



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Terapia antibiotica delle polmoniti nosocomiali

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Terapia antibiotica delle polmoniti nosocomiali / F. Paradisi; G. Corti. - STAMPA. - (2005), pp. 39-47.

Availability:

This version is available at: 2158/330424 since:

Publisher:

Percorsi Editoriali di Carocci editore

Terms of use:

Open Access

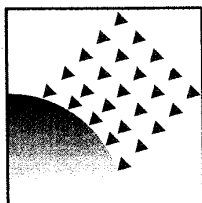
La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

A cura di
Ercole Concia
Franco Paradisi

SITA



**le polmoniti
nosocomiali**

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE POLMONITI NOSOCOMIALI

Franco Paradisi, Giampaolo Corti
Clinica Malattie Infettive
Università degli Studi di Firenze

Prima di affrontare i problemi della terapia è indispensabile focalizzare alcuni punti fondamentali sotto il profilo epidemiologico e clinico.

La polmonite nosocomiale (HAP) viene definita come quella infezione polmonare che non era né presente né in incubazione all'atto del ricovero del paziente [1] e rappresenta la seconda più importante infezione che insorge in ambito ospedaliero. Essa colpisce dallo 0,5% al 2% di tutti i pazienti ospedalizzati e rende ragione del 13-18% di tutte le infezioni che si manifestano dopo il ricovero del paziente in ospedale. Negli ospedali degli Stati Uniti l'incidenza cumulativa è compresa fra 0,5 e 1,0%, il numero assoluto di polmoniti nosocomiali che si verificano ogni anno è compreso fra 250.000 e 300.000 e il numero di decessi fra 20.000 e 30.000 [2, 3, 4].

Tra le infezioni ospedaliere è quella gravata dalla più elevata mortalità, in particolare se è associata a batteriemia o se l'agente etiologico è costituito da *P. aeruginosa* o da *Acinetobacter* sp. La mortalità cruda varia infatti fra il 20 e il 70%, con i valori più elevati nei pazienti con VAP (Ventilator Associated Pneumonia) associata ad ARDS, con valori intermedi nei pazienti con VAP non associata ad ARDS mentre i valori più bassi si registrano nei soggetti non sottoposti a ventilazione meccanica [5, 6].

Sebbene rimanga aperto il problema se il paziente muoia *con* la polmonite o *per* la polmonite, quest'ultima *di per sé* rappresenta infatti una importante causa di morte. Nell'ampio studio di Wiblin, la mortalità cruda per polmonite nosocomiale (non-VAP) era del 33% e quella attribuibile del 7% [7].

La situazione è molto più seria nei reparti di terapia intensiva (ICU): uno studio ha posto in evidenza come in questo ambiente la mortalità cruda per VAP sia pari al 54,2% e quella attribuibile al 27,1% [8].

Va sottolineato come in uno studio recente su pazienti con HAP non-VAP la mortalità sia risultata molto elevata (mortalità cruda 26% e

mortalità attribuibile 13,9%). Questo studio ha anche posto in evidenza come, accanto ai bacilli Gram-negativi multiresistenti e a stafilococco, *Streptococcus pneumoniae* sia risultato il patogeno più frequentemente isolato riportando quindi alla ribalta il possibile ruolo di questo microrganismo come agente di infezioni respiratorie nosocomiali [9].

Nella patogenesi della HAP, al pari di quelle comunitarie, un ruolo preminente è sostenuto dall'aspirazione di particelle contenenti microrganismi dalla cavità orale alle sezioni inferiori dell'albero respiratorio ed esso è in gioco anche nei pazienti intubati nei quali la posizione supina facilita l'infezione attraverso questo meccanismo [10, 11].

Se la degenza in ospedale supera i 5 giorni, il cavo orale e la trachea vengono facilmente colonizzati da bacilli Gram-negativi e da *S. aureus* che possono poi essere aspirati verso le sezioni inferiori dell'albero respiratorio [11]. I tempi di questa colonizzazione sono diversi a seconda delle diverse specie batteriche: le *Enterobacteriaceae*, infatti, compaiono precocemente e generalmente colonizzano l'orofaringe mentre *P. aeruginosa* si impianta preferenzialmente nella trachea e più tardivamente rispetto ai patogeni Gram-negativi fermentanti [12].

Questo meccanismo sembra essere di gran lunga il più importante nella patogenesi della HAP [13] e va anche sottolineato che colonizzazione batterica delle vie aeree superiori e sviluppo di HAP presentano molti fattori di rischio in comune [14].

Altri punti di partenza, seppure di importanza minore, sono rappresentati dai microrganismi presenti nella placca dentale e nei seni paranasali mentre più controverso è il ruolo dello stomaco come serbatoio di patogeni Gram-negativi in corso di terapie con inibitori della secrezione cloridrica o con antiacidi. Sebbene lo stomaco venga facilmente colonizzato in queste condizioni da specie batteriche diverse, i microrganismi che vengono isolati in queste condizioni dal contenuto gastrico sono infatti raramente coinvolti come agenti eziologici della HAP [11, 14].

Nell'impianto dei bacilli Gram-negativi sugli epitelii respiratori giocano un ruolo importante anche le modificazioni della superficie delle vie aeree superiori che facilitano l'adesività batterica, come, ad esempio, alterazioni nei carboidrati di superficie delle cellule epiteliali delle sezioni superiori dell'albero respiratorio [15].

Da un punto di vista eziologico le HAP precoci si dimostrano molto diverse da quelle che si manifestano più tardivamente: infatti quelle che insorgono entro 4 giorni dal ricovero (polmoniti precoci) riconoscono quali agenti causali *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e, meno frequentemente, *M. catarrhalis* e, di conseguenza, devono essere considerate ai fini della tera-

pia antibiotica empirica come polmoniti domiciliari mentre le forme che insorgono dopo tale periodo di tempo sono causate dai patogeni Gram-negativi che verranno descritti in seguito e da *S. aureus*.

Queste differenze eziologiche correlate con il tempo di permanenza in reparto e rilevanti ai fini della terapia sono, come si è già detto, diretta conseguenza della colonizzazione delle vie aeree superiori nel corso della degenza da parte dei microrganismi tipici della flora patogena nosocomiale, trasmessi al paziente per lo più dal personale medico e paramedico o da altri malati.

I principali fattori di rischio correlati con il paziente sono l'età superiore a 70 anni, le gravi malattie che comportano immunodepressione (in particolare quelle onco-ematologiche), il diabete, l'insufficienza renale, la malnutrizione, l'acidosi metabolica e lo stato di incoscienza.

Anche fattori iatrogeni sono rilevanti al fine dell'insorgenza di una HAP: l'uso di sedativi energici e di narcotici facilita, ovviamente, l'insorgenza di una polmonite da aspirazione mentre l'impiego prolungato e a posologie elevate di corticosteroidi e di farmaci immunosoppressivi e/o citotossici agisce come fattore favorente in quanto deprime la risposta immunitaria del paziente [16, 17, 18] (**tabella 1**).

Tabella 1 Fattori di rischio di polmonite nosocomiale causata da patogeni multiresistenti

-
- Terapia antibiotica con molecole ad ampio spettro (cefalosporine di terza generazione, carbapenemici, fluorochinoloni) negli ultimi tre mesi
 - Ricovero da almeno cinque giorni
 - Precedenti ricoveri negli ultimi tre mesi
 - Soggiorno in residenza sanitaria assistita o struttura riabilitativa
 - Immunodepressione da qualsiasi causa
-

Dal punto di vista eziologico generale circa il 60% delle HAP è determinata da patogeni Gram-negativi, in particolare *Enterobacteriaceae* tra le quali soprattutto *E. coli*, *Serratia*, *Enterobacter* sp. e *K. pneumoniae* e bacilli Gram-negativi non fermentanti tra i quali il ruolo preminente è giocato da *P. aeruginosa*.

Tra i batteri Gram-positivi riveste un ruolo preminente *S. aureus* che rappresenta l'agente eziologico in una percentuale di HAP variante dal 15 al 30% a seconda dei diversi studi, mentre il patogeno leader nella polmonite domiciliare, e cioè *S. pneumoniae*, gioca un ruolo relativamente marginale essendo ritenuto responsabile di una polmonite ospedaliera in una percentuale variabile dal 5 al 20% dei casi [19].

Un particolare tipo di HAP è rappresentata dalla *polmonite asso-*

ciata al ventilatore (VAP), che si manifesta in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU) e sottoposti da almeno 48-72 ore ad intubazione endotracheale.

La VAP si manifesta nel 20-30% di tutti i pazienti intubati; determina una mortalità cruda del 30-70%, una mortalità attribuibile che, in pazienti in ICU, è stimata tra il 33 ed il 50%, soprattutto per forme causate da microrganismi multiresistenti quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., prolunga mediamente di 8 giorni la degenza ospedaliera ed incrementa i costi per paziente di oltre 40.000 \$ [20, 21, 22].

Va ricordato, quale dato rilevante, che dal 25 al 45% delle VAP riconoscono una eziologia polimicrobica. Il rischio di VAP è più elevato nelle fasi precoci della degenza in ICU con ventilazione meccanica: 3% per giorno nei primi 5 giorni, 2% per giorno tra il 5° e il 10° giorno e successivamente 1% per giorno [20].

La *terapia antibiotica* di una VAP rappresenta il paradigma terapeutico della polmonite nosocomiale. Essa sarà necessariamente empirica nelle prime fasi, cioè prima dei risultati degli esami batteriologici, e per una corretta impostazione è necessario che il medico conosca tutta una serie di parametri, riassunti nella **tabella 2**.

Tabella 2 Parametri da conoscere per una corretta terapia antibiotica empirica della HAP e della VAP

-
- Eziologia generale
 - *Patterns* generali, nazionali e locali di chemiosuscettibilità dei principali agenti eziologici
 - Farmacocinetica degli antibiotici: emivita, diffusibilità nel tratto respiratorio, via d'eliminazione
 - Farmacodinamica degli antibiotici: meccanismo d'azione battericida o batteriostatico, killing concentrazione- o tempo-dipendente, effetto post-antibiotico
 - Sicurezza degli antibiotici: tollerabilità, tossicità, interazioni farmacologiche
-

Deve essere sottolineato che il ritardo nell'attuazione di una terapia empirica o l'attuazione di una terapia empirica inappropriata ha gravi ripercussioni in termini di morbilità e mortalità [23].

Il problema della multiresistenza agli agenti antibatterici è ovviamente cruciale poiché dalla sua conoscenza dipendono le scelte per la terapia.

Nelle ICU italiane il 60% degli isolati di *S. aureus* è meticillino-resistente (MRSA) mentre il 28% dei ceppi di *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*) isolato in questo ambiente è produttore di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Infine

oltre il 50% degli stipti di *Enterobacter* spp. e di *Serratia marcescens* è produttore di cefalosporinasi di gruppo 1 (AmpC) [24, 25, 26].

Il comportamento di *P. aeruginosa*, certamente uno dei patogeni maggiormente multiresistenti e più frequentemente implicati nell'etiologia della VAP, è abbastanza variabile. Questo patogeno presenta percentuali di resistenza a ceftazidime, cefepime, imipenem e meropenem variabili dal 28 al 33% mentre nel complesso piperacillina/tazobactam si dimostra l'agente più attivo con tassi di resistenza limitati al 22% [27].

Nei confronti di *Acinetobacter* sp., invece, solo i carbapenemici mostrano una discreta attività con percentuali di resistenza del 22% all'imipenem e del 30% al meropenem [28]. Dati recenti suggeriscono un possibile impiego del colistin per la terapia della VAP dovuta ad *Acinetobacter*.

Nella scelta della terapia alcune caratteristiche delle molecole antibatteriche impiegabili rivestono un'importanza fondamentale che è invece spesso sottovalutata nella pratica quotidiana.

Come inquadramento generale occorre ricordare che un ruolo fondamentale compete alle *molecole battericide* (beta-lattamine in primo luogo, seguite poi da fluorochinoloni, aminoglicosidi e, come seconda scelta, glicopeptidi che sono dotati di un'attività battericida nettamente più lenta rispetto agli altri qui elencati).

In secondo luogo devono essere tenute in assoluta considerazione le caratteristiche di batterioidia del farmaco prescelto se, cioè, si tratta di un antibiotico con modalità di azione *concentrazione-dipendente* o *tempo-dipendente* (**tabella 3**).

Tabella 3 Esempi di farmacodinamica degli antibiotici

Concentrazione-dipendente	Tempo-dipendente
Aminoglicosidi	Beta-lattamine
Fluorochinoloni	Glicopeptidi
Macrolidi sintetici e chetolidi	Lincosamidi
Streptogramine	Macrolidi naturali
	Oxazolidinoni

Gli antibiotici appartenenti alla *prima categoria* (aminoglicosidi, fluorochinoloni) devono essere somministrati *in una o due dosi giornaliere* per massimizzarne l'efficacia e minimizzarne la tossicità. In particolare, la monosomministrazione per via e.v. degli aminoglicosidi *sembra* associata ad una minore oto- e nefro-tossicità mentre i fluorochinoloni devono essere somministrati in due dosi refratte nelle 24 ore.

Al contrario, invece, le molecole fondamentali appartenenti alla

seconda categoria (beta-lattamine) richiedono preferibilmente la somministrazione per *infusione continua*.

Eccezioni a questa regola sono rappresentate, tra i farmaci concentrazione-dipendenti, da quinupristin/dalfopristin, che deve essere somministrato tre volte al giorno in ragione della breve emivita (1,5 ore) e, tra quelli tempo-dipendenti, da teicoplanina, che, al contrario, può essere infusa in unica dose giornaliera della durata di 30 minuti in virtù della sua lunghissima emivita (40-70 ore).

Dovendo quindi iniziare la *terapia antibiotica empirica* di una VAP, il punto fondamentale da tener presente è la *durata dell'ospedalizzazione* e, quindi, la presenza o meno di fattori di rischio per patogeni multiresistenti: se questi sono assenti e la durata del ricovero è inferiore ai 4 giorni si deve ritenere che siano in causa i batteri tipicamente agenti della polmonite domiciliare e sarà quindi sufficiente una monoterapia con un'amino-penicillina protetta (amoxicillina/clavulanato), una cefalosporina di terza generazione (cefotaxime, ceftriaxone) o un fluorochinolone (levofloxacin, moxifloxacin).

In caso invece di presenza di fattori di rischio per una eziologia da patogeni multiresistenti o di ospedalizzazione da almeno 4 giorni, ai precedenti microrganismi si assommeranno quelli tipicamente riscontrabili in ospedale e segnatamente in ICU: MRSA, *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* produttrici di ESBL o AmpC e *Acinetobacter* sp.

L'impostazione terapeutica classica prevede l'associazione tra una beta-lattamina anti-*Pseudomonas* (carbapenemico, piperacillina/tazobactam, ceftazidime, cefepime, con netta preferenza per i primi due) e un aminoglicoside [29, 30].

Uno studio recente di Fowler e coll. [31] ha tuttavia dimostrato che nella VAP una terapia iniziale con piperacillina/tazobactam da sola o in associazione con altro farmaco comportava una mortalità inferiore rispetto ad altri regimi terapeutici che includono cefalosporine di terza generazione o fluorochinoloni e che lo stesso risultato si otteneva con associazioni che includevano aminoglicosidi. Inoltre, non vi era differenza di mortalità tra pazienti trattati con piperacillina/tazobactam in monoterapia e quelli trattati con una associazione tra quest'ultimo farmaco e un aminoglicoside o un fluorochinolone. Considerando che la percentuale di MRSA riscontrabile in Italia è oltre il 50%, lo schema terapeutico deve prevedere anche un glicopeptide (vancomicina o teicoplanina) o il linezolid. Dati che richiedono ulteriori conferme dimostrerebbero che il linezolid fornisce risultati migliori dei glicopeptidi nella terapia della VAP dovuta a MRSA.

I dosaggi di tutti questi antibiotici sono riassunti nella **tabella 4**.

Tabella 4 Dosaggio degli antibiotici impiegabili nella terapia della HAP e della VAP

Antibiotico	Dosaggio	Antibiotico	Dosaggio
Ampicillina/sulbactam	3 g ogni 6 h	Cefepime	2 g ogni 8 h
Amoxicillina/clavulanato	2,2 g ogni 8 h	Ciprofloxacina	400 mg ogni 8 h
Ticarcillina/clavulanato	3,1 g ogni 6 h	Levofloxacina	500 mg ogni 12 h
Piperacillina/tazobactam	4,5 g ogni 6 h	Amikacina	20 mg/kg ogni 24 h
Imipenem	500 mg ogni 6 h	Gentamicina	7 mg/kg ogni 24 h
Meropenem	1 g ogni 8 h	Tobramicina	7 mg/kg ogni 24 h
Cefotaxime	2 g ogni 8 h	Linezolid	600 mg ogni 12 h
Ceftriaxone	2 g ogni 24 h	Teicoplanina	800 mg ogni 24 h
Ceftazidime	2 g ogni 8 h	Vancomicina	500 mg ogni 6 h

Un punto critico è rappresentato dalla *durata* della terapia antibiotica.

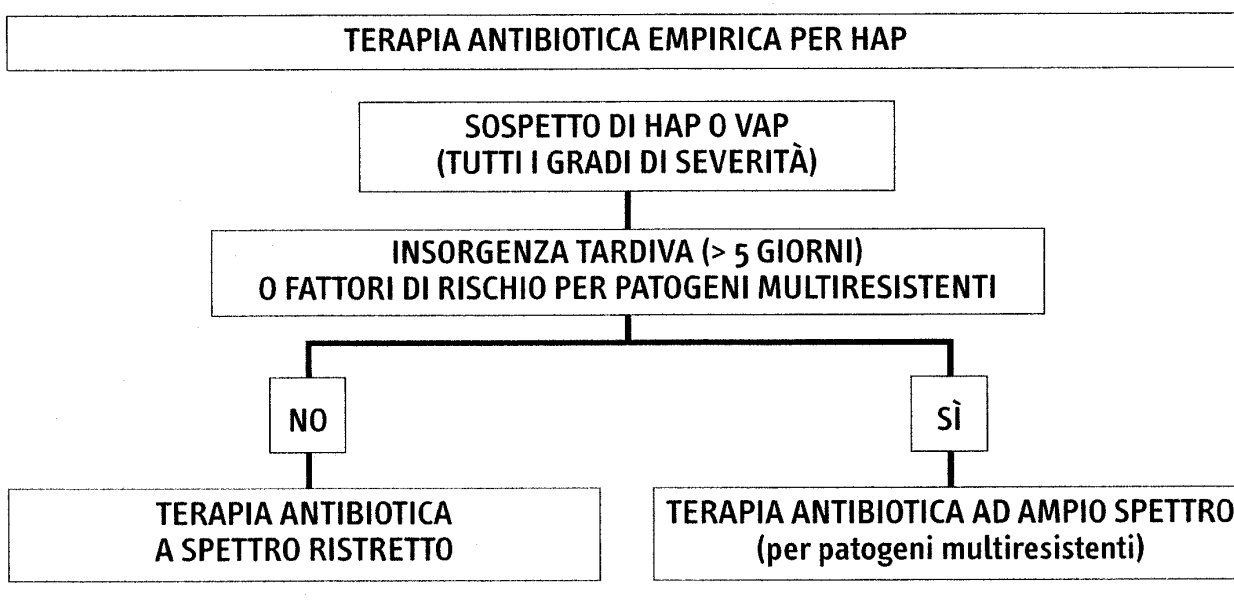
Le linee-guida dell'ATS del 1996 sul trattamento della polmonite nosocomiale e della VAP prevedevano un trattamento di 7-10 giorni per le forme causate da patogeni non multiresistenti (*H. influenzae*, MSSA), dall'altra 14-21 giorni per gli episodi ascrivibili a microrganismi multiresistenti (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., MRSA) [18]. Va sottolineato che, invece, è ormai invalsa la tradizione di protrarre la terapia per almeno due settimane, quale che sia l'agente responsabile dell'infezione [22].

In realtà, un prolungato trattamento antibiotico espone a tre potenziali rischi: *emergenza di resistenze batteriche, aumentato rischio di effetti collaterali e costi elevati*.

Trials clinici recenti condotti in pazienti con VAP hanno dimostrato che la limitazione del trattamento a 8 giorni non implicava una prognosi peggiore rispetto a terapie della durata di 15 giorni (se si esclude una maggior tendenza alla recidiva nelle polmoniti da bacilli non fermentanti) [32, 33] e che dopo 6 giorni di terapia si osservava un generale miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti e un'eradicazione di *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *S. aureus* dal broncoaspirato contro una persistenza di *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* [34]. Attualmente, quindi, la terapia antibiotica nelle VAP causate da patogeni *non multiresistenti* può prevedere una durata di 8 giorni, mentre nelle forme causate da *bacilli aerobi Gram-negativi multiresistenti* e in quelle a *colture negative* (nelle quali, quindi, è impossibile escludere la responsabilità eziologica di questi ulti-

mi) la durata standard della terapia deve essere di due settimane, con l'algoritmo ATS 2005 indicato nella **figura 1**.

Figura 1 Algoritmo della ATS 2005 (modificato)



Bibliografia

- [1] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-40.
- [2] Haley RW, Culver DH, White JW et al. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121:159-67.
- [3] Scheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13:(S9):S743-51.
- [4] Mc Eachern R, Campbell GD Jr. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:761-79.
- [5] Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH et al. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:587-90.
- [6] Rello J, Rue 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; 25:1862-78.
- [7] Wiblin RT. Nosocomial pneumonia. In Wenzel RP (Ed), *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 3rd ed, William and Wilkins Pub., Baltimore 1997; 807-33.
- [8] Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-93.
- [9] Sopena N, Sabrià M and Neunos 2000 Study Group, *Chest* 2005; 127:213-9.
- [10] Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M et al. Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14:119-26.
- [11] Mayhall CG. Nosocomial pneumonia-Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:427-38.
- [12] George DL. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG (Ed), *Hospital Epidemiology and Infection Control*. William and Wilkins Pub., Baltimore 1996; 175-91.
- [13] Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1647-59.

- [14] Bonten MJM, Weinstein RA. *The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections*. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:193-9.
- [15] Dal Nogare AR. *Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient-Risk factors and primary management*. Med Clin North Am 1994; 78:1081-112.
- [16] Kollef MH. *Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis*. JAMA 1993; 270:1965-70.
- [17] Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA et al. *Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly*. Am J Med 1992; 92:1612-66.
- [18] Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J et al. *Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors*. J Thorac Cardiovasc Surgery 1996; 112:908-13.
- [19] Craven DE, Steger KA. *Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives for an old disease*. Chest 1995; 108 (2 Suppl.):15-16S.
- [20] George DL. *Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients*. Clin Chest Med 1995; 150:776-83.
- [21] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*. MMWR Recomm Rep 2004; 53 (RR-3):1-36.
- [22] Chastre J, Fagon JY. *Ventilator-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867-903.
- [23] Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H. *Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies*. Thorax 1999; 54:867-73.
- [24] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. *Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia*. Chest 2002; 122:262-8.
- [25] Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, European SENTRY Participant Group. *Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in european patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:188-91.
- [26] Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. *Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit - an European and North American Surveillance study (2000-2002)*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3:14-24.
- [27] Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, Gibert C. *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:531-9.
- [28] Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, and the MYSTIC Programme Study Group. *Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from european intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme*. J Chemother 2002; 14:25-32.
- [29] Turner PJ, Greenhalgh JM and the MYSTIC Study Group (Europe). *The activity of meropenem and comparators against Acinetobacter strains isolated from european hospitals, 1997-2000*. Clin Microbiol Infect 2003; 9:563-7.
- [30] *Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1711-25.
- [31] Fowler RA, Flavin KE, Barr J et al. *Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia*. Chest 2003; 123:835-44.
- [32] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Res Crit Care Med 2005; 171:388-416.
- [33] Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S. *Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults*. JAMA 2003; 290:2588-98.
- [34] Dennesen PJW, van der Ven AJAM, Kessels AGH, Ramsay G, Bonten MJM. *Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1371-5.

1ª edizione maggio 2005

© Copyright 2005 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel maggio 2005
da Eurolit, Roma

Grafica: Vito Eletti

RIPRODUZIONE VIETATA AI SENSI DI LEGGE

(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume,
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
neppure per uso interno o didattico.

Copia omaggio per la Classe medica
Vieta la vendita
Cod. PT241 T25048

QUADERNISTA

Con il contributo educativo di

Wyeth
www.wyeth.it