato delle infezioni da enterococchi. Nello studio di Kollef et al⁷⁸ venivano paragonati due periodi di sei mesi in una UTI di chirurgia cardiaca: un periodo nel quale veniva usato il ceftazidime e un periodo in cui veniva usata la ciprofloxacina. L'incidenza delle VAP diminuiva significativamente nel secondo periodo principalmente per la riduzione di Gram-negativi antibiotico-resistenti associati con la VAP, ma non c'erano modificazioni nell'incidenza di polmoniti causate da batteri Gram-positivi. In un altro studio di Gruson et al⁸⁷, la politica di somministrazione di antibiotici in una UTI medica veniva modificata dalla prescrizione non restrittiva, principalmente di ceftazidime e ciprofloxacina (nei due anni prima del cambiamento) alla prescrizione restrittiva di questi due antibiotici per uso empirico e terapeutico, combinata con la rotazione dei regimi antibiotici per la VAP, senza preferire uno di questi antibiotici in particolare nei due anni successivi al cambiamento. È interessante notare che nel periodo successivo al cambiamento veniva documentata una riduzione significativa delle VAP sospettate clinicamente o dimostrate microbiologicamente, accompagnata da un aumento di batteri potenzialmente resistenti come lo *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* e da una riduzione di *S. aureus* meticillino-resistente, tutti patogeni responsabili di VAP. Nessun effetto sulla mortalità veniva riportato da ciascuno di questi studi. Fino ad oggi l'effetto della strategia di

rotazione degli antibiotici sulle resistenze dei Gram-negativi sembra positivo, ma sono necessari ulteriori studi sull'effetto della rotazione sui Gram-positivi, ora che abbiamo a disposizione delle alternative terapeutiche alla vancomicina.

CONCLUSIONI

Notevoli risorse sono state impiegate e notevoli sforzi sono stati fatti per migliorare e promuovere un uso razionale degli antibiotici in UTI. Al momento nessun antibiotico e/o regime antibiotico ha dimostrato di migliorare gli outcome nei pazienti più gravi con VAP in termini di morbilità, mortalità e costi relativi. Tuttavia abbiamo capito che una riduzione della mortalità si osserva con qualsiasi regime terapeutico che sia tempestivo ed adeguato a coprire i patogeni identificati. Un possibile approccio per risolvere questi problemi, potrebbe consistere nello stabilire una strategia antibiotica locale concentrandosi su uno dei fattori principali predittori di mortalità nei pazienti con VAP, cioè l'uso di una terapia empirica iniziale inadeguata nei pazienti gravi con NP. Malgrado i numerosi sforzi atti a migliorare le procedure diagnostiche per stabilire la presenza di una NP, l'unica strategia che può abbassare realmente l'elevata mortalità in UTI è quella di iniziare un trattamento antibiotico ad ampio spettro attivo su tutti i potenziali patogeni presenti nei pazienti gravi con VAP. L'approccio di iniziare subito con un antibiotico a spettro ridotto e poi aggiustare la terapia una volta che sono disponibile i dati di laboratorio si è rivelato poco efficace. Per contro, se è vero che la terapia iniziale per essere adeguata deve essere ad ampio spettro, è anche opportuno ridurre questa terapia una volta che i dati microbiologici sono disponibili e la risposta clinica diventa evidente. Per molti pazienti i dati colturali non evidenzieranno la presenza di patogeni altamente resistenti e per questi pazienti il numero degli antibiotici può essere ridotto anche ad un singolo agente. In alcuni pazienti inoltre la risposta clinica positiva permetterà di ridurre la durata della terapia.

Per evitare il rischio che si sviluppino microrganismi resistenti in seguito all'uso di antibiotici ad ampio spettro devono essere messi in atto ulteriori provvedimenti che devono ancora essere oggetto di studio. In particolare bisognerà concentrarsi sui seguenti problemi: 1) È possibile, tramite procedure invasive, con colture quantitative dei campioni, distinguere tra i pazienti ad alto ed a basso rischio di VAP, grazie a dei valori soglia delle concentrazioni delle unità colonizzanti? 2) I regimi antibiotici ad ampio spettro che si avvalgono di un solo antibiotico hanno la stessa efficacia delle terapie combinate con

il vantaggio di ridurre la selezione di ceppi nella flora microbica? 3) Può la copertura con alte dosi di antibiotici ad alto spettro aumentare l'eliminazione dei patogeni dalle vie aeree con possibilità di ridurre la durata del trattamento e di conseguenza il rischio dei fenomeni di resistenza? 4) Qual è l'effetto dei regimi antibiotici alternati, con cambiamenti programmati degli antibiotici nelle UTI, sugli outcome clinici, sui costi e sui fenomeni di resistenza? 5) Qual è la durata ottimale della terapia antibatterica nei pazienti con VAP? 6) Come possiamo ridurre la terapia cercando di migliorare gli outcome e ridurre le resistenze?

BIBLIOGRAFIA

- 1 American Thoracic Society. 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; 153:1711-1725
- 2 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. 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; 274:639-644
- 3 Spencer RC. Epidemiology of infections in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20(suppl):S2-S6
- 4 National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27:520-532
- 5 Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258-1267
- 6 George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1839-1847
- 7 Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter prospective study on 996 patients; European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993; 19:256-264
- 8 Torres A, Anzar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528
- 9 Langer M, Mosconi P, Cigada M, et al. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients: Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:302-305
- 10 Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. 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; 139:877-884
- 11 Chastre J, Fagon JY, Domart Y, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:35-39
- 12 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440

- 13 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281–288
- 14 Fagon J-Y, Chastre, J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110–116
- 15 Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867–873
- 16 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1161–1168
- 17 Constantini M, Donisi PM, Turrin MG, et al. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services: results of an incidence study. *Eur J Epidemiol* 1987; 3:347–355
- 18 De Clercq H, De Decker GH, Alexander JP, et al. Cost evaluation of infections in intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983; 3:179–189
- 19 Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; 17:225–227
- 20 Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1993; 512–555
- 21 Freeman J, McGowan JE Jr. Risk factors for nosocomial infection. *J Infect Dis* 1978; 138:811–819
- 22 Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55–60
- 23 Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318–324
- 24 Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980; 68:219–223
- 25 Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths: a case-control study. *Am J Med* 1983; 75:658–662
- 26 Niederman MS, Craven DE, Fein AM, et al. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990; 97:170–181
- 27 Rello J, Jubert P, Vallés J, et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23:973–978
- 28 Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792–796
- 29 Freeman J, Goldmann DA, McGowan JE Jr. Methodologic issues in hospital epidemiology: IV. Risk ratios, confounding, effect modification, and the analysis of multiple variables. *Rev Infect Dis* 1988; 10:1118–1141
- 30 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. 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; 159:1249–1256
- 31 Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:91–97
- 32 Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, et al. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:504–508
- 33 Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12:233–238
- 34 Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients: microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:343–349
- 35 Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:158–162
- 36 Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655–1662
- 37 Rello J, Rué M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25:1862–1867
- 38 Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230–1235
- 39 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462–474
- 40 Rello J, Vallés J. Mortality as an outcome in hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:795–797
- 41 Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109:1019–1029
- 42 Froom AHM, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1026–1031
- 43 Kolleff MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 107:1395–1401
- 44 Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:179–186
- 45 Rello J, Ricart M, Ausina V, et al. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients: incidence, outcome, and risk factors. *Chest* 1992; 102:1562–1565
- 46 Rello J, Vallés J, Jubert P, et al. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary re-suscitation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:310–314
- 47 Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196–200
- 48 Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1545–1549
- 49 Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20:193–198
- 50 Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America [editorial]. *Ann Intern Med* 1993; 119:428–430
- 51 Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990; 5:173–181
- 52 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Crit Care Med* 1998; 157:531–539
- 53 Wunderink RG. Mortality and ventilator-associated pneumonia: the best antibiotics may be the least antibiotics [editorial]. *Chest* 1993; 104:993–995
- 54 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676–685
- 55 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; 22:387–394

- 56 Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412–420
- 57 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study [published erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1005]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371–376
- 58 Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621–630
- 59 Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26:236–244
- 60 Niederman MS. Bronchoscopy for ventilator-associated pneumonia: show me the money (outcome benefit) [editorial]. *Crit Care Med* 1998; 26:198–199
- 61 Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505–511
- 62 Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive vs invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119–125
- 63 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109–1115
- 64 Rouby JJ, Martin D, Lassale E, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1059–1066
- 65 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
- 66 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110–116
- 67 Pierson CL, Friedman BA. Comparison of susceptibility to beta-lactam antimicrobial agents among bacteria isolated from intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15(suppl):19S–30S
- 68 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:608–613
- 69 Kollef MH. Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia [editorial]. *Chest* 1999; 115:8–11
- 70 Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration. *Chest* 1999; 115:178–183
- 71 Doré P, Robert R, Grollier GJ, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1292–1298
- 72 Brewer CS, Wunderink RG, Jones CB, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1995; 108:1655–1662
- 73 Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:239–244
- 74 Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, et al. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33:151–157
- 75 Niederman MS. Is “crop rotation” of antibiotics the solution to a “resistant” problem in the ICU [editorial]? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1029–1031
- 76 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:585–590
- 77 Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999; 115:24S–27S
- 78 Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1040–1048
- 79 Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234–240
- 80 LaForce FM. Systemic antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: monotherapy vs combination therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:61–68
- 81 Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540–546
- 82 Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin: the Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:547–557
- 83 Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309–1313
- 84 Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, et al. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Crit Care Med* 1997; 25:1663–1670
- 85 Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78:1123–1141
- 86 Dominguez EA, Smith TL, Reed E, et al. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:S4–S8
- 87 Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837–84343