



## studi clinici in critical care

# Variabilità dei protocolli di somministrazione antibiotica e variabilità degli outcome nei pazienti con sospetto clinico di polmonite associata a ventilazione meccanica\*

Robert A. Fowler, MD, MS; Kara E. Flavin, BA; Juliana Barr, MD;  
Ann B. Weinacker, MD, FCCP; Julie Parsonnet, MD;  
Michael K. Gould, MD, MS, FCCP

**Obiettivi dello studio:** Descrivere le diverse strategie terapeutiche adottate nella pratica clinica per il trattamento delle polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP = ventilation-associated pneumonia) in una popolazione di pazienti critici; identificare un'eventuale associazione tra la terapia empirica iniziale con certi antibiotici, la monoterapia vs la terapia combinata o la terapia appropriata vs la terapia inappropriata, e la sopravvivenza, la durata della degenza ospedaliera, o i giorni liberi da antibiotico-terapia.

**Disegno dello studio:** Studio di coorte osservazionale prospettico.

**Sedi dello studio:** Due Terapie Intensive (TI) medico-chirurgiche di Centri ospedalieri universitari affiliati di tipo terziario.

**Pazienti:** Tra il 1° maggio 1998 e il 1° agosto 2000, abbiamo analizzato 7030 pazienti consecutivi di TI, identificandone 156 con sospetto clinico di VAP. I pazienti sono stati seguiti fino al decesso o alla dimissione dall'ospedale.

**Risultati:** L'età media è stata di 62 anni, la media dell'APACHE II score è stata di 14 e la mortalità del 34%. La terapia combinata è stata somministrata nel 53% dei pazienti. La piperacillina-tazobactam, i fluorochinoloni, la vancomicina, le cefalosporine e gli aminoglicosidi sono stati gli antibiotici più largamente usati. La terapia antibiotica empirica iniziale si è dimostrata appropriata nel 92% dei pazienti. I microrganismi più frequentemente isolati dalle secrezioni bronchiali sono stati: lo *Pseudomonas aeruginosa* e lo *Staphylococcus aureus*. I pazienti presentavano un tasso di mortalità intra-ospedaliera più basso qualora il regime terapeutico iniziale prevedesse l'uso di penicilline anti-pseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi (il tasso di rischio [HR], 0,41; 95% intervallo di confidenza [CI], da 0,21 a 0,80;  $p = 0,009$ ). Si è visto anche un forte trend in riduzione del tasso di mortalità nei pazienti trattati con aminoglicosidi (HR, 0,43; 95% CI, da 0,16 a 1,11;  $p = 0,08$ ). La terapia antibiotica mirata non si è associata alla durata della degenza ospedaliera e ai giorni liberi da antibiotici. Gli outcome erano simili sia per i pazienti in monoterapia vs quelli in terapia combinata che per i pazienti con terapia iniziale appropriata vs terapia inappropriata.

**Conclusioni:** I pazienti con sospetto clinico di VAP, in trattamento con penicilline anti-pseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi e possibilmente aminoglicosidi, quale terapia antibiotica empirica iniziale, hanno avuto un tasso di mortalità intraospedaliera inferiore rispetto ai pazienti senza tale terapia. Tali agenti antibiotici dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento empirico iniziale delle VAP. (CHEST Edizione Italiana 2003; 2:58-67)

**Parole chiave:** aminoglicosidi; antibiotici,  $\beta$ -lattamasi; Terapia Intensiva; valutazione degli outcome; farmaci contenenti piperacillina-tazobactam; polmoniti; trattamenti terapeutici; ventilazione meccanica

**Abbreviazioni:** APACHE=acute physiology and chronic health evaluation; CI=intervallo di confidenza; HR=rapporto di rischio; IQR=range interquartile; SUMC=Stanford University Medical Center; VAP=polmoniti associate a ventilazione meccanica; VAPAHCS=Veterans Affairs Palo Alto Health Care System

La polmonite, fra tutte le infezioni contratte in ospedale, è quella a più alto tasso di mortalità.<sup>1-2</sup> La polmonite rappresenta la seconda causa più co-

mune di infezione nosocomiale identificata nelle TI statunitensi ed è responsabile di circa la metà di tutte le infezioni acquisite nelle TI europee. Le pol-

moniti nosocomiali nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica (VAM), definite comunemente polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP), si associano ad una ventilazione meccanica prolungata, ad un'augmentata degenza in TI ed ad un sostanziale incremento della mortalità.<sup>5-9</sup> Nonostante i fattori di rischio per lo sviluppo di VAP siano stati ben definiti, rimane a tutt'oggi difficile diagnosticare la VAP. Di conseguenza i pazienti sono spesso trattati empiricamente con regimi antibiotici basati su patogeni sospetti. Il trattamento empirico delle VAP dipende dalle caratteristiche individuali di ciascun paziente, dall'ecologia batterica e dagli antibiogrammi delle singole TI. Una terapia mirata verso i più comuni microrganismi attuata con certi regimi antibiotici può migliorare la cura e la sopravvivenza e può inoltre ridurre l'insorgenza di microrganismi resistenti.<sup>16-18</sup> La selezione della terapia iniziale più appropriata sembra essere un'importante determinante degli outcome clinici.<sup>19-24</sup> La maggior parte dei clinici indirizzano la terapia empirica verso i più comuni microrganismi isolati: batteri Gram negativi aerobi e stafilococchi.<sup>3,25</sup> Nonostante tutto, non vi è unanimità di veduta sul tipo di strategia antibiotica adottata. Attualmente, pochi sono gli studi clinici che possono orientare la scelta verso l'antibiotico-terapia più appropriata; le più recenti raccomandazioni per un'adeguata terapia derivano generalmente dall'opinione di esperti e da linee guida di consensus conference.<sup>24,26</sup>

Il nostro obiettivo è stato quello di determinare se gli antibiotici comunemente prescritti nella pratica clinica per il trattamento delle VAP fossero associati ad un migliore o peggiore outcome clinico dei pazienti con sospetto clinico di VAP. In particolare, abbiamo esaminato l'uso empirico iniziale di alcuni

regimi terapeutici a base di antibiotici, l'uso iniziale di una monoterapia vs una terapia combinata e l'uso di una terapia appropriata vs una inappropriata. In modo prospettico abbiamo disegnato uno studio di coorte al fine di dare una risposta a questi problemi.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto allo Stanford University Medical Center (SUMC) e al Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (VAPAHCS) hospital tra il 1° maggio 1998 e il 1° agosto 2000. Nei due centri ci sono stati circa, ogni anno, 4.200 ricoveri in TI. Questi pazienti sono stati arruolati per circa 9.200 giorni di ventilazione meccanica per anno.

Dopo avere ottenuto l'approvazione di revisione istituzionale, i pazienti sono stati valutati giornalmente per l'arruolamento nello studio prospettico. I pazienti eleggibili erano quelli sottoposti a ventilazione meccanica per un periodo > 48 ore e che hanno incontrato i criteri modificati del National Nosocomial Infections Surveillance System, Center of Disease Control and Prevention delle VAP.<sup>10,12</sup> I criteri modificati comprendono un nuovo infiltrato alla radiografia del torace che persiste per tempo  $\geq 48$  ore, una temperatura corporea  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  o  $< 35,0^{\circ}\text{C}$ , una conta leucocitaria  $> 10 \times 10^9/\text{L}$ , un espettorato purulento o cambiamenti dell'espettorato stesso, oppure isolamento di batteri patogeni dal broncoaspirato.<sup>10,12</sup> Tra tutti i pazienti valutati, 156 hanno incontrato i criteri d'inclusione e sono stati arruolati nella coorte di studio.

### Raccolta dati

I due investigatori dello studio (K.E.F., R.A.F.) hanno eseguito tutte le osservazioni e hanno registrato i dati rilevanti delle cartelle cliniche, dei diagrammi di flusso computerizzati al letto del paziente e dei reports computerizzati degli studi microbiologici (emocolture, colorazione di Gram e colture per broncoaspirato). Le radiografie del torace sono state riviste e interpretate giornalmente da radiologi diversi. I broncoaspirati sono stati definiti adeguati quando contenenti  $< 10$  cellule squamose per campo a bassa potenza e quando i risultati della colorazione di Gram e delle colture erano concordanti con l'organismo predominante in base ai risultati culturali semi-quantitativi.

### Misurazione delle variabili e definizioni

Le variabili correlate al paziente comprendevano: codice numerico identificante, l'età, il sesso, diagnosi iniziale d'ammissione ospedaliera, eventuali interventi chirurgici precedenti al ricovero in TI, tipologia dell'intervento, date d'ammissione in ospedale e in TI. Per ciascun paziente all'ingresso in TI, sono state identificate le variabili necessarie al calcolo dell'APACHE II score.<sup>27</sup> Sono stati inoltre registrati le diagnosi preesistenti e i fattori di rischio per sviluppo di VAP quali le patologie respiratorie croniche, precedenti tracheostomie, ab ingestis documentati, ARDS, patologie cardiache ischemiche gravi, insufficienza cardiaca congestizia, patologie renali croniche, deficit del sistema immunitario, malnutrizione, patologie epatiche, trauma, ustioni, neoplasie maligne, shock entro le 24 ore dall'ammissione in TI, disordini del SNC o bassi livelli di coscienza, precedente uso di blocchi neuromuscolari nella settimana precedente la diagnosi di VAP e profilassi dell'ulcera da stress con farmaci anti-acidi.

Le variabili relative al trattamento comprendevano: la data del primo sospetto clinico di VAP, eventuale terapia antibiotica al momento del sospetto clinico o nei 10 giorni precedenti, inizio o

\*Dal Department of Medicine (Drs. Fowler, Weinacker, and Parsonnet, and Ms. Flavin), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University School of Medicine; and Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (Drs. Barr and Gould), Stanford, CA.

Un supporto finanziario è stato fornito dalla Stanford University, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine. Dr. Gould è un destinatario del Research Career Development Award from the Department of Veterans Affairs Health Services Research and Development Service.

Manoscritto ricevuto il 29 ottobre 2001; revisione accettata l'11 giugno 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Robert A. Fowler, MD, MS, Assistant Professor, Department of Medicine, Division of General Internal Medicine and Critical Care, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, University of Toronto, 2075 Bayview Ave, Room D478, Toronto, ON, Canada M4N 3M5; e-mail: robertdot-fowler@hotmail.com

(CHEST 2003; 123:835-844)

modifica di un'eventuale terapia antibiotica e tipo di antibiotici utilizzati in sequenza. Le variabili di trattamento nel follow-up comprendevano: durata del trattamento antibiotico, eventuale modifica del regime terapeutico in base ai risultati delle procedure colturali di campionamento, data di dimissione dalla TI e dall'ospedale, data del decesso, data e successo di svezzamento dalla ventilazione meccanica a 2 settimane. La monoterapia o la terapia combinata si riferiscono ad uno o a più di un antibiotico usato di routine durante il trattamento delle VAP. Una terapia antibiotica veniva definita inadeguata quando, il microrganismo patogeno isolato più frequentemente dalle vie respiratorie, qualora identificato, non fosse sensibile alla terapia stessa. Non abbiamo cercato di influenzare la scelta dell'antibiotico che veniva prescritto dal medico esperto in base all'ecologia batterica dell'ospedale, all'antibiogramma e alle linee guida pubblicate.<sup>26</sup> L'iniziale terapia antibiotica empirica poteva essere comunque modificata in base ai risultati dei test diagnostici e tali modifiche venivano poi incorporate nelle analisi multivariate di outcome.

Le misure di outcome primario comprendevano la mortalità intra-ospedaliera. Le misure di outcome secondario comprendevano: durata della degenza in ospedale e numero di giorni liberi (giorni senza antibiotico-terapia). Il numero di giorni liberi da antibiotico-terapia nei 28 giorni successivi all'arruolamento nello studio è stato calcolato con il metodo di Falgon et al.<sup>14</sup> Per esempio: un paziente sopravvissuto per 28 giorni senza antibiotici otteneva un punteggio di 28, mentre un paziente trattato con antibiotici per 14 giorni e poi morto in 16<sup>a</sup> giornata otteneva un punteggio di 2.

#### Analisi statistiche

I dati descrittivi sono stati espressi in percentuale, come media  $\pm$  DS o come mediana (range interquartile [IQR]). Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test t di Student o il test U di Mann-Whitney. Le variabili categoriali e il modello proporzionale dei rischi di Cox sono stati confrontati utilizzando il test  $\chi^2$  o il test esatto di Fisher.

Le analisi multivariate sono state attuate utilizzando il modello proporzionale dei rischi di Cox per identificare i fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza e di durata della degenza.<sup>28</sup> Le curve di sopravvivenza sono state basate sul proporzionale dei rischi di Cox. Il modello di Cox ha valutato l'effetto di ciascun fattore di rischio sul tasso di rischio di outcome nel tempo, aggiustando per gli altri fattori e permettendo l'identificazione delle cause di dimissione. La funzione di rischio nel modello di Cox può essere usato per stimare la frequenza di un evento per giorno rispetto alla durata della degenza in TI.<sup>10</sup> È stato scelto un campione target di 160 pazienti affinché otto o un numero inferiore di variabili principali fossero considerate nell'eventuale modello multivariato, assumendo che meno della metà della popolazione aveva un outcome primario di morte.<sup>29</sup> Per ciascuna misura di outcome, abbiamo esaminato l'effetto di sei variabili principali di predittività nel modello multivariato, comprendendo la terapia antibiotica con penicilline antipseudomonas, aminoglicosidi, fluorochinoloni, cefalosporine, il trattamento con monoterapia (vs terapia combinata) e il trattamento con terapia inappropriata (vs appropriata). Le potenziali variabili confondenti erano determinate in modo prospettico mediante giudizio clinico e accettabilità biologica.

Gli elementi predittivi candidati e gli outcome clinici sono stati inseriti nel modello multivariato al fine di identificare le variabili con effetti sia statisticamente significativi che di grande ampiezza. Al fine di testare la solidità del nostro modello abbiamo quindi elaborato una procedura a ritroso di selezione a tappe eliminando quelle variabili non associate con gli outcome ad un livello di significatività  $\leq 0,1$ . I modelli ottenuti usando una procedura di selezione erano confrontati con quelli ottenuti con-

siderando tutte le variabili insieme. Ci si dovrebbero attendere modelli affidabili per ottenere simili risultati.

Tutti i test statistici erano two-tailed test. Non abbiamo corretto per il test d'inferenza multiplo. I fattori erano considerati statisticamente significativi con un livello di significatività  $< 0,05$ . Abbiamo calcolato il rapporto di rischio (HRs) e il 95% di intervallo di confidenza (CI) per tutti i fattori predittivi relativi agli outcome di significato statistico. Abbiamo esaminato le variabili predittive e i fattori confondenti potenziali per la multicollinearità usando una matrice di correlazione e per assicurare che niente fosse correlato a  $> 0,80$ . Per i modelli proporzionali di rischio, l'assunzione di proporzionalità è stata esaminata graficamente confrontando le curve di sopravvivenza e le curve di sopravvivenza logaritmiche ( $\ln [-\ln]$ ). I dati identificati graficamente senza allineamento per i confronti della durata di degenza sono stati riconfermati e quindi rianalizzati come fuori media, senza evidente differenza tra le analisi. Tutti i dati, compresi gli outliers, sono stati presentati. Sono state utilizzate per tutte le analisi le versioni dello Statview 0.5.0.1 e del software statistico SAS 8.0 (SAS Institute; Cary, NC).

**Tabella 1—Caratteristiche basali della popolazione di studio\***

Caratteristiche basali della popolazione di studio	Dati
Totale pazienti arruolati, No.	156
SUMC	130 (83)
VAPAHCS	26 (17)
Età, anni	62 $\pm$ 15
Maschi/femmine	116 (74)/40 (26)
Razza	
Bianca	107 (69)
Altra	49 (31)
APACHE II score	14 $\pm$ 6
Insorgenza dopo ventilazione meccanica, giorni	11.6 $\pm$ 49
Tipologia medica vs chirurgica	
Medico	22 (14)
Chirurgico	134 (86)
Origine principale d'ammissione in TI	
Insufficienza respiratoria acuta	29 (19)
Cardiopatologia	22 (14)
Trauma	17 (11)
Patologie gastroenteriche†	16 (10)
Neoplasie	14 (9)
Patologie vascolari	14 (9)
Patologie neurologiche‡	8 (5)
Sepsi	5 (3)
Trapianti	4 (3)
Insufficienza renale acuta	3 (2)
Altro	24 (15)
Totale	156 (100)
Rischi comuni di VAP	
Trattamento con istamina anti-H2	112 (72)
Età $\geq 60$ anni	90 (58)
Intervento addominale/toracico	87 (56)
Trattamento con curari	59 (38)
ARDS	45 (29)
Ab ingestis documentato	26 (17)
Tracheostomia	23 (15)

\*I dati sono presentati come No. (%) o media  $\pm$  DS se non altrimenti indicato.

†Emorragie gastrointestinali (5 pazienti), occlusioni intestinali (5 pazienti) e altre diagnosi (6 pazienti).

‡Emorragia intracranica (4 pazienti) e altre diagnosi (4 pazienti).

**Tabella 2—Antibioticoterapia empirica iniziale**

Antibiotici	Pazienti in trattamento antibiotico, No. (%)*	Rapporto dell'uso totale di antibiotici, %	Rapporto di monoterapia, %†	Rapporto di terapia combinata, %‡
Piperacillina- Tazobactam	96 (63,2)	20,7	23,7	18,7
Fluorochinolonici	87 (57,4)	19,0	19,5	18,7
Ciprofloxacina	60 (40,0)	13,1	13,2	13,1
Levofloxacina	16 (10,3)	3,5	4,2	3,0
Trovafloracina	11 (7,1)	2,4	2,1	2,6
Vancomicina	72 (46,8)	15,7	18,4	13,8
Cefalosporine	43 (27,8)	9,4	8,4	10,1
Ceftazidime	21 (13,6)	4,6	3,7	5,2
Cefazolime	17 (11,0)	3,7	4,2	3,4
Ceftriaxone	4 (2,6)	0,9	0,5	1,1
Cefotaxime	1 (0,6)	0,2	0,0	0,4
Aminoglicosidi	39 (25,3)	8,5	6,9	9,7
Gentamicina	24 (15,6)	5,2	5,3	5,2
Tobramicina	15 (9,7)	3,3	1,6	4,5
Fluconazolo	35 (22,7)	7,6	6,3	8,6
Imipenem	18 (11,7)	3,9	4,7	3,4
Altri	69 (44,8)	15,2	12,1	17,2
Totale		100	100	100,2§

\*154 pazienti hanno ricevuto o la monoterapia o la terapia combinata; molti pazienti hanno ricevuto più di un antibiotico. Le classi di antibiotici somministrati a più del 10% dei pazienti sono mostrate nella tabella. Altri antibiotici comprendevano: eritromicina, azitromicina, aztreonam, piperacillina, ampicillina, penicillina, nafcillina, dicloxacillina, clindamicina, metronidazolo, anfotericina B, acyclovir e ganciclovir.

†Rapporto di monoterapia determinata dal No. di pazienti in trattamento con un singolo antibiotico e relativa a 72 pazienti in trattamento con monoterapia.

‡Rapporto di terapia combinata determinata dal No. di pazienti ricevuti il singolo antibiotico quale componente della terapia combinata, e relativa a 82 pazienti in trattamento con terapia combinata.

§La percentuale non corrisponde al 100% a causa di arrotondamento.

## RISULTATI

### Dati demografici dei pazienti

In questo studio di coorte, sono stati analizzati 7030 pazienti consecutivi ricoverati nelle TI partecipanti tra il 1° maggio 1998 e il 1° agosto 2000. L'incidenza di VAP è stata di 2,2 casi per 100 pazienti ammessi in TI o 7,96 casi per 1000 giorni di ventilazione. Tra tutti i pazienti osservati, 156 hanno soddisfatto i criteri di inclusione per sospetto clinico di VAP, di cui la maggior parte era ad insorgenza tardiva ( $\geq 5$  giorni dall'inizio della ventilazione meccanica) con una media d'insorgenza di 11,6 giorni (Tabella 1).

Dei 156 pazienti, solo 154 sono stati presi in considerazione per le analisi statistiche di outcome (due pazienti sono stati esclusi dallo studio per registrazione incompleta del trattamento). L'insufficienza respiratoria acuta è stata la principale causa di ricovero in TI, seguita dalla cardiopatia ischemica e congestizia, dal trauma e dalle patologie acute gastroenteriche. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di VAP erano rappresentati dal trattamento con farmaci alteranti il pH gastrico, dall'età avanzata e dagli interventi addominali o toracici.

### Test diagnostici adottati

In caso di sospetto clinico di VAP, i pazienti venivano sottoposti a radiografia del torace e a broncoaspirato per le colture microbiologiche e per la sensibilità. I broncoaspirati sono stati considerati adeguati in 124 pazienti (79%) e inadeguati in 32 pazienti (21%). La broncoscopia e un BAL sono stati effettuati in soli 5 pazienti (3%). I campioni di sangue e di urine per le colture e la sensibilità sono stati ottenuti in 103 pazienti (66%) e in 94 pazienti (60%) rispettivamente.

### Terapia antibiotica

In 72 pazienti (47%) la monoterapia è stata la terapia iniziale di scelta per il trattamento delle VAP mentre la terapia antibiotica combinata è stata utilizzata in 82 pazienti (53%). In 47 pazienti la terapia combinata ha previsto l'uso di due antibiotici mentre in 35 pazienti sono stati somministrati tre o più antibiotici. La piperacillina-tazobactam è stata utilizzata nella terapia iniziale di 96 pazienti (63,2%) rappresentando il 23,7% di tutte le monoterapie e il 18,7% di tutte le terapie antibiotiche combinate (Tabella 2). I fluorochinolonici (principalmente la ciprofloxacina), la vancomicina, le cefalosporine e gli

**Tabella 3—Microrganismi associati a sospetto clinico di VAP**

Variabili	Pazienti No (%)
Risultati delle colture delle vie respiratorie	
Negative	5 (3)
Monomicrobiche	104 (67)
Polimicrobiche	47 (30)
Totali	156 (100)*
Associate a batteriemia	30/103 (29)†
Microrganismi prevalenti delle vie respiratorie prelevati da campioni adeguati‡	
Bacilli gram-negativi	83 (70)
<i>P. aeruginosa</i>	28 (24)
Enterobatteri spp	14 (12)
Klebsiella spp	10 (8)
<i>Serratia Marcescens</i>	9 (8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7 (6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (5)
<i>Escherichia coli</i>	5 (4)
<i>Acinobacter baumannii</i>	3 (3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (1)
Gram-positivi	34 (29)
MSSA	22 (18)
MRSA	8 (7)
Streptococcus sp	3 (2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1)
Funghi/lieviti	2 (2)
Totali con colture positive adeguate	119 (101)§

\*Dati disponibili per tutti i pazienti. MSSA = *S. aureus* meticillino-sensibile; MRSA = *S. aureus* meticillino-resistente.

†Su 103 pazienti sono state eseguite emocolture nel sospetto clinico di VAP.

‡I microrganismi identificati da 119 colture positive adeguate ottenute da broncoaspirati o da procedure a campionamento diretto.

§La percentuale non è uguale a 100% per arrotondamento; in 16 pazienti (13%) sono stati isolati sia Gram-negativi che Gram-positivi.

aminoglicosidi sono stati gli antibiotici maggiormente utilizzati sia per la monoterapia che per la terapia combinata (Tabella 2).

Le principali terapie combinate sono state la piperacillina-tazobactam con la vancomicina (24 pazienti, 32%), con regimi terapeutici contenenti aminoglicosidi (18 pazienti, 24%) e la piperacillina con la ciprofloxacina (10 pazienti, 13,3%). Gli aminoglicosidi sono stati combinati principalmente con la vancomicina (6 pazienti), con la piperacillina-tazobactam (5 pazienti) e con la ciprofloxacina (5 pazienti).

In novantadue pazienti (59%) sono stati somministrati antibiotici per altre patologie infettive nei 10 giorni precedenti. In 142 pazienti (92,2%), al sospetto clinico di VAP, è stata iniziata una terapia antibiotica empirica. I rimanenti 12 pazienti (7,8%) sono stati classificati come trattati inadeguatamente a causa di colture positive di broncoaspirati ottenute quando non era stata somministrata una terapia antibiotica empirica (4 pazienti) o a causa di microrganismi resistenti alla terapia antibiotica prescelta (8 pazienti). La durata media complessiva della terapia è stata di 12 giorni (IQR, 10).

## Microrganismi patogeni

Una broncoaspirazione alla cieca è stata eseguita in tutti i pazienti (Tabella 3). I broncoaspirati sono stati considerati campioni adeguati nel 79% dei pazienti. Le colture dell'albero respiratorio hanno evidenziato la prevalenza di un microrganismo nel 67% dei pazienti e più di un microrganismo prevalente nel 30%. I microrganismi isolati più frequentemente sono stati i bacilli Gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, Enterobatteri spp e Klebsiella spp) e lo *Stafilococco aureo* meticillino-sensibile e meticillino-resistente.

## Outcomes

La mortalità osservata è stata del 34% (53 pazienti). La mediana della durata di degenza in TI è stata di 15 giorni (IQR, 20,5), mentre quella ospedaliera è stata di 22 giorni (IQR, 28,5). La mediana della durata di ventilazione meccanica è stata di 18 giorni (IQR, 17). La mediana del numero di giorni liberi da antibiotico-terapia è stata di 11 giorni (IQR, 17).

Dopo aggiustamento delle variabili cliniche definite prospetticamente mediante analisi multivariate proporzionali del rischio, i pazienti, con sospetto clinico di VAP, trattati inizialmente con una penicillina anti-pseudomonas più un inibitore delle  $\beta$ -lattamasi, hanno presentato una mortalità intraospedaliera più bassa rispetto ai pazienti diversamente trattati (HR, 0,41; 95% CI, 0,21-0,81;  $p = 0,009$ ; Tabella 4, Figura 1). I pazienti inizialmente trattati con regimi terapeutici contenenti aminoglicosidi hanno presentato una riduzione del rischio relativo di morte di magnitudo simile (HR, 0,43; 95% CI, 0,16-1,11;  $p = 0,08$ ), dato peraltro, non statisticamente significativo. I pazienti inizialmente trattati con fluorochinoloni o con cefalosporine non hanno presentato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di morte, risultato che è stato ulteriormente confermato da analisi separate di antibiotici appartenenti a queste due classi con specifica attività anti-pseudomonas. Non ci sono state differenze nel tasso di mortalità nei pazienti trattati con monoterapia rispetto a quelli trattati con terapia combinata o in quei pazienti trattati con iniziale terapia appropriata rispetto a quelli con terapia iniziale inappropriata. Le caratteristiche del paziente, associate ad un aumentato rischio di mortalità intra-ospedaliera comprendevano: un più alto APACHE II score all'ammissione in TI, uno stato di immunocompromissione e l'insufficienza epatica. Nessuna delle rimanenti variabili cliniche sono risultate associate ad un aumentato tasso di mortalità nel modello multivariabile. Una procedura a ritroso di selezione a tappe, con un  $p \leq 0,1$  come cut-off per l'inclusione nel modello, ha portato a risultati simili. Il tratta-

**Tabella 4—Analisi di regressione Cox per la sopravvivenza intra-ospedaliera**

Fattori predittivi clinici	No. (%)	HR di morte (95% CI)	Valore di p
Terapia antibiotica specifica			
Penicilline anti-pseudomonas più gli inibitori delle $\beta$ -lattamici	96 (62,2)	0,41 (0,21-0,80)	0,009
Aminoglicosidi	35 (22,7)	0,43 (0,16-1,1)	0,08
Fluorochinoloni	77 (50)	0,72 (0,34-1,54)	> 0,2
Cefalosporine	36 (23,4)	0,78 (0,35-1,76)	> 0,2
Monoterapia vs terapia combinata	72 (46,8)	1,19 (0,58-2,42)	> 0,2
Terapia antibiotica inappropriata	22 (14,3)	0,98 (0,45-2,15)	> 0,2
Altri fattori predittivi*			
Insufficienza epatica	36 (23,4)	4,06 (1,82-9,07)	< 0,001
Immunocompromissione	61 (39,6)	2,68 (1,21-5,95)	0,02
APACHE II score	154 (100)	1,12 (1,04-1,20)	0,002

\*Le variabili cliniche incluse nel modello multivariato ma non associate alla sopravvivenza comprendevano: età, sesso, diagnosi medica vs chirurgica, durata della degenza in TI e ospedaliera precedente alla VAP, trauma, ab ingestis documentato, patologie croniche respiratorie, ARDS, tracheostomia, patologie cardiache, shock, patologie neurologiche, neoplasie maligne, malnutrizione, insufficienza renale, batteriemia colonizzazione tracheale con batteri multi-resistenti, antibiotico-terapia nei 10 giorni precedenti alla VAP, trattamento con gli anti-H2 e trattamento con curari.

mento con penicillina anti-pseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi (HR, 0,52; 95% CI, 0,29-0,93;  $p = 0,03$ ), l'insufficienza epatica (HR, 3,41; 95% CI, 1,90-6,12;  $p \leq 0,001$ ), l'immunocompromissione (HR, 1,88; 95% CI, 1,08-3,26;  $p = 0,03$ ) e l'APACHE II score (HR, 1,12; 95% CI, 1,06-1,17;  $p < 0,001$ ) erano gli unici fattori predittivi indipendenti nel modello di selezione a tappe.

Non ci sono state differenze nella durata di degenza in base al tipo di terapia antibiotica, monoterapia vs quella combinata oppure terapia appropriata vs quella inappropriata, come dimostrato dalle analisi multivariate proporzionali del rischio. Le caratteristiche del paziente associate ad una più lunga de-

genza ospedaliera comprendevano: un più alto APACHE II score all'ammissione in TI (HR per dimissione, 0,94; 95% CI, 0,88-0,99;  $p = 0,04$ ), l'insorgenza di ARDS (HR per dimissione, 0,34; 95% CI, 0,14-0,81;  $p = 0,02$ ) e l'insufficienza renale (HR, 0,34; 95% CI, 0,14-0,83;  $p = 0,02$ ). Una procedura a ritroso di selezione a tappe ha portato a risultati simili.

L'analisi multivariata non ha rivelato nessuna differenza statisticamente significativa nei giorni liberi da antibiotico-terapia in base a terapie antibiotiche specifiche, monoterapia vs terapia combinata oppure terapia appropriata vs quella non appropriata. Il ricovero in TI per trauma è risultato associato ad un

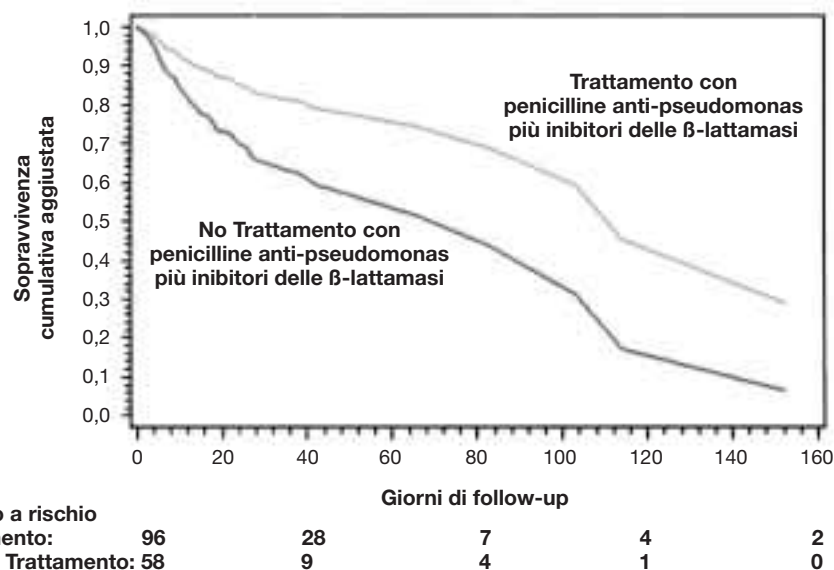


FIGURE 1. Sopravvivenza intra-ospedaliera dei pazienti trattati con penicilline anti-pseudomonas più inibitori delle  $\beta$ -lattamasi (*curva in alto*) confrontata con quella dei pazienti non trattati con tali antibiotici (*curva in basso*).

numero maggiore di giorni liberi da antibiotico-terapia (6 giorni; 95% CI 0,7-12,1 giorni;  $p = 0,03$ ). Un più alto APACHE II score all'ammissione (0,3 giorni; 95% CI 0,7-0,03 giorni;  $p = 0,03$ ), l'insufficienza renale (3,9 giorni; 95% CI 7,6-0,2 giorni;  $p = 0,04$ ) e una storia di somministrazione di antibiotici nei 10 giorni precedenti (5,9 giorni; 95% CI 11,4-0,4 giorni;  $p = 0,04$ ) sono risultati associati ad un minor numero di giorni liberi. Una procedura a ritroso di selezione a tappe ha portato a risultati simili.

## DISCUSSIONE

La selezione degli agenti antimicrobici per il trattamento empirico delle VAP si è dimostrato essere un determinante importante degli outcome clinici.<sup>19,30</sup> Nonostante tutto, la terapia antibiotica ideale non è stata ancora identificata. La scelta dipende da fattori relativi al paziente stesso, dalle comorbidità, dai microrganismi patogeni più comuni e dall'antibiogramma di una determinata TI. L'obiettivo primario dello studio è stato individuare un'eventuale associazione tra il trattamento iniziale empirico delle VAP con agenti antimicrobici di certe classi di antibiotici e il miglioramento degli outcome clinici.

Sono state confrontate quattro classi di antibiotici – penicilline antipseudomonas più inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, aminoglicosidi, fluorochinoloni e cefalosporine – comunemente utilizzate nel trattamento iniziale empirico delle VAP ed è stata valutata la loro associazione con la sopravvivenza intra-ospedaliera, la durata della degenza ospedaliera e con l'uso di antimicrobici misurato come numero di giorni liberi da terapia antibiotica nei 28 giorni successivi al sospetto clinico di VAP. Il carbapenem, imipenem, non è stato incluso nelle nostre analisi, non essendo raccomandato dalle linee guida per il trattamento iniziale delle VAP e non essendo tra gli agenti più comunemente utilizzati nella terapia iniziale empirica adottata nei nostri Centri.

Dopo aggiustamento per severità di patologia e di altri importanti determinanti di sopravvivenza, è emerso che le penicilline antipseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi erano gli unici agenti antimicrobici identificabili come fattori predittivi significativi indipendenti di sopravvivenza. I pazienti inizialmente trattati con le penicilline antipseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi avevano meno della metà di probabilità di morire rispetto a quelli non trattati con questi farmaci. I pazienti trattati con aminoglicosidi avevano una potenzialità di sopravvivenza simile ma non statisticamente significativa. I fluorochinoloni e le cefalosporine non hanno portato a tale beneficio in termini di sopravvivenza anche quando abbiamo limitato le nostre analisi alle

cefalosporine di seconda e terza generazione. I fattori dipendenti dal paziente, come la presenza di patologie epatiche, di uno stato di immunocompromissione e di un più alto APACHE II score, erano associati con un più alto tasso di mortalità. Nessuno degli agenti antimicrobici era associato a variazioni della durata di degenza ospedaliera o a variazioni del numero di giorni senza antibiotico.

Studi randomizzati hanno dimostrato il miglioramento degli outcome quando le penicilline sono state utilizzate nel trattamento iniziale delle VAP.<sup>16,31-34</sup> La maggior parte dei trials, alcuni di essi non controllati e non condotti in doppio cieco, sono risultati equivalenti. Le linee guida basate sull'evidenza raccomandano la piperacillina-tazobactam come l'agente singolo più efficace nel trattamento iniziale empirico delle VAP, raccomandazione che è supportata, tra l'altro, anche dai nostri risultati.<sup>24,35</sup> Il miglioramento degli outcome clinici con le penicilline antipseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi può essere dovuto ai minori fallimenti batteriologici e ad un più ridotto sviluppo di resistenze microbiologiche rispetto ad altri agenti.<sup>16,31</sup> Dato che, nella maggior parte dei casi le VAP nella nostra coorte di studio erano ad insorgenza tardiva, le penicilline antipseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi permettono di coprire un ampio spettro d'azione verso la maggior parte dei microrganismi Gram-negativi, *P. aeruginosa* inclusa, associati alle VAP.

Gli aminoglicosidi sono spesso raccomandati nella terapia empirica iniziale delle VAP.<sup>24,26,35</sup> Mentre in alcuni studi si è dimostrata l'incapacità degli aminoglicosidi, somministrati per via sistemica, di penetrare efficacemente nelle secrezioni bronchiali, in altri studi in cui le secrezioni alveolari venivano direttamente campionate, si è dimostrata una sostanziale più alta concentrazione di aminoglicoside, eccedente la concentrazione minima inibente della maggior parte dei patogeni coinvolti nelle polmoniti nosocomiali.<sup>36</sup> Inoltre, la penetrazione degli aminoglicosidi nelle secrezioni alveolari è aumentata in modo significativo in situazioni di infiammazione alveolare.<sup>37,38</sup> Una dose d'urto precoce di aminoglicoside e alti livelli serici di picco sono stati associati con più alti livelli alveolari e con una precoce risoluzione della febbre, della leucocitosi e con un aumentato tasso di guarigione.<sup>39-41</sup> I nostri risultati, dimostrando un trend in miglioramento della sopravvivenza con l'uso di aminoglicosidi come terapia antibiotica iniziale, avvalorano le recenti linee guida che ne raccomandano l'uso nel trattamento dei pazienti critici di TI affetti da VAP.<sup>35</sup> Nonostante il trattamento con gli aminoglicosidi non abbia apportato beneficio in termini di sopravvivenza ai pazienti anziani ricoverati per polmonite, la nostra coorte di pazienti con VAP è una popolazione intrinsecamente diversa con agenti eziologici differenti.<sup>42</sup>

A causa dell'alta mortalità associata alle VAP, molti autori raccomandano l'uso combinato di due differenti agenti antimicrobici attivi contro i principali microrganismi responsabili.<sup>26,35</sup> Gli agenti più comunemente raccomandati sono le penicilline antipseudomonas più inibitori delle  $\beta$ -lattamasi combinati con un aminoglicoside o con un fluorochinonico.<sup>26,35</sup> Parecchi studi hanno dimostrato che la monoterapia delle polmoniti nosocomiali da pseudomonas può essere associata con un aumentato tasso di fallimento clinico, sviluppo di resistenze e ad un più alto tasso di mortalità.<sup>35,43-46</sup> Esistono pochi dati che dimostrano un miglioramento degli outcome clinici aggiungendo agenti specifici nel trattamento delle polmoniti da pseudomonas. In ogni caso, l'aggiunta di un aminoglicoside può migliorare la sopravvivenza dei pazienti con polmonite da pseudomonas e con batteriemia.<sup>47</sup>

Nel nostro studio, una terapia combinata ha rappresentato il 53% dei regimi terapeutici empirici iniziali. Le terapie combinate più largamente utilizzate sono state: piperacillina-tazobactam con vancomicina, con un aminoglicoside o con ciprofloxacina. Queste terapie combinate riflettono le scelte terapeutiche basate sui più frequenti microrganismi associati alle VAP isolati nelle TI partecipanti. Nella nostra popolazione di studio, non ci sono state differenze di mortalità, di durata di degenza ospedaliera o di giorni liberi da terapia antibiotica tra i pazienti trattati con monoterapia e quelli trattati con terapia combinata. Questo può riflettere un'effettiva mancanza di differenza, un'adeguata potenza statistica o forse un più alto grado di sensibilità dei patogeni più frequentemente isolati verso i più comuni antibiotici utilizzati nei pazienti studiati.

In studi precedenti, una terapia precoce, appropriata ed adatta ai pazienti con polmonite acquisita in ospedale e con le VAP si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità.<sup>20,21,23,30,41,48</sup> Il nostro studio ha esaminato gli outcome clinici degli unici 12 pazienti (7,8%) trattati con terapia antibiotica inadeguata, confrontandoli con quelli dei 142 pazienti sottoposti a terapia appropriata. Non è stato rilevato nessun aumento del tasso di mortalità, né una più lunga degenza ospedaliera e né un minor numero di giorni liberi da antibiotici nei pazienti con terapia inappropriata. La mancata dimostrazione di una differenza di outcome clinici, in base all'iniziale terapia appropriata, può indicare la mancanza di differenza o l'impossibilità a rilevare differenze a causa del piccolo numero di pazienti della nostra coorte di studio. La maggior parte dei nostri pazienti ha avuto una grave polmonite acquisita in ospedale ad insorgenza tardiva (definizione dell'American Thoracic Society).<sup>26</sup> I più comuni antibiotici prescritti erano penicilline anti-*psuedomonas* più inibitori delle

$\beta$ -lattamasi, aminoglicosidi e fluorochinolonici, tutti attivi sia contro la maggior parte dei microrganismi associati alle polmoniti ad insorgenza tardiva sia contro i patogeni associati alle VAP (nella nostra coorte).

Nel nostro studio non sono state osservate polmoniti recidivanti dopo trattamento antibiotico completo. L'assenza di differenza nei giorni senza antibiotico tra i gruppi trattati con particolari classi di antibiotici, monoterapia o terapia combinata, oppure terapia appropriata versus terapia inappropriata probabilmente riflette la tendenza dei medici a sottoporre i pazienti a terapia antibiotica di durata empirica, non appena che la diagnosi di infezione nosocomiale grave come la VAP sia stata stabilita clinicamente. Recentemente è stato dimostrato che la durata complessiva di un trattamento antibiotico per VAP può essere ridotto notevolmente seguendo strettamente le linee guida. Comunque, questa ridotta durata di trattamento non era associata ad un miglioramento della sopravvivenza.<sup>49</sup>

Una delle più difficili tematiche riguardanti la valutazione delle VAP è il modo ottimale per confermare la diagnosi. Nonostante le procedure di campionamento diretto possano migliorare gli outcome clinici, le linee guida attuali non ne impongono l'uso, tant'è che le VAP vengono ancora diagnosticate, nella maggior parte dei centri del Nord America, soprattutto con criteri clinici.<sup>15,50,51</sup> Il nostro obiettivo è stato valutare gli effetti di alcuni regimi antibiotici usati nella pratica clinica nel sospetto clinico di VAP, per riprodurre le più frequenti situazioni cliniche relative a questo problema comune agli intensivisti. A causa delle limitazioni relative alle caratteristiche operative della broncoaspirazione alla cieca, alcuni dei casi di VAP del nostro studio non andrebbero inclusi dal momento che tutte le procedure devono essere a campionamento diretto e protetto. Quindi i pazienti in questo gruppo di studio potrebbero avere una minore probabilità di presentare differenze negli outcome relativi al trattamento delle VAP. La mortalità grezza osservata del 34%, con una media dell'APACHE II score all'ammissione in TI di  $14 \pm 6$ , comunque, orienterebbe verso una coorte meno grave di quanto ci si aspetti.

L'alta percentuale di pazienti maschi e di pazienti con ammissione di tipo chirurgico, evidenziabile nella nostra coorte di studio, riflette le caratteristiche della popolazione delle TI partecipanti allo studio. Quanto da noi osservato, può anche essere caratteristico di altre grandi coorti di pazienti con VAP, con una prevalenza di pazienti maschi e di pazienti a tipologia chirurgica.<sup>10,52</sup> Nessuna di queste singole variabili, prese singolarmente, è risultata associata con migliori o peggiori outcome clinici.

La principale limitazione di questo studio è il suo

disegno osservazionale. Questo tipo di disegno di studio permette di valutare le associazioni tra i fattori relativi al trattamento e gli outcome di pazienti con sospetto clinico di VAP. I nostri risultati dimostrano tali associazioni senza però stabilirne la causa. Comunque, effettuando le analisi con una varietà di modelli e con procedure di selezione a tappe, abbiamo evidenziato la possibile riproducibilità dei nostri risultati. I microrganismi identificati in questa coorte sono simili nella composizione rispetto a quelli identificati in altre ampie coorti di pazienti con VAP.<sup>10,50,51</sup> Le caratteristiche dei pazienti (score di severità della patologia) e le comorbidità (uno stato di immunocompromissione, l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale e l'ARDS) sono stati associati in precedenza a VAP e ad outcome clinici peggiori e sono uniformi ai risultati di questa coorte di pazienti.<sup>8,10,11,52</sup> Questi fatti ci permettono di considerare fortemente i nostri risultati come validi ed applicabili universalmente.

#### CONCLUSIONI

In questa coorte prospettica di pazienti con sospetto clinico di VAP, abbiamo trovato un beneficio in termini di sopravvivenza quando il regime terapeutico empirico iniziale includeva penicilline antipseudomonas più inibitori delle  $\beta$ -lattamasi. Inoltre, si è evidenziato un trend in miglioramento della sopravvivenza nei pazienti inizialmente trattati con aminoglicosidi. I nostri risultati indicano che penicilline antipseudomonas più gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi e possibilmente gli aminoglicosidi dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento empirico iniziale delle VAP. Per quanto, questi risultati possano guidare i medici nella scelta della terapia antibiotica empirica iniziale in pazienti e situazioni simili a quelli del nostro studio, essi non costituiscono una ricetta universale nel trattamento delle VAP. Molti sono i fattori che portano il medico ad optare per una terapia antibiotica piuttosto che per un'altra, quali: il timing di insorgenza della polmonite, le precedenti colonizzazioni e l'antibiotico-terapia del paziente, l'ecologia microbiologica dell'ospedale e della TI, risultati di test diagnostici appropriati e la risposta del paziente alla terapia. I nostri risultati avvalorano le recenti linee guida ed evidenziano inoltre la necessità di ulteriori studi.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Mayhall CG. Nosocomial pneumonia: diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:427-457
- 2 Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258-1267

- 3 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892
- 4 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
- 5 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
- 6 Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866-869
- 7 Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439-444
- 8 Craven DE, Kunches LM, Lichtenburg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1161-1168
- 9 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-1256
- 10 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440
- 11 Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA* 1998; 279:1605-1606
- 12 CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1058-1059
- 13 Heyland DK, Cook D, Marshall J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 115:1076-1084
- 14 Fagon JY, 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
- 15 Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: executive summary. *Chest* 2000; 117:177S-181S
- 16 Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin vs ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial; VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26:346-354
- 17 Kollef MH. Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia: how to select an appropriate drug regimen. *Chest* 1999; 115:8-11
- 18 Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU: year 2000 and beyond. *Chest* 1999; 115:28S-33S
- 19 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:373-385
- 20 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
- 21 Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigations in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
- 22 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
- 23 Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1998; 93:318-324

- 24 Fiel S. Guidelines and critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 119:412S–418S
- 25 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
- 26 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153:1711–1725
- 27 Knaus W, Draper E, Wagner D, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829
- 28 Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187–220
- 29 Katz MH. *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians*. New York, NY: Cambridge University Press, 1999; 60–84
- 30 Kollef M, 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
- 31 Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, et al. A prospective randomized comparison of imipenem-cilastin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966–2972
- 32 Mouton Y, Deboseker Y, Bazin C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of imipenem-cilastin vs cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infections and septicemia in intensive care units. *Presse Med* 1990; 19:607–612
- 33 Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin vs ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection: Piperacillin/Tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:389–397
- 34 Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AR, et al. A multicentre prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with non-pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:SA9–SA20
- 35 Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001; 119:373S–384S
- 36 Valcke YJ, Vogelaers DP, Colardyn FA, et al. Penetration of netilmicin in the lower respiratory tract after once-daily dosing. *Chest* 1992; 101:1028–1032
- 37 Valcke Y, Pauwels R, Van der Straeten M. The penetration of aminoglycosides into the alveolar lining fluid of rats: the effect of airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1099–1103
- 38 Alexander MR, Schoell J, Hicklin G, et al. Bronchial secretion concentrations of tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:208–209
- 39 Carcas AJ, Garcia-Satue JL, Zapater P, et al. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:245–250
- 40 Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623–629
- 41 Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in Gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77:657–662
- 42 Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562–2572
- 43 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-cilastin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:547–557
- 44 Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy vs  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1127–1133
- 45 Crouch B, Wunderink RG, Jones CB, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109:1019–1029
- 46 Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21(suppl 3):S226–S237
- 47 Hilf M, Yu VC, 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
- 48 Torres A, Aznar 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
- 49 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
- 50 Cook DJ, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S–197S
- 51 Rello J, Paiva JA, Baribar J, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:955–970
- 52 Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270:1965–1970