



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Επαμεινώνδας ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ

Διδακτορική Διατριβή

**" ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ
ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΘ "**

υπό

ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΥ Ε. ΜΑΝΟΥΛΑΚΑ

Ιατρού Ειδικευόμενου Παθολογίας 2012

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2012

© 2012 Ευστράτιος Μανουλάκας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Νικόλαος **Σταθάκης**
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος **Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας,, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας. Πρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Νταλέκος**
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος **Μακαρίτσης**
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δημοσθένης **Μακρής**
Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

στον επιβλέποντα Καθηγητή

Ε. Ζακυνθινό MD, PhD

Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικολογίας

Διευθυντή Κλινικής Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Σας ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου δείξατε προτείνοντας μου την παρούσα διδακτορική διατριβή. Θα σας είμαι ευγνώμων για την ευκαιρία που μου δώσατε να διευρύνω τον επαγγελματικό μου ορίζοντα εργαζόμενος δίπλα σας και για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Γνωρίζετε κ. Καθηγητά ότι πάντα θα με εμπνέει ο μεγαλύτερος σεβασμός για σας.

στους επιβλέποντες Καθηγητές

N. Σταθάκη MD, PhD

Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

K. Γουργουλιάνης MD, PhD

Καθηγητή Πνευμονολογίας

Διευθυντή Πνευμονολογικής Κλινικής

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Πρύτανη Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σας ευχαριστώ θερμά για την τιμή να συμμετάσχετε στην επιτροπή αυτής της διδακτορικής διατριβής. Η διατριβή αυτή πέραν του επιστημονικού ενδιαφέροντος, μου χάρισε πολύτιμη γνώση και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργασθώ με ανθρώπους για τους οποίους τρέφω ιδιαίτερο σεβασμό. Αισθάνομαι λοιπόν την ανάγκη να σας εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Η διεκπεραίωση αυτής της διατριβής δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την πολύτιμη συμπαράσταση και βοήθεια των συναδέλφων μου.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Δημοσθένη Μακρή για την πολύτιμη αρωγή σε αυτό το έργο και την αμέριστη συμπαράστασή του στις στιγμές που η διεκπεραίωση των εργασιών έμοιαζε ανέφικτη.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους κ. Ν. Τζοβάρα και κ. Ν. Σταματογιάννη για την πολύτιμη βοήθεια τους συναδέλφους και προσωπικό της ΜΕΘ του ΠΠΓΝ Λάρισας για την αγόγγυστη βοήθειά τους και τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

στα παιδιά μου Νεφέλη, Φίλιππο και Δανάη
και ιδιαίτερα στη σύζυγό μου Ελένη
για την αμέριστη κατανόηση και συμπαράσταση,
που χωρίς αυτούς η εκπόνηση του έργου μου θα ήταν ανέφικτη

Ευστράτιος Μανουλάκας

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ευστράτιου Ε. Μανουλάκα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2000-2006: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική σχολή, Τμήμα επιστημών υγείας,

Πανεπιστήμιο Κατάνιας, Ιταλία.

Βαθμός: Λίαν Καλώς 99/110.

1996-1999: 6^ο Γενικό Λύκειο Λάρισας

Βαθμός: 18/20.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- **12/2010-Μέχρι τώρα:** Ειδικότητα Παθολογίας στη Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
- **08/2010-11/2010:** Μονάδα Αιμοκάθαρσης και Γενική κλινική «*Ευτύχιος Πατσίδης*»
- **11/2009-07/2010:** Στρατιωτική θητεία στον Ελληνικό Στρατό ως Ιατρός Μονάδας σε μονάδες του Πεζικού και της Αεροπορίας Στρατού (ελικόπτερα).
- **2008-2009 :** Μονάδα Αιμοκάθαρσης και Γενική κλινική «*Ευτύχιος Πατσίδης*»
- **2007 έως 2008:** Εκπόνηση θητείας αγροτικού στο Κέντρο Υγείας Φαρσάλων (16/01/08-20/08/08) καθώς και της τρίμηνης άσκησης στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας 16/10/07-15/01/08 (σύνολο 10 μήνες)
- **06/2007-12/2007:** Μονάδα Αιμοκάθαρσης και Γενική κλινική «*Ευτύχιος Πατσίδης*»

- **2007-2009:** Ιατρός υπεύθυνος για την εκπόνηση της εξεταστικής περιόδου του 1^{ου} Ι.Ε.Κ. Λάρισας.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. **Λάρισα (Ελλάδα) 2011-2012:** 4^ο Ετήσιο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Μαθημάτων της Παθολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (49 C.M.E. CREDITS).
2. **Λάρισα (Ελλάδα) 11-13/05/2012:** Συνέδριο: «Η Σήψη στη ΜΕΘ σήμερα».
3. **Λάρισα (Ελλάδα) 29-31/03/2012:** Συνέδριο: 4^ο Ετήσιο Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδας (15 C.M.E. CREDITS).
4. **Λίμνη Πλαστήρα (Ελλάδα) 23-24/09/2011:** Σεμινάριο: «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια».
5. **Λάρισα (Ελλάδα) 07/05/2011:** Σεμινάριο: «Σημαντικά θέματα στη ΜΕΘ».
6. **Λάρισα (Ελλάδα) 15-16/04/2011:** Σεμινάριο: «Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία στη Δημόσια Υγεία» (15 C.M.E.-CPD CREDITS).
7. **Λάρισα (Ελλάδα) 10-12/03/2012:** Συνέδριο: 3^ο Ετήσιο Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδας (15 C.M.E. CREDITS).
8. **Λάρισα (Ελλάδα) 19-20/03/2011:** Σεμινάριο: «Μηχανικός Αερισμός 2010».
9. **Αθήνα (Ελλάδα) 5-7/11/2010:** Συνέδριο: «13^ο Ετήσιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας».
10. **Βαρκελώνη (Ισπανία) 9-13/10/2010:** Συνέδριο: «23rd Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine».
11. **Αθήνα (Ελλάδα) 11/2009:** Συνέδριο: «12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας».
12. **Βιέννη (Αυστρία) 10/2009:** Συνέδριο: «European Society of Intensive Care Medicine: 22nd Annual Congress».
13. **Βιέννη (Αυστρία) 09/2009:** Συνέδριο: «European Respiratory Society: 19th Annual Congress: Vienna 2009».
14. **Λάρισα (Ελλάδα) 6/2009:** Συμπόσιο: «4^ο Surgical Symposium of Central Greece».
15. **Θεσσαλονίκη (Ελλάδα) 03/2009:** Συνέδριο: «24^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέριο» (18 C.M.E. CREDITS).

16. **Λάρισα (Ελλάδα) 2/2009: Σεμινάριο**: «European Course on Lymphoedema (ECL)».
17. **Αθήνα (Ελλάδα) 05/2008: Συνέδριο**: «34^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο».
18. **Αλεξανδρούπολη (Ελλάδα) 03/2008: Συνέδριο**: «20+1 Χρόνια Λαπαροσκοπικής Ιατρικής».
19. **Αλεξανδρούπολη (Ελλάδα) 03/2007: Συνέδριο**: «Εξελίξεις στη θεραπεία της Εχίνοκοκκικής νόσου».
20. **Κατάνια (Ιταλία) 11/2003: Συμπόσιο**: «Symposium: The new prospective in farmacovigilanza».

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Άριστο επίπεδο: 1st: Πτυχίο Ιατρικής Σχολή σε Ιταλικό Πανεπιστήμιο

2nd: First Certificate in English (Cambridge).

3rd: First Certificate of Central London College.

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Χρήση PC, MS WINDOWS XP.

Προγράμματα:

- MS WORD XP
- MS EXCEL XP
- MS ACCESS XP
- MS POWERPOINT XP
- MS EXPLORER 60
- BASIC CONCEPTS OF INFORMATION TECHNOLOGY
- SPSS.
- PRISMA

ΜΕΛΕΤΕΣ

Ευστράτιος Μανουλάκας (2010): «*Θεραπεία με πραβαστατίνη για την πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (VAP)*». (Αναρτημένη ανακοίνωση). 13^ο Ετήσιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας. Αθήνα, Ελλάδα.

Ευστράτιος Μανουλάκας (2010): «*Pravastatin preventive therapy for ventilator associated pneumonia*». (Electronic poster). European Society of Intensive Care Medicine: 23nd Annual Congress. Βαρκελώνη, Ισπανία.

Ευστράτιος Μανουλάκας (2009): «*Τραχειοβρογχίτιδα Σχετιζόμενη με τον Αναπνευστήρα: Επίπτωση και Έκβαση των ασθενών*». (Αναρτημένη ανακοίνωση). 12^ο Ετήσιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας. Αθήνα, Ελλάδα.

Ευστράτιος Μανουλάκας (2009): «*Ventilator-Associated Tracheobronchitis: Incidence and Patients Outcomes*». (Electronic poster). European Society of Intensive Care Medicine: 22nd Annual Congress. Βιέννη, Αυστρία.

Ευστράτιος Μανουλάκας (2009): «*The role of serum inflammatory markers in the detection of ventilator associated pneumonia*». (Αναρτημένη ανακοίνωση). European Respiratory Society: 19th Annual Congress: Vienna 2009. Βιέννη, Αυστρία.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Makris D, Manoulakas E. et al. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: Open-label, randomized study. Crit Care Med. 2011 Nov;39(11):2440-6.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2000-2005: Υποτροφία κατά τη διάρκεια της φοίτησης στην Ιατρική Σχολή.

ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

1. Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας.
2. Μέλος του Register Clinical Trials.
3. Μέλος της Εταιρίας Παθολογίας Βορείου Ελλάδας.
4. Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος στην Ελλάδα και στην Ιταλία.

**" ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ
ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΘ "**

ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΜΑΝΟΥΛΑΚΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- **(Επιβλέπων)**,
2. **Δρ. Νικόλαος Σταθάκης**, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. **Δρ. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (ΠΣΑ) συνδέεται με σημαντικό κόστος νοσηλείας και αυξημένη νοσηρότητα. Προτάθηκαν διάφορες στρατηγικές για να μειώσουν τον κίνδυνο της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και να βελτιώσουν την έκβαση στους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής μελέτης είναι η έρευνα της αποτελεσματικότητας της πραβαστατίνης στη μείωση της επίπτωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

πνευμονίας και στη συσχέτισή της με την έκβαση των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας.

Η παρούσα είναι μια μελέτη δύο κέντρων, δύο σκελών, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη. Μελετήθηκαν ασθενείς από την μονάδα εντατικής θεραπείας δύο νοσοκομείων της κεντρικής Ελλάδας. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη συμπεριελάμβαναν τη μηχανική τους υποστήριξη και τη παραμονή τους στη ΜΕΘ για περισσότερο από 48 ώρες. Τα σκέλη της μελέτης αποτελούνταν από τη χορήγηση της συνήθους θεραπείας, σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενη νατριούχο πραβαστατίνη 40 mg (PG) (n=71 ασθενείς) και τη χορήγηση της συνήθους θεραπείας χωρίς τη χορήγηση της πραβαστατίνης (CG) (n=81 ασθενείς). Η αγωγή ξεκινούσε μετά την τυχαιοποίηση των ασθενών και χορηγούνταν για 30 ημέρες.

Από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, δεκαέξι (22.5%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και 28 (34.5%) στην ομάδα ελέγχου ($p=0.11$) παρουσίασαν πνευμονία κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης, με APACHE score ≥ 15 , είχαν οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα να μείνουν ελεύθεροι νόσου (ΠΣΑ) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.06$) και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου παραμονής στη ΜΕΘ ($p=0.04$). Έξι ασθενείς (8.45%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και 16 (19.85%) στην ομάδα ελέγχου απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.06$), ενώ 10 ασθενείς (14.1%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και 24 ασθενείς (29.1%) στην ομάδα ελέγχου απεβίωσαν κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου παραμονής στη ΜΕΘ ($p=0.03$). Οι ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης, με APACHE score ≥ 15 , είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου

($p=0.04$) και οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου παραμονής στη ΜΕΘ ($p=0.06$).

Η συγκεκριμένη μελέτη δείχνει ότι η χρήση της πραβαστατίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά την έκβαση των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας.

ABSTRACT

Ventilator associated pneumonia (VAP) has been associated with considerable costs of hospitalization and morbidity. Several strategies have been introduced to minimize the risk of VAP and to improve the outcome in critical care patients.

The aim of this study is to investigate whether the use of pravastatin reduces the incidence of VAP and whether it is related with favourable outcomes in critical care patients.

The present is a two-centre, two-arms, randomized open label controlled trial. Consecutive patients were recruited from the intensive care unit (ICU) of two hospitals of central Greece. Patient inclusion criteria included mechanical ventilation and ICU stay > 48 hours. The two arms consisted of treatment plus oral pravastatin sodium 40 mg (PG) ($n=71$ patients) and treatment without pravastatin (CG) ($n=81$ patients). Treatment was initiated after randomization and ended 30 days later.

Among patients studied, sixteen patients (22.5%) in the PG and 28 (34.5%) in the CG ($p=0.11$) presented pneumonia during the 30-day treatment period in ICU. PG patients with APACHE score ≥ 15 had marginally increased probability of being free of VAP compared to controls during the 30-day treatment period ($p=0.06$) and significantly increased probability during the total stay in the ICU ($p=0.04$). Six patients (8.45%) in the PG and 16 (19.85%) in the CG died during the 30-day treatment period ($p=0.06$), whereas 10 patients (14.1%) in PG and 24 (29.1%) patients in CG died during the total stay in the ICU ($p=0.03$). PG patients with

APACHE score ≥ 15 had significantly increased probability of survival compared to controls, during the 30-day treatment period ($p=0.04$) and marginally increased probability during the total stay in the ICU ($p=0.06$).

Conclusively, this study provides evidence that pravastatin may affect favourably the outcome of critical care patients.

[ClinicalTrials.gov NCT00702130]

Πίνακας Περιεχομένων

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	23
A. Στατίνες.....	24
1. Εισαγωγή.....	24
2. Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών.....	25
3. Οι στατίνες επηρεάζουν τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.....	28
4. Κλινικές μελέτες στην πνευμονία.....	32
B. Πνευμονία Σχετιζόμενη με τον Αναπνευστήρα.....	36
1. Εισαγωγή.....	36
2. Συχνότητα της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας.....	37
3. Θνησιμότητα και Θνητότητα.....	41
4. Αιτιολογικοί παράγοντες.....	44
5. Παθογένεια.....	51
6. Διάγνωση.....	56
7. Θεραπεία.....	61
i. Αξιολόγηση των τρεχουσών αντιμικροβιακών στρατηγικών.....	61
ii. Αντιβιοτική θεραπεία: Κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα.....	63

iii. Παράγοντες που συμβάλουν στην επιλογή της θεραπευτικής αγωγής	67
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΛΕΤΗ	68
A. Υπόθεση	69
B. Υλικά και Μέθοδοι	70
1. Πληθυσμιακή μελέτη και πρωτόκολλο.....	70
2. Κλινική εκτίμηση και μικροβιολογία.....	73
3. Εκτιμώμενη έκβαση.....	79
4. Στατιστική ανάλυση.....	79
Γ. Αποτελέσματα	80
1. Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα.....	84
2. Θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.....	87
III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	91
Βιβλιογραφία	98
Παράρτημα (Δημοσιεύσεις)	125

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (ΠΣΑ) αποτελεί μια συχνή λοίμωξη των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η επίπτωσή της αυξάνει αναλογικά, με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν, ότι οι ασθενείς που νόσησαν από τη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν νόσησαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους. Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν προταθεί πολλές στρατηγικές με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν το κίνδυνο της εμφάνισης πνευμονίας.

Οι στατίνες (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής) παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτρόπο δράση, εκτός της ικανότητάς τους να ελαττώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης. Πιθανολογήθηκε, ότι τα πλειοτροπικά χαρακτηριστικά των στατινών μπορεί να είναι χρήσιμα στη διαχείριση πολλών νοσημάτων όπως και της πνευμονίας. Ωστόσο, η συσχέτιση της χρήσης των στατινών και του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας δεν είναι σαφής. Σκοπός της παρούσας διατριβής, αποτέλεσε η απάντηση στο ερώτημα αν η προφυλακτική χρήση στατινών μπορεί να συμβάλει στην μείωση της επίπτωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και της σχετιζόμενης νοσηρότητας στη ΜΕΘ. Διεξαγάγαμε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για να μελετήσουμε τη προσθήκη των στατινών στη συνήθη θεραπευτική αγωγή των ασθενών της ΜΕΘ, που δεν ελάμβαναν πριν την εισαγωγή τους στατίνη, και τη συσχέτισή της με την ενδεχόμενη μείωση της επίπτωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας ή το πώς αυτή η αγωγή μπορεί να επηρεάσει την έκβαση των ασθενών της ΜΕΘ.

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

1. Εισαγωγή

Οι στατίνες είναι φάρμακα που αναστέλλουν τη αναγωγή του 3-ύδροξυ-3-μεθύλγλουταρικού συνενζύμου Α και μετά την εισαγωγή τους στην κλινική πρακτική, παραμένουν η κύρια δύναμη στην διαχείριση της υπερχοληστερολαιμίας (1). Οι στατίνες έχουν αποδείξει τη θετική τους επίδραση στη μείωση κυρίως της ολικής χοληστερόλης και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλης (LDL), σε μικρότερο βαθμό των τριγλυκεριδίων και στη μέτρια αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης. Σημαντικές μελέτες έχουν αποδείξει, ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο για πρωτοεμφανιζόμενο ή νέο επεισόδιο σε έδαφος παλαιάς νόσου, καρδιαγγειακού και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με ήδη προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (2-8).

Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι οι στατίνες έχουν πλειοτροπικές ιδιότητες, οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με την ικανότητα να επηρεάζουν τον φλεγμονώδη καταρράκτη (9, 10). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν τη θνητότητα σε κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, όπως η βακτηριαιμία, η σήψη, το σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας και η πνευμονία. Βάσει των

παραπάνω, μπορούμε να πούμε πως οι στατίνες είναι δυνατόν να έχουν θέση στην κλινική διαχείριση των προαναφερθισών παθήσεων. Εντούτοις, η απόδειξη της ωφέλιμης δράσης των στατινών, προέρχεται από αναδρομικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη προ της εμφάνισης της νόσου.

2. Οι Πλειοτροπικές δράσεις των Στατινών

Οι στατίνες είναι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο – κοενζύματος A (HMG-CoA), καταλύοντας ένα σημείο κλειδί στην οδό του μεβαλονικού οξέος. Η οδός του μεβαλονικού οξέος είναι μία σειρά βιοχημικών αντιδράσεων, που οδηγούν στη σύνθεση της χοληστερόλης (1). Η HMG-CoA αναγωγή αποτελεί το πιο σημαντικό κομβικό σημείο για τη σύνθεση της χοληστερόλης και αντιπροσωπεύει τον κύριο στόχο των υποχοληστερολαιμικών φαρμάκων (11, 12). Χάρη στη δομική τους ομοιότητα με το HMG-CoA, οι στατίνες αναστέλλουν τη δράση της HMG-CoA αναγωγής, με μηχανισμό εξαρτώμενο από τη χορηγούμενη δόση. Η μείωση της σύνθεσης της χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα, μέσω αρνητικού feedback, την αύξηση των ηπατικών υποδοχέων της LDL, που οδηγεί στη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στον ορό του αίματος, λόγω αύξησης της πρόσληψης της LDL από το ήπαρ (13). Τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό του αίματος είναι στενά συνδεδεμένα με τη στεφανιαία νόσο (14, 15) και βάσει αυτού έχει σοφά υποτεθεί ότι η μείωση

της χοληστερόλης είναι ο κυριότερος, αλλά όχι ο μόνος μηχανισμός της ωφέλιμης δράσης των στατινών στην καρδιαγγειακή νόσο.

Πέραν τούτου, η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της δομής των κυτταρικών μεμβρανών και είναι επίσης η πρόδρομος ουσία για τη σύνθεση των στερεοειδικών ορμονών και χολικών οξέων και έτσι παίζουν ένα βαθύτερο ρόλο στη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού (16). Πράγματι, οι αναλύσεις μεγάλων κλινικών μελετών, όπως είναι οι 4S, WOSCOP, CARE, HPS υποδηλώνουν ότι τα κλινικά οφέλη των στατινών δεν σχετίζονται μόνον με το βαθμό μείωσης της χοληστερόλης (3, 6, 8, 14, 17). Σε αγγειογραφικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η κλινική βελτίωση των ασθενών που ελάμβαναν στατίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και δεν συμβάδιζε με τις παρατηρούμενες μεταβολές στην αθηροσκληρυντική πλάκα (14, 18, 19). Παρόλο που η LDL-χοληστερόλη του ορού είχε μειωθεί κατά 40%, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο μέγεθος της βλάβης και στη σταθερότητα της πλάκας, ως αποτέλεσμα της μείωσης της χοληστερόλης, ίσως γιατί ο χρόνος που μεσολάβησε από την έναρξη της στατίνης ήταν πολύ μικρός (14). Κατά συνέπεια, προκύπτει η ένδειξη ότι οι στατίνες έχουν μεγαλύτερα κλινικά οφέλη τα αναμενόμενα, όσον αφορά στην ικανότητα τους να μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων (20 – 26).

Οι πλειοτροπικές ιδιότητες των στατινών φαίνεται να σχετίζονται με την ικανότητα να επηρεάζουν τη φλεγμονή, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την αστάθεια της πλάκας, τη θρόμβωση και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών. Οι στατίνες έχουν την ικανότητα να διακόπτουν τη σύνθεση άμεσων και σημαντικών παραγώγων της οδού του μεβαλονικού οξέος που καλούνται ισοπρενοειδή, όπως είναι η γερανίλγερανίλ - πυροφωσφάτη (GGPP) και η

φαρνεσύλ - πυροφωσφάτη (FPP) τα οποία ρυθμίζουν μία ποικιλία πρωτεϊνών στις οποίες περιλαμβάνονται οι Guanosine Triphosphate (GTP)-binding proteins Ras και Rho (27, 28). Τα μέλη της οικογένειας Ras και Rho και ειδικά το RhoA, έχουν ειδικό ρόλο στο θάνατο, στο σχηματισμό, στο πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση και στην επιβίωση του κυττάρου (27, 29). Η αναστολή των Ras και Rho ισοπρενυλίωσης των στατινών οδηγεί στη συσσώρευση των ανενεργών τους μορφών στο κυτταρόπλασμα (28), το οποίο μπορεί να διεγείρει τους υποδοχείς ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωμάτων (PPARs) (27, 30). Οι PPARs (άλφα-α, βήτα-β/ δέλτα-δ, και γάμμα-γ) είναι πυρηνικοί υποδοχείς που ελέγχουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, της χοληστερόλης και της γλυκόζης, καθώς και επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων στόχων που αναπτύσσονται στη φλεγμονώδη αντίδραση (27). Ο PPAR άλφα έχει αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας την ένωση του μεταγραφικού Πυρηνικού Παράγοντα Κάππα Β (NFκΒ) στην αλληλουχία του DNA και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του NFκΒ στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των μονοκυττάρων (27, 31 – 33). Αυτές οι ιδιότητες των στατινών μπορεί να είναι σημαντικές στη κλινική πράξη, καθώς ο NFκΒ διακατέχει έναν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή, ρυθμίζοντας γονίδια που αποκωδικοποιούν τις προάγουσες τη φλεγμονή κυτταροκίνες, τα δεσμευτικά μόρια και τις χημειοκίνες (27, 34, 35).

3. Οι στατίνες επηρεάζουν τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις στη σήψη.

Η σήψη είναι ένα σύνθετο σύνδρομο με ποικίλα προσωπεία. Το ανοσολογικό σύστημα προσπαθεί να περιορίσει τη λοίμωξη (14). Οι πρόσφατα διαθέσιμες πληροφορίες αποκαλύπτουν πως ένα αρχικό τοξικό ερέθισμα, όπως είναι η βακτηριαιμία, ενεργοποιεί ένα καταρράκτη γεγονότων που καταλήγουν στην απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF, της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), της IL-6 και άλλων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της φλεγμονώδους απάντησης (9, 33, 36, 37, 38).

Ποικίλες ιδιότητες των στατινών που επηρεάζουν την ανοσολογική και φλεγμονώδη απάντηση σχετίζονται με τη σήψη. Σε κλινικό επίπεδο διάφορες μελέτες έχουν δείξει όφελος από τη χρήση των στατινών στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της σήψης (36, 39, 40). Αυτές οι ιδιότητες συμπεριλαμβάνουν τη ρύθμιση των κυτταροκινών (είτε αυξάνοντας, είτε μειώνοντας την έκφρασή τους), τη τροποποίηση των φλεγμονωδών ιδιοτήτων των λευκοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων, την απευθείας αναστολή του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας και την αύξηση των αιμοοξυγενασών (9). Ο Forest και οι συνεργάτες χρησιμοποίησαν πρώτοι στατίνες επί μακρόν σε συνδυασμό με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυτταρακινών τύπου 2 C-C (CCR2) για την αντιμετώπιση της φλεγμονής (41).

Οι στατίνες φαίνεται να μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή μειώνοντας τις προάγουσες τη φλεγμονή ιδιότητες των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων και περιορίζοντας την ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου (9).

Φαίνεται επίσης ότι μειώνουν τα επίπεδα των TNF α , IL-1 β , IL-6, και IL-8 και αυξάνουν τα επίπεδα της IL-12 (9, 42 – 49), καθώς και αναστέλλουν την έκφραση των χημειοκίνων, ιδιαίτερα των χημειοτακτικών πρωτεϊνών-1 των μονοκυττάρων (MCP1) και CCL5 (το οποίο επίσης καλείται Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted; RANTES) (9, 48 – 52). Επιπλέον, η αγωγή με στατίνες αναστέλλει τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων μειώνοντας τα δεσμευτικά μόρια όπως, η P-σελεκτίνη, CD11b, CD11a, CD18, και πολύ αργότερα την έκφραση του αντιγόνου 4 (VLA4) (9, 53 – 57).

Επιπρόσθετα, η συμβαστατίνη καταστέλλει την έκφραση του interferon- γ stimulated class II transactivator (CIITA) promoter IV στα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και στα μονοκύτταρα / μακροφάγα (9, 58, 59). Μέσω αυτού του μηχανισμού οι στατίνες μπορούν να τροποποιήσουν το ανοσολογικό σύστημα, διότι η επαγωγή του προαγωγού CIITA, οδηγεί στην έκφραση του MHC II.

Η δράση των στατινών μέσω της αύξησης της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), μπορεί να είναι σημαντική. Κατά τη διάρκεια της σήψης, η δραστηριότητα της eNOS μειώνεται ταχέως, ενώ επακολουθεί αύξηση της επαγόμενης συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) που οδηγεί σε υπερπαραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) (9, 60). Σε κάθε περίπτωση τα παθολογικά επίπεδα έκφρασης της iNOS και της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου, οδηγούν σε υπέρμετρη αγγειοδιαστολή, σε συνδυασμό με την ελάττωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, ενώ τα υψηλά επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου ασκούν αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο και αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντέρου. Επιπρόσθετα υψηλά επίπεδα μονοξειδίου του

αζώτου στη σήψη μπορεί να προάγουν βλάβες στο DNA και στις φωσφολιπιδικές μεμβράνες, καθώς και να βλάψουν την μιτοχονδριακή αναπνοή. Ο Guilford και συνεργάτες, περιέγραψαν τη χρήση της στατίνης σε συνδυασμό με λιποσωμιακή γλουταθειόνη για να μειώσουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση (61). Οι στατίνες φαίνεται να ασκούν ωφέλιμη δράση στη σήψη και το σηπτικό shock, μειώνοντας τη δραστηριότητα της iNOS (9, 45, 62 – 64).

Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι μερικές στατίνες προκαλούν αύξηση των αιμοοξυγενασών και έτσι μπορούν να προάγουν μια προστατευτική δράση στη σήψη. Η αιμοοξυγενάση είναι μία προαγόμενη, θερμικού shock κυτταροπροστατευτική πρωτεΐνη, που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της αίμης, και τη γένεση του μονοξειδίου του άνθρακα, της χολοπρασίνης, της χολερυθρίνης και της φερριτίνης. Διάφορες μελέτες προτείνουν πως αυτά τα προϊόντα έχουν εν δυνάμει ωφέλιμη δράση στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό stress (9). Για παράδειγμα, το μονοξείδιο του άνθρακα ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, προστατεύει από το οξειδωτικό stress και τον κυτταρικό θάνατο, καθώς και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (65 – 69). Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη μπορούν να προκαλέσουν μια αύξηση της αιμοοξυγενάσης μέσω της ενεργοποίησης του p38 και του Akt (70). Βρέθηκε ότι η αύξηση της έκφρασης της αιμοοξυγενάσης σχετίζεται με μείωση του σχηματισμού των ελεύθερων ριζών (9, 71). Κατά αυτό τον τρόπο η προαγωγή της αιμοοξυγενάσης από τις στατίνες μπορεί να μειώσει την οξειδωτική βλαπτική δράση στους ιστούς κατά τη διάρκεια της σήψης.

Οι στατίνες εμπλέκονται επίσης στον καταρράκτη της πήξης, ο οποίος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της σήψης (9, 72). Ο ιστικός παράγοντας (TF), που είναι κύριος ενεργοποιητής της πήξης, στη σήψη υπερεκφράζεται σε

διάφορα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα επιφανειακά ενδοθηλιακά κύτταρα επιφανείας (9, 72). Τα αντιπηκτικά ρυθμιστικά συστήματα επίσης υστερούν κατά τη διάρκεια της σήψης. Τα επίπεδα της αντιθρομβίνης είναι χαμηλά, η πρωτεΐνη C απενεργοποιείται (9, 72) και τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από τις ενδοτοξίνες ή τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF). Οι στατίνες φαίνεται να τροποποιούν τον πηκτικό μηχανισμό είτε αμβλύνοντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα των μονοκυττάρων (9, 50), είτε αυξάνοντας την έκφραση και τη δραστηριότητα της θρομβομοντουλίνης (9, 71 - 73) καθώς και αυξάνοντας τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) (9, 75 – 76).

Η αναστολή της οδού της κυκλοοξυγενάσης 2 στο σηπτικό shock μπορεί να είναι ωφέλιμη. Ο συνδυασμός των στατίνων με τις θειαζολιδινεδιόνες μπορεί επίσης να είναι χρήσιμος για να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της COX (87).

Άλλος πιθανός μηχανισμός με τον οποίο οι στατίνες μπορούν να επηρεάσουν τον καταρράκτη της φλεγμονής, είναι η αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού. Οι στατίνες μπορούν να αυξήσουν τη δράση του παρασυμπαθητικού στην καρδιά μέσω τροποποίησης της πρωτεΐνης G (88). Είναι ευρέως γνωστό, ότι σε καταστάσεις συστηματικής φλεγμονής, όπως η βακτηριαιμία και η σήψη, η παρασυμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να καταστείλει την απελευθέρωση των προαγουσών τη φλεγμονή των κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα (89). Στη σήψη, παρόλα αυτά, η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού είναι σοβαρά κατεσταλμένη, και οι στατίνες μπορούν να αυξήσουν τη δράση του παρασυμπαθητικού, σε ασθενείς με το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (90). Αυτή η

ενίσχυση της αντιφλεγμονώδους δράσης του παρασυμπαθητικού, μπορεί να συνεισφέρει στην ωφέλιμη δράση των στατινών, που έχει παρατηρηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

4. Κλινικές μελέτες στην πνευμονία

Προηγούμενες μελέτες (9, 42 – 49) προτείνουν ότι οι στατίνες έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση και να μειώνουν την έκφραση διαφόρων προφλεγμονωδών και ανοσολογικών γονιδίων. Αυτό το γεγονός σε συνδυασμό με τις δεδομένες ιδιότητες των στατινών να μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων, οδήγησε στη διενέργεια διαφόρων κλινικών μελετών που διερεύνησαν τη δράση της θεραπείας με στατίνη σε κλινικά σύνδρομα και ασθένειες που σχετίζονται με αυξημένη φλεγμονή, όπως η βακτηριαιμία, η σήψη και η πνευμονία. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών που συμπεριελάμβανε 177260 ασθενείς, συνέκρινε τα κλινικά αποτελέσματα 51193 χρηστών στατίνης σε σχέση με 126067 ασθενών που δεν έκαναν χρήση στατίνης, διαπιστώνοντας ότι οι στατίνες έχουν μια θετική δράση στην έκβαση της λοίμωξης (92).

Ο Mortensen και οι συνεργάτες του (82) έδειξαν πως η χρήση των στατινών είναι ισχυρά σχετιζόμενη με μείωση του δείκτη θνητότητας στις 30 ημέρες, σε ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία της κοινότητας (CAP). Αυτή η αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη συμπεριλαμβάνει περίπου 800 ασθενείς με ακτινολογικά επιβεβαιωμένες διηθήσεις ή άλλα στοιχεία που συνάδουν υπέρ CAP στην ακτινογραφία, ή στην αξονική τομογραφία θώρακος. Συνολικά 110

ασθενείς (14%) ελάμβαναν στατίνη κατά την εμφάνιση της πνευμονίας και 20% από όλους τους ασθενείς έχρηζαν νοσηλείας στη ΜΕΘ. Βασισμένοι στο δείκτη σοβαρότητας της πνευμονίας, το 52% των περιπτώσεων αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου, το 34% ως μέσου κινδύνου και το 14% ως υψηλού κινδύνου. Η χρήση των στατινών κατά την εμφάνιση της πνευμονίας σχετιζόταν με μείωση του δείκτη θνητότητας στις 30 ημέρες (OR 0.36, 95% CI 0.14 - 0.92) χρησιμοποιώντας μία πολυμεταβλητή αναδρομική ανάλυση, όπου η θνητότητα διορθώθηκε για διάφορους παράγοντες.

Επιπλέον, ο Schlienger και οι συνεργάτες του (83) έδειξαν σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη ότι η χρήση στατίνης φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης θανατηφόρου πνευμονίας. Οι συγγραφείς μελέτησαν αναδρομικά 1253 ασθενείς με πνευμονία και 4838 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς με πνευμονία δεν είχαν διαφορές με την ομάδα ελέγχου όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τα λοιπά δημογραφικά στοιχεία. Μετά από διορθώσεις σχετιζόμενες με συνοδές παθήσεις και τη συχνότητα των επισκέψεων σε γενικούς ιατρούς, οι χρήστες στατίνης βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης θανατηφόρου πνευμονίας (διορθωμένο odds ratio 0.47, 95% με διάστημα εμπιστοσύνης 0.25 - 0.88) και ελαφρά, αλλά όχι σημαντικά μειωμένο κίνδυνο όσον αφορά στην μη επιπλεγμένη πνευμονία και την ενδονοσοκομειακή πνευμονία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η παρατήρηση ότι οι φιμπράτες, οι οποίες μειώνουν κυρίως τα τριγλυκερίδια, ασχέτου ενάρξεως, δεν σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για ανάπτυξη πνευμονίας, το οποίο υποδηλώνει ότι η ωφέλιμη δράση των στατινών στην ανάπτυξη της πνευμονίας σχετίζεται με τις πλειοτροπικές

δράσεις τους και δεν είναι αποτέλεσμα της υπολιπιδαιμικής δράσης του φαρμάκου.

Τέλος, πρόσφατη αναδρομική μελέτη (84) μελέτησε τη δράση της στατίνης στη θνητότητα σε ασθενείς που έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD). Οι συγγραφείς μελέτησαν την επίδραση της χρήσης στατίνης στη μείωση της θνητότητας από COPD και πνευμονία από τον ιό της γρίπης σε ένα μεγάλο πληθυσμό 76232 ασθενών. Η χορήγηση στατίνης ταξινομήθηκε σε χαμηλή ημερήσια δόση (<40 mg/d) και μεσαία ημερήσια δόση (≥ 40 mg/d). Οι συγγραφείς ανέφεραν (84) ότι η μεσαία ημερήσια δόση σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από πνευμονία προκαλούμενη από τον ιό της γρίπης (OR, 0.60; 95% CI, 0.44 έως 0.81) και τον κίνδυνο θανάτου από ΧΑΠ (OR, 0.17; 95% CI, 0.07 έως 0.42).

Οι προαναφερόμενες μελέτες έδειξαν την ωφέλιμη δράση της χρήσης των στατινών στη πορεία και την έκβαση της πνευμονίας. Παρόλα αυτά, μια μεγάλη προοπτική μελέτη κατέληξε σε διαφορετικό συμπέρασμα (10). Οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 3415 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για πνευμονία της κοινότητας, ενώ το 10% του πληθυσμού αυτού ελάμβανε στατίνη πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η χρήση των στατινών αρχικά συσχετίστηκε με χαμηλή θνητότητα ή μικρότερη πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ (OR 0.80, $p=0.15$), όμως όταν πραγματοποιήθηκε εκ νέου ανάλυση των δεδομένων σε σχέση με την ηλικία, τα αποτελέσματα μεταβλήθηκαν αναδεικνύοντας έναν εν δυνάμει επιβλαβή ρόλο από τη χρήση της στατίνης (odds ratio στο 1.10, 95% CI 0.76 - 1.60).

Συμπερασματικά, οι στατίνες φαίνεται να παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση και υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ωφέλιμο ρόλο αυτών των φαρμάκων στην έκβαση των φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως είναι η βακτηριαιμία, η σήψη και η πνευμονία (39, 40, 77 – 84). Επιπλέον οι στατίνες σε συνδυασμό με τις θειαζολιδινεδιόνες είναι επίσης χρήσιμες στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναστολέων της COX (87). Εν τούτοις, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ανωτέρο θετικά αποτελέσματα προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ενώ προοπτικές μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, η χορήγηση των στατινών είτε ως προφύλαξη είτε ως προσθήκη στη θεραπεία της πνευμονίας ή της σήψης δεν έχει καθιερωθεί και δεν έχει συμπεριληφθεί σε θεραπευτικές συστάσεις των επιστημονικών κοινοτήτων που αφορούν στην αντιμετώπιση της πνευμονίας, της βακτηριαιμίας ή της σήψης. Το κλινικό όφελος της θεραπείας με στατίνες σε βαρείς καταστάσεις όπως στη σήψη αναμένεται να εξεταστεί σε επερχόμενες ελεγχόμενες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

B. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

1. Εισαγωγή

Παρά τη μεγάλη πρόοδο της τεχνολογίας για τη διαχείριση των εξαρτώμενων από τον αναπνευστήρα ασθενών, η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (ΠΣΑ) συνεχίζει να επιπλέκει την νοσηλεία του 8 με 28% των ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (MV) (158 - 172). Η πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας είναι αισθητά υψηλότερη στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σε σύγκριση με τους ασθενείς των λοιπών κλινικών, και μάλιστα ο κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονίας είναι αυξημένος 3 με 10 φορές για τους διασωληνωμένους ασθενείς σε σχέση με αυτούς που δεν βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό (168, 170, 173 - 180). Σε αντίθεση με τις λοιμώξεις των πιο συχνά εμπλεκόμενων οργάνων, (όπως είναι το ουροποιητικό και το δέρμα), για τα οποία η θνητότητα είναι χαμηλή, και κυμαίνεται από 1 έως 4%, ο δείκτης θνητότητας για τη σχετιζόμενη με τη αναπνευστήρα πνευμονία, η οποία ορίζεται ως πνευμονία ενάρξεως τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη διασωλήνωση και την έναρξη μηχανικού αερισμού, κυμαίνεται από 24 έως 50% και σε ορισμένες ειδικές καταστάσεις μπορεί να φθάσει και το 76%, ή όταν η λοίμωξη του αναπνευστικού προκαλείται σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου (178 - 187). Λόγω του ότι διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή των ασθενών με τη ΠΣΑ βελτιώνει σημαντικά την έκβαση της νόσου, η πιο γρήγορη ταυτοποίηση των ασθενών

με λοίμωξη και η κατάλληλη επιλογή του αντιμικροβιακού παράγοντα, αντιπροσωπεύουν σημαντικούς κλινικούς στόχους (181, 188, 189). Υπάρχουν όμως και άλλες στρατηγικές που πιθανόν βελτιώνουν την πρόγνωση των ασθενών με ΠΣΑ. Η Συμβουλευτική Επιτροπή του Ελέγχου των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου των Λοιμώξεων των ΗΠΑ (CDC, Atlanta, GA) δημοσίευσε εκτενή έκθεση οδηγιών για την πρόληψη και τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας το 1997 (190), ενώ υπάρχουν και άλλες σημαντικές μελέτες (191 – 193).

2. Συχνότητα της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας.

Μια μεγάλης κλίμακας μελέτη της εμφανιζόμενης στη ΜΕΘ πνευμονίας, πραγματοποιήθηκε στις 29 Απριλίου 1992 σε 1417 μονάδες εντατικής νοσηλείας (94). Από ένα σύνολο 10038 ασθενών που αξιολογήθηκαν, 2064 (21%) είχαν λοίμωξη αποκτηθείσα στη ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σε 967 (47%) ασθενείς, με συνολική συχνότητα ΠΣΑ 10%. Σε αυτή τη μελέτη, η ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης, ανέδειξε τον μηχανικό αερισμό σαν έναν από τους επτά παράγοντες κινδύνου για τις λοιμώξεις αποκτηθείσες στη ΜΕΘ. Μια άλλη, μεγάλης κλίμακας μελέτη, που διεξήχθη σε 107 ευρωπαϊκές μονάδες εντατικής θεραπείας, ανέδειξε κυρίως όψιμη πνευμονία στο 9% (95). Σε αυτή τη μελέτη, ο μηχανικός αερισμός συσχετιζόταν με τριπλάσια υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΠΣΑ σε σχέση με τους μη υποστηριζόμενους μηχανικά ασθενείς. Περαιτέρω, με βάση δική τους ανάλυση, οι Cross και Roup δημοσίευσαν ότι οι ασθενείς υπό μηχανικό

αερισμό είχαν δεκαπλάσια υψηλότερη συχνότητα ΠΣΑ σε σχέση με αυτούς που δεν υποστηρίζονταν αναπνευστικά (96). Παρομοίως, σε μια εθνικού εύρους Αμερικάνικη μελέτη, η συχνότητα της πνευμονίας ήταν είκοσι μία φορές μεγαλύτερη για τους ασθενείς που ελάμβαναν συνεχή υποστήριξη της αναπνοής από ότι αυτούς που δεν είχαν μηχανικό αερισμό (117). Ομοίως, σε ανάλυση από 120 συνεχόμενα επεισόδια σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και 120 ασθενείς της ομάδας ελέγχου έδειξε ότι η διασωλήνωση αυξάνει ανεξάρτητα τον κίνδυνο νοσοκομειακής πνευμονίας κατά επτά φορές (99). Μια προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη διεξήχθη σε 16 ΜΕΘ του Καναδά: από τους 1014 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που μελετήθηκαν, 177 (18%) ανέπτυξαν σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία, όπως εκτιμήθηκε από δείγματα βρογχοσκοπήσεως που ελήφθησαν με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή δείγμα με προστατευμένη ψήκτρα (118). Αυτές οι πληροφορίες πιστοποιούν τον σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο της ανάπτυξης σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας σε ασθενείς της ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό.

Στην πλειοψηφία των ερευνών, η συχνότητα της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας ποικίλει μεταξύ 8 και 28% (97, 99, 100, 102, 103, 115, 118 - 134) (πίνακας 1). Μια προοπτική μελέτη της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας σε 23 Ιταλικές ΜΕΘ που περιλάμβανε 724 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που είχαν λάβει παρατεταμένη (περισσότερο από 24 ώρες) υποστήριξη της αναπνοής μετά την εισαγωγή, κατέδειξε έναν μέσο όρο στο 23%. Η συχνότητα ανερχόταν από το 5% για ασθενείς που ελάμβαναν μηχανικό αερισμό για μία ημέρα, στο 69% για αυτούς που ελάμβαναν μηχανικό αερισμό για περισσότερο από τριάντα ημέρες (97, 115). Σχετικά με

ένα υποσύνολο των 124 χειρουργικών ασθενών, 67% εκ των οποίων ήταν διασωληνωμένοι, η πρώιμη πνευμονία, οριζόμενη ως η πνευμονία που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 96 ώρες μετά την εισαγωγή, αντιπροσώπευε το 63% των 41 λοιμώξεων του αναπνευστικού που επέπλεκαν την πορεία των ασθενών (127). Σε μια άλλη έρευνα παθολογικής, χειρουργικής ή τραυματικής αιτιολογίας ασθενών με μηχανικό αερισμό ο Prodhom και οι συνεργάτες του όρισαν ως πρώιμη πνευμονία αυτή που διαγιγνώσκεται τις πρώτες τέσσερις ημέρες του μηχανικού αερισμού. Συνολικά, 53 (22%) επεισόδια σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας παρατηρήθηκαν, με την πρώιμη πνευμονία να αντιπροσωπεύει το 45% όλων των πνευμονιών (135). Όταν οι ποσοτικές καλλιέργειες από τα δείγματα που ελήφθησαν με PSB (protected specimen brush, προστατευμένη βούρτσα) με τη βοήθεια ινοπτικού βρογχοσκοπίου χρησιμοποιήθηκαν για να ορίσουν την πνευμονία σε 567 διασωληνωμένους ασθενείς, η κλίμακα της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας ήταν 9% (100). Σύμφωνα με την αναλογική μέθοδο, ο αθροιστικός κίνδυνος για πνευμονία σε αυτό το πλαίσιο ορίστηκε στο 7% στις 10 ημέρες και στο 19% στις 20 ημέρες μετά την διασωλήνωση. Επιπρόσθετα, σε αυτή τη μελέτη το ποσοστό αύξησης του κινδύνου για πνευμονία ήταν πρακτικά σταθερό καθ'όλη την περίοδο της διασωλήνωσης με ένα μέσο όρο περίπου στο 1% ημερησίως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ.

Πρώτος Συγγραφ.	Ref.	Έτος δημ.	Αρ. Ασθενών	Επίπτωση (%)	Διαγνωστικά Κριτήρια	Δείκτης Θνητοτ. (%)
Ασθενείς στη ΜΕΘ						
Salata	41	1987	51	41	Κλινικά	76
Craven	15	1986	233	21	Κλινικά	55
Langer	9	1989	724	23	Κλινικά	44
Fagon	12	1989	567	9	PSB	71
Kerver	43	1987	39	67	Κλινικά	30
Driks	40	1987	130	18	Κλινικά	56
Torres	14	1990	322	24	Κλινικά-PSB	33
Baker	44	1996	514	5	PSB/BAL	24
Kollef	45	1993	277	16	Κλινικά	37
Fagon	51	1996	1118	28	PSB/BAL	53
Timsit	46	1996	387	15	PSB/BAL	57
Cook	35	1998	1014	18	Κλινικά-PSB/BAL	24
Tejada Artigas	47	2001	103	22	PSB	44
Ασθενείς με ARDS						
Sutherland	49	1995	105	15	PSB/BAL	38
Delclaux	17	1997	30	60	PTC/BAL	63
Chastre	16	1998	56	55	PSB/BAL	78
Meduri	50	1998	94	43	PSB/BAL	52
Markowicz	18	2000	134	37	PSB/BAL	57

Ορισμοί των συντομεύσεων: ARDS = acute respiratory distress syndrome, BAL = bronchoalveolar lavage, PSB = protected specimen brush, PTC = plugged telescopic catheter

Σε αντίθεση, ο Cook και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν σε μια μεγάλη έρευνα σε 1014 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, ότι παρόλο που ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας αυξάνονταν με το χρόνο, ο καθημερινός κίνδυνος μειώθηκε μετά την πέμπτη ημέρα (118). Ο ημερήσιος κίνδυνος αξιολογήθηκε στο 3% την πέμπτη ημέρα, 2% την δέκατη ημέρα και στο 1% την δέκατη πέμπτη ημέρα. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου παραμένουν, μετά από πολλές αναλύσεις, η εισαγωγή λόγω εγκαυμάτων (σχετικός κίνδυνος [RR], 5.1, 95% διάστημα αξιοπιστίας [CI], 1.5 έως 17.0), το τραύμα (RR, 5.0: 95% CI, 1.9 έως 13.1), οι βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (RR, 3.4: 95% CI, 1.3 έως 8.8), οι ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος (RR, 2.8: 95% CI, 1.1 έως 7.5), η

καρδιολογική νόσος (RR, 2.7: 95% CI, 1.1 έως 7.0), ο μηχανικός αερισμός κατά την διάρκεια του προηγούμενου εικοσιτετραώρου (RR, 2.3: 95.5% CI, 1.1 έως 4.7), η διαγνωσμένη εισρόφηση (RR, 3.2: 95% CI, 1.6 έως 6.5), η μιοχάλαση (RR, 1.6: 95% CI, 1.1 έως 2.4). Η χορήγηση αντιβιοτικών προσέφερε προστασία (RR, 0.4: 95% CI, 0.3 έως 0.5), αλλά αυτή η δράση εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, ο καθ'ημέραν κίνδυνος ανάπτυξης σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας είναι περισσότερο εξαρτώμενος από τον πληθυσμό που εξετάζεται αλλά και από πολλούς άλλους παράγοντες, ιδιαίτερα από τον αριθμό των ασθενών, στον μελετώμενο πληθυσμό, που έλαβαν αντιβιοτικά αμέσως μετά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ.

3. Θνησιμότητα και Θνητότητα

Έχουν δημοσιευτεί για τη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία, ποικίλα ποσοστά θνητότητα στη ΜΕΘ, από 24% έως 76% (πίνακα 1) (97, 100, 102, 103, 118, 123, 124, 126 - 130, 134, 137) σε διάφορα ιδρύματα. Οι ασθενείς με ΠΣΑ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και είναι μηχανικά αεριζόμενοι εμφανίζονται να έχουν από διπλάσιο έως δεκαπλάσιο υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν πνευμονία. Το 1974, ανακοινώθηκε ποσοστό θνητότητας 50% για τους ασθενείς με πνευμονία έναντι 4% για τους ασθενείς χωρίς πνευμονία (142). Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών που διεξήχθησαν μεταξύ 1986 έως 2001 έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα. Παρά τις μεταβολές ανάμεσα στις μελέτες που εν

μέρει οφείλονται στον πληθυσμό που μελετάται, η συνολική θνησιμότητα για τους ασθενείς με ή χωρίς σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία ήταν αντίστοιχα: 55% έναντι 25% (113), 71% έναντι 28% (100), 33% έναντι 19% (112), 37% έναντι 9% (128) και 44% έναντι 19% (130). Αυτές οι τιμές αντιστοιχούν σε αυξημένο σχετικό κίνδυνο (RR) θνησιμότητας για τους ασθενείς με σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία της τάξεως του 2.2, 2.5, 1.7, 4.4, και 2.3 αντίστοιχα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΑ ΥΠΟΠΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΩΝ

Πρώτος συγγραφ.	Ref.	Κλινικά Υποπτη	Βακτηριολογική Επιβεβαίωση	
		VAP (n)	n	%
Fagon	12	84	27	32
Croce	56	136	46	34
Rodriguez de Castro	57	110	45	41
Luna	58	132	65	49
Bonten	59	138	72	52
Kollef	60	130	60	46
Sanchez-Nieto	61	51	36	71
Ruiz	62	76	42	55
Fagon	63	204	90	44
Tejada Artigas	47	103	23	22

Ορισμοί των συντομεύσεων: VAP = ventilator – associated pneumonia

Παρόλο που αυτές οι έρευνες δείχνουν ότι η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία συμβάλει σημαντικά, άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει σαφώς πως η ΠΣΑ είναι πράγματι υπεύθυνη για την υψηλότερη θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κάνουν δύσκολο το να αποδοθεί αναμφίβολα κάτι τέτοιο στη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία. Ο πρώτος είναι η δυσκολία να τεθεί σαφής διάγνωση, καθορίζοντας σαφώς τους ασθενείς με ΠΣΑ. Έτσι, οι ευρέως αποκλίνουσες θνησιμότητες για τη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία που δημοσιεύονται, πιθανώς να αντανakλούν όχι μόνο διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς που μελετούνται αλλά επίσης διαφορές και στα διαγνωστικά

κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Δεύτερον, ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχει δείξει πως μια σοβαρή υποκείμενη νόσος προδιαθέτει τους νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ ασθενείς στο να αναπτύξουν πνευμονία, και οι δείκτες θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς είναι αναμενόμενα υψηλότεροι (94, 95, 99, 119, 120, 125, 128). Γι' αυτό είναι δύσκολο να καθοριστεί αν αυτοί οι ασθενείς θα είχαν επιβιώσει αν δεν είχαν νοσήσει από την σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία. Παρόλα αυτά η νοσοκομειακή πνευμονία έχει αναγνωριστεί σε αρκετές μελέτες, σαν ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για διαφορετικές ομάδες βαρέως πασχόντων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων χειρουργημένων ασθενών με καρδιολογικά προβλήματα (133, 143) ή αυτούς με σοβαρά τραύματα πνευμόνων (144) και τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, για παράδειγμα αυτούς με οξεία λευχαιμία (145), μεταμόσχευση ήπατος (146), ή μεταμόσχευση μυελού των οστών (147). Σε αντίθεση, σε ασθενείς που επιβίωσαν μετά από καρδιακή ανακοπή (148), ή νεαρούς ασθενείς χωρίς υποκείμενη νόσο, όπως αυτοί που εισήχθησαν μετά από τραυματισμό (127, 149, 150), η νοσοκομειακή πνευμονία δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση. Ομοίως, η ΠΣΑ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ARDS, όπως φάνηκε από αρκετές μελέτες (101, 104 - 106, 133).

Οι παράγοντες κινδύνου για τον θάνατο των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών που ανέπτυξαν πνευμονία έχουν εξετασθεί σε δύο ομάδες ασθενών (99, 102). Χρησιμοποιώντας πολλαπλή λογιστική αναδρομική ανάλυση, ο Torres και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια μελέτη που δείχνει πως η επιδείνωση της ανεπάρκειας του αναπνευστικού, η παρουσία ενός καθοριστικού ή ταχέως θανατηφόρου υπόβαθρου, η παρουσία καταπληξίας, η ακατάλληλη

αντιβιοτική αγωγή, και / ή ο τύπος της ΜΕΘ, ήταν παράγοντες που επηρέασαν αρνητικά την πρόγνωση της ΠΣΑ. Αυτοί οι συγγραφείς δίνουν έμφαση στην πολύπλοκη σχέση μεταξύ της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου που οδήγησε στην εισαγωγή στη μονάδα και στο μηχανικό αερισμό, στη βαρύτητα της πνευμονίας αυτής καθεαυτής, και στην επάρκεια της αρχικής αντιβιοτικής αγωγής. Ο σημαντικός προγνωστικός ρόλος που παίζει η καταλληλότητα της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας αναλύθηκε επίσης από αρκετές άλλες έρευνες (107, 138, 139, 140, 151 - 154).

4. Αιτιολογικοί παράγοντες

Οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για τη ΠΣΑ μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας, τη διάρκεια της νοσηλείας και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και τις ειδικές διαγνωστικές μεθόδους. Το υψηλό ποσοστό της λοίμωξης του αναπνευστικού από GNB (gram αρνητικά βακτηρίδια) έχει πιστοποιηθεί επανειλημμένα (100, 102, 107, 117, 167 - 170). Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει πως περισσότερο από το 60% της ΠΣΑ προκαλείται από αερόβια GNB. Πιο πρόσφατα, παρόλα αυτά, μερικοί μελετητές έχουν δημοσιεύσει ότι τα gram(+) βακτήρια έχουν γίνει σημαντικά πιο συχνά με τον *S. aureus* να είναι το κυρίαρχο gram(+) μικρόβιο που απομονώθηκε. Για παράδειγμα, ο *S.aureus* ήταν υπεύθυνος για τα περισσότερα επεισόδια νοσοκομειακής πνευμονίας στη μελέτη EPIC αναλογώντας στο 31% των 836 περιπτώσεων με πιστοποιημένα παθογόνα (170). Πληροφορίες από 24 μελέτες που

διεξάχθηκαν σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, έδωσαν τα παρακάτω αποτελέσματα: 1) τα GNB αντιπροσώπευαν το 58% του πληθυσμού των μικροοργανισμών (100, 102, 104, 106 - 109, 127, 129, 131, 133, 140, 141, 148, 171 - 180). 2) Το κυρίαρχο GNB ήταν η *P. aeruginosa* και το *Acinetobacter* spp, και ακολουθούσε ο *Proteus* spp, η *Escherichia Coli*, η *Klebsiella* spp και ο *H. Influenzae*. 3) Σχετικά μεγάλος αριθμός από gram(+) πνευμονίες έχει επίσης αναφερθεί σε αυτές τις μελέτες, με τον *S.aureus* να απαντάται στο 20% αυτών των περιπτώσεων.

Ο υψηλός βαθμός της πολυμικροβιακής λοίμωξης στην ΠΣΑ έχει υπογραμμισθεί κατ' εξακολούθηση. Σε μια μελέτη 172 περιστατικών βακτηριακής νοσοκομειακής πνευμονίας, το 13% των λοιμώξεων προκλήθηκε από πολλαπλά παθογόνα (155). Όταν η τεχνική PSB χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τα υπεύθυνα παθογόνα σε 52 συνεχόμενες περιπτώσεις ΠΣΑ, πολυμικροβιακή λοίμωξη αναδείχθηκε σε ποσοστό 40% (100). Κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε σε μια άλλη έρευνα που διεξάγονταν την ίδια στιγμή σε έναν συγκρίσιμο πληθυσμό από μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς (169). Τα ευρήματα ήταν επίσης παρόμοια και για τους ασθενείς με ARDS: 58% από τα 106 επεισόδια ΠΣΑ ήταν πολυμικροβιακά, από τα οποία 55% και 60%, αντίστοιχα, συνέβησαν σε ασθενείς με και χωρίς ARDS.

Υποκείμενες νόσοι μπορεί να προδιαθέτουν σε λοίμωξη από συγκεκριμένα μικρόβια. Ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) είναι για παράδειγμα ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από *H.influenza*, *Moraxella catarrhalis* ή *S. pneumoniae*. Η κυστική ίνωση αυξάνει τον κίνδυνο για λοίμωξη από *P. aeruginosa* και / ή *S. aureus*, ενώ τραύματα και νευρολογικοί παράγοντες είναι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα

λοίμωξης από *S. aureus* (116, 127, 150, 157). Επιπλέον, ο υπεύθυνος παράγοντας για πνευμονία διαφέρει ανάμεσα στους χειρουργικούς ασθενείς στη ΜΕΘ (181), με 18% της ΠΣΑ να οφείλονται στον αιμόφιλο της γρίπης ή στον πνευμονιόκοκκο, ιδιαίτερα σε χειρουργικούς ασθενείς, αλλά όχι σε ασθενείς με κακοήθεια, μεταμόσχευση ή χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα ή στο καρδιαγγειακό.

Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να καθορίσουν ειδικούς παράγοντες κινδύνου για τη λοίμωξη από συγκεκριμένα παθογόνα. Για παράδειγμα, αναδρομικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα νευροχειρουργικά περιστατικά, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και η μεγάλου βαθμού εισρόφηση είναι παράγοντες κινδύνου για τη ΠΣΑ από *Acinetobacter baumannii* (182). Σε μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με ARDS και ασθενείς χωρίς ARDS, δεν υπήρχαν μεγάλες διαφορές στην κατανομή των παθογόνων που είναι υπεύθυνα για τη ΠΣΑ, με επικράτηση, παρόλα αυτά, των GNB και των MRSA (104 - 106). Μάλλον οι διαφορές που παρατηρούνται φαίνεται κυρίως να αντανακλούν τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού σαν αιτία, πριν την εμφάνιση της ΠΣΑ (104).

Παρά τους διαφορετικούς ορισμούς της πρώιμης πνευμονίας στις διάφορες μελέτες, (όσον αφορά την ημέρα εμφάνισής της), (116, 180), υψηλή συχνότητα από *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, MSSA, ή ευπαθή εντεροβακτήρια βρέθηκαν επίμονα στην πρώιμη πνευμονία, ενώ η *P. aeruginosa*, το *Acinetobacter spp*, ο MRSA και τα πολυανθεκτικά GNB ήταν πιο συχνά στην όψιμη πνευμονία (116, 209). Αυτή η διαφορετική κατανομή που αναδεικνύει τα διαφορετικά παθογόνα ανάμεσα στην πρώιμη και την όψιμη πνευμονία συνδέεται και με τη συχνή χορήγηση πρώιμης

αντιμικροβιακής θεραπείας σε πολλούς ασθενείς με όψιμη πνευμονία. Σε μια προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 129 επεισόδια ΠΣΑ διαγνωσμένης με PSB δείγματα, η κατανομή των υπεύθυνων παθογόνων συγκρίθηκε με βάση το αν οι ασθενείς είχαν λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία πριν την εμφάνιση της πνευμονίας (107). Το πιο εντυπωσιακό εύρημα ήταν ότι ο αριθμός της πνευμονίας που προκλήθηκε από gram(+) κόκκους ή από *H. influenzae* ήταν σημαντικά χαμηλότερος ($p < 0,05$) σε ασθενείς που είχαν λάβει αντιβιοτικά, ενώ ο βαθμός της πνευμονίας που προκλήθηκε από *P. aeruginosa* ήταν σημαντικά υψηλότερος ($p < 0,01$). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τους παράγοντες κινδύνου για τη ΠΣΑ προκαλούμενη από πιθανόν ανθεκτικά βακτήρια όπως ο MRSA, η *P. aeruginosa*, το *A. baumannii* και / ή η *S. maltophilia* σε 135 συνεχή επεισόδια ΠΣΑ (180). Μόνο τρεις παράμετροι παρέμειναν σημαντικές: η διάρκεια του μηχανικού αερισμού πριν την έναρξη της ΠΣΑ να είναι μεγαλύτερη ή ίση των επτά ημερών (OR = 6.0), προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή (OR = 13,5) και προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (κεφαλοσπορίνη τρίτης γενεάς, φθοριοκινολόνες, και / ή ιμιπενέμη) (OR = 4.1) (180). Δεν έχουν όμως επιβεβαιώσει όλες οι μελέτες αυτό το μοντέλο κατανομής. Για παράδειγμα, μια μελέτη έδειξε πως το πιο συχνό παθογόνο που σχετίζεται με την εμφάνιση πρώιμης πνευμονίας ήταν η *P. aeruginosa* (25%), ο MRSA (18%), και το *Enterobacter spp* (10%), με όμοια παθογόνα να σχετίζονται και με την εμφάνιση της όψιμης πνευμονίας (183). Τα ευρήματα αυτά μπορεί, εν μέρει, να οφείλονται σε προηγούμενη νοσηλεία στο νοσοκομείο και / ή σε χρήση αντιβιοτικών σε πολλούς ασθενείς πριν τη μεταφορά τους στη ΜΕΘ.

Η συχνότητα των πολυανθεκτικών παθογόνων είναι επίσης στενά συνδεδεμένη με τοπικούς παράγοντες και ποικίλει ευρέως από το ένα νοσηλευτικό ίδρυμα στο άλλο. Συνεπώς, κάθε ΜΕΘ θα πρέπει συνεχώς να συλλέγει σχολαστικά τα επιδημιολογικά στοιχεία. Με αυτό το σκοπό, η ποικιλομορφία της αιτιολογίας της ΠΣΑ ανάμεσα σε τρεις ΜΕΘ της Ισπανίας αναλύθηκαν (179) και συγκρίθηκαν με δεδομένα από ΜΕΘ του Παρισιού (180). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τα παθογόνα μικρόβια της ΠΣΑ ποικίλουν ευρέως ανάμεσα σε αυτά τα τέσσερα θεραπευτικά κέντρα, με σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν από επεισόδια ΠΣΑ σε ισπανικά κέντρα σε σύγκριση με τα γαλλικά. Οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι με τους συνηθέστερους μικροοργανισμούς που απομονώνονται στην πρώιμη και την όψιμη ΠΣΑ στα δικά τους νοσοκομεία για να αποφύγουν την χορήγηση ακατάλληλης αρχικής αντιμικροβιακής αγωγής.

Τα είδη *Legionella* (183, 184), τα αναερόβια (173), οι μύκητες (186), οι ιοί (188) και ακόμη και η *Pneumocystis carinii* θα πρέπει να επισημαίνονται ως πιθανά αίτια αλλά δεν θεωρούνται να είναι στο φάσμα της πνευμονίας που προκλήθηκε από τον αναπνευστήρα. Παρόλα αυτά, αρκετά από αυτά τα πιθανά παθογόνα μπορεί να είναι πιο κοινά και πιθανόν να μην καταγράφονται λόγω των δυσκολιών που αφορούν στις διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, και κυρίως των αναερόβιων βακτηριδίων και των ιών (173, 187). Σε μια μελέτη που έγινε για να καθορίσει τη συχνότητα των αναερόβιων σε 130 ασθενείς με εργαστηριακά αποδεδειγμένη πνευμονία, με ειδικές προφυλάξεις που ελήφθησαν για να διατηρηθούν αναερόβιες συνθήκες κατά τη διάρκεια της PSB μεταφοράς και

των μικροβιακών διαδικασιών (173), τα αναερόβια ανευρέθησαν στο 23% του συνολικού αριθμού των επεισοδίων και τα κύρια στελέχη που απομονώθηκαν ήταν: η *Prevotella melaninogenica* (36%), το *Fusobacterium nucleatum* (17%) και η *Veillonella parvula* (12%). Η πιθανότητα ανεύρεσης αναερόβιων βακτηριδίων ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς που ήταν διασωληνωμένοι με στοματοτραχειακό σωλήνα και σε ασθενείς των οποίων η πνευμονία εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων ημερών της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Σε αντίθεση με την ανωτέρω, σε μελέτη που διενεργήθηκε σε 143 ασθενείς, που εμφάνισαν 185 επεισόδια ύποπτα για σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία και 25 ασθενείς που έπασχαν από πνευμονία εξ εισροφήσεως, μόνο ένας αναερόβιος μικροοργανισμός (*V. parvula*) απομονώθηκε από ένα ασθενή με πνευμονία εξ εισροφήσεως, και σε κανένα από τους ασθενείς που έπασχαν από τη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (172).

Έτσι, μελετώντας προσφάτως τα διαθέσιμα δεδομένα, η κλινική σημασία των αναερόβιων μικροοργανισμών στην παθογένεια και την έκβαση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Εξαίρεση αποτελούν τα αναερόβια ως αιτιολογικός παράγοντας σε νεκρωτική πνευμονίτιδα, σε απόστημα του πνεύμονα, ή σε πλευροπνευμονικές λοιμώξεις. Η λοίμωξη από αναερόβιους μικροοργανισμούς και η κάλυψη με αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως η κλινδαμυκίνη και η μετρονιδαζόλη, επίσης θα πρέπει πιθανότατα να ληφθούν σοβαρά υπόψη για ασθενείς με θετική gram χρώση στις εκκρίσεις από το αναπνευστικό, όπου επιβεβαιώνονται πολυάριθμοι έξω- και ενδοκυτταριοί μικροοργανισμοί, επί απουσίας θετικών καλλιιεργειών για αερόβια παθογόνα.

Η απομόνωση μυκήτων στις καλλιέργειες, και πιο συχνά το είδος της *Candida*, σε σημαντικές συγκεντρώσεις, θέτει προβλήματα ερμηνείας. Έχει αναφερθεί επιθετική νόσος από μύκητα που προκάλεσε πνευμονία σχετιζόμενη από αναπνευστήρα, αλλά πιο συχνά, οι μύκητες που απομονώνονται από τα τμήματα της αναπνευστικής οδού, απομονώνονται χωρίς να υπάρχει κάποια εμφανής νόσος. Μια προοπτική μελέτη διερεύνησε τη συνάφεια της απομονωμένης *Candida spp* από μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που είχαν μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 72 ώρες (186). Μετά το θάνατο των ασθενών, ελήφθησαν πολλαπλές καλλιέργειες και υλικά για βιοψίες με τη μέθοδο της βρογχοσκόπησης. Δέκα ασθενείς είχαν τουλάχιστον μια θετική βιοψία για *Candida spp*, αλλά μόνο δύο είχαν στοιχεία πνευμονίας αποδεδειγμένης με την ιστολογική εξέταση. Πολλές από τις ενδοτραχειακές αναρροφήσεις, τα δείγματα PSB και τα δείγματα της BAL επίσης απέδωσαν θετικές καλλιέργειες για *Candida spp*, μερικές φορές σε υψηλές συγκεντρώσεις, αλλά δεν βοήθησαν στη διάγνωση της νόσου. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η χρήση των συχνά χρησιμοποιούμενων μεθόδων συλλογής δειγμάτων του αναπνευστικού (με βρογχοσκόπηση ή χωρίς) σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς παρουσιάζεται ανεπαρκής για τη διάγνωση της πνευμονίας από *Candida*. Προς το παρόν, η μόνη σίγουρη μέθοδος για να καθορίσει τη *Candida* σαν το κύριο παθογόνο για την πνευμονία είναι να αναδειχθούν αποικίες ή ψευδομεμβράνες στη βιοψία πνεύμονα. Παρόλα αυτά, η σημασία της απομόνωσης της *Candida* από το αναπνευστικό σύστημα των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών πρέπει να ερευνηθεί σε βάθος (188).

Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε μια περίοδο πέντε χρόνων, ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) ενοχοποιήθηκε σαν το πιθανό παθογόνο σε 25 από

τους 86 ασθενείς μετά από ιστολογική εξέταση του πνευμονικού ιστού που ελήφθη με ανοιχτή βιοψία (187). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο κυτταρομεγαλοϊός δεν θα πρέπει να αποκλείεται σαν πιθανό παθογόνο υπεύθυνο για τη ΠΣΑ σε ασθενείς της ΜΕΘ ακόμη και για αυτούς που δεν πάσχουν από σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, κακοήθη νόσο του αίματος ή βρίσκονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.

5. Παθογένεια

Η πνευμονία προκύπτει από την μικροβιακή εισβολή επί του φυσιολογικά ελεύθερου μικροβίων κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνευμονικού παρεγχύματος, που προκαλείται είτε από μειωμένη άμυνα του ξενιστή, προκαλούμενη από ιδιαίτερα παθογόνους μικροοργανισμούς ή από υπερβολικό ενοφθαλισμό. Ο φυσιολογικός ανθρώπινος αναπνευστικός σωλήνας παραθέτει μια ποικιλία μηχανισμών άμυνας των πνευμόνων από τα παθογόνα μικρόβια, για παράδειγμα: ανατομικά εμπόδια, όπως η γλωττίδα και ο λάρυγγας, το αντανακλαστικό του βήχα, οι τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, η απόπτωση του βλεννογόνου, η κυτταρική και χυμική ανοσία και το διπλό σύστημα φαγοκυττάρων που περιλαμβάνει τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα (113). Όταν αυτές οι παράμετροι συνεργάζονται αρμονικά, οι μικροοργανισμοί που θα εισβάλουν περιορίζονται και η κλινική εκδήλωση της νόσου αποφεύγεται, αλλά όταν αυτοί οι μηχανισμοί άμυνας υπολείπονται ή παρακάμπτονται εξαιτίας του μεγάλου όγκου ενοφθαλισμού ή εξαιτίας μικροοργανισμών με ιδιαίτερη επιθετικότητα, τότε εκδηλώνεται η πνευμονία.

Η πλειοψηφία από αυτές τις λοιμώξεις φαίνεται να προκαλούνται από την εισρόφιση των πιθανών παθογόνων που αποίκησαν την βλεννογόνο επιφάνεια του ρινοφάρυγγα. Η διασωλήνωση του ασθενούς δεν καταστέλλει μόνο τη φυσική άμυνα του οργανισμού ανάμεσα στο ρινοφάρυγγα και στην τραχεία, αλλά μπορεί επίσης να διευκολύνει την είσοδο των βακτηριδίων στους πνεύμονες με τη συγκέντρωση και τη διαρροή των μεταδοτικών εκκρίσεων γύρω από το cuff του ενδοτραχειακού σωλήνα (98, 116). Αυτό το φαινόμενο συμβαίνει στους περισσότερους διασωληνωμένους ασθενείς, στους οποίους η ύπτια θέση μπορεί να διευκολύνει στην ανάπτυξή τους. Σε προηγούμενα υγιείς, νεοεισαχθέντες ασθενείς, μικρόβια φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος ή παθογόνα της πνευμονίας της κοινότητας μπορεί να επικρατούν. Σε μεγαλύτερης βαρύτητας ασθενείς που μπορεί να νοσηλεύονται για περισσότερο από πέντε ημέρες τα GNB και ο *S. aureus* συχνά αποικίζουν το ανώτερο αναπνευστικό (116).

Σπάνια η ΠΣΑ μπορεί να προκύψει από άλλη οδό (189). Έτσι, η εισροφήση γαστρικού υγρού προκαλεί την έναρξη της νόσου σε κάποιους ασθενείς (111). Η FOB (fibre – optic broncoscopy, βρογχοσκόπηση), η τραχειακή αναρρόφιση ή ο αερισμός με το χέρι χρησιμοποιώντας μολυσμένο εξοπλισμό μπορεί επίσης να μεταφέρει παθογόνα στον κατώτερο αναπνευστικό σωλήνα. Πρόσφατα, έχουν γίνει συζητήσεις για τον πιθανό ρόλο των νεφελοποιητών στη μετάδοση της νόσου, αλλά αυτές οι συσκευές σπάνια σχετίζονται με την ΠΣΑ (189).

Παρόλο που ο αποικισμός της τραχείας από πιθανούς παθογόνους μικροοργανισμούς συμβαίνει πριν την προσβολή των πνευμόνων σε έναν μεγάλο αριθμό διασωληνωμένων ασθενών, η σχέση του με τη ΠΣΑ παραμένει

αμφιλεγόμενη. Το 1972, ο Johanson και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν πως ο αποικισμός του ανώτερου αναπνευστικού είναι σύνηθες σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς και ότι μπορεί να λειτουργήσει σαν προάγγελος για τη νοσοκομειακή πνευμονία (190). Αυτοί οι συγγραφείς ανακοίνωσαν ότι 45% από τους 213 ασθενείς που μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ αποικίστηκαν από αερόβια GNB μέχρι το τέλος της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας. Ανάμεσα στους 95 αποικισμένους ασθενείς, 22 (23%) ανέπτυξαν νοσοκομειακή πνευμονία. Όπως αποδείχθηκε σε αυτή την έρευνα και σε αρκετές άλλες, το τραχειοβρογχικό δένδρο όπως επίσης και ο ρινοφάρυγγας των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών συχνά αποικίζονται από εντερικά GNB (191 - 194). Σε μελέτη με 130 διασωληνωμένους ασθενείς, τα GNB βρέθηκαν στην τραχεία σε 58% από αυτούς που είχαν λάβει αντιόξινα ή H₂ αποκλειστές για την αποφυγή της γαστρικής αιμορραγίας και σε 30% από αυτούς που έλαβαν σουκραλφάτη για αυτό το σκοπό (123). Παράγοντες κινδύνου για τραχειοβρογχικό αποικισμό με GNB φαίνονται να είναι οι ίδιοι όπως αυτοί της πνευμονίας και περιλαμβάνουν πιο σημαντικές ασθένειες, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, τη προηγούμενη ή τη ταυτόχρονη χρήση αντιβιοτικών, τον υποσιτισμό, τη διασωλήνωση, την αζωθαιμία και την υποκείμενη πνευμονική νόσο (192). Πειραματικές μελέτες έχουν συνδέσει μερικούς από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου με τις αλλαγές στην προσκόλληση των GNB στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού. Παρόλο που παλαιότερα αποδίδονταν σε χαλάρωση της φιμπρονεκτίνης των επιφανειακών κυττάρων, αυτές οι αλλαγές στην προσκολλητική ικανότητα πιο πιθανά αντανακλούν τις μεταβολές των υδατανθράκων της μεμβράνης των κυττάρων (113). Τα βακτηριακά προσκολλητικά κύτταρα και η προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία

φαίνεται να διευκολύνουν την διαδικασία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι τα εντεροβακτηριοειδή συνήθως εμφανίζονται πρώτα στον ρινοφάρυγγα, ενώ η *P. aeruginosa* πιο συχνά εμφανίζεται πρώτα στην τραχεία (195, 196).

Άλλες πηγές από παθογόνα που προκαλούν ΠΣΑ περιλαμβάνουν τους παραρρίνιους κόλπους, την οδοντική πλάκα και την υπογλωττιδική περιοχή, ανάμεσα στις αληθείς φωνητικές χορδές και το cuff του ενδοτραχειακού σωλήνα. Ο ρόλος του γαστρεντερικού σωλήνα ως πηγή του ρινοφαρυγγικού και τραχειακού αποικισμού από GNB είναι πιο αμφιλεγόμενος (191 – 193). Μια ακολουθία από γεγονότα που οδηγούν στον αποικισμό από το στομάχι στην τραχεία, με αυξημένη συχνότητα στην απ' ευθείας συσχέτιση με το γαστρικό pH, δημοσιεύτηκε από αρκετούς ερευνητές, με 27% έως 45% των ασθενών να έχουν πρωτογενή αποικισμό του γαστρικού υγρού και μετέπειτα αποικισμό του τραχειοβρογχικού δένδρου περίπου δύο ημέρες αργότερα (197 - 200). Επιπρόσθετα σε αυτές τις μικροβιολογικές έρευνες, άλλες μελέτες έχουν δείξει καθαρά, μέσω ραδιοσημασμένου γαστρικού υγρού ή άλλων τεχνικών, ότι το γαστρικό υγρό από τους διασωληνωμένους ασθενείς εισροφάται στο τραχειοβρογχικό δένδρο μέσα σε λίγες ώρες (201 - 204). Αυτές οι μελέτες ενισχύουν τις μικροβιολογικές έρευνες που ανακοινώνουν ότι ο αποικισμός του τραχειοβρογχικού δένδρου πηγάζει από το στομάχι σε τουλάχιστον 25% έως 40% των ασθενών και γι' αυτό δυναμώνουν το ρόλο του γαστρικού φραγμού στην παθογένεια της νοσοκομειακής πνευμονίας. Αν τα βακτήρια προέρχονται από το έντερο ή από το ρινοφάρυγγα, το στομάχι μπορεί να δρα σαν αποθήκη όπου τα παθογόνα μπορούν να αναπτυχθούν σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Η αλκαλοποίηση του φυσιολογικά όξινου γαστρικού περιβάλλοντος φαίνεται να είναι προαπαιτούμενο για αυτή τη διαδικασία.

Παρόλα αυτά, δεν συμφωνούν όλοι οι συγγραφείς ότι η γαστροαναπνευστική οδός είναι πραγματικά υπαρκτή στους νοσηλεύμενους στη ΜΕΘ ασθενείς (193, 205). Ο αποικισμός από το στομάχι στον ανώτερο αναπνευστικό σωλήνα, τελικά οδήγησε σε 14 επεισόδια ΠΣΑ, χωρίς όμως να μπορεί να αποδειχθεί η συσχέτιση σε μια μελέτη (205). Η ίδια ομάδα σε μια άλλη έρευνα που περιελάμβανε 141 ασθενείς (190), αναφέρει ότι η ενδογαστρική οξύτητα επηρεάζει τον αποικισμό του στομάχου αλλά όχι τον αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα, που υποδηλώνει ότι είναι απίθανο η γαστροαναπνευστική οδός να συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΠΣΑ. Ομοίως ο Latorre και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι μόνο 19 από τους 72 ασθενείς ανέπτυξαν αποικισμό της τραχείας μετά από φαρυγγικό και γαστρικό αποικισμό από τους ίδιους μικροοργανισμούς. Επιπλέον, ανάμεσα στους 12 ασθενείς που ανέπτυξαν ΠΣΑ, οι 21 υπεύθυνοι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τη ΠΣΑ είχαν προηγουμένως αποικήσει το φάρυγγα ή το στομάχι, ενώ σε πολλούς από αυτούς η ΠΣΑ ήταν πολυμικροβιακή (206). Πρόσφατα, οι προσπάθειες για τον περιορισμό του γαστρικού αποικισμού, με τη χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας, χωρίς να αποστειρωθεί η ρινοφαρυγγική κοιλότητα έχουν γενικά αποτύχει στο να αποτρέψουν την ανάπτυξη της ΠΣΑ (207, 208). Στην πραγματικότητα υπάρχει περισσότερο από ένα πιθανό μονοπάτι στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα και της τραχείας, συμπεριλαμβανομένης της διασταυρούμενης μόλυνσης των χεριών του προσωπικού από κόπρανά ή από σάλια και μολυσμένα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για το αναπνευστικό. Οι δραστηριότητες κατά τη νοσηλεία των ασθενών, όπως το πλύσιμο, η υγιεινή του στόματος, η αναρρόφηση της τραχείας, η εντερική διατροφή και οι χειρισμοί σε παροχετεύσεις, δίνουν

αρκετές πιθανότητες για τη μεταφορά των παθογόνων όταν δεν υπάρχει καλός έλεγχος της διασποράς της λοίμωξης (208).

Περίληπτικά, η σχέση ανάμεσα στη ΠΣΑ και τον αποικισμό της τραχείας, μέσω του φαρυγγικού ή / και του γαστρικού αποικισμού μένει ακόμα να διευκρινιστεί για τους ασθενείς που είναι διασωληνωμένοι. Σήμερα, αυτά τα ευρήματα οδηγούν στα εξής συμπεράσματα: 1) ο αποικισμός της τραχείας προηγείται της ΠΣΑ στους περισσότερους, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς, 2) μόνο μια μειοψηφία των ασθενών με αποικισμό της τραχείας ανέπτυξαν ΠΣΑ, 3) το στομάχι μπορεί να γίνει μια αποθήκη για παθογόνους παράγοντες της πνευμονίας, αν και αυτό δεν συμβαίνει σε πολλούς ασθενείς της ΜΕΘ που χρήζουν μηχανικού αερισμού.

6. Διάγνωση

Σε αντίθεση με την πνευμονία της κοινότητας, μπορεί να αποβεί δύσκολο να διαγνωσθεί η πνευμονία σε νοσηλευόμενους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό:

Κλινική εξέταση σε συνδυασμό με τη μικροσκοπική εξέταση και τη καλλιέργεια των βρογχικών εκκρίσεων

Η διάγνωση της ΠΣΑ συνήθως βασίζεται σε τρεις παράγοντες: τα συστηματικά σημεία φλεγμονής, τις νέες πνευμονικές διηθήσεις ή την επίταση των παλαιών πνευμονικών διηθήσεων στην ακτινογραφία θώρακος και τη μικροβιολογική απόδειξη της φλεγμονής του πνευμονικού παρεγχύματος (136). Τα συστηματικά σημεία της φλεγμονής, όπως ο πυρετός, η ταχυκαρδία και η λευκοκυττάρωση είναι μη ειδικά ευρήματα και μπορεί να οφείλονται σε

κάθε κατάσταση που προκαλεί την απελευθέρωση κυτταροκινών (210). Στο τραύμα και σε άλλους χειρουργικούς ασθενείς, ο πυρετός και η λευκοκυττάρωση πρέπει να παρακινήσουν τον ιατρό να υποπτευθεί φλεγμονή, αλλά κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετατραυματικής ή της μετεγχειρητικής περιόδου (κατά τη διάρκεια των πρώτων 72 ωρών), αυτά τα ευρήματα συνήθως δεν είναι διαγνωστικά. Παρόλα αυτά, αργότερα ο πυρετός και η λευκοκυττάρωση είναι πιο πιθανό να οφείλονται σε φλεγμονή, αλλά ακόμα και τότε, άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τη φλεγμονώδη απάντηση (διατομή των μυών, ανοιχτά τραύματα, πνευμονικό οίδημα, και / ή έμφραγμα) μπορεί να είναι υπεύθυνοι για αυτά τα ευρήματα.

Ενώ η ύππια (συνήθως με φορητό μηχάνημα) ακτινογραφία θώρακος παραμένει μια σημαντική εξέταση στην διερεύνηση των νοσηλευόμενων ασθενών με υποψία πνευμονίας, είναι πιο βοηθητική όταν είναι φυσιολογική, οπότε και απομακρύνεται η πιθανότητα πνευμονίας, ενώ όταν υπάρχουν διηθήσεις, θα πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση μεταξύ καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, πνευμονικής θλάσης, ατελεκτασίας και πνευμονίας. Επειδή η ατελεκτασία είναι συχνή στους νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ, η συμβολή της επανάληψης στην ακτινογραφία θώρακος μετά από εργώδη φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού τονίζεται ιδιαίτερα στο να διαφοροδιαγνωσθούν οι διηθήσεις που οφείλονται στην ατελεκτασία από αυτές της πνευμονίας (211). Μερικές μελέτες έχουν εξετάσει την ακρίβεια της ακτινογραφίας θώρακος με το φορητό μηχάνημα στη ΜΕΘ (136, 212 - 217). Σε μια αναδρομική μελέτη σε 24 ασθενείς με αποδεδειγμένη με βιοψία πνευμονία σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, η μη ύπαρξη ακτινολογικών ευρημάτων έχει μια διαγνωστική

ακρίβεια της τάξεως του 68% (212). Η παρουσία αεροβρογχογράμματος ήταν το μόνο σημείο που συνδυάζονταν αρκετά με την πνευμονία, προβλέποντας σωστά την πνευμονία στο 64% του συνόλου. Όταν η ομάδα χωρίστηκε σε ασθενείς με και χωρίς ARDS, παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά. Η παρουσία αεροβρογχογράμματος ή οι κυψελιδικές σκιάσεις στους ασθενείς χωρίς ARDS συνδυάστηκε με την πνευμονία, ενώ μια τέτοια συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους ασθενείς με ARDS.

Έτσι, μια πληθώρα από αιτίες εκτός της πνευμονίας μπορούν να εξηγήσουν ασύμμετρες διηθήσεις σε ασθενείς με ARDS, για παράδειγμα ατελεκτασία, εμφύσημα, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική εμβολή. Σημαντική ασυμμετρία στα ακτινολογικά ευρήματα έχουν επίσης παρατηρηθεί και σε ασθενείς με μη επιπλεγμένο ARDS (218).

Η μικροσκοπική ανάλυση και η καλλιέργεια των βρογχικών εκκρίσεων και / ή τα αποβαλλόμενα πτύελα είναι επίσης συχνά μη διαγνωστικά για ασθενείς κλινικά ύποπτους για πνευμονία, επειδή το ανώτερο αναπνευστικό των περισσότερων ασθενών της ΜΕΘ είναι αποικισμένο με μικρόβια του αναπνευστικού, είτε υπάρχει είτε όχι φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος (159, 190, 219 - 221). Σε δείγματα που ελήφθησαν ταυτόχρονα από την κατώτερη τραχεία και τους πνεύμονες για καλλιέργεια από 48 ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ύστερα από ανοιχτή βιοψία, τα αποτελέσματα των καλλιεργείων ήταν σύμφωνα για μόνο το 40% από αυτά (222). Για ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη πνευμονία, η ενδοτραχειακή αναρρόφηση είχε ευαισθησία 82%, αλλά ειδικότητα μόλις 27%. Η εξέταση με το μικροσκόπιο των τραχειακών αναρροφήσεων μπορεί, παρόλα αυτά, να είναι σημαντικής αξίας στη διάγνωση των ασθενών με ΠΣΑ. Πράγματι, τα

δείγματα των διασωληνωμένων ασθενών με πνευμονία έδειξαν υψηλότερη ποσότητα ουδετερόφιλων και βακτηρίων συμπεριλαμβανομένων και ενδοκυττάρων μικροοργανισμών από ότι στους ασθενείς χωρίς πνευμονία (124). Εννέα από τους 11 ασθενείς με πνευμονία είχαν ραγδαία αύξηση στο αριθμό των βακτηριδίων σε ένα μέσο όρο πέντε ημερών πριν την εμφάνιση νέων ή εξελισσόμενων πνευμονικών διηθήσεων. Στην ίδια μελέτη, η ελαστικές ίνες των ενδοτραχειακών αναρροφήσεων που μελετήθηκαν στη χρώση με ΚΟΗ είχαν μια ευαισθησία 52% και μια ειδικότητα 100% για τη διάγνωση της πνευμονίας. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς με ARDS, οι ελαστικές ίνες έχουν μόνο ένα 50% θετική προγνωστική αξία για την πνευμονία επειδή η μη μολυσματική πνευμονική νέκρωση είναι συχνή σε αυτή την ομάδα (124, 223, 224).

Μια μελέτη που έγινε σε 84 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς ύποπτους για ΠΣΑ συνέκρινε προοπτικά τη πρόβλεψη που διατυπώθηκε ανεξάρτητα από κάθε μέλος της ομάδας των ιατρών, λαμβάνοντας υπ' όψιν όλες τις κλινικές, ακτινολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων από τις βρογχικές αναρροφήσεις με αυτές που προέκυψαν μετά από πλήρη έλεγχο συν τις ποσοτικές καλλιέργειες από τα PSP δείγματα (225). Μόνο 27 από τις 84 κλινικά υποπτευόμενες πνευμονίες ήταν πραγματικά πνευμονίες και μόνο το 62% από τις προβλέψεις που είχαν γίνει ήταν πράγματι λοίμωξη των πνευμόνων. Οι μέσοι όροι από την θερμοκρασία, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα λεμφοκύτταρα, το $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ και το ακτινολογικό σκόρ κατά τη διάρκεια των προηγούμενων τριών ημερών της υποψίας της πνευμονίας, δεν διέφεραν καθόλου μεταξύ των ασθενών που είχαν πνευμονία και αυτών που δεν είχαν, επιβεβαιώνοντας έτσι προηγούμενες υποθέσεις ότι

δεν υπάρχουν αντικειμενικά κλινικά κριτήρια για να διαφοροδιαγνωσθούν ασθενείς που έχουν πνευμονία από αυτούς που δεν έχουν. Μια μεταθανάτια μελέτη βρήκε 69% ευαισθησία και 75% ειδικότητα στο διαγνωστικό ρόλο των νέων και των παλαιών διηθήσεων στην ακτινογραφία του θώρακα σε συνδυασμό με τρία από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) πυρετός $>38.3^{\circ}\text{C}$, 2) λευκοκυττάρωση $>12 \times 10^3 /\text{ml}$, και / ή 3) πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις (354). Έτσι, οι διαθέσιμες πληροφορίες δείχνουν ότι η κλινική διάγνωση της ΠΣΑ σχετίζεται με περίπου 30% - 35% ψευδώς αρνητικά και 20 - 25% ψευδώς θετικά αποτελέσματα (226). Ακόμα και όταν η κλινική διάγνωση της πνευμονίας είναι ακριβής, τα αποτελέσματα από τη gram χρώση και οι καλλιέργειες της αναρρόφησης της τραχείας μπορεί να παραπλανήσουν στην επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Σε μια προοπτική μελέτη που συνέκρινε τη θεραπεία που δόθηκε για ΠΣΑ διαγνωσμένη με PSB (225), μόνο το 33% της χορηγούμενης αγωγής αποδείχθηκε να είναι αποτελεσματική, παρά το γεγονός ότι οι ιατροί που έδωσαν την αγωγή συνήθως χρησιμοποίησαν συνδυασμό αντιβιοτικών, που συνηθίζονταν να είναι η καθιερωμένη θεραπεία για την νοσοκομειακή πνευμονία.

Το 1991, προτάθηκε ένα σύνθετο κλινικό σκόρ, βασισμένο σε πέντε μεταβλητές (θερμοκρασία, τιμή λευκών αιμοσφαιρίων, όγκο και πυκνότητα τραχειακών εκκρίσεων, οξυγόνωση, ακτινογραφία θώρακος, και ημιποσοτική καλλιέργεια τραχειακής αναρρόφησης) που βαθμολογήθηκαν με μηδέν, ένα και δύο βαθμούς (227). Αυτή η μελέτη των 28 ασθενών που χρειάστηκαν παρατεταμένο μηχανικό αερισμό έδειξε μια καλή συσχέτιση ($\text{OR}=0.84$, $p<0.0001$) ανάμεσα στο κλινικό σκόρ και τον ποσοτικό προσδιορισμό βακτηρίων από δείγματα BAL. Παρόλα αυτά, τα συστήματα υπολογισμού είναι

κουραστικά και δύσκολο να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη, επειδή αρκετές μεταβλητές, όπως οι μεταβολές των πνευμονικών διηθήσεων και τα αποτελέσματα των ημιποσοτικών καλλιέργειών των τραχειακών εκκρίσεων, μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορους υπολογισμούς ανάλογα με τον παρατηρητή.

Η πιθανή χρησιμότητα της καλλιέργειας των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων σε επίπεδο ρουτίνας για την επιλογή της αντιμικροβιακής θεραπείας των ασθενών με ΠΣΑ είναι επίσης υπό ερώτηση, επειδή το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα των περισσότερων ασθενών με πνευμονία παραμένει αποικισμένο με πολλαπλά πιθανά παθογόνα (114).

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ι. Αξιολόγηση των τρεχουσών αντιμικροβιακών στρατηγικών

Η θεραπεία των ασθενών με ΠΣΑ παραμένει δύσκολη και περίπλοκη. Παρά την ευρεία κλινική εμπειρία με αυτήν την ασθένεια, δεν έχει επιτευχθεί συναίνεση σχετικά με θεμελιώδη θέματα όπως η βέλτιστη αντιμικροβιακή αγωγή ή η διάρκειά της. Στην πραγματικότητα, μέχρι σήμερα, η αξιολόγηση των διαφόρων αντιμικροβιακών στρατηγικών για τη θεραπεία της βακτηριακής ΠΣΑ είναι δύσκολη για διάφορους λόγους.

Πρώτον, όπως προαναφέρθηκε, απομένουν να καθοριστούν τα κριτήρια για μια οριστική διάγνωση της ΠΣΑ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Αν και είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ του βακτηριακού αποικισμού του

τραχειοβρογχικού δέντρου και την πραγματική νοσοκομειακή πνευμονία, σχεδόν όλες οι προηγούμενες θεραπευτικές έρευνες έχουν στηριχθεί αποκλειστικά σε κλινικά διαγνωστικά κριτήρια και, ως εκ τούτου, έχουν περιλάβει πιθανώς ασθενείς που δεν έχουν πνευμονία. Δεύτερον, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν εκκρίσεις της τραχείας ως την κύρια πηγή των δειγμάτων για τις μικροβιολογικές καλλιέργειες, παρά το γεγονός ότι το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα των περισσότερων ασθενών με μηχανικό αερισμό συνήθως είναι αποικισμένο με πολλαπλά παθογόνα. Τέλος, η έλλειψη της κατάλληλης τεχνικής για να βρεθεί άμεσα η εστία της λοίμωξης στους πνεύμονες έχει εμποδίσει την μελέτη της ικανότητας ή την ανικανότητας των αντιβιοτικών για την εξάλειψη των αιτιολογικών για την πνευμονία παθογόνων από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, ούτως ώστε να προβλεφθεί η βακτηριολογική αποτελεσματικότητά τους.

Οι νεότερες μέθοδοι για την ακριβέστερη διάγνωση της βακτηριδιακής πνευμονίας, όπως η χρήση των ποσοτικών καλλιεργειών της προστατευόμενης βούρτσας (PSB), υπόσχονται πολλά σε αυτό το πεδίο. Η παρακολούθηση των καλλιεργειών από δείγματα με PSB χρησιμοποιήθηκαν για την άμεση αξιολόγηση του σημείου της λοίμωξης στον πνεύμονα σε 76 ασθενείς με βακτηριολογικά αποδεδειγμένη ΠΣΑ και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στη διαχείριση της αντιμικροβιακής θεραπείας, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο συνδυασμός δύο αποτελεσματικών αντιμικροβιακών παραγόντων ήταν σε θέση να αποστειρώσει το κατώτερο αναπνευστικό, μετά από μόλις 3 ημέρες θεραπείας, σε 67 (88%) από τους ασθενείς (171). Οι μόνες δύο βακτηριολογικές αποτυχίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που δεν έλαβαν τη κατάλληλη θεραπεία λόγω σφαλμάτων κατά την επιλογή των

αντιμικροβιακών παραγόντων. Πρόωρη επιμόλυνση που οφείλονταν σε βακτήρια ανθεκτικά στα αρχικά αντιβιοτικά, ωστόσο, τεκμηριώθηκε σε επτά (9%) ασθενείς, υπογραμμίζοντας έτσι την ανάγκη να παρακολουθείται προσεκτικά το αποτέλεσμα της αντιβιοτικής αγωγής στην αρχική μικροβιακή χλωρίδα για τη βέλτιστη διαχείριση αυτών των ασθενών, όταν η κλινική ανταπόκριση είναι ελαττωμένη. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των καλλιεργειών της παρακολούθησης των δειγμάτων με PSB συσχετίστηκαν καλά με την κλινική έκβαση που σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της 15ήμερου περιόδου παρατήρησης, καθιστώντας την εξέταση αυτή ένα καλό προγνωστικό δείκτη για τους ασθενείς με ΠΣΑ (171).

ii. Αντιβιοτική θεραπεία: Κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα

Η ΠΣΑ φαίνεται να φέρει σημαντική προστιθέμενη θνητότητα και νοσηρότητα, (94, 134, 156, 162, 234), ενώ η τραχειοβρογχίτιδα από μόνη της δεν φαίνεται να σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και, ως εκ τούτου, η αντιμικροβιακή θεραπεία στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που πάσχουν μόνο από τραχειοβρογχίτιδα είναι πιθανώς αδικαιολόγητη (124, 156, 228, 235). Αρκετές ερευνητικές ομάδες ανέλυσαν την έκβαση των ασθενών με κλινική υποψία για ΠΣΑ, που όμως στη συνέχεια αποκλείστηκε και διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό θνητότητας ήταν χαμηλότερο για αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς με τεκμηριωμένη πνευμονία, και ότι τα ποσοστά θανάτου τους ήταν τα ίδια με εκείνα που παρατηρήθηκαν για τους ασθενείς χωρίς υποψία πνευμονίας (156, 228, 235). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν

ότι είναι αυτή κάθε αυτή η πνευμονία που σχετίζεται με τη φτωχότερη επιβίωση και όχι η παρουσία της οξείας τραχειοβρογχίτιδας με πυώδεις εκκρίσεις από τη τραχεία. Ωστόσο, δεν έχουν δώσει τα ίδια αποτελέσματα όλες οι μελέτες.

Η επιβίωση των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί εάν η πνευμονία διαγνωσθεί έγκαιρα και θεραπευθεί σωστά (99, 102, 109, 110, 152, 236). Η χρήση πολλαπλών αναλύσεων για τη μελέτη των παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν τη θνητότητα των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών που ανέπτυξαν πνευμονία, ανέδειξε ότι η ακατάλληλη θεραπεία συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνητότητα, με έναν σχετικό OR περίπου 5,8 (102). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν μέσω ανάλυσης με λογιστική παλινδρόμηση, για την οποία επιλέχτηκαν έξι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τη θνητότητα: η προχωρημένη ηλικία, τελικού σταδίου ή ταχέως εξελισσόμενο υποκείμενο θανατηφόρο νόσημα, οι υψηλού κινδύνου μικροοργανισμοί, οι αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα, η παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας, και η ακατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά, με αυτό το τελευταίο στοιχείο να έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην πρόγνωση (99).

Δύο άλλες ισπανικές μελέτες εξέτασαν την επίδραση της επάρκειας της αρχικής εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας στην έκβαση των ασθενών με ΠΣΑ (109, 152). Η πρώτη συμπεριελάμβανε 530 ασθενείς που εμφάνισαν 565 επεισόδια πνευμονίας (92% κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ) (152). Η κατανομή της θνησιμότητας και του αριθμού των ασθενών που ανέπτυξαν καταπληξία μετά την έναρξη της πνευμονίας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ακατάλληλη αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία σε

σύγκριση με τους άλλους ασθενείς. Η δεύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 113 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που θεωρήθηκε ότι έχουν ΠΣΑ βάσει των κλινικών κριτηρίων και θετικών καλλιιεργειών αίματος, ή πλευριτικού υγρού, είτε εκκρίσεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού που ελήφθησαν βρογχοσκοπικά με BAL ή με PSB (109). Η βαρεία λοίμωξη και τα συναφή με τη ΠΣΑ ποσοστά θνητότητα για τους ασθενείς με ακατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα από ότι τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας για τους ασθενείς που έλαβαν επαρκή αρχική εμπειρική αντιβιοτική αγωγή. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από σειρά 130 ασθενών υπό μηχανικό αερισμό με κλινικά διαγνωσμένη ΠΣΑ από του ιατρούς της ΜΕΘ (236). Το ποσοστό της νοσοκομειακής θνησιμότητας για τους 51 ασθενείς που χρειάζονταν νέα ή τροποποιημένη αντιβιοτική θεραπεία μετά τον εντοπισμό του υπαίτιου παθογόνου παράγοντα από καλλιέργειες με BAL ήταν σημαντικά υψηλότερος από εκείνο για τους ασθενείς που δεν απαιτούσαν τροποποίηση του χορηγούμενου αντιβιοτικού σχήματος (n=51), καθώς επίσης και αυτών των ασθενών των οποίων τα αντιβιοτικά είχαν διακοπεί, γιατί θεωρούνταν εκτός λοίμωξης (n=28). Η πολλαπλή ανάλυση έδειξε ότι η ανοσοκαταστολή και η χορήγηση ανεπαρκούς αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη πιθανότητα νοσοκομειακής θνησιμότητας.

Δύο παράγοντες φαίνεται να καταστούν την επιλογή των αντιβιοτικών ιδιαίτερα δύσκολη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Πρώτον, είναι πιθανό η ΠΣΑ να προκύψει από εξαιρετικά ανθεκτικούς οργανισμούς, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αντιβιοτικά (93, 95, 237 - 239). Δεύτερον, συχνά καλλιεργούνται πολλαπλοί οργανισμοί από τις

αναπνευστικές εκκρίσεις των ασθενών που θεωρείται ότι νοσούν από πνευμονία (100, 104, 106, 107, 155, 169, 179). Λόγω της εμφάνισης πολυανθεκτικών, gram αρνητικών βακτηριδίων που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες σε πολλά ιδρύματα, και τον αυξανόμενο ρόλο που διαδραματίζουν τα gram θετικά βακτηρίδια, όπως ο MRSA, ακόμη και ένα πρωτόκολλο που συνδυάζει κεφαζιδίμη ή ιμιπενέμη και αμικασίνη δεν θα εξασφαλίσει τη δέουσα κάλυψη όλων των περιπτώσεων της ΠΣΑ σε αυτές τις ΜΕΘ. Ως εκ τούτου, καμία "μαγική σφαίρα" δεν υπάρχει για να καλύψει όλους του μικροοργανισμούς που είναι δυνητικά υπεύθυνοι για τη ΠΣΑ.

Τέλος, αν και τα κατάλληλα αντιβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών με ΠΣΑ, η εμπειρική χρήση των αντιβιοτικών ευρέος φάσματος σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη είναι δυνητικά επιβλαβής, καθώς διευκολύνει τον αποικισμό και την επιλοίμωξη από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Τα αποτελέσματα πολλών επιδημιολογικών ερευνών έχουν δείξει σαφώς μια άμεση σχέση μεταξύ της χρήσης των αντιμικροβιακών παραγόντων και της αυξημένης ανθεκτικότητας των εντεροβακτηριοειδών και άλλων παθογόνων (229, 231, 233, 240). Η αλόγιστη χορήγηση των αντιμικροβιακών παραγόντων σε ασθενείς στη ΜΕΘ μπορεί να έχει άμεσες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες, συμβάλλοντας στην ανάδειξη των πολυανθεκτικών παθογόνων και αυξάνοντας τον κίνδυνο σοβαρών επιμολύνσεων (230, 232). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να καταστεί σαφές στους ιατρούς που αντιμετωπίζουν ασθενείς στη ΜΕΘ με κλινική υποψία για ΠΣΑ ότι η αλόγιστη χορήγηση νέων αντιμικροβιακών παραγόντων σε όλους αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε μη αναγκαία θεραπεία σε πολλούς εξ αυτών και, κατά συνέπεια, ενδεχομένως στην ταχεία ανάπτυξη

πολυανθεκτικών παθογόνων, όχι μόνο στους ασθενείς υπό θεραπεία, αλλά και σε άλλους ασθενείς που νοσηλεύονται στην ίδια μονάδα ή σε άλλα τμήματα στο ίδιο νοσοκομείο.

iii. Παράγοντες που συμβάλουν στην επιλογή της θεραπευτικής αγωγής

Σημαντικοί παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για την βέλτιστη επιλογή της αρχικής αντιβιοτικής θεραπείας περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: 1) ο πιθανολογούμενος αιτιολογικός παράγοντας και η ευαισθησία του σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά, όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες περιπτώσεις ΠΣΑ, με βάση τις τοπικές επιδημιολογικές μελέτες και τα δεδομένα που λαμβάνονται από τις καλλιέργειες επιτήρησης του ίδιου ασθενή, 2) το κλινικό περιβάλλον και, ιδίως, η διάρκεια της προηγούμενης νοσηλείας ή / και η διάρκεια του μηχανικού αερισμού πριν από την έναρξη της πνευμονίας, καθώς και η απουσία ή η παρουσία προηγούμενης χρήσης αντιβιοτικών, 3) οι πληροφορίες που λαμβάνονται από την άμεση μικροσκοπική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων, 4) οι εγγενείς αντιβακτηριδιακές δράσεις των αντιμικροβιακών παραγόντων, και 5) η φαρμακοκινητική των φαρμάκων.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΛΕΤΗ

A. ΥΠΟΘΕΣΗ

Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (ΠΣΑ) αποτελεί συχνή λοίμωξη των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και η επίπτωσή της αυξάνει αναλογικά με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (241 - 244). Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που νόσησαν από ΠΣΑ μπορεί να έχουν αυξημένη θνητότητα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πνευμονία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (160, 245, 246). Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν προταθεί πολλές στρατηγικές με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν το κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας και να τη διαχειριστούν αποτελεσματικά, συμπεριλαμβάνοντας οδηγίες για τη χρήση του κατάλληλου αντιβιοτικού σχήματος, την αποστείρωση της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, τη θέση της κεφαλής, και τη πρόωρη δημιουργία γαστροστομίας (247 - 251).

Οι στατίνες (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής) παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτρόπο δράση, εκτός της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν τη σύνθεση της χοληστερόλης (252 - 255). Πιθανολογήθηκε λοιπόν, ότι τα πλειοτροπικά χαρακτηριστικά των στατινών μπορεί να είναι χρήσιμα στη διαχείριση πολλών νοσημάτων (40, 85, 255, 256). Πράγματι πρόσφατες μελέτες έδειξαν, ότι η αγωγή με στατίνη, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας (83, 257). Η σχέση μεταξύ της χρήσης των στατινών και του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας δεν είναι όμως σταθερή (10). Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες (10, 83, 257) που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των στατινών και της επίπτωσης και έκβασης της πνευμονίας, ήταν μελέτες παρατήρησης που συμπεριελάμβαναν ασθενείς που ήδη ελάμβαναν στατίνη για τη ρύθμιση της χοληστερόλης. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη

παρεμβατικών προοπτικών μελετών, που να μελετούν τη δράση των στατινών στην επίπτωση σοβαρών μορφών πνευμονίας όπως η ΠΣΑ.

Κατά συνέπεια, διεξαγάγαμε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για να μελετήσουμε την επίδραση της χορήγησης στατίνης σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ, οι οποίοι δεν ελάμβαναν προηγουμένως στατίνη. Επιπροσθέτως, μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης στατίνης στην επίπτωση και στην έκβαση της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα πνευμονίας.

B. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

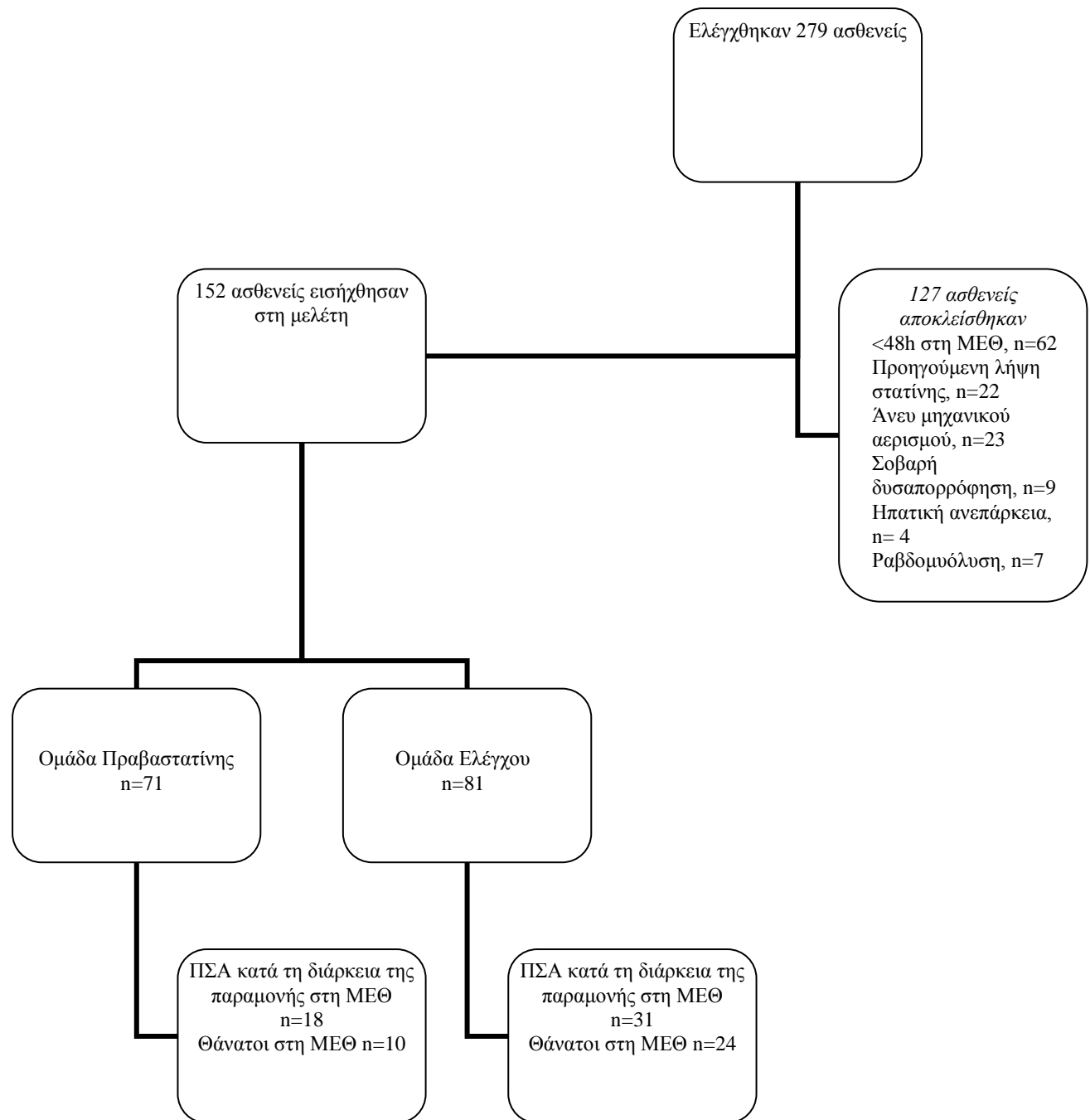
1. Πληθυσμιακή μελέτη και πρωτόκολλο

Η παρούσα είναι μία ανοιχτή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη δύο κέντρων. Η εισαγωγή των ασθενών πραγματοποιήθηκε με συνεχή ροή των περιστατικών που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, (σύνολο 20 κλινών), στο διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2008 έως και Ιανουαρίου 2010. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: ηλικία άνω των 18 ετών, εφαρμογή μηχανικού αερισμού άνω των 48 ωρών και παραμονή στη ΜΕΘ άνω των 48 ωρών. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: προηγούμενη λήψη στατίνης, ή παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό των στατινών, οποιαδήποτε αντένδειξη στις στατίνες, αύξηση της τιμής της CPK του ορού 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά την εισαγωγή σε ασθενείς που δεν υπέστησαν κάποιο τραύμα, δυσσαπορρόφηση, ενεργός

πνευμονία και εγκυμοσύνη. Διακόσιοι εβδομήντα εννέα ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της διεξαγωγής της μελέτης, ελέγχθηκαν για το αν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Εκατόν πενήντα δύο (152) εξ αυτών πληρούσαν τα κριτήρια και τυχαιοποιημένα επιλέχθηκαν να λάβουν από του στόματος στατίνη (40 mg νατριούχου πραβαστατίνης), ή να μη λάβουν [ομάδα πραβαστατίνης (PG) και ομάδα ελέγχου (CG) αντίστοιχα] (Σχήμα 1). Η παραπάνω φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκε για 30 ημέρες. Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και από την επιστημονική επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Επίσης η είσοδος των ασθενών στη μελέτη απαιτούσε και τη συγκατάθεση του ιδίου του ασθενούς ή των συγγενών πρώτου βαθμού.

Η μελέτη έχει δηλωθεί στο register.clinicaltrials.gov στις 19/06/2008 με τον κωδικό της μελέτης NCT00702130.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης.



2. Κλινική εκτίμηση και μικροβιολογία

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς εκτιμήθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, η ακτινογραφία θώρακος, η τιμή λευκοκυττάρων αίματος, το πηλίκο PaO_2/FiO_2 , η υψηλότερη θερμοκρασία σώματος της ημέρας, τα επίπεδα πλάσματος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (πίνακας 1), το APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II score (πίνακας 2), το SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score (πίνακας 3) και το Murray score (πίνακας 4)(105, 566).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία εισαγωγής.

	Σύνολο Ασθενών n=152	Ομάδα Πραβαστατίνης n = 71	Ομάδα Ελέγχου n = 81	Τιμή P
Ηλικία, έτη	56 (1.4)	56.2 (1.9)	55.9 (2.1)	NS
Άρρνες, n (%)	106 (69.7)	53 (74 .6)	53 (65.4)	NS
APACHE II score	14.8 (0.4)	14.7 (0.5)	14.8 (0.7)	NS
Murray score	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	NS
SOFA score	8.3 (0.2)	8.2 (0.3)	8.4 (0.3)	NS
<i>Αίτια εισαγωγής</i>				
Παθολογικά, n (%)	81 (53.3)	36 (50.7)	45 (55.6)	NS
Χειρουργικά, n (%)	71 (46.7)	35 (49.3%)	36 (44.4)	NS
-νευροχειρουργικά, n (%)	44 (29)	22 (31)	22 (27.2)	NS
<i>Συνοδές Παθήσεις</i>				
Καρδιαγγειακό, n (%)	17 (11.2)	9 (12.7)	8 (9.9)	NS
Ανοσοκαταστολή, n(%)	8 (5.2)	4 (5.6)	4 (4.9)	NS
Κίρρωση ήπατος, n(%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.2)	NS
XNA, n(%)	3 (2)	2 (2.8)	1 (1.2)	NS
ΧΑΠ, n(%)	27 (17.8)	10 (14.1)	17 (21)	NS
Καταπληξία, n(%)	62 (40.8)	30 (42.3)	32 (39.5)	NS
MBP, mmHg	82.5 (8.3)	81.6 (17.7)	83.2 (1.3)	NS
PO2/FiO2	290 (9.7)	295 (12.9)	286 (14.4)	NS
PCO2 mmHg	34.9 (0.46)	34.1(0.62)	35.6 (0.68)	NS
ePEEP, cm H2O	6.2 (1.5)	5.8 (1.7)	6.5 (1.7)	NS
Ευενδοτότητα Lt/cmH2O	47.2 (3)	47.4 (4)	47.1 (4)	NS
pH	7.42 (0.01)	7.43 (0.05)	7.41 (0.06)	NS
WBC cell/ml	12895 (610)	12682 (930)	13100 (802)	NS
CRP mg/dl	7.7 (0.8)	7.3 (1.1)	8.1 (1)	NS
HLA-DR, % έκφρ. στα μονοκ.	47,4 (2,6)	48 (3,9)	47 (3,6)	NS

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως η μέση τιμή (standard error) [mean(SE)]; NS =non significant (μη σημαντικό)

Πίνακας 2. APACHE II score.

	ΒΑΘΜΟΙ				
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	0	+1	+2	+3	+4
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (°C)	36 – 38,4	38,5 - 38,9 ή 34 - 35,8	32 – 33,9	39 – 40,8 ή 30 - 31,9	>41 ή <29,9
ΜΕΣΗ Α. ΠΙΕΣΗ (mmHg)	70-109		50-69	130-159	<49 ή >160
ΣΦΥΞΕΙΣ	70-109		55-69	140-179	<39 ή >180
ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ (PO ₂)	>70	61-70		55-60	<55
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7.33-7.49	7.5-7.59	7.15-7.32	7,15-7,24 ή 7,6-7,69	<7,15 ή >7,7
ΝΑΤΡΙΟ ΟΡΟΥ (mmol/L)	130-140	150-154	120-129 ή 155-159	111-119 ή 160-179	<110 ή >180
ΚΑΛΙΟ ΟΡΟΥ (mmol/L)	3,5-5,4	3-3,4 ή 5,5-5,9	2,5-2,9	6-6,9	<2,5 ή >7
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ΟΡΟΥ (mg/dl)		0,6-1,4	<0,6 ή 1,5-1,9	2-3,4	>3,5
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (%)	30-45,9	48-49,9	20-29,9 ή 50-59,9		<20 ή >60
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦ. (mm ³)	3000-14900	15000-19900	1000-2900 ή 20000-39900		<1000 ή >40000
GLASCOW COMA SCORE			15 – (Το GCS του ασθενούς)		

ΕΠΠΡΟΣΘΕΤΑ ΣΤΑ ΠΑΡΑΠΑΝΩ

ΗΛΙΚΙΑ	ΒΑΘΜΟΙ	ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΟΡΓΑΝΩΝ (ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ, ΣΟΒΑΡΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ, ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΥΠΟ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ, ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ) ΠΡΟΣΤΙΘΕΝΤΑΙ:
<44	0	
45-54	2	
55-64	3	
65-74	5	1) ΓΙΑ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟΥΣ Ή ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΣ (5 ΒΑΘΜΟΙ)
>75	6	2) ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΑ (2 ΒΑΘΜΟΙ)

Πίνακας 3. SOFA score.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΒΑΘΜΟΙ				
	0	+1	+2	+3	+4
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
ΗΠΑΡ Χολερυθρ. (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ Υπόταση	Χωρίς υπόταση	ΜΑΠ <70	Ντοπαμίνη</=5 ή δοβουταμίνη	Ντοπαμίνη>5 ή Νορεπινεφ. </=0,1	Ντοπαμίνη >15 ή Νορεπινεφρ.>0,1
ΚΝΣ GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
ΝΕΦΡΟΙ Κρεατινίνη (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,4-4,9	>5

ΜΑΠ, μέση αρτηριακή πίεση. ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα.

1) Προτιμάται το πηλίκιο της μερικής πίεσης οξυγόνου / FiO₂, αλλά ελλείψη αερίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο περιφερικός κορεσμός / FiO₂

2) Τα ινότροπα θα πρέπει να έχουν χορηγηθεί για τουλάχιστον 1 ώρα (ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη ug/kg/min).

3) Ελλείψει κρεατινίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση ούρων 24ώρου.

Πίνακας 4. Murray score.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΒΑΘΜΟΙ				
	0	+1	+2	+3	+4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	300	225-299	175-224	100-174	<100
Διηθήματα στην α/α θώρακος (σε τεταρτημόρια)	Φυσιολογική	1	2	3	4
PEEP (cmH ₂ O)	<5	6-8	9-11	12-14	>15
Ευενδοτότητα (ml/ cmH ₂ O)	>80	60-79	40-59	20-39	<19

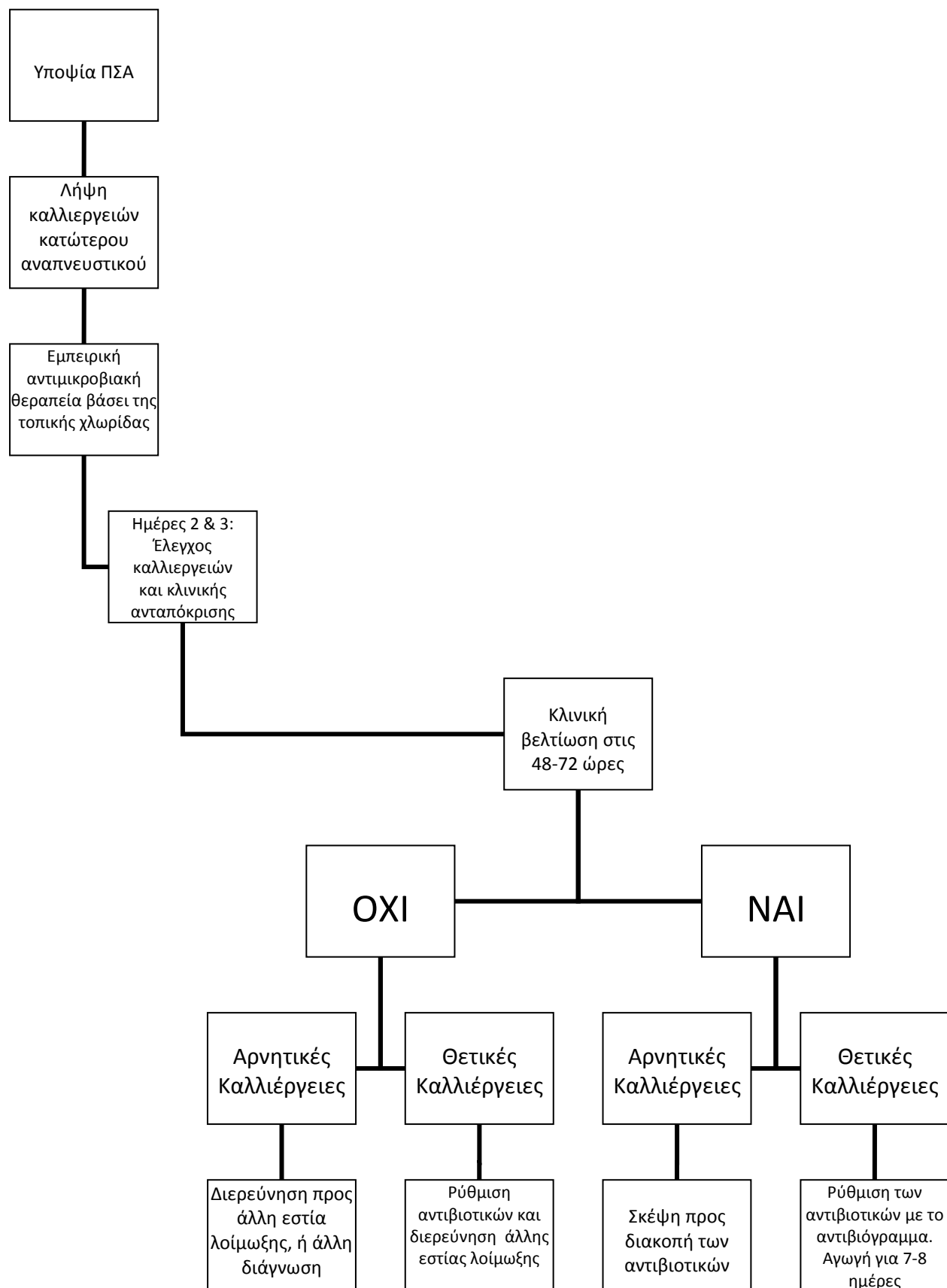
PaO₂, μερική πίεση οξυγόνου. PEEP, θετική τελοεκπνευστική πίεση. α/α Θώρακος, ακτινογραφία θώρακος

Η λήψη δείγματος βρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή, κατά την 5^η, τη 10^η και την 20^η ημέρα από την εισαγωγή, καθώς και κατά την ημέρα της κλινικής διάγνωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και την ημέρα της εξόδου από

τη ΜΕΘ για τον προσδιορισμό των βακτηριδίων. Επίσης δείγματα βρογχικών εκκρίσεων, BAL ή οποιοδήποτε άλλου βιολογικού υγρού, συλλέγονταν οποιαδήποτε ημέρα, εάν ο θεράπων ιατρός το θεωρούσε κλινικά σημαντικό σύμφωνα με τα καθορισμένα πρωτόκολλα (259). Η μικροβιολογική εκτίμηση συμπεριελάμβανε την ταυτοποίηση και το ποσοτικό προσδιορισμό του φορτίου του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού, καθώς και της *in vitro* ευαισθησίας του στα αντιβιοτικά.

Η στοματοφαρυγγική κοιλότητα απολυμαίνονταν τέσσερις φορές ημερησίως με διάλυμα χλωρεξιδίνης. Το κύκλωμα του τεχνητού αερισμού δεν αντικαθίστατο σε ρουτίνα. Οι ασθενείς τοποθετούνταν σε ημικαθιστική θέση κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Η πίεση του τραχειακού cuff διατηρούνταν στα 25 cm H₂O. Η πολιτική του ελέγχου των λοιμώξεων συμπεριελάμβανε κατάλληλες τεχνικές απομόνωσης, γραπτά πρωτόκολλα αντιβιοτικής αγωγής και συνεχή επαγρύπνηση για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις. Η θεραπεία της ΠΣΑ ή της σήψης βασίστηκε σε εμπειριστατωμένες οδηγίες (guidelines) (σχήμα 2) (260, 261). Όλες οι σχετικές διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις συζητούνταν και λαμβάνονταν στον καθημερινό και σχολαστικό συμβούλιο των ιατρών της ΜΕΘ.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της ΠΣΑ.



3. Εκτιμώμενη Έκβαση

Πρωτίστως εκτιμήθηκε η συνολική επίπτωση της υπολογιζόμενης ΠΣΑ στο τέλος της θεραπευτικής αγωγής με πραβαστατίνη και της εξόδου από τη ΜΕΘ. Επιπλέον υπολογίσθηκε η διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η θνητότητα στο τέλος της αγωγής με στατίνη και η συνολική θνησιμότητα στη ΜΕΘ.

Η διάγνωση της ΠΣΑ απαιτούσε νέες και εμμένουσες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω: μία θετική καλλιέργεια αίματος ή καλλιέργεια πλευριτικού υγρού, ή δύο από τα παρακάτω: εμπύρετο (θερμοκρασία σώματος πάνω από 38,3°C), λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών πάνω από $10^4/\text{mm}^3$), και πυώδεις τραχειακές εκκρίσεις. Επιπρόσθετα, απαιτούνταν μια θετική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων (πάνω από 10^5 cfu/ml), ή καλλιέργεια με BAL (πάνω από 10^4 cfu/ml) για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΠΣΑ (1). Το κλινικό follow up των ασθενών συνεχίστηκε για περισσότερο από 6 μήνες από την έναρξη της μελέτης για να διαπιστωθούν τυχόν σχετιζόμενες με τη μελέτη όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η "intention to treat analysis". Τα δεδομένα μεταξύ της ομάδας της πραβαστατίνης και της ομάδας ελέγχου συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας

Fisher's exact test για τις κατηγοριοποιημένες μεταβλητές και t-test για τις συνεχείς μεταβλητές. Η πιθανότητα κάποιος ασθενής να μη νοσήσει από ΠΣΑ στην ΜΕΘ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν πραβαστατίνη, καθώς και η πιθανότητα επιβίωσης στη ΜΕΘ υπολογίσθηκαν με ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier και οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας Long-rank (Mantel-Cox) test. Τα στατιστικά tests ήταν δύο φάσεων. Τα αποτελέσματα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικά όταν $p < 0.05$. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS v.15 για Windows.

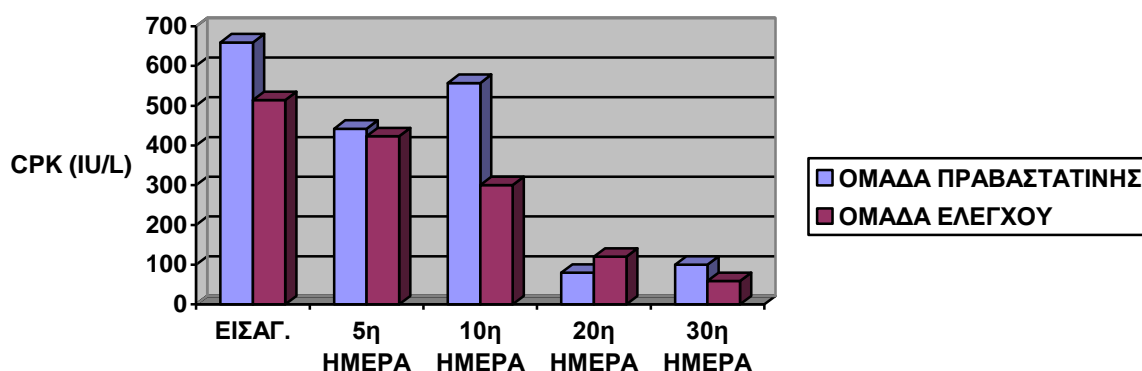
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εκατόν πενήντα δύο ασθενείς επιλέχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν. Και οι 152 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Ο Πίνακας 5 αντιπροσωπεύει τα χαρακτηριστικά των ασθενών πριν την τυχαιοποίηση. Η συνολική μέση±(SE) ηλικία ήταν $56 \pm (1.4)$ έτη, και αποτελούνταν από 106 άρρενες (70%). Η συνολική μέση±(SE) τιμή του APACHE score II ήταν $14.8 \pm (0.4)$, ενώ η συνολική μέση±(SE) τιμή του SOFA score ήταν $8,3 \pm (0,2)$.

Τα επίπεδα της χοληστερόλης κατά την εισαγωγή στην ομάδα της πραβαστατίνης και στην ομάδα ελέγχου ήταν αντίστοιχα 153(12) και 127(16), ($p=0.7$). Η μέση τιμή των επιπέδων της κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) (IU/L) στο αίμα κατά την εισαγωγή και κατά τη 5^η, 10^η, 20^η, και 30^η ημέρα θεραπείας στην ομάδα της πραβαστατίνης και στην ομάδα ελέγχου ήταν: $659 \pm (185)$ έναντι $514 \pm (121)$, ($p=0.52$), $442 \pm (70)$ έναντι $423 \pm (113)$, ($p=0.91$), $557 \pm (240)$

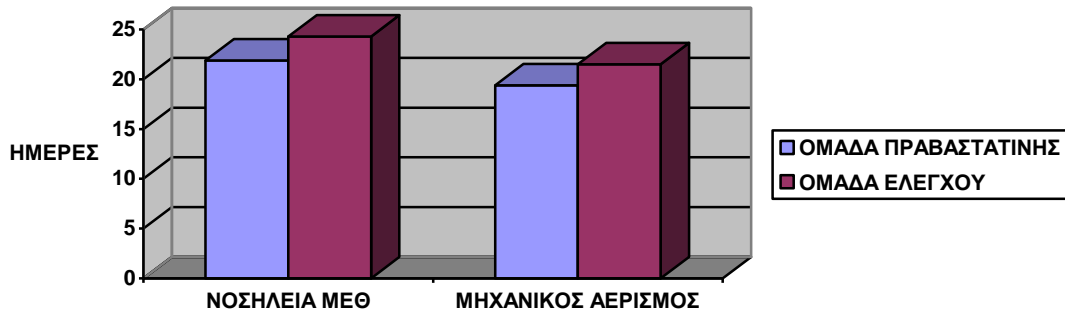
έναντι $300 \pm (70)$, ($p=0.38$), $80 \pm (15)$ έναντι $120 \pm (22)$, ($p=0.17$), και $100 \pm (29)$ έναντι $59 \pm (15)$, ($p=0.2$), αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου, τα επίπεδα της CPK αυξήθηκαν σταδιακά $>500\%$ της τιμής της εισαγωγής (τιμή αναφοράς), σε 9 ασθενείς (12,6%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και σε 13 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (16%) ($p=0.65$). Η ηπατική βιοχημεία κατά την εισαγωγή και κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου της μελέτης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας της πραβαστατίνης και της ομάδας ελέγχου.

Σχήμα 3. Τιμές CPK κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.



Η διάρκεια νοσηλείας (ημέρες) στη ΜΕΘ στο σύνολο των ασθενών ήταν συνολικά $23.1(1.5)$ και ήταν παρόμοια στην ομάδα της πραβαστατίνης και στην ομάδα ελέγχου $21.9(2.1)$ και $24.3(2.2)$, αντίστοιχα ($p=0.72$). Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού (ημέρες) ήταν $19.4(2.5)$ και $21.5(2.2)$, αντίστοιχα ($p=0.64$).

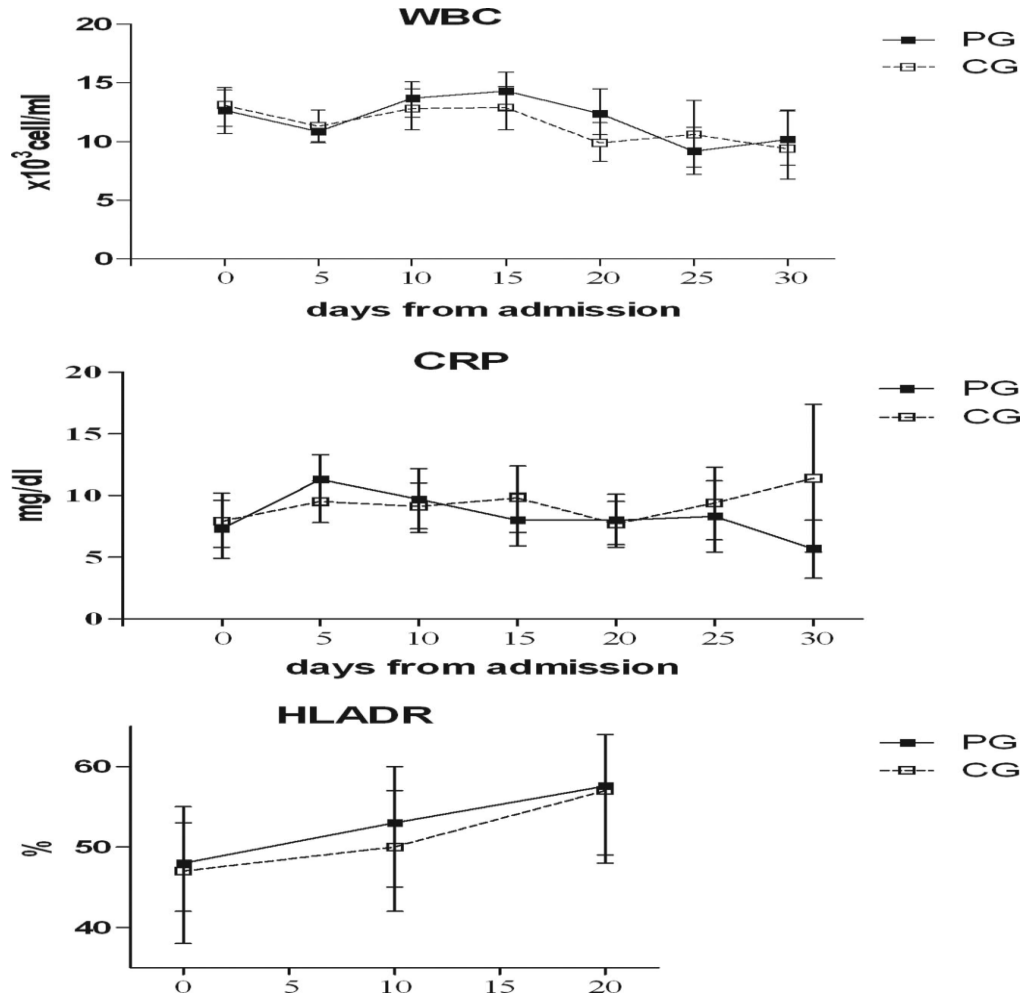
Σχήμα 4. Διάρκεια νοσηλείας και διάρκεια αερισμού.



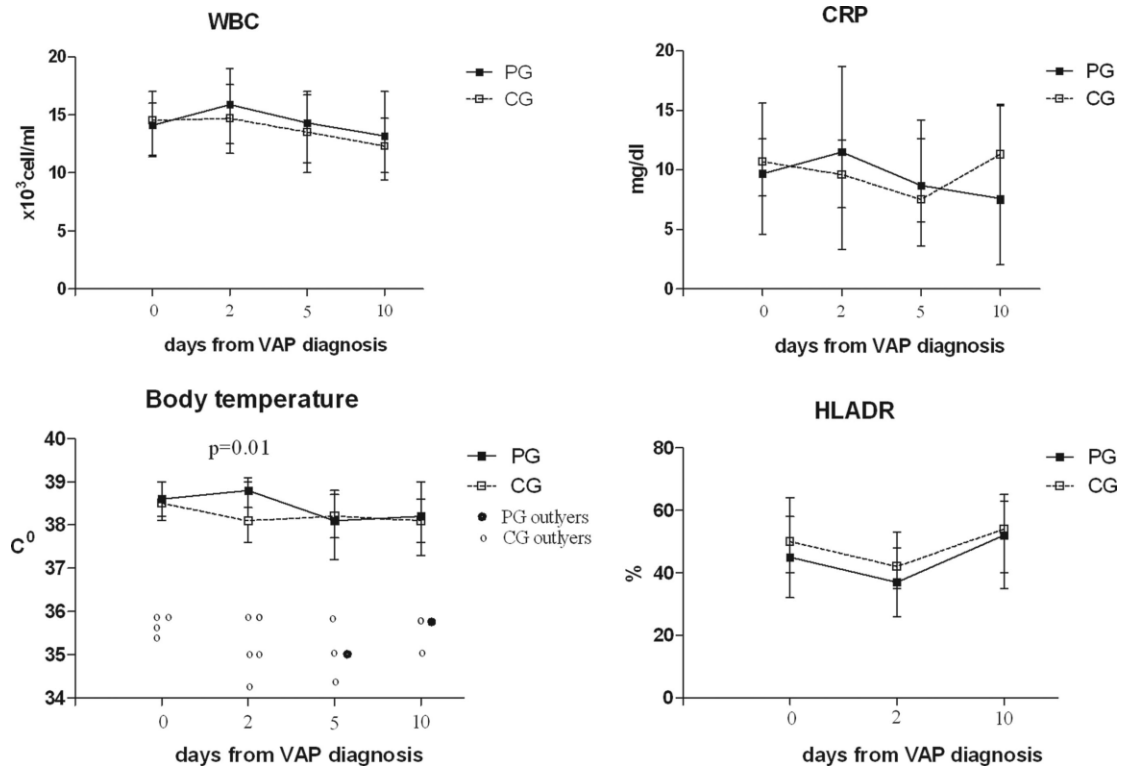
Η μέτρηση της έκφρασης του HLA-DR (ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων) στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, πραγματοποιήθηκε με φυγοκέντρηση περιφερικού αίματος και στη συνέχεια προσδιορίστηκε με αντι-HLA-DR και αντι-CD14 μονοκλωνικά αντισώματα και με κυτταρομετρία ροής. Ο βαθμός του φθορισμού εκφράστηκε ως η μέση ένταση φθορισμού, μια ένδειξη του μέσου όρου των αντιγονικών συμπλεγμάτων που εκφράζονται στα κύτταρα, ή ως η ποσοστιαία έκφραση των θετικών κυττάρων. Σε υγιείς εθελοντές το ποσοστό των θετικών μονοκυττάρων στο HLA-DR κυμαίνεται από 70% έως 100%.

Η μέτρηση της τιμής της C αντιδρώσας πρωτεΐνης μετρήθηκε με τη χρήση του νεφελομετρητή με λέιζερ με τη τεχνική της υψηλής ευαισθησίας της CRP (hs-CRP).

Σχήμα 5. Εξέλιξη της τιμής των λευκών αιμοσφαιρίων στον ορό του αίματος (*WBC*), των επιπέδων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (*CRP*), και της έκφρασης του κυτταρικού υποδοχέα του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (*HLADR*) κατά τη διάρκεια της μελέτης στην ομάδα της παραβαστατίνης (*PG*) και στην ομάδα ελέγχου (*CG*). Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SE.



Σχήμα 6. Εξέλιξη της θερμοκρασίας σώματος, της τιμής των λευκών αιμοσφαιρίων στον ορό του αίματος (*WBC*), των επιπέδων της *C* αντιδρώσας πρωτεΐνης (*CRP*), και της έκφρασης του κυτταρικού υποδοχέα του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (*HLADR*) στην ομάδα της πραβαστατίνης (*PG*) και στην ομάδα ελέγχου (*CG*) στους ασθενείς με ΠΣΑ. Τα δεδομένα εκφράζονται τη μέση τιμή \pm SE.

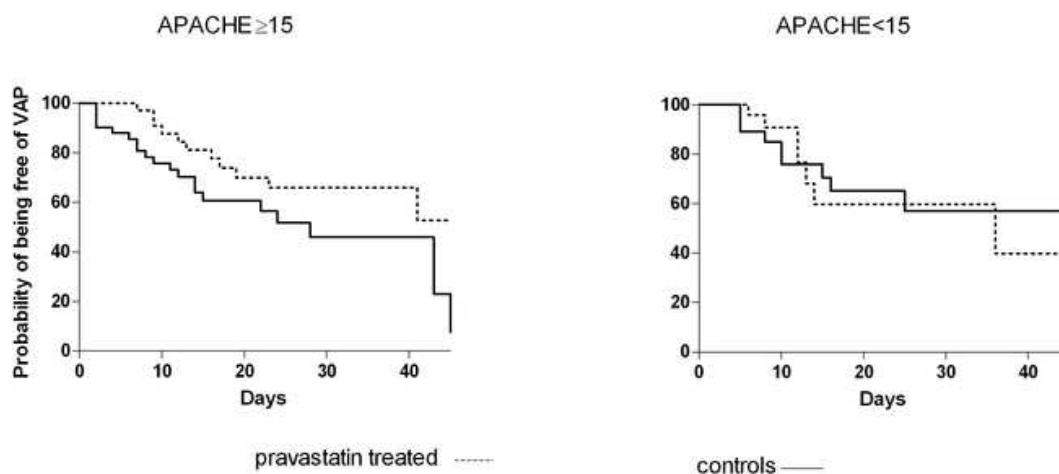


1. Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

Δεκαέξι ασθενείς (22.5%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και 28 (34.5%) στην ομάδα ελέγχου ($p=0.11$, Fisher's test) παρουσίασαν πνευμονία κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου με πραβαστατίνη στη ΜΕΘ. Παρόλο που στην ομάδα της πραβαστατίνης διαπιστώθηκε η τάση οι ασθενείς να έχουν μικρότερη πιθανότητα να νοσήσουν από ΠΣΑ κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η διαφορά αυτή δεν κατέστη στατιστικά σημαντική ($p=0.11$, Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης). Κατά τη διάρκεια της συνολικής διαμονής στη ΜΕΘ, η

ΠΣΑ διαγνώσθηκε σε 18 (25.3%) ασθενείς στην ομάδα της πραβαστατίνης και σε 31 (38.2%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ($p=0.11$). Όταν έγινε διαστρωμάτωση των δεδομένων σύμφωνα με τη μέση τιμή του APACHE score, βρήκαμε ότι οι ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης με APACHE score ≥ 15 είχαν οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα να μην εμφανίσουν ΠΣΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.06$) και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα κατά τη διάρκεια ολόκληρης της νοσηλείας στη ΜΕΘ ($p=0.04$) (Σχήμα 7).

Σχήμα 7. Πιθανότητα μη εμφάνισης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας στη ΜΕΘ, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου με πραβαστατίνη στους ασθενείς με APACHE II score \geq or < 15 .



Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού πριν τη διάγνωση της ΠΣΑ ήταν $15.3 \pm (3)$ ημέρες στην ομάδα της πραβαστατίνης και $13.7 \pm (3)$ ημέρες στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Συνολικά 12 είδη μικροοργανισμών απομονώθηκαν στις βρογχικές εκκρίσεις ή στο BAL. Οι μικροοργανισμοί με τη συχνότερη απομόνωση ήταν το *Acinetobacter baumannii* (67.4% των συνολικών

επεισοδίων της ΠΣΑ), η *Klebsiella pneumoniae* (26.5%), η *Pseudomonas aeruginosa* (24.5%), ο *Proteus mirabilis* (8.2%) και ο *Staphylococcus aureus* (6.1%). Σε δεκαεπτά περιστατικά από τα σαράντα εννέα ανιχνεύθηκαν περισσότερα από ένα παθογόνα. Όσον αφορά στους παθογόνους μικροοργανισμούς, οι αναλύσεις δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των επεισοδίων της ΠΣΑ στην ομάδα της πραβαστατίνης και την ομάδα ελέγχου την ημέρα της διάγνωσης της ΠΣΑ.

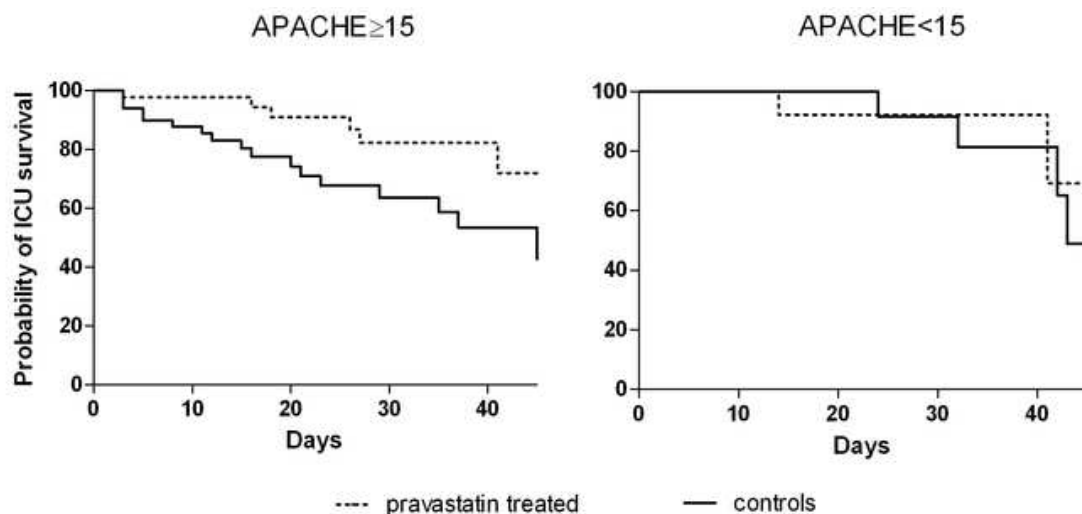
	Ομάδα Πραβαστατίνης n=18	Ομάδα Ελέγχου n=31	Τιμή P
Διάρκεια του Μηχανικού Αερισμού πριν τη ΠΣΑ, ημέρες	15.3(3)	13.7(3)	NS
Επεισόδια με πολυανθεκτικά βακτηρίδια, n(%)	16(88.9)	26(83.9)	NS
Πολυμικροβιακά Επεισόδια, n(%)	6(33.3)	11(35.5)	NS
Murray score	1.4(0.2)	1.6(0.2)	NS
Θερμοκρασία, C°	38.6(0.3)	38.5(0.3)	NS
Λευκοκύτταρα, cells x10⁻³/mL	14.1(2.1)	14.5(2.6)	NS
Σηπτική Καταπληξία, n(%)	8(44.4)	15(48.4)	NS
Νεφρική ανεπάρκεια, n(%)	5(27.8)	8(25.8)	NS

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή [mean(SE)]; ΠΣΑ = πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα; NS= non significant (μη σημαντικό);

2. Θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.

Έξι ασθενείς (8.45%) στην ομάδα της πραβαστατίνης και 16 (19.85%) στην ομάδα ελέγχου απεβίωσαν κατά την 30ήμερη θεραπευτική περίοδο ($p=0.06$, Fisher's test), ενώ δέκα ασθενείς (14.1%) απεβίωσαν στην ομάδα της πραβαστατίνης και 24 (29.1%) απεβίωσαν στην ομάδα ελέγχου καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ ($p=0.03$). Η πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου και κατά τη διάρκεια ολόκληρης της νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν οριακά μεγαλύτερη στη ομάδα της πραβαστατίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.07$ και $p=0.07$, αντίστοιχα). Όταν ταξινομήθηκαν τα δεδομένα σε συσχέτιση με τη διάμεση τιμή (median) του APACHE score, βρέθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης με APACHE score ≥ 15 είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.04$) και οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια ολόκληρης της νοσηλείας στη ΜΕΘ ($p=0.06$) (Σχήμα 8).

Σχήμα 8. Πιθανότητα επιβίωσης στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου με πραβαστατίνη στους ασθενείς με APACHE II score \geq or $<$ 15.



Στους 6 μήνες, 28(39.4%) και 32(39.5%) ασθενείς απεβίωσαν στην ομάδα της πραβαστατίνης και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα ($p=0.75$).

Επικουρική ανάλυση. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η έκβαση των ασθενών μπορεί να διαφέρει στους βαρέως πάσχοντες ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου που έχει ο κάθε ασθενής, αναλύσαμε επιπλέον τη βάση δεδομένων μας σε συσχέτιση με το APACHE II score (πίνακας 6). Δεν βρέθηκε καμία διαφορά στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην ομάδα της πραβαστατίνης και στην ομάδα ελέγχου για τους ασθενείς με APACHE score ≥ 15 . Όταν πραγματοποιήθηκε η ανάλυση των δεδομένων σε συσχέτιση με τον μέσο όρο του APACHE score, διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου με πραβαστατίνη υπήρχε αυξημένη πιθανότητα να μη νοσήσουν από ΠΣΑ οι ασθενείς με APACHE score ≥ 15 , της ομάδας της πραβαστατίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p=0.06$) και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου της παραμονής στην ΜΕΘ ($p=0.04$) (σχήμα 7). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης με APACHE

score ≥ 15 , είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.04$). Η λήψη πραβαστατίνης ήταν ο μοναδικός παράγοντας ανάμεσα σε πολλούς άλλους, που συσχετίστηκε με την επιβίωση. Οι ασθενείς με APACHE score ≥ 15 είχαν οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου νοσηλείας στη ΜΕΘ ($p=0.06$) (σχήμα 8).

Πίνακας 6. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με APACHE score ≥ 15 .

	Ομάδα Πραβαστατίνης n = 36	Ομάδα Ελέγχου n = 43	Τιμή P
Ηλικία, έτη	57,1(2,4)	55,9(2,1)	NS
Άρρενες, n (%)	20(55,5)	23(53,4)	NS
Murray score	1,18(0,2)	1,18(0,15)	NS
SOFA score	9,2(0,3)	8,4(0,3)	NS
<i>Αίτια εισαγωγής</i>			
Παθολογικά, n (%)	20(55,5)	28(65,1)	NS
Χειρουργικά, n (%)	16(44,4)	15(34,8)	NS
Νευροχειρουργ., n (%)	12(33,3)	9(20,9)	NS
<i>Συνοδές Παθήσεις</i>			
Καρδιαγγειακό, n (%)	3(8,3)	4(9,3)	NS
Ανοσοκαταστολή, n(%)	0(0)	0(0)	NS
Κίρρωση ήπατος, n(%)	4(10,2)	2(4,6)	NS
XNA, n(%)	0(0)	1(2,3)	NS
ΧΑΠ, n(%)	6(16,6)	9(20,9)	NS
Καταπληξία, n(%)	22(61,1)	23(53,4)	NS
ΜΑΠ, mmHg	80,5(2,3)	80,2(1,9)	NS
PO2/FiO2	278(18,9)	286(14,4)	NS
PCO2 mmHg	34,3(0,85)	35,6(0,68)	NS
ePEEP, cm H2O	5,9(0,4)	6,5(0,4)	NS
Ευενδοτότητα Lt/cmH2O	48,4(3,9)	45,8(2,9)	NS
pH	7,43(0,01)	7,41(0,06)	NS
WBC cell/ml	13300(1360)	13100(802)	NS
CRP mg/dl	7,5(1,7)	8,1(1)	NS
HLA-DR, % έκφρ. στα μονοκ.	46,6(3,7)	37,6(5,7)	NS

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως η μέση τιμή [mean(SE)]; NS =non significant (μη σημαντικό)

III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη προάγει την ένδειξη ότι η προσθήκη από του στόματος πραβαστατίνης στη συνήθη θεραπευτική αγωγή της Μ.Ε.Θ. μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην επίπτωση και στη θνητότητα της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας στη Μ.Ε.Θ., και ειδικότερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μ.Ε.Θ. Τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με APACHE score ≥ 15 που έλαβαν στατίνη είχαν οριακά αυξημένη πιθανότητα να μην νοσήσουν από ΠΣΑ κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ($p=0.06$) και σημαντικά αυξημένη πιθανότητα κατά τη διάρκεια ολόκληρης της νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ. ($p=0.04$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στους ασθενείς της ομάδας της πραβαστατίνης με APACHE score ≥ 15 , η πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου ήταν αυξημένη σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p=0.04$). Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ωφέλιμης δράσης των στατινών ως επιπρόσθετης θεραπείας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μ.Ε.Θ. Προς αυτή τη κατεύθυνση, τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που υποστήριζαν ότι οι στατίνες μπορεί να επηρεάσουν θετικά την πορεία και την έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών της Μ.Ε.Θ. (82, 83).

Δύο προηγούμενες μελέτες εξέτασαν την πορεία της πνευμονίας της κοινότητας σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν στατίνη για τη μείωση της χοληστερόλης σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη και απέδειξαν ότι η χρήση της στατίνης σχετίζεται με τη μείωση της θνησιμότητας και τη σημαντική μείωση του κινδύνου για εμφάνιση θανατηφόρου πνευμονίας (82, 83). Ο Mortensen και οι συνεργάτες του (82) βρήκαν ότι η χρήση της στατίνης σχετιζόταν σημαντικά με τη μείωση του 30ήμερου δείκτη

θνητότητας που οφείλονταν στην πνευμονία της κοινότητας. Άλλοι συγγραφείς βρήκαν ότι η χρήση της στατίνης σχετίζεται με μια στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας από γρίπη και πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ (262), ενώ άλλες έρευνες (83) έδειξαν ότι η χρήση της στατίνης σχετίζεται με μείωση το κινδύνου για ανάπτυξη θανατηφόρου πνευμονίας. Αυτές οι προηγούμενες μελέτες έδειξαν την ωφέλιμη δράση της προηγούμενης χρήσης των στατινών στην πορεία και στην έκβαση των ασθενών με πνευμονία.

Αντιθέτως, σε μία προοπτική μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 3415 ασθενών προέκυψε ένα διαφορετικό συμπέρασμα, καθώς διαπιστώθηκε μια πιθανά βλαπτική δράση των στατινών (10). Όπως και να έχει θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι προαναφερόμενες μελέτες ήταν είτε αναδρομικές είτε προοπτικές μελέτες παρατήρησης και πιο σημαντικά συμπεριελάμβαναν ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε χρόνια θεραπεία με στατίνη για τη ρύθμιση της χοληστερόλης, είτε λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Επιπλέον, σε αυτές τις προηγούμενες μελέτες τα αποτελέσματα ευνοούσαν τη χρήση των στατινών που μπορεί να συσχετισθεί με το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη είχαν περισσότερες συνοδές παθήσεις (υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης) (81). Επίσης μπορεί να υποστηριχθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς εδόθη μεγαλύτερη προσοχή λόγω των πολλαπλών παθήσεών τους και γι' αυτό το λόγο είχαν καλύτερη έκβαση.

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήσαμε τη δράση των στατινών στην επίπτωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, προσθέτοντας πραβαστατίνη στη συνήθη θεραπεία στη ΜΕΘ, ενώ αποκλείσαμε από τη μελέτη όλους τους ασθενείς που ελάμβαναν ήδη στατίνη. Εν γνώσει μας, αυτή είναι η πρώτη

τυχαιοποιημένη μελέτη που υποστηρίζει ότι η χρήση των στατινών μπορεί να επηρεάσει την επίπτωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονία και την έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών.

Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με APACHE score ≥ 15 , είχαν οριακά μεγαλύτερη πιθανότητα να μη νοσήσουν από σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να επιβιώσουν σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, κατά τη διάρκεια της 30ήμερης θεραπευτικής περιόδου (σχήματα 7 και 8). Υποθέτουμε ότι αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στις πλειοτροπικές δράσεις και ιδιαίτερα στην "αντιφλεγμονώδη" ή "αντιμικροβιακή" δράση των στατινών που μπορεί και μειώνει τη φλεγμονή στις πιο σοβαρές μορφές των παθήσεων των ασθενών της ΜΕΘ. Αυτή η υπόθεση μπορεί να βασιστεί στα διαθέσιμα στοιχεία που προκύπτουν από προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των στατινών μπορεί να επηρεάσουν την φλεγμονώδη και την ανοσολογική απάντηση που σχετίζεται με τη σήψη και τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (46, 47, 70). Αυτές οι ιδιότητες αφορούν στη καταστολή ή στην αύξηση των κυτταροκινών, στην τροποποίηση της λειτουργίας των λευκοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων και στην απευθείας αναστολή του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (47, 70). Επιπλέον, έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν μια αύξηση της δράσης της οξυγενάσης της αίμης και να μειώσουν το οξειδωτικό stress στους ιστούς κατά τη διάρκεια της σήψης (262). Έτσι, οι στατίνες μπορούν να τροποποιήσουν τον καταρράκτη της φλεγμονής και να αναστείλουν την εξέλιξη των σηπτικών καταστάσεων. Τα αποτελέσματά μας απέδειξαν μια ωφέλιμη δράση των στατινών στην

επιβίωση των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ και προς αυτή την κατεύθυνση, βρίσκονται σε συμφωνία με τις δυνητικά 'αντιμικροβιακές' ιδιότητες των στατινών.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε την πραβαστατίνη που μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτταροπλάσματος του ήπατος, σε αντίθεση με άλλες στατίνες που επιδέχονται εκτεταμένο μικροσωμιακό μεταβολισμό από το σύστημα του ισοένζυμου του κυτοχρώματος P450. Βάσει των παραπάνω η πραβαστατίνη αλληλεπιδρά λιγότερο με άλλα φάρμακα και κατά συνέπεια μπορεί να χορηγηθεί ευκολότερα στους ασθενείς της ΜΕΘ. Πραγματοποιούνταν καθημερινή μέτρηση και παρακολούθηση για πιθανές μεταβολές στις τιμές της κρεατινοφωσφοκινάσης και των ηπατικών ενζύμων καθημερινά, ούτως ώστε να εκτιμάται η ασφαλής χρήση του φαρμάκου στη ΜΕΘ. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς η ασφάλεια των στατινών στη πληθυσμιακή ομάδα των ασθενών της ΜΕΘ δεν έχει μέχρι τώρα ελεγχθεί. Από προηγούμενες μελέτες έχουν γίνει αναφορές όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (αύξηση της κρεατινίν κινάσης και μυοπάθειες) (10), αλλά χωρίς να παρατηρηθούν σοβαρά συμβάματα (τιμή της κρεατίν κινάσης >10 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ή ραβδομύωση). Τέτοιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη και οι αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης, παρατηρήθηκαν τόσο στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν πραβαστατίνη, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματά μας σχετικά με την ηπατική λειτουργία ήταν παρόμοια.

Τα ευρήματά μας στη μείωση της θνητότητας και της επίπτωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας στους ασθενείς που

ελάμβαναν στατίνη σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Υπάρχουν κάποια σημεία που θα πρέπει να υπογραμμισθούν. Αυτή η μελέτη συμπεριλαμβάνει μια πληθυσμιακή ομάδα ασθενών γενικής ΜΕΘ από δύο πολύ κοντινά κέντρα που εξυπηρετούν μια μεγάλη ημι-αστική περιοχή της Ελλάδας. Ο σχεδιασμός της μελέτης μας σεβάστηκε αρκετά τοπικά πρωτόκολλα και ιατρικές πρακτικές στα δύο νοσοκομεία που συμμετείχαν στη μελέτη. Κάποιοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, όπως η συχνή μεταφορά των ασθενών εκτός ΜΕΘ για διάφορες εξετάσεις (π.χ. αξονική τομογραφία) μπορεί να μην αξιολογήθηκαν, παρά το γεγονός ότι άλλοι παράγοντες, όπως η θέση της κλίνης ή η ρύθμιση της πίεσης του cuff του στοματοφαρυγγικού σωλήνα ελέγχθηκαν όσο το δυνατόν περισσότερο. Αξιολογήσαμε διάφορους παράγοντες με γνωστή κλινική σημασία, συμπεριλαμβανομένων και των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, των συνοδών παθήσεών τους, των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας και των δεικτών της βαρύτητας της νόσου από την οποία έπασχαν.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας στην παρούσα μελέτη, είναι εν μέρει κλινικά και κατά συνέπεια μπορεί να μην είναι επαρκή. Βεβαίως, ο ορισμός της διάγνωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας παραμένει ακόμα ένα θέμα υπό συζήτηση καθώς και η ακρίβεια της διάγνωσης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας έχει μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες με βάση κλινικά ευρήματα, ευρήματα βιοψίας, ποσοτικές καλλιέργειες με ή χωρίς PSB / BAL, χωρίς ακόμη να υπάρχει έλλειψη ενός σταθερού ορισμού (262). Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε ένα

γενικώς αποδεκτό ορισμό που βασίζεται στις τεχνικές των ποσοτικών καλλιεργειών των ενδοτραχειακών αναρροφήσεων και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που έχει μια γενικά αποδεκτή διαγνωστική ακρίβεια (241). Προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει παρόμοια μεθοδολογία (102, 134, 262). Με σκοπό να αυξηθεί η ακρίβεια της διάγνωσης, οι ασθενείς ελέγχονταν καθημερινά για την παρουσία της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας. Διαπιστώσαμε στις 30 ημέρες επίπτωση σε ποσοστό 28,9% (32,2% κατά τη διάρκεια ολόκληρης της νοσηλείας της ΜΕΘ) που ήταν παρόμοιο με προηγούμενα ποσοστά επίπτωσης σε προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν κλινικά και μικροβιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση (102, 134).

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη ανοικτή μελέτη που μελέτησε τη δράση της προσθήκης στατίνης (και συγκεκριμένα πραβαστατίνης) στη συνήθη θεραπευτική αγωγή των ασθενών της ΜΕΘ, στην επίπτωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνη στο παρελθόν. Τα ευρήματά μας συνηγορούν ότι η θεραπεία με πραβαστατίνη στη ΜΕΘ είναι ασφαλής και μπορεί να έχει ωφέλιμη δράση στην επίπτωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και στην έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας, ειδικά στους ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο, όπως σε αυτούς που κατά την εισαγωγή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας είχαν APACHE score ≥ 15 .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sheffield Mc. Multiple effects of statins in non-lipid disease states. *US Pharm* 2004; 6:38-54.
2. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-2346.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349-1357.
5. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20563 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
7. Serruys PW, Pim de Feyter, Macaya C, *et al.* Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-3522.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301-1307.
9. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackman DG. Statins and sepsis: Multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 358-368.

10. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital and community acquired pneumonia: Population based prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 999.
11. HMG-CoA reductase. Wikipedia the free encyclopedia.
12. Roitelman J, Olender EH, Bar-Nun S, Dunn WA, Simoni RD. Immunological evidence for 8 spans in the membrane domain of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A reductase: Implication for enzyme degradation in the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 1992; 117:959-973.
13. Merx MW, Weber C. Statins in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 309-314.
14. Liao JK. Isoprenoids as mediator of the biological effects of statins. *Clin Invest* 2002; 110: 285-288.
15. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, *et al.* Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 328(5): 313-318.
16. Chan K, Oza A, Siu L. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1): 10-19.
17. Collins R, Peto, R, Armitage, J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53-56.
18. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993 ; 87: 1781- 1791.
19. Schwartz G.G., Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
20. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: Potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* 2006; 109: 7-15.
21. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

22. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
23. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
24. Laufs U, La Fata J, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-1135.
25. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
26. Davies M, Richardson P, Woolf N. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: the role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.
27. Steffens S, Mach F. Drug Insight: Immunomodulatory effects of statins-potential benefits for renal patients? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(7):378-387.
28. Veillard NR, Mach F. Statins: The new aspirin? *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1771-1786.
29. Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras super family at a glance. *J Cell Sci* 2005; 118:843-846.
30. Marti G, Duez H, Blanquart C, *et al.* Statin induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-1. *J Clin Invest* 2001; 107:1423-1432.
31. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-KappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999; 274:32048-32054.
32. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, *et al.* Atorvastatin reduces NF-KappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999; 147:253-261.

33. Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPAR γ and NF κ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes *in vitro*. *Pharmacol Res* 2002; 45:147-54.
34. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signalling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 413-421.
35. Lane H., O'Reilly, T.:US20090012105 (2009).
36. Weant KA, Cook AM, Potential roles for Statins in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27(9): 1279-1296.
37. Marshall JC. Sepsis: current status, future prospects. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 250-264.
38. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340: 207-214.
39. Martin CP, Talbert RL, Burgess DS, Peters JL. Effectiveness of Statins in reducing the rate of Severe Sepsis: A Retrospective Evaluation. *Pharmacotherapy* 2007; 27(1): 20-26.
40. Almog Y, Shefer A, Novack V, *et al*. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110(7): 880-885.
41. Forrest, M.J., DeMartino, J. A., Flicker, M. R., Melian, A., Kanwar, S., Romano, G. J.:US20080194548 (2008).
42. Wang HR, Li JJ, Huang CX, Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor α and activation of nuclear factor- κ B in human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 2005; 353:53-60.
43. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR- γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res* 2002; 51: 58-62.

44. Matsumoto M, Einhaus D, Gold ES, Aderem A. Simvastatin augments lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses in macrophages by differential regulation of the c-fos and c-jun transcription factors. *J Immunol* 2004; 172: 7377-7384.
45. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1043-1046.
46. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353: 983-984.
47. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, *et al.* Simvastatin prevents vascular hyporeactivity during inflammation. *Circulation* 2004; 110: 3349-3354.
48. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, *et al.* *in vivo* Anti-inflammatory effects of statins are mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1327-1332.
49. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, *et al.* Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000; 101: 1760-1763.
50. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, *et al.* Simvastatin blunts endotoxin -induced tissue factor *in vivo*. *Circul* 2005; 111: 1841-1846.
51. Romano M, Diomedea L, Sironi M, *et al.* Inhibition of monocyte chemotactic protein -1 synthase by statins. *Lab Invest* 2000; 80: 1095-1100.
52. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, *et al.* Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 188:51-58.
53. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte - endothelial interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2894-2900.
54. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce

- increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1212-1217.
55. Yoshida M, Sawada T, Ishii H, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte endothelial cell interaction under physiological flow conditions *in vitro*: involvement of Rho GTPase-dependent mechanism. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1165-1171.
 56. Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, *et al.* Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I -domain. *J Mol Biol* 1999; 292: 1-9.
 57. Weitz- Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, *et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687-692.
 58. Kwak B, Mullhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399-1302.
 59. Jakobson JR, Bernard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tuder RM, Garcia JG. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: 1026-1032.
 60. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to- bedside review; microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003; 7: 359-373.
 61. Guilford, F. T.:US20090047340 (2009).
 62. Huang KC, Chen CW, Chen JC, Lin WW. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in macrophages. *J Biomed Sci* 2003; 10: 53-60.
 63. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, *et al.* Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004; 21: 271-275.
 64. Pruefer D, Makowski J, Schnell M, *et al.* Simvastatin inhibits inflammatory properties of *staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circul* 2002; 106: 2104-2110.

65. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, *et al.* Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 2000; 192:1015-1026.
66. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 32804-32809.
67. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, *et al.* Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein Kinase pathway. *Nat Med* 2000; 6: 422-428.
68. Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 1999; 276: L688-L694.
69. Song R, Mahidhara RS, Liu F, Ning W, Otterbein LE, Choi AM. Carbon monoxide inhibits human airway smooth muscle cell proliferation via mitogen activated protein kinase pathway. *Am J Resp Cell Moll Biol* 2002; 27: 603-610.
70. Lee TS, Chang CC, Zhu Y, Shyy JY. Simvastatin induces heme oxygenase -1: a novel mechanism of vessel protection. *Circulation* 2004; 110: 1296-1302.
71. Grosser N, Hemmerle A, Berndt G, *et al.* The antioxidant defense protein heme oxygenase-1 is a novel target for statins in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 2064-2071.
72. Levi M. Platelets. *Crit Care Med* 2005; 33: (suppl 12): S 523-525.
73. Shi J, Wang J, Zheng H, *et al.* Statins increase thrombomodulin expression and function in human endothelial cells by a nitric oxide -dependent mechanism and counteract tumor necrosis factor alpha induced thrombomodulin downregulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 575-585.
74. Dichtl W, Dulak J, Frick M, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 58-63.
75. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduces plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2000; 20: 556-562.

76. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-2049.
77. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, *et al.* Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1080-1086.
78. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 75-79.
79. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1352-1357.
80. Hackman DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: A population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413-418.
81. Schmidt H, Hennen R, Keller A, *et al.* Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* (2006) 32: 1248-1251.
82. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community acquired pneumonia (online exclusive article). *Respir Res* 2005; 25:82.
83. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR, Statins and the Risk of Pneumonia: A population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007; (3): 325-332.
84. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007; 131: 1006-1012.
85. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 279-283.
86. Van der Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, Van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61: 957-961.
87. Birnbaum, Y.:US20080051417 (2008).

88. Welzig CM et al. Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate: Galpha(i2), a possible molecular marker for parasympathetic responsiveness. *Circulation* 2003; 108: 2743 – 2746
89. Tracey KH. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117:289-296.
90. Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke R, Heinroth K, Müller-Werdan U: Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS and MODS. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2009;87:266-274.
91. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710.
92. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr;15(4):325-34.
93. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 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.
94. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. 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.
95. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. 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.
96. Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1981;70:681–685.

97. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. 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.
98. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996;11:32–53.
99. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318–324.
100. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. 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.
101. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293–298.
102. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523–528.
103. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:792–796.
104. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1165–1172.
105. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1092–1098.
106. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated

- pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942–1948.
107. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230–1235.
108. Rello J, Rue M, Jubert P, Muses G, Sonora R, Valles J, Niederman MS. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997;25:1862–1867.
109. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196–200.
110. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462–474.
111. Craven DE, Steger KA. Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:783–795.
112. Bonten MJ, Weinstein RA. Infection control in intensive care units and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 2000;15:327–335.
113. Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 3020–3027.
114. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445–457.
115. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342–346.
116. 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.
117. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986–June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73–80.
118. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433–440.
119. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992;93:135–142.
120. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981;70:677–680.
121. Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infections in a new-born intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. *N Engl J Med* 1976;294:1310–1316.
122. Craven DE, Driks MR. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987;2:20–33.
123. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, Kunches LM, Farber HW, Wedel SA, McCabe WR. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987;317:1376–1382.
124. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, Toossi Z, Chmielewski R, Marino J, King CH, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:426–432.
125. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, de la Bellacasa JP, Aznar R, Gatell JM, Agusti-Vidal A. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882–885.

126. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, Wittebol P. Colonization and infection in surgical intensive care patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 1987;13: 347–351.
127. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:343–349.
128. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965–1970.
129. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:116–123.
130. Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Uson MC, Figueras P, Suarez FJ, Hernandez A. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29:304–309.
131. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincon-Ferrari MD, Ordonez-Fernandez A, Flores-Cordero JM, Loscertales-Abril J. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935–940.
132. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:550–556.
133. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:870–875.
134. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866–869.
135. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated

- patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120:653–662.
136. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254–258.
137. Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Aranda Leon A, Blanco Lopez J, Julia-Serda G, Cabrera Navarro P, Bolanos Guerra J. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 1996;9:37–41.
138. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676–685.
139. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nunez ML, Niederman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 371–376. [Published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1005].
140. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, Asenjo MA, Maldonado A. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119–125.
141. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621–630.
142. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 1974;134: 106–111.
143. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108:1655–1662.

144. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818–1824.
145. Randle CJ, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. *Chest* 1996;109:457–461.
146. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD, Yankaskas JR, Westerman JH, Thompson JT, Weiner MA, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:224–234.
147. Lossos IS, Breuer R, Or R, Strauss N, Elishoov H, Naparstek E, Aker M, Nagler A, Moses AE, Shapiro M, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation* 1995;60:672–678.
148. Rello J, Valles J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Mariscal D, Fontanals D, Artigas A. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:310–314.
149. Rello J, Ricart M, Ausina V, Net A, Prats G. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients. Incidence, outcome, and risk factors. *Chest* 1992;102:1562–1565.
150. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 1994;105:224–228.
151. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31: S131–S138.
152. 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.
153. Kollef MH. Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia: how to select an appropriate drug regimen. *Chest* 1999;115:8–11.

154. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:355–362.
155. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:668–671.
156. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94: 281–288.
157. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545–1549.
158. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon JF, Affray JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:91–97.
159. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. 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.
160. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001;29:2303–2309.
161. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino- Cano S, Galvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:55–60.
162. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980;68:219–223.

163. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001;94: 554–560.
164. Freeman J, Rosner BA, McGowan JE. Adverse effects of nosocomial infection. *J Infect Dis* 1979;140:732–740.
165. Pinner RW, Haley RW, Blumenstein BA, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE. High cost nosocomial infections. *Infect Control* 1982;3:143–149.
166. Beyt BE, Troxler S, Cavaness J. Prospective payment and infection control. *Infect Control* 1985;6:161–164.
167. LaForce FM. Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. *Am J Med* 1981;70:664–669.
168. Levison ME, Kaye D. Pneumonia caused by gram-negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis* 1985;7:S656–S665.
169. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT, Agusti Vidal A. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:306–310.
170. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281–285.
171. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38–44.
172. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:178–183.
173. Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, Fauchere JL. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1292–1298.

174. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992;102:525–529.
175. Croce MA, Fabian TC, Schurr MJ, Boscarino R, Pritchard FE, Minard G, Patton JH Jr, Kudsk KA. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma* 1995;39:1134–1139.
176. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640–647.
177. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28: 2737–2741.
178. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Meduri GU, Steere EL, Corbett CE, Mayhall CG. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839–1847.
179. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608–613.
180. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.
181. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, Reed MJ, Pularski J, Norris R, Yu VL. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest* 1998;114:1129–1136.

182. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997;112:1050–1054.
183. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434–1442.
184. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:188–205.
185. Girod JC, Reichman RC, Winn WC, Klaucke DN, Vogt RL, Dolin R. Pneumonic and nonpneumonic forms of legionellosis. The result of a common-source exposure to *Legionella pneumophila*. *Arch Intern Med* 1982;142:545–547.
186. el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, del Bano D, Hernandez C, Jimenez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate post-mortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583–590.
187. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Pierrin G, Gouin F. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280–287.
188. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146–149.
189. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:186S–187S.
190. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701–706.

191. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647–1655.
192. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24:309–319.
193. Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Gene A, Martos A, Rodriguez-Roisin R. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352–357.
194. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, Bowler I, Conlon C, Peto T, Anderson E. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635–648.
195. Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler A, Merrill WW, Reynolds HY. Respiratory infection complicating long-term tracheostomy. The implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest* 1984;85:39–44.
196. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1212–1219.
197. Atherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978;2:968–969.
198. Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, Tabaqchali S. Colonization of the gastric contents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10: 444–447.
199. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242–245.

200. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986;7:23–26.
201. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540–543.
202. Strong RM, Condon SC, Solinger MR, Namihias BN, Ito-Wong LA, Leuty JE. Equal aspiration rates from postpylorus and intragastric-placed small-bore nasogastric feeding tubes: a randomized, prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:59–63.
203. Winterbauer RH, Durning RB, Barron E, McFadden MC. Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981;95:67–68.
204. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia; incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976;131:701–703.
205. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105:878–884.
206. de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rossello J, Palomar M, Planas M. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028–1033.
207. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF, Binnendijk B. The prevention of superinfection in multiple trauma patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(Suppl B):203–211.
208. Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, Girbes AR, Hoepelman IM, Hustinx W, van Der Meer JW, Speelman P, Stobberingh EE, Verbrugh HA, et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:351–362.
209. Conti G, De Blasi RA, Rocco M, Pelaia P, Antonelli M, Bui M, Mattia C, Gasparetto A. Effects of the heat–moisture exchangers on dynamic hyperinflation of mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1990;16:441–443.

210. Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry IH. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine* 1990;2:170–174.
211. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:188S–190S.
212. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458–463.
213. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, Mayhall G. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221–235.
214. Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology* 1995;195:247–252.
215. Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV, Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, Leeper KV, Meduri GU. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 1993;188:479–485.
216. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994;105:885–887.
217. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, Xaubet A, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:324–331.
218. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el Torky M, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943–952.

219. Villers D, Derriennic M, Raffi F, Germaud P, Baron D, Nicolas F, Courtieu AL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in intubated and ventilated patients. *Chest* 1985;88:527–530.
220. Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1989;297:377–382.
221. Baselski V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:331–357.
222. Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, Yaeger EM, Whitmer G. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:64–71.
223. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552–1557.
224. Shepherd KE, Faulkner CS, Brown EN. Elastin fiber analysis in acute diffuse lung injury caused by smoke inhalation. *J Trauma* 1995;38: 375–378.
225. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547–553.
226. 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;54:867–873.
227. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121–1129.

228. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, Djedaini K, Brun P, Boussougant Y, Coste F. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:946–951.
229. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, Jaeschke R. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999;115:1076–1084.
230. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033–1048.
231. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353–358.
232. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064–1073.
233. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298–314.
234. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112:666–675.
235. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538–542.
236. 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.
237. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999;281:67–71.

238. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23:779–784.
239. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108:26S–34S.
240. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999;29:245–252.
241. Niederman MS, Craven DE: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
242. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al: Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35: 2064-2070.
243. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al: Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive Care Med* 2006; 32:1773-1781.
244. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al: Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:146-154.
245. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francais A, et al: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010; 36: 781-789.

246. Leone M, Bourgoin A, Giuly E, et al: Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002; 30: 1741-1746.
247. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-1118.
248. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al: Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1079-1083.
249. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al : Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:11-115.
250. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, et al: Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 106-111.
251. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, et al: Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients: effect of semi-recumbent position and continous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 2004; 30:225-233.
252. Fessler MB, Young SK, Jeyaseelan S, et al: A role for hytoxymethylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:606-615.
253. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek R, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2002; 22:1194-1199.
254. Stamatogiannis N, Makris D, Zakynthinos E. Statins in Bacteremia, Sepsis and Pneumonia: Have We Found the Holy Grail? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*; 2009; 10: 167-176.

255. Tseng MY, Hutchinson PJ, Czosnyka M, et al: Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38:1545-1550.
256. Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al: Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1248-1251.
257. Van de Garde EMW, Hak E, Souverein PC, et al.: Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61:957-961.
258. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
259. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee: British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(Suppl 1) i1- i21.
260. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388
261. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2001;120:955-970.
262. Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al.: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ)

Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: Open-label, randomized study*

Demosthenes Makris, MD, PhD; Efstratios Manoulakas, MD; Apostolos Komnos, MD; Eleni Papakrivou, MD; Nikolaos Tzovaras, MD; Achilleas Hovas, MD; Elias Zintzaras, PhD; Epaminondas Zakynthinos, MD, PhD

Objective: To investigate whether the use of pravastatin reduces the frequency of ventilator-associated pneumonia and whether it is related to favorable outcomes in critical care patients.

Design: Two-center, two-arm, randomized, open-label, controlled trial.

Setting: University Hospital and General Hospital of Larissa, Greece.
Patients: Consecutive patients were recruited from the intensive care units of the two hospitals. Patient inclusion criteria included mechanical ventilation and intensive care unit stay of >48 hrs.

Interventions: The two arms consisted of treatment plus oral pravastatin sodium (40 mg) (n = 71 patients, pravastatin group) and treatment without pravastatin (n = 81 patients, control group). Treatment was started after randomization and ended 30 days later.

Measurements and Main Results: Ventilator-associated pneumonia frequency and intensive care unit mortality at 30 days and at the end of intensive care unit stay were measured. Adverse events related to statin treatment in the intensive care unit were documented. Sixteen patients (22.5%) in the pravastatin group and 26 (34.5%) in the control group (p = .11) presented pneumonias during the 30-day treatment period in the intensive care

unit. There was an indication for increased probability of being free from ventilator-associated pneumonia during the 30-day treatment period in the pravastatin group compared to the control group (p = .06) and significantly increased probability during the whole intensive care unit period of stay (p = .04) in the pravastatin group compared to the control group in the subgroup of patients with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores of ≥ 15 . Six patients (8.45%) in the pravastatin group and 16 (19.85%) in the control group died during the 30-day treatment period (p = .06), whereas 10 (14.1%) patients in the pravastatin group and 24 (29.1%) patients in the control group died during the whole period of intensive care unit stay (p = .03). Pravastatin group patients with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores of ≥ 15 had significantly increased probability of survival compared to controls during the 30-day treatment period (p = .04). Creatine kinase and hepatic function enzyme levels during the whole study period were not significantly different between the pravastatin group and control group.

Conclusion: This study provides evidence that pravastatin may favorably affect the outcome of critical care patients. (Crit Care Med 2011; 39:2440–2446)

Key Words: critical care; mechanical ventilation; pneumonia; statin; survival

Ventilator-associated pneumonia (VAP) constitutes a frequent infection in intensive care unit (ICU) patients, and its frequency increases proportionally to the duration of ICU stay (1–4). Previous studies have shown that patients who experience VAP may have a greater risk of death compared to patients without the disease (5–7).

In this respect, several strategies have been introduced to minimize the risk and to manage VAP effectively, such as application of adequate antibiotic protocols, bacterial decontamination of the oropharyngeal cavity, head positioning, and early gastrostomy (8–12).

Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) present an-

ti-inflammatory and immunomodulatory effects besides their ability to regulate cholesterol composition (13–15). It has been therefore hypothesized that these pleiotropic characteristics of statins might also be useful in the management of various diseases (15–19). Indeed, recent studies showed that treatment with statins was associated with reduced risk of pneumonia (20, 21). However, the relationship between the use of statins and the risk of pneumonia is not consistent (22). In addition, previous studies (20–22) that investigated this relationship between statins and the frequency/ outcome of pneumonia were observational studies that included patients who were already on statins for cholesterol regulation. In contrast, there is a lack of interventional studies investigating whether statins are able to affect the frequency of severe forms of pneumonia, such as VAP.

*See also p. 2364.

From the Department of Critical Care Medicine, University Hospital of Larissa (DM, SM, EP, NT, E. Zakynthinos), and Department of Biomathematics (E. Zintzaras), University of Thessaly School of Medicine, and Department of Critical Care Medicine (AK, AH), General Hospital of Larissa, Larissa, Greece; and The Institute for Clinical Research and Health Policy Studies (E. Zintzaras), Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA.

The study was performed at the University Hospital of Larissa and at the General Hospital of Larissa, Greece.

Supported, in part, by grant 3527 from the Research Committee of the University of Thessaly (Larissa, Greece).

The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: dimmakris@med.uth.gr, metzuch@uth.gr.
Copyright © 2011 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins.

DOI: 10.1097/CCM.0b013e318226742e

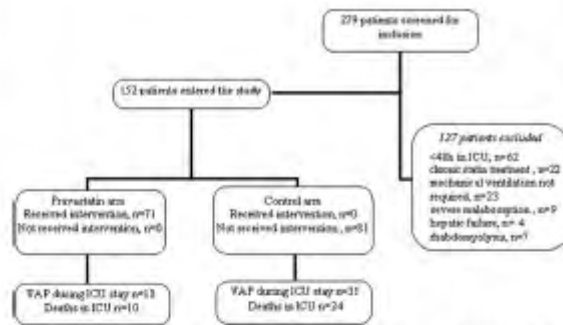


Figure 1. Flow chart of the study. VAP, ventilator-associated pneumonia; ICU, intensive care unit.

We therefore conducted a randomized study to investigate whether the addition of statins in the usual treatment of ICU patients who were not previously on statins can reduce the frequency of VAP or can affect the outcome of critically ill patients.

MATERIALS AND METHODS

Design and Population. The present study is a two-center, two-arm, randomized, open-label, controlled trial. The decision for open-label design was based on the Ethics Committee's argument of lack of safety and efficacy data on statin administration in critical care patients. Consecutive sampling was used to recruit critical care patients. Inclusion criteria were age of >18 yrs, use of mechanical ventilation for >48 hrs, and ICU stay of >48 hrs. Previous use of statins or agents that affect statin metabolism, any contraindication to statins, serum creatine kinase of more than three times the upper normal limit at admission in nontrauma patients, malabsorption, active pneumonia, and pregnancy were exclusion criteria from the study. Two hundred seventy-nine subjects hospitalized during the recruitment period were assessed for eligibility. The study took place at the ICU of the University Hospital of Larissa in Greece (20 beds in total) between June 2008 and January 2010.

One hundred fifty-two of the subjects were eligible and were randomized to either receive statin per os (pravastatin sodium, 40 mg) or not receive it (pravastatin group [PG] and control group [CG], respectively) (Fig. 1). Randomization (stratified by center) was performed with the use of random numbers (23). The trial medication was received for 30 days. The study was approved by the Internal Review Board and Ethics Committee of the University Hospital and the General Hospital of Larissa,

and informed consent was obtained by the patient or the next of kin.

Outcomes. We primarily assessed the cumulative frequency of VAP calculated at the end of pravastatin treatment. In addition, we secondarily assessed the cumulative frequency of VAP at ICU discharge, mortality at the end of pravastatin treatment, and overall ICU mortality; furthermore, we assessed the mechanical ventilation duration, occurrence of adverse events potentially related to treatment (creatinine kinase abnormal changes, hepatic enzyme dysfunction), evolution of inflammatory markers, and antibiotic-free days in both groups.

On the basis of a VAP occurrence rate of 44.5%, which was documented in a previous study conducted at the University Hospital of Larissa (11), a sample of at least 152 subjects was needed to observe a 50% reduction of VAP at a 5% significance level with 80% power. For a worst-case scenario of 40% reduction of VAP frequency, the enrollment of 240 subjects would be required ($\alpha = .05$, power 80%); the inclusion of 300 patients would then provide us with a safety margin of 25% in that case. An independent data and safety monitoring board periodically reviewed efficacy and safety data, and a formal interim analysis of efficacy was performed when 50% of the expected number of primary events had accrued. On the basis of the interim analysis results, which suggested that the best scenario could be satisfied, and due to a relatively low enrollment rate, the data-monitoring committee advocated to complete the study after the enrollment of 152 patients.

Clinical Assessment and Microbiology. Baseline assessment included evaluation of demographic data, medical history, radiography of the thorax, blood leukocyte count, P_{aO_2} , P_{aO_2} , maximum body temperature of the day, C-reactive protein serum level, human leukocyte antigen cell receptor expression, Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Sequential Organ Failure Assessment score, and Murray score (24, 25).

VAP diagnosis required new persistent chest-radiographic infiltrates in conjunction with either a positive blood or pleural fluid culture or two of the following: fever (temperature of $>38.3^{\circ}\text{C}$), leukocytosis (leukocyte count of $>10^4$ cells/ mm^3), and purulent tracheal aspirate. In addition, a positive tracheal aspirate culture ($\geq 10^5$ colony-forming units/mL) or bronchoalveolar lavage (BAL) culture ($\geq 10^4$ colony-forming units/mL) was required to confirm the diagnosis of VAP (1).

To determine bacterial species responsible for pneumonia, bronchial secretions or BAL was sampled at the baseline and at the fifth, tenth, and 20th days of admission, at the day of clinical diagnosis of VAP, and at ICU discharge. Samples of bronchial secretions, BAL, or other biological fluids were also collected at any other day if the attending physicians found it clinically relevant according to the established protocol (26). Microbiology assessment included identification and quantitative assessment of the responsible agent and evaluation of its *in vitro* resistance to antibiotics.

Measures for preventing nosocomial infections and the treatment strategy for VAP or sepsis followed standard protocols in both institutions based on accepted guidelines (27, 28). The oropharyngeal cavity was cleaned four times a day with chlorhexidine solution. The ventilator circuit was not changed routinely. Patients were kept in a semirecumbent position during mechanical ventilation. The tracheal cuff pressure was maintained at 25 cm H_2O . Other protocols included isolation techniques, antibiotic treatment based on local microbiological data, continuous surveillance of nosocomial infections, guidelines for use of care bundles/high-impact interventions, staffing levels, use and disposal of personal protective equipment, planned monitoring of cleaning standards, and clear visiting arrangements. On the basis of data collected during the study, there were no significant differences in compliance between the two centers in evaluated terms (application of isolation criteria [$p = .44$], multi-drug-resistant labeling as required [$p = .71$], hand hygiene compliance for the "nurse" [$p = .85$], "physician" [$p = .77$], and "respiratory therapist" [$p = .56$]), disposal of personal protective equipment ($p = .86$), cleaning standards (five items, p values between .44 and .77), central catheter placement (hygiene before placement [$p = .86$], aseptic technique [$p = .47$]), antibiotic prescription for VAP/sepsis based on antibiograms or local microbiological data ($p = .86$), violation of antibiotic therapy de-escalation ($p = .77$), visiting arrangements (hand hygiene [$p = .86$], disposal of material [$p = .78$]). All relevant diagnostic and therapeutic decisions were discussed in daily mul-

Table 1. Baseline characteristics of all 152 participants

Characteristic	All Patients (n = 152)	Pravastatin Group (n = 71)	Control Group (n = 81)	p
Age, yrs	56 (1.4)	56.2 (1.9)	55.9 (2.1)	.81
Male gender, n (%)	106 (69.7)	53 (74.6)	53 (65.4)	.1
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score	14.8 (0.4)	14.7 (0.5)	14.8 (0.7)	.81
Murray score	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	.84
Sequential Organ Failure Assessment score	8.3 (0.2)	8.2 (0.3)	8.4 (0.3)	.69
Category of admission				
Medical, n (%)	81 (53.3)	36 (50.7)	45 (55.6)	.62
Surgical, n (%)	71 (46.7)	35 (49.3)	36 (44.4)	.62
Neurosurgical, n (%)	44 (29)	22 (31)	22 (27.2)	.72
Comorbidities				
Cardiovascular, n (%)	17 (11.2)	9 (12.7)	8 (9.9)	.61
Immunosuppression, n (%)	8 (5.2)	4 (5.6)	4 (4.9)	.1
Liver cirrhosis, n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.2)	
Chronic renal failure, n (%)	3 (2)	2 (2.8)	1 (1.2)	.1
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	27 (17.8)	10 (14.1)	17 (21)	.29
Shock, n (%)	62 (40.8)	30 (42.3)	32 (39.5)	.74
Mean blood pressure, mm Hg	82.5 (8.3)	81.6 (17.7)	83.2 (1.3)	.46
P _a O ₂	290 (5.7)	295 (12.9)	286 (14.4)	.26
P _a CO ₂ , mm Hg	34.9 (0.46)	34.1 (0.62)	35.6 (0.68)	.28
Excessive positive end-expiratory pressure, cm H ₂ O	6.2 (1.5)	5.8 (1.7)	6.5 (1.7)	.28
Compliance, mL/cm H ₂ O	47.2 (3)	47.4 (4)	47.1 (4)	.51
pH	7.42 (0.01)	7.43 (0.05)	7.41 (0.05)	.5
White blood cell count, cells/mL	12895 (610)	12682 (509)	13100 (802)	.5
C-reactive protein level, mg/dL	7.6 (0.8)	7.3 (1.1)	7.9 (1)	.42
Human leukocyte antigen cell receptor, % expression on monocytes	47.4 (2.6)	48 (3.9)	47 (3.1)	.5

Data are presented as mean (SE) unless otherwise indicated.

disciplinary ICU meetings in each hospital. Clinical follow-up continued for up to 6 months from the initiation of the study to document late adverse events related to the study.

Statistical Analysis. All analysis was performed on an intention-to-treat basis. Data between the PG and CG were compared using Fisher's exact test for categorical variables, and the *t* test or Mann-Whitney test was used as appropriate for continuous variables. Differences in changes of inflammatory markers (dependent variables) during time were analyzed by using a general linear model for repeated measures with Bonferroni's adjustment. The probability of being free from VAP in the ICU in treated patients and controls and the probability of ICU survival were assessed with Kaplan-Meier survival analysis, and comparisons between groups were performed using the log-rank (Mantel-Cox) test. Cox proportional hazards regression analysis was also used to examine the effect of multiple risk factors on mortality; factors associated significantly ($p < .05$) with mortality in univariate analyses were entered in multivariable analyses. The statistical tests were two sided. A result was considered statistically significant when $p < .05$. Analysis was performed using statistical software, SPSS version 15 (IBM, Somers, NY) for Windows (Microsoft, Redmond, WA).

RESULTS

One hundred fifty-two eligible patients were recruited and randomized (Fig. 1). All 152 patients were included in the final analysis. Table 1 represents prerandomization characteristics of the patients. The overall mean (SE) age was 56 (1.4) yrs. There were 106 males (70%). The median APACHE II score was 15.

Cholesterol levels at the baseline in the PG and CG were 153 (12) and 127 (16), respectively ($p = .7$). Creatine kinase (mg/dL) mean (SE) levels at the baseline and at the 6th, 10th, 20th, and 30th days of treatment in the PG and CG were 659 (185) vs. 514 (121) ($p = .52$), 442 (70) vs. 423 (113), ($p = .91$), 557 (240) vs. 300 (70), ($p = .38$), 80 (15) vs. 120 (22), ($p = .17$), and 100 (29) vs. 59 (15), ($p = .2$), respectively. During the treatment period, creatine kinase levels increased temporarily by $>500\%$ from the baseline value in nine subjects (12.6%) in the PG and in 13 patients in the CG (16%) ($p = .65$). Hepatic function enzymes at admission and during the whole study period were not significantly different between

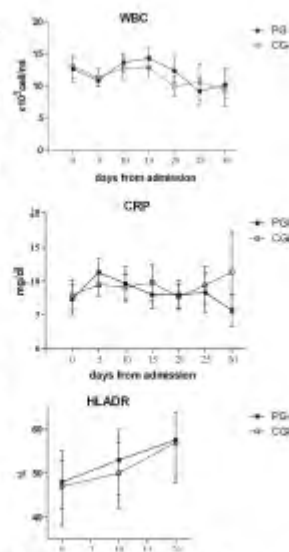


Figure 2. Evolution of white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP) level, and human leukocyte antigen cell receptor (HLADR) expression during the study in the pravastatin group (PG) and control group (CG). Data are presented as mean (95% confidence interval).

the PG and CG. Evolution of inflammatory markers assessed during the study was not significantly different between the PG and CG: white blood cell count ($p = .12$), C-reactive protein level ($p = .3$), and human leukocyte antigen cell receptor expression ($p = .6$) (Fig. 2).

The length of stay (days) in the ICU was overall 23.1 (1.5), and was similar in the PG and CG 21.9 (2.1) and 24.3 (2.2), respectively ($p = .72$). The mechanical ventilation durations (days) in the PG and CG were 19.4 (2.5) and 21.5 (2.2), respectively ($p = .64$). Antibiotic-free days through the 30-day treatment period in the PG and CG were 2.2 (0.6) and 1.9 (0.7), respectively ($p = .65$).

VAP. Sixteen patients (22.5%) in the PG and 28 (34.5%) in the CG ($p = .11$, Fisher's test) presented pneumonia during the 30-day treatment period in the ICU. Although there was an indication of a trend toward a higher probability of being free from VAP during the 30-day treatment period in the PG compared to the CG, the difference was not significant.

Table 2. Characteristics of ventilator-associated pneumonia episodes in the pravastatin treatment and control groups at the day of ventilator-associated pneumonia diagnosis

Characteristic	Pravastatin Group (n = 38)	Control Group (n = 31)	p
Duration of mechanical ventilation before ventilator-associated pneumonia, days	15.3 (3)	13.7 (3)	.17
Multi-drug-resistant bacteria cases, n (%)	15 (38.9)	26 (83.9)	1
Polymicrobial cases, n (%)	5 (13.2)	11 (35.5)	1
Murray score	1.4 (0.2)	1.6 (0.2)	.7
Temperature, °C	38.5 (0.3)	38.5 (0.3)	.8
Leukocyte count, cells × 10 ³ /mm ³	14.3 (2.1)	14.5 (2.6)	.85
Septic shock, n (%)	8 (44.4)	15 (48.4)	1
Renal failure, n (%)	5 (27.8)	8 (25.8)	1

Data are presented as mean (se) unless otherwise indicated.

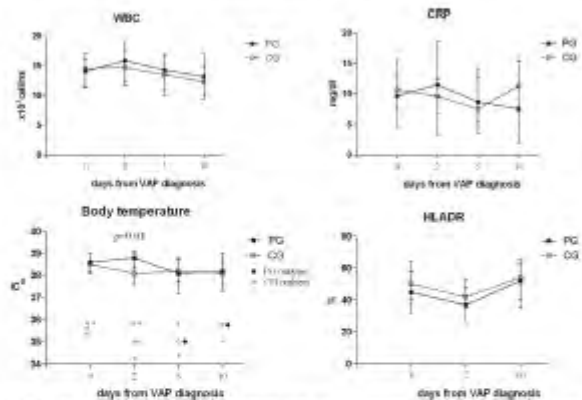


Figure 3. Evolution of body temperature, white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP) level, and human leukocyte antigen cell receptor (HLADR) expression in the pravastatin group (PG) and control group (CG) in ventilator-associated pneumonia (VAP) cases. Data are presented as mean (95% confidence interval).

($p = .11$, Kaplan-Meier survival analysis). During the whole ICU stay, VAP was diagnosed in 18 (25.3%) patients in the PG and in 31 (38.2%) patients in the CG ($p = .11$). The mechanical ventilation duration before VAP diagnosis was 15.3 (3) days in the PG and 13.7 (3) days in the CG (Table 2). Bronchial secretions/BAL-based diagnoses were not different between the PG and CG (six/18 and nine/31, respectively, $p = 1$). A total of 12 different species of microorganisms were isolated. The most frequently isolated microorganisms were *Acinetobacter baumannii* (67.4% of total VAP cases), *Klebsiella* species (26.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (24.5%), *Proteus mirabilis* (8.2%), and *Staphylococcus aureus* (6.1%). In 17 patients, more than one pathogen was detected. In terms

of the pathogens, univariate analysis revealed no significant differences between the two groups. Evolution of biological/inflammatory parameters assessed during the 10-day period following VAP diagnosis study was not significantly different between the PG and CG: body temperature ($p = .12$), white blood cell count ($p = .3$), C-reactive protein level ($p = .6$), human leukocyte antigen cell receptor expression ($p = .6$) (Fig. 3).

ICU Mortality. Six patients (8.45%) in the PG and 16 (19.85%) in the CG died during the 30-day treatment period ($p = .06$, Fisher's test), whereas ten patients (14.1%) died in the PG and 24 (29.1%) patients died in the CG during the whole period of ICU stay ($p = .03$). There was an indication for increased probability of

survival in the PG compared to the CG during the 30-day treatment period and during the whole ICU stay; the differences did not reach formal statistical significance ($p = .07$ and $p = .07$). Cox regression analysis for the effect of multiple factors on mortality revealed the following: PG group hazard ratio (95% confidence interval), 0.45 (0.17–1.12) ($p = .10$), APACHE II score 1.12 (1.04–1.22) ($p = .004$), age 1.01 (0.99–1.04) ($p = .18$), Sequential Organ Failure Assessment score 1.07 (0.82–1.17) ($p = .6$). At the 6-month follow-up, 28 (39.4%) and 32 (39.5%) patients had died in the PG and CG, respectively ($p = .75$).

Auxiliary Analyses. On the basis of available evidence suggesting that the outcome in critical care patients might vary across baseline risk (29), we further analyzed our data based on the basis of the APACHE II score (Table 3). There were no discernible differences between the PG and CG in the subgroup with APACHE scores of ≥ 15 . When data were stratified according to the median APACHE score, we found that there was an indication for increased probability of being free from VAP during the 30-day treatment period in PG compared to CG patients with APACHE scores of ≥ 15 ($p = .06$) and significantly increased probability during the whole ICU period ($p = .04$) (Fig. 4). Furthermore, we found that PG patients with APACHE scores of ≥ 15 had significantly increased probability of survival compared to controls during the 30-day treatment period ($p = .04$); being in the PG group was the only factor associated with mortality among multiple factors assessed. Patients with APACHE scores of ≥ 15 had marginally increased probability during the whole ICU period ($p = .06$) (Fig. 5).

DISCUSSION

The present study provides evidence that the addition of oral pravastatin in the usual treatment regime of ICU patients might have significant effects on VAP frequency and ICU mortality, especially in more severely ill ICU patients. Our data suggested that patients with APACHE II scores of ≥ 15 who received statin presented an indication for increased probability of being free from VAP during the 30-day treatment period ($p = .06$) and significantly increased probability during the whole ICU period ($p = .04$) compared to the controls. Notably, in PG patients with APACHE II scores of ≥ 15 , the probability of survival during the 30-day

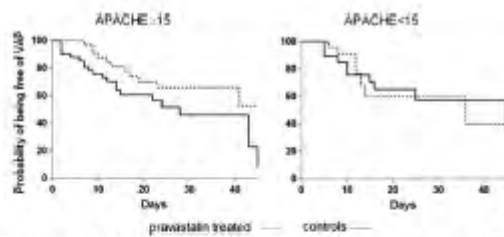


Figure 4. Probability of being free from ventilator-associated pneumonia (VAP) in the intensive care unit during the treatment period with pravastatin in patients with an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score of ≥ 15 or < 15 .

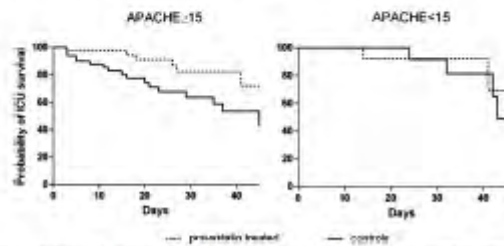


Figure 5. Probability of survival in the intensive care unit (ICU) during the treatment period with statins in patients with an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score of ≥ 15 or < 15 .

treatment period was increased compared to that of the controls ($p = .04$). These findings suggest that statins may be useful as an adjunctive therapy in critically ill patients. In this respect, our results support the findings of previous studies that suggested that statins may favorably affect the course of critically ill patients (19, 30).

Two previous studies examined the progression of community-acquired pneumonia in patients receiving statins for lowering cholesterol compared to patients who were not on statins and demonstrated that the use of statins was associated with a decreased mortality rate and a significantly reduced risk of fatal pneumonia (19, 30–32). Mortensen et al (30) found that the use of statins was strongly related to a decreased 30-day mortality rate due to community-acquired pneumonia. Frost et al (31) found that statin use was associated with a statistically significant reduced risk of influenza/pneumonia death in chronic obstructive pulmonary disease patients, whereas another investigation (29) showed that statin use was associated

with a reduced risk of fatal pneumonia. Those previous studies demonstrated a beneficial effect of the prior statin use on the course and outcome of patients with pneumonia. In contrast, a large prospective study came to a different conclusion, suggesting a potentially harmful risk of statins (22). However, it should be pointed out that those previous studies were either retrospective or prospective with an observational design and, most importantly, they included patients who had already been on chronic statin treatment for cholesterol regulation. In the present study, we evaluated the effect of statins on VAP frequency by adding pravastatin to the usual treatment of ICU patients, and to avoid results misinterpretation, we excluded from the study all patients who were already on statins. To the best of our knowledge, this is the first randomized study that provides evidence supporting that statins might affect the frequency of VAP and the course of critically ill patients.

Our findings suggested that patients on pravastatin with APACHE scores of ≥ 15 had marginally increased probability

of being free from VAP and significantly increased probability of survival compared to the controls during the 30-day period of treatment (Figs. 4 and 5). We assume that this might be explained by potential "anti-inflammatory" or "anti-infectious" capability of statins, which may reduce the inflammatory burden of the most severe forms of critical illness. This hypothesis can be based on available evidence from previous studies suggesting that statins present anti-inflammatory properties that can influence the immune and inflammatory response associated with sepsis and critical care illness (15, 33–35). These properties include down- or up-regulation of cytokines, modification of the function of leukocytes and lymphocytes, and direct inhibition of major histocompatibility complex II (33, 34). Furthermore, it was previously reported that statins can cause an increase in heme oxygenase activity and may reduce the oxidative burden in tissues during sepsis (35). Therefore, statins may modify the inflammatory cascade and inhibit the progression of septic conditions. Furthermore, statins or their metabolites may present antimicrobial effects or may affect the virological response, although the mechanisms are under investigation (36, 37); notably, the statin minimum inhibitory concentration has been measured for methicillin-resistant *S. aureus* (37). Our results demonstrated a beneficial effect of statins on survival of most severely ill ICU patients and in this respect are in agreement with the potential anti-infectious properties of statins.

Certainly, we acknowledge that our findings are derived from a subgroup analysis that was not prespecified, and it should be pointed out that our study was not powered to test for treatment-by-subgroup interaction. However, there were no discernible differences between the two treatment groups in the subgroup with APACHE scores of > 15 ; thus, covariate balance from randomization may still hold in that subgroup. Future investigations can build on this study's findings and be prospectively powered for testing an interaction between treatment and APACHE (or some other severity index) score.

It should also be noted here that evolution of inflammatory markers assessed in this study was not different between the PG and CG. This could be explained either because the population of patients who presented VAP was small or because

Table 3. Baseline characteristics of participants with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores of ≥ 15

Characteristic	Pravastatin Group (n = 35)	Control group (n = 43)	P
Age, yrs	57.1 (2.4)	55.9 (2.1)	.36
Male gender, n (%)	20 (56.5%)	23 (53.4)	1
Murray score	1.18 (0.2)	1.18 (0.15)	.81
Sequential Organ Failure Assessment score	9.2 (0.3)	8.4 (0.3)	.42
Category of admission			
Medical, n (%)	20 (56.5)	28 (65.1)	.48
Surgical, n (%)	16 (44.4)	15 (34.8)	.48
Neurosurgical, n (%)	12 (33.2)	9 (20.9)	.3
Comorbidities			
Cardiovascular, n (%)	3 (8.2)	4 (9.3)	1
Immunosuppression, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Liver cirrhosis, n (%)	4 (10.2)	2 (4.6)	1
Chronic renal failure, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	6 (16.6)	9 (20.9)	.77
Shock, n (%)	22 (61.1)	23 (53.4)	.64
Mean arterial pressure, mm Hg	80.5 (2.3)	80.2 (1.9)	.98
P _{O₂} /F _{O₂}	278 (18.9)	286 (14.4)	.14
P _{O₂} , mm Hg	34.3 (0.87)	35.5 (0.68)	.81
Excessive positive end-expiratory pressure, cm H ₂ O	5.9 (0.4)	6.5 (0.4)	.35
Compliance, L/cm H ₂ O	48.4 (3.9)	45.8 (2.9)	.17
pH	7.43 (0.01)	7.41 (0.06)	.15
White blood cell count, cells/mL	13,300 (1360)	13,100 (802)	.54
C-reactive protein level, mg/dL	7.5 (1.7)	8.1 (1)	.24
Human leukocyte antigen cell receptor expression, %	46.6 (3.7)	37.6 (5.7)	.11

Data are presented as mean (st) unless otherwise indicated.

statins might affect the inflammatory cascade in pathways that have not been assessed in this study. In this investigation, we mainly followed the evolution of clinical and biological inflammatory markers that are commonly used in the ICU, and we have not assessed specific pathways that have been reported to be affected by statins (33, 35). These points should be taken into consideration in the interpretation of our results.

In the present study, we used pravastatin, which is metabolized enzymatically in the liver cytosol, in contrast to other statins that undergo extensive microsomal metabolism by the cytochrome P450 isoenzyme systems. In this respect, pravastatin may be less subject to interaction with other drugs, and consequently, it may be more suitable for critically ill patients. We assessed creatine kinase changes and liver enzymes daily to evaluate the safety of statin use in the ICU setting. This is important since the safety of statins in the ICU population has not yet been prospectively assessed. Previously reported adverse events (increases in creatine kinase and myopathy) have raised concerns about the safety of statins (22), although serious events (creatin-

phosphokinase of more than ten times the upper limit of normal or rhabdomyolysis) were not reported in those studies. Such serious adverse events did not occur in the present study, and creatine kinase elevations occurred in both the PG and CG. Our results regarding hepatic function were similar. It should also be noted that statins have also been discriminated for myopathy. In the present study, critical care neuromyopathy was assessed clinically. No difference was found between the PG and CG. In addition, no significant difference was found in terms of ICU stay or duration of mechanical ventilation, which could reflect critical care neuromyopathy in the PG and CG.

Our findings suggest decreased mortality and VAP rates in patients treated with statins compared to the controls. However, there are certain points that have to be underlined. This study included a general ICU population from two closely located centers that serve a large semiurban area in Greece. The design of our study had to respect several local protocols and medical practices in the two hospitals that participated in the study. Some risk factors for VAP, such as the frequency of patients transfer outside

the ICU for examinations (i.e., computed tomography), may not have been assessed, although other factors, such as bed positioning or cuff pressure regulation of the orotracheal tube, have been controlled as much as possible. However, we assessed several factors with known clinical significance, including baseline patient characteristics, comorbidities, parameters of respiratory function, and indices of illness severity.

Criteria used for VAP diagnosis in the present study were in part clinical, and thus, they may be not accurate. Certainly, the definition of VAP diagnosis is still an issue of discussion, and the accuracy of the diagnosis of VAP has been previously investigated on the basis of clinical findings, autopsy findings, and quantitative cultures with/without protected specimen brush/BAL; however, there is a lack of a solid definition (38). In this respect, one might argue that diagnostic challenges in VAP may affect the results in an open-label study. We certainly acknowledge these limitations. However, in our study, we used a generally accepted definition based on quantitative culture techniques of endotracheal aspirates/BAL, that have an acceptable overall diagnostic accuracy (1), and the same criteria were applied in both groups. These diagnostic criteria are applied widely in medical practice, and previous studies used a similar methodology (39–41). To increase the accuracy of the diagnosis, patients were screened daily for the presence of VAP. We found a 30-day occurrence rate of 28.9% (32.2% during the whole duration in ICU), which is less than that expected on the basis of results from a former study conducted in Greece but similar to previously reported rates where clinical and microbiological data were used for diagnosis (40, 41).

In conclusion, the present investigation is the first randomized, open-label study that assessed the impact of adding a statin (pravastatin) in the usual treatment of critically ill patients on VAP frequency. The study included patients who had not received statins in the past. Our findings suggest that pravastatin treatment in the ICU is safe and it might have a beneficial role in the frequency of VAP and in the outcome of critical care illness, especially in patients with more severe illness, such as those with APACHE II scores at admission of ≥ 15 .

REFERENCES

- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al: Nosocomial Infections in Medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infection Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892
- Aggahi N, Diaz E, Muñoz E, et al: Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2064-2070
- Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al: Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive Care Med* 2006; 32:1773-1781
- Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al: Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:146-154
- Nyguiste-Makao M, Zahar JJ, Francis A, et al: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: Respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010; 35:781-789
- Bercault N, Boutain T: Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303-2309
- Leone M, Bourjolin A, Guly E, et al: Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002; 30:1741-1746
- Garrucho-Montero J, Ortiz-Leyva C, Jiménez-Jiménez FJ, et al: Treatment of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111-1118
- Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, et al: Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1079-1083
- Rello J, Sofora R, Jubert P, et al: Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:111-115
- Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, et al: Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005; 26:106-111
- Citrou E, Bus-Hol A, Stephan F, et al: Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 2004; 30:225-233
- Fessler MH, Young SK, Jayaseelan S, et al: A role for hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:606-615
- Berale-Mald A, Maca T, Baček RA, et al: Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1194-1199
- Stamatiogiannis N, Makris D, Zakynthinos E: Statins in bacteremia, sepsis and pneumonia: Have we found the Holy Grail? *World Allergy J* 2009; 10:167-176
- Tseng MY, Hutchinson PJ, Casnyia M, et al: Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38:1545-1550
- Almog Y, Shaler A, Novack V, et al: Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110:880-885
- Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al: Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1248-1251
- Seydeth V, Brekke PH, Smith F, et al: Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:279-283
- Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, et al: Statins and the risk of pneumonia: A population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007; 27:325-332
- van de Carde EMW, Hak E, Souverein PC, et al: Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61:957-961
- Majumdar SR, McNisler FA, Burck DT, et al: Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: Population based prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333:999
- Mead R, Curnow R: *Statistical Methods in Agriculture and Experimental Biology* (Texts in Statistical Science). New York, Chapman and Hall, 1983, p 34
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710
- British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee: British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(Suppl 1):i1-i21
- American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388
- Bello J, Patra JA, Bambar J, et al: International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:955-970
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327
- Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, et al: The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Respir Res* 2008; 25:92
- Frosi FJ, Peiersten H, Tollstrup K, et al: Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007; 131:1006-1012
- Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al: Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1248-1251
- Rosenstock HS, Tangney CC, Casey LC: Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353:983-984
- Pietner J, Schaller G, Millermeier F, et al: Simvastatin prevents vascular hyperreactivity during inflammation. *Circulation* 2004; 110:3349-3354
- Lee TS, Chang CC, Zhu Y, Shyy JY: Simvastatin induces heme oxygenase-1: A novel mechanism of vessel protection. *Circulation* 2004; 110:1296-1302
- Jameson JM, Cruz J, Costanzo A, et al: A role for the mevalonate pathway in the induction of subtype cross-reactive immunity to influenza A virus by human gamma delta T lymphocytes. *Cell Immunol* 2010; 264:71-77
- Jenwood S, Cohen J: Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:362-364
- Choate J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-803
- Manquette CH, Georges H, Wallat F, et al: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:138-144
- Torres A, Aznar R, Catalá JM, et al: Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528
- Fagon JY, Choate J, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1995; 275:856-860

**ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΚΠΟΝΗΘΕΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΚΑΤΑΤΕΘΕΙ ΣΕ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**Epidemiology, risk Factors And Clinical Course Of Ventilator Associated
Tracheobronchitis**

Marios Karvouniaris, Demosthenes Makris, Efstratios Manoulakas, Kostas Mantzarlis, Maria Chatzi, Epaminondas Zakynthinos.

Department of Critical Care, School of Medicine, University of Thessaly, University
Hospital of Larissa, Thessaly, Greece

Short title: Risk Factors and Clinical Course Of Ventilator Associated Tracheobronchitis.

Abstract: 226 ///words

Main text: 2939 //words.

Corresponding author: Marios Karvouniaris

Address: Biopolis, 41110 Larissa, Greece

Tel.: +00302410682960

Fax: +00302410670838

e-mail: markayvel@yahoo.gr

Abstract

Objective: To investigate the clinical course and risk factors for ventilator associated tracheobronchitis (VAT) and to investigate the impact of VAT on ICU morbidity and mortality.

Design: Prospective observational study.

Setting: Critical care department of a university hospital.

Patients: Mechanically ventilated ICU patients during a 21-month period.

Interventions: Bronchial secretions, white blood cell count, C-reactive protein (CRP) levels, chest X-ray and clinical pulmonary infection score (CPIS) were evaluated every two days for the first two weeks in the ICU. In addition, data regarding microbiology, duration of mechanical ventilation, antibiotic use, length of ICU stay, hospital stay, ICU, hospital and six month mortality were collected and analyzed.

Main Results: 236 patients (62.6% of ICU admissions) entered the study. The incidence of VAT was 14.8%. Gram negative pathogens, usually multidrug resistant, were responsible for 92.9% of cases. Colonization of the tracheal aspirate secretions preceded diagnosis in 28.6% of cases; 17% of VAT cases finally progressed to pneumonia (VAP). Neurosurgical patients presented more frequently VAT in comparison to other patients. The occurrence of VAT was a significant risk factor for increased ICU stay (odds ratio 3.037, CI=1.346-6.854, p=0.007) in multivariate analysis. Age (p=0.02, CI=1.014-1.065), APACHE II (p=0.018, CI=1.014-1.159) and CRP (p=0.016, CI=1.009-1.088) were independent factors for ICU mortality.

Conclusions: VAT might be an important nosocomial infection that confers serious morbidity; VAT was not associated with increased mortality in our study.

Key words: infection, ventilator associated tracheobronchitis, ventilator associated pneumonia, gram negative pathogens, ICU stay, mortality.

Introduction

Mechanical ventilation (MV) through tracheal intubation is often associated with lung infections which might complicate the management and the clinical course of critical care patients [1-5]. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) is a proximal airway infection which has been related to increased length of intensive care unit (ICU) stay [6].

However, available data regarding VAT are limited to few studies and the importance of VAT in ICU is still a controversial topic [6-14]. Hence, it is not clear whether VAT merits specific management, e.g. antibiotics [11, 12, 15- 17]. This challenge is further augmented by the fact that lung infections secondary to multidrug resistant bacterial (MDR) are frequent in ICU and both, prompt treatment of ICU infections and antibiotic sparing are crucial [18].

In the present study, we aimed to provide, further insight in this type of ventilator associated respiratory infection. We investigated prospectively the incidence, the clinical course, potential risk factors which are associated with VAT and we aimed to study the impact of the disease on ICU morbidity and mortality.

Methods

This prospective, observational, cohort study was conducted in a University Hospital during a 21-month period between 2009 and 2011. Due to the observational design of the study, institutional review board approval was not required in accordance with the institutional review board regulation.

All intubated patients admitted in our ICU were screened for eligibility (Figure 1); patients who remained intubated and mechanically ventilated for <48 hrs were excluded. Furthermore, immune deficient patients, pregnant as well as patients with recent pneumonia and severe COPD/bronchiectasis (their clinical symptoms and signs could obscure VAT diagnosis and monitoring of VAT clinical course) were excluded.

Baseline clinical and demographic characteristics of all study patients were recorded on admission [19, 20]. Chest X-ray were performed on admission, repeated every two days and interpreted by radiologists who were blind to patients' clinical status. Preexisting infiltrates in chest X-rays were diagnosed by the standard way of our institution that involves radiologic consultation plus discussion between radiologist and intensivist if it is required. Disagreements were judged in standard multidisciplinary meetings. The modified clinical pulmonary infection score (CPIS) as described by Singh et al [21], WBC, CRP and SOFA score were systematically assessed every two days for the first two weeks in the ICU. Bronchial secretions were assessed daily. Quantitative cultures of endotracheal secretions were performed in all on the first ICU day and every two days thereafter for the first two weeks. Moreover, the attending physician indicated the need for tracheal aspirate culture after the first weeks and for further cultures during the first two weeks of the study. Bronchoalveolar sampling and culturing was used only occasionally and not as a standard diagnostic modality [22].

Nature and duration of treatment of ICU infections were at physicians' discretion based on current recommendations [15, 23]. Infection control policy included isolation techniques in patients with MDR bacteria, written antibiotic treatment protocol, and continuous surveillance of nosocomial infections. Sedation and ventilator weaning procedures were standard throughout the whole study period. Our unit practices the respiratory bundle suggested by the Institute for Healthcare Improvement (IHI), unless contraindicated [24]. Oral decontamination was performed daily with the use of hexetidine, while we do not use prophylactic local antibiotics as part of selective oropharyngeal or selective digestive decontamination. Inhaled or endotracheally installed antibiotics were not allowed; respiratory circuits were not routinely changed. Blood cell counts and biochemical measurements were performed daily. Information on total duration of mechanical ventilation, length of ICU,

hospital stay and ICU, hospital and six month mortality were collected. Antibiotic use was monitored as well.

Outcomes

The impact of VAT on ICU mortality was assessed as a primary outcome in this study. ICU length of stay, duration of mechanical ventilation, ventilator free days, need for tracheostomy, hospital mortality, length of stay, six month mortality in patients with VAT were also assessed secondarily; in addition to the above, VAP incidence and related morbidity/mortality indices were also studied.

Definitions

VAT diagnosis required temperature ($>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$) or abnormal leukocyte count ($>12.000/\text{mm}^3$ or $<4.000/\text{mm}^3$) (at least one of these two) plus new onset/change of purulent endotracheal secretions. Diagnosis required microbiologic confirmation of bronchial secretions by quantitative cultures. Bronchial secretions were evaluated quantitatively and considered positive if ≥ 100000 colony forming units (cfu)/mL as previously defined [8, 14]. The day of the infection (or day of event) was the day that the aforementioned clinical picture and a positive bronchial aspirate culture were both present. VAP diagnosis required the aforementioned criteria for VAT plus appearance of new and persistent pulmonary infiltrates on chest radiography. Airway colonization was defined as the presence of positive culture of tracheal aspirates (>100000 cfu/ml) without any clinical sign of respiratory infection such as fever, elevated white blood cell count [8, 14]. Pathogens <100000 cfu/ml, although monitored, were not considered diagnostic. In addition to quantitative cultures of bronchial secretions qualitative assessment of bronchial secretions was performed using a scale (up to few-whitish aspirates=grade 1, moderate-yellow aspirates=grade 2, plentiful-greenish aspirates=grade 3) based on a modification of bronchial secretion assessment of lung diseases [25]. Qualitative assessment was used for better understanding of VAT; the

scale had been evaluated in a preliminary stage. Definition of MDR bacteria was based on previous report [11] and included *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, ceftazidime or carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) or carbapenemase producing gram negative bacteria.

Statistical analysis

Categorical variables were compared with the use of χ^2 test or Fisher exact test. Continuous variables were compared with student's-t test or one-way ANOVA if normally distributed and with Mann-Whitney U test or Kruskal Wallis if non-normally distributed. Univariate analyses were performed to assess the relationship between clinical and laboratory variables, and outcomes used in this study. Variables significant at a level of <0.05 were then entered in multivariate analyses. Statistical analyses were performed with the use of SPSS (version 13 for Windows; SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Overall, 377 patients were assessed for eligibility and 236 (62.6%) entered the study (Figure 1). Baseline characteristics of participants are shown in table 1. Median (IQR) age was 61 (45-72) years; APACHE II and SOFA scores on admission were 17 (13-20) and 9 (7-11), respectively; 163 (69.1%) patients were on antibiotics. ICU mortality was 24.8% (58/236) and ICU stay was 18 (9-36) days; hospital stay was 30 (16.25-49) days, inhospital mortality 38.6%, and six-month mortality 45.1%.

VAT: incidence, risk factors and clinical course

The incidence of VAT was 18% (42/236). There were 78 patients with VAP (33.1%); 7 of them (7/78) presented VAT before VAP diagnosis. Patients with neurosurgical admission presented more frequently VAT compared to other patients ($p=0.001$) (Table 1). Otherwise

there were no significant baseline differences between patients with VAT or patients with VAP or patients presenting neither of the two infections.

VAT occurred 6 (4-11) whereas VAP 8 (4-15) days following admission (Figure 2). Clinical characteristics of patients on the day of VAT or VAP diagnosis are presented in Table 2. VAT was associated with, milder leucocytosis, bronchial secretions, temperature changes (there were no hypothermic VAT patient at diagnosis) higher PO₂ values compared to VAP ($p<0.05$); CPIS at the day of diagnosis was significantly lower in VAT compared to VAP ($p<0.001$). In contrast, there were no significant differences between VAT and VAP cases in terms of microbiology (Table 3). Gram negative pathogens were responsible for 33 (92.9%) VAT cases; in 32 cases (76.2%) multidrug resistant bacteria (MDR) were isolated.

There were significant differences in the clinical course and laboratory parameters between VAT and VAP cases during the studied period (Figure 3): white blood cell count increased earlier and were higher during the period following diagnosis in VAP compared to VAT; C-reactive protein two and four days following diagnosis was significantly higher in VAP compared to VAT ($p<0.05$); an adverse pattern was observed in the temperature of participants due to many hypothermic cases in VAP cases ($p<0.05$).

There was no difference between VAP and VAT cases in terms of sputum quality (Figure 4). According to the qualitative assessment of bronchial secretions 83 (73.5%) of patients with VAP or VAT had Grade 3 sputum; on the contrary, bronchial secretions in patients with bronchial colonization were grade 1 or 2 ($p<0.001$).

Fourteen patients who presented VAT received empirically appropriate antibiotics; seven of them (20%) were already on one appropriate antibiotic. Seven other patients presented VAT and later (range 2-8 days) presented also VAP with the same bacteria; two of those 7 (29.5%) were receiving appropriate antibiotics. In turn, 33 patients who presented VAP were either already receiving or received on the day of diagnosis at least one appropriate antibiotic

against the culprit pathogen. Twenty five of 30 (83%) patients with mere bronchial colonization were receiving antibiotics at time of bronchial sampling which were appropriate for the bacteria isolated in 8 cases (26.7%).

Outcomes

Table 4 summarizes outcomes assessed in the study. VAT occurrence was not associated with increased ICU mortality ($p=0.41$). Six out of 18 patients with VAT who received initially inappropriate treatment died in the ICU whereas 2 out of 15 patients who presented VAT and received appropriate treatment died (33.3 vs 13.3%, $p=0.23$). ICU mortality in patients with either VAT or VAP who received initially inappropriate treatment was 40% (20/50) whereas ICU mortality in those who received appropriate treatment was 28.6% (18/63) ($p=0.23$). Multivariate analysis showed that age [Odds Ratio (95%CI) 1.039 (1.014-1.065), $p=0.02$], APACHE II [1.084 (1.014-1.159), $p=0.018$] and CRP on admission [1.048 (1.009-1.088), $p=0.16$] were independently associated with ICU mortality.

VAT was not associated with increased hospital ($p=0.15$) nor with 6-month mortality ($p=0.57$). In contrast, both ICU and hospital mortality were significantly increased in patients with VAP compared to patients without ventilator respiratory infection ($p=0.002$ and $p=0.003$ respectively). The occurrence of VAT was however independently associated with prolonged ICU stay [3.037(1.346-6.854), $p=0.007$], hospital stay [2.260(1.044-4.891), $p=0.039$]. The duration of mechanical ventilation was associated in multivariate analysis with increased APACHE II score and the presence of VAP but not with the presence of VAT (data not shown). Antibiotic free days did not differ between VAT or VAP patients and patients who did not present ventilator associated respiratory infection ($p>0.05$).

Discussion

In the present study we prospectively studied the incidence, risk factors, clinical course and impact of VAT in critically ill patients. Our findings suggest that VAT may be frequently encountered in ICU especially in neurosurgical patients. In addition, the results of our study showed that VAT was not associated with increased mortality in ICU but it can be associated with increased morbidity. Notably, VAT prolonged ICU and hospital stay. Moreover, in this study the occurrence of VAT did not systematically precede VAP occurrence and in this respect our results cannot support the hypothesis that VAT generally progresses to VAP in ICU.

VAT is a ventilator lung infection that has recently attracted interest. Previous studies suggested that VAT is less frequent [13] and of rather minor importance compared to VAP [17]. However, current clinical definition for VAT is not solid and therefore accurate diagnosis may be challenging. Diagnostic criteria vary between studies [11, 12] while there is no unique diagnostic marker for VAT [11, 12, 14]. Furthermore, there is controversy for the best modality of diagnosis; previous investigators have argued for the use of invasive diagnostic procedures to confirm ventilator associated infections [1]. Thus, while BAL could increase the accuracy of diagnosis of pneumonia it is questionable whether it could add substantial information for the diagnosis of tracheobronchitis; thus, it was used occasionally and not as a standard procedure in our study [22].

In this study, we used previously suggested methods and criteria for diagnosis [8, 14] and we included only microbiologically confirmed cases. Moreover, we aimed to increase diagnostic accuracy by using quantitative assessment of airway bacteria which is considered to be adequate for diagnosis and rates are similar to BAL confirmation [22]. In this respect we found an incidence of 17% which might be considered to be higher than previous studies where VAT rates of 10-11% were reported [6, 7]. Nevertheless, one might point out that a large proportion of patients in our study presented neurocritical illness. VAT incidence in

this particular population is largely unknown. These patients might present increased rates of lower respiratory tract infections in the ICU. Notably, VAP rates in previous reports reached over 50% [26]. Therefore, this difference in the population studied between the present and previous investigations [6] might have affected the overall incidence of VAT reported herein. In this regard, our findings indicate that neurocritical illness might be a risk factor for VAT occurrence in ICU.

On the other hand, patients were rigorously followed for the first two weeks in ICU in the present study and one might argue the incidence of VAT later than two weeks could be underestimated. This limitation has to be underlined since in this study, patients with VAT or VAP had a mean of more than 16 mechanical ventilator days. This is a point that could be addressed in a future study that might also investigate the risk to develop VAP or VAT after endotracheal tube removal.

In addition, in the present investigation we also studied the development and the clinical course of VAP during the first two weeks in ICU. VAP is the main respiratory infection related to intubation that occurs in the critical care setting. We noted that many VAP cases occurred early during ICU which might indicate pneumonia related to intubation. Clinical entities with similar presentation such as sepsis/ARDS and VAT although part of the available diagnostic algorithm used in our study were excluded by treating intensivists. Preexisting pneumonia was unlikely based on the results of initial bronchial sampling (within first 24 hours in ICU). Our findings suggest that there were several common clinical features between VAT and VAP although the clinical course of VAT was less severe (Figure 3).

Previous studies suggested that VAT is not specific to certain bacteria and that VAT and VAP share common microbiology [8, 9, 13]; Gram negative bacteria were more frequently implicated in VAT diagnosis, ranging between 50% and 77.2% of cases [6, 13]. Therefore, VAT was principally caused by gram negative MDR bacteria reflecting possibly the local

microbiologic flora [14]. Our findings confirm these results. In our study, in 92.9% of cases gram negative bacteria were isolated. Furthermore, many of them were MDR bacteria that might lead to potentially fatal infections [27]. Notably, the incidence of VAT and VAP due to carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*, which has recently spread in many countries [28, 29], was 9.5% and 7.7% of the total number of cases, respectively. These results indicate that VAT can be associated with the emergence of highly resistant bacteria that challenge infection control policies in the ICU.

Interestingly, it has been hypothesized that VAT share a common pathogenesis with VAP or that following airway colonization by bacteria, VAT is the precursor for VAP [8, 12]. In our study, the clinical course of VAT was often (28.6%) preceded by evidence of bacterial colonization. However, only 7 out of 35 VAT cases in our study resulted in VAP (caused by the same microbe) within a period of 2 to 8 days. Thus, despite the fact that both diseases may share a common pathophysiology – ventilator or endotracheal tube associated infections - and their microbiology patterns are similar, our data cannot suggest that they constitute a continuum of entities that starts from colonization and progresses to VAT and finally to VAP. Our findings rather suggest that VAT and VAP could represent independent events.

Certainly, we acknowledge that colonization rates might have been underestimated in our study. Our rates are similar to Huyon et al study [32] which reported 35% colonization rate. Other studies [30-31] reported higher rates. In our study, bronchial secretions were sampled every 48 hours and not daily and that the majority of our patients were on antibiotics might explain this discrepancy. Furthermore, it should be noted that VAT patients often (40%) received antibiotics active against the pathogens in our study. Thus, many VAT patients were treated with antibiotics which could have affected outcomes and some VAT cases might have progressed to VAP if they were remained untreated. Previous investigators reduced VAP rates by treating VAT either with systemic [11] or with aerolized antibiotics [12]. In

this respect firm conclusion regarding the relation between colonization, VAT and VAP cannot be drawn and this could be the hypothesis of a future study.

In the present investigation, ICU mortality in our cohort was associated with age, APACHE II and CRP, on admission but was unaffected by the occurrence of VAT. This is in agreement with other investigations who suggested that VAT is not an independent factor for increased ICU mortality [6, 13]. Similarly, VAP was not an independent factor of increased mortality risk supporting previous studies which suggested so [1]. On the other hand, morbidity indices were significantly increased in patients who presented ventilator associated respiratory infections. Notably, the presence of VAT was an independent factor for both prolonged ICU and hospital stay. To our knowledge these findings might be of importance since data on this field are relatively sparse [10]. In this respect, our study suggests that prompt diagnosis and effective management of VAT may be helpful to improve outcomes related to ICU morbidity.

In conclusion, the present study suggests that VAT is a nosocomial infection that could be frequent in neurocritical patients and confers serious morbidity. Our findings might provide rationale for the necessity of future studies which will address whether VAT should be prevented or treated rigorously with antibiotics or not.

References

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867–903.
2. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.
3. Bercault N and Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303–2309.
4. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312–1317.
5. Heyland DK, Cook DJ, Griffin 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.
6. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al: Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: Incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1483–1489.
7. Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: Systematic review and meta-analysis *Respir Med* 2010; 104 (3): 325-336.
8. Craven DE, Chroneou A, Zias N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2008; 135: 521-528.
9. Palmer LB. Ventilator-associated infection. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:230–235.
10. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case–control study. *Crit Care* 2005; 9:R238–R245.

11. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized controlled multicenter study. *Crit Care* 2008; 12:R62.
12. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36 (7): 2008-13.
13. Dallas J, Skrupky Lee, Abebe N et al. Ventilator-Associated Tracheobronchitis in a Mixed Surgical and Medical ICU Population. *Chest* 2011; 139:513-518.
14. Craven DE and Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia: Thinking Outside the Box. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (S1): S59–S66.
15. ATS: Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
16. Torres A and Valencia M. Does ventilator-associated tracheobronchitis need antibiotic treatment? *Critical Care* 2005, 9:255-256.
17. Wunderink RG. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: Public-Reporting Scam or Important Clinical Infection? *Chest* 2011; 139; 485-488.
18. Whonet Greece. Date last modified: 7 December 2010. Cumulative results of Jan-Jun 2010. Available from <http://www.mednet.gr/whonet>.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829.
20. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–800.
21. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al: Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt1):505–511.

22. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008, 12:R56.
23. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
24. Institute for Healthcare Improvement: Bundle Up for Safety. <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/ImplementtheVentilatorBundle.htm> (accessed Mar 2, 2011).
25. Makris D, Moschandreass J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007; 101(6):1305-12.
26. Bouderkka MA, Fakhir B, Bouaggad A, et al. Early Tracheostomy versus Prolonged Endotracheal Intubation in Severe Head Injury. *J Trauma* 2004; 57: 251–254.
27. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2001; 11:30-38.
28. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 2010; 15(46)
29. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(6): 546-53.
30. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–682.

31. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early Antibiotic Treatment for BAL confirmed Ventilator-Associated Pneumonia. A Role for Routine Endotracheal Aspirate Cultures. *Chest* 2005; 127:589–597.
32. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of Serial Routine Microbiologic Culture Results in the Initial Management of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 41–46.

Table 1. Baseline characteristics of participants according to final respiratory infection diagnosis*.

	VAT	VAP	No ventilator associated infection
	n=35	n=78	n=123
Age	62 (38-72)	61.5 (50-72)	60 (38-72)
Male gender, n (%)	24 (68.6)	51 (65.4)	86 (69.9)
Emergency department admission	25 (71.4)	54 (69.2)	90 (73.2)
Medical admission, n (%)	8 (22.9)	29 (37.2)	44 (35.8)
-Infection at admission, n (%)	3 (8.5)	8 (10.2)	14 (11.3)
Surgical admission, n, (%)	27 (77.1)	57 (62.8)	79 (64.3)
-Neurosurgical, n (%)**	18 (51.4)	18 (23.1)	27 (22)
APACHE II	18 (15-22)	17 (13.75-20)	16 (12-20)
SOFA	9 (8-11)	9 (7.75-11)	8 (7-10)
White blood cells x10³/mm³	12.2 (8.8-17.8)	11.8 (8.2-15.7)	12.3 (8.8-16.2)
CRP, mg/dl †	6.6 (1.3-18.7)	5.8 (1.6-17.3)	3.6 (0.9-8.6)
PaO₂/FiO₂	276 (219.8-370.5)	261.1 (207.6-358.9)	303.3 (228.7-374.8)

Data are presented as median (IQR); otherwise is indicated; VAT= Ventilator Associated Tracheobronchitis, VAP= Ventilator Associated Pneumonia; CRP=C-reactive protein.

* Patients with VAT who presented later VAP are included in VAP group.

**p=0.004 between VAT and VAP and p=0.001 between VAT and no infection group.

†p=0.033; p>0.05 for all other comparisons.

Table 2. Clinical variables in patients with VAT or VAP on the day of diagnosis*.

	VAT n=35	VAP n=78	p value
ICU day	6 (4-13)	8 (4-15)	p=0.08
Temperature,⁰C	38.4 (38-38.7)	36.6 (35.55-38.1)	p<0.001
<i>-Hypothermia (<36⁰ C), n (%)</i>	0 (0)	19 (24.4)	p<0.001
PaO₂/FiO₂	304.2 (250-370)	252.9 (216-336)	p=0.007
Quality of secretions, score	3 (2-3)	3 (2.25-3)	p=0.15
Quantity of secretions, score	2.5 (2-3)	3 (2.25-3)	p=0.019
Bacterial colonization prior to diagnosis, n (%)	12 (28,6)	6 (7.69)	p=0.007
<i>-MDR bacterial colonization, n(%)</i>	9 (75)	4 (66)	p=1.00
CFU x10³/m	145 (102.5-200)	150 (100-400)	p=0.74
Patients on antibiotics on diagnosis, n (%)	32 (91.4)	68 (87.2)	p=0.75
<i>-appropriate initial treatment, n (%)</i>	17 (48.6)	46 (60)	p=0.31
WBC x10³cells /mm³	1.4 (9.2-12.7)	14.9 (10.6-20.2)	p=0.02
CRP, mg/dl	12.85 (10.9-22.3)	14.90 (11.88-23.5)	p=0.16
CPIS	4.5 (4-6)	7.5 (6.25-9.5)	p<0.001
SOFA	8 (7-12)	9 (8-10)	p=0.69

Results are presented as median (IQR); otherwise is indicated; VAT= Ventilator Associated Tracheobronchitis, VAP= Ventilator Associated Pneumonia; CRP=C-reactive protein, MDR=multidrug resistant

* Patients with VAT who presented later VAP are included in VAP group.

Table 3. Bacterial isolates in airway aspirate cultures in VAT and VAP cases*.

	VAT	VAP
<i>Acinetobacter baumannii</i>	20 (43.5)	40 (44.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (21.7)	16 (18)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (not producing carbapenemase)	3 (6.5)	7 (8.9)
KPC	5 (10.9)	8 (9)
<i>E. coli</i>	0	2 (2.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (4.3)	3 (3.4)
<i>Stenotrophomonas multophilia</i>	2 (4.3)	1 (1.1)
<i>Hemophilus influenza</i>	1 (2.2)	2 (2.2)
<i>Enterobacter cloace</i>	0	4 (4.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin sensitive	3 (6.5)	5 (5.6)
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin resistant	0	1 (1.1)
Multidrug resistant bacteria	36 (78.3)	71 (79.89)
Total isolates	46	89

Data are presented as n (%); KPC: carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*.

*There were 4 polymicrobial VAT and 11 polymicrobial VAP cases.

Table 4. Outcomes of patients according to the presence of ventilator associated respiratory infection or not in the ICU*.

	VAT n=35	VAP n=78	No ventilator associated respiratory infection n=123
ICU mortality, n (%)	10 (28.6)	28 (35.9)	20 (16.3)
ICU stay, days	21 (15-36)	30.5 (16.75-45.25)	11 (5.75-26)
Hospital stay, days	38 (23-50)	40.5 (26.5-55)	23 (11.5-43)
Mechanical ventilation free days, days†	2 (1.09-2.91)	4.83 (3-6.67)	5.88 (3.54-8.22)
Antibiotic free days, days	1.5 (0-2)	3 (0-5.25)	1 (0-5)
Tracheostomy, n (%)	21 (60)	52 (66.6)	63 (51.5)

Results are presented as median (IQR); otherwise is indicated; VAT= Ventilator Associated

Tracheobronchitis, VAP= Ventilator Associated Pneumonia; CRP=C-reactive protein;

* Patients with VAT who presented later VAP are included in VAP group;

†p=0.0075 between VAT and VAP and p=0.0016 between VAT and no infection group; all other comparisons, p>0.05

Figure Legends

Figure 1. Flow chart of the study.

Figure 2. Occurrence of VAT and VAP cases during the first 14 days in ICU.

Figure 3. Time course of WBC, Temperature, CRP and CPIS score before and after diagnosis of ventilator associated infections.

Figure 4. Assessment of airway secretions in participants of the study; bars represent mean 95% CI score on the grading scale of severity of airway secretions; data are derived from the day of diagnosis for patients with colonization or VAT or VAP and from the overall 14-day score for cases with no bacterial isolation or infection. Significant differences between groups of patients are shown.

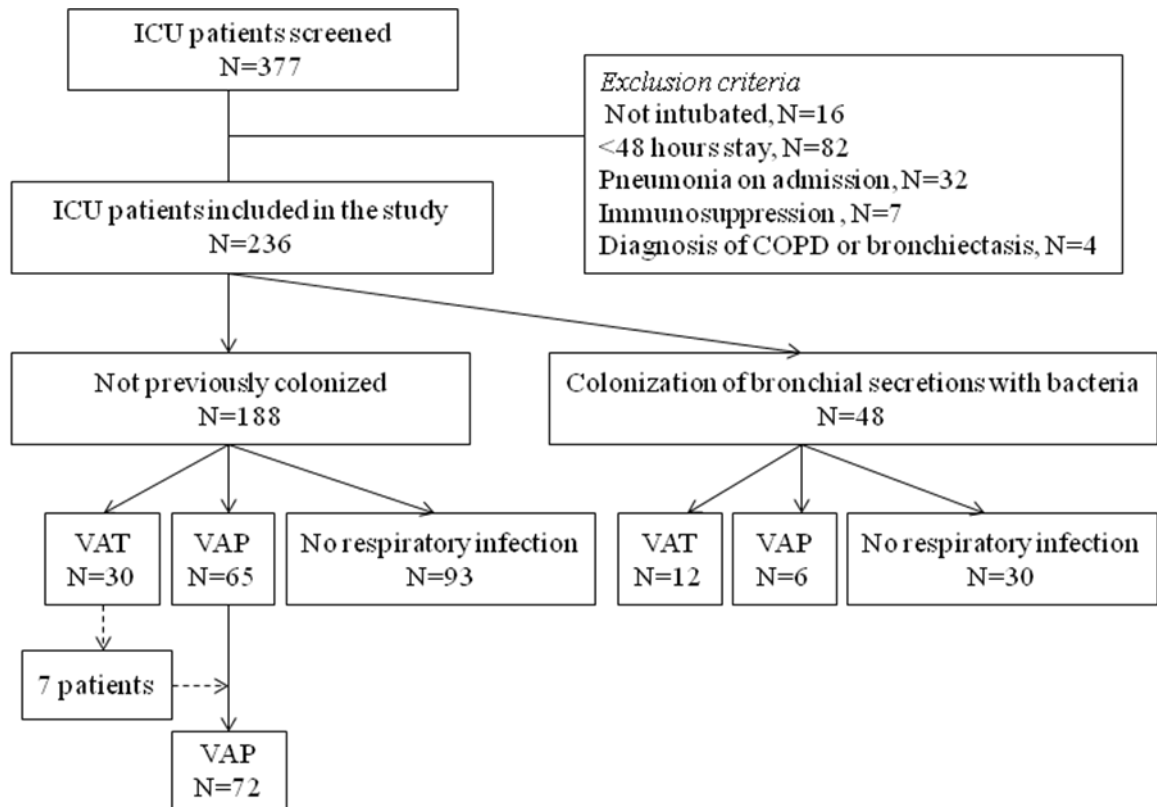
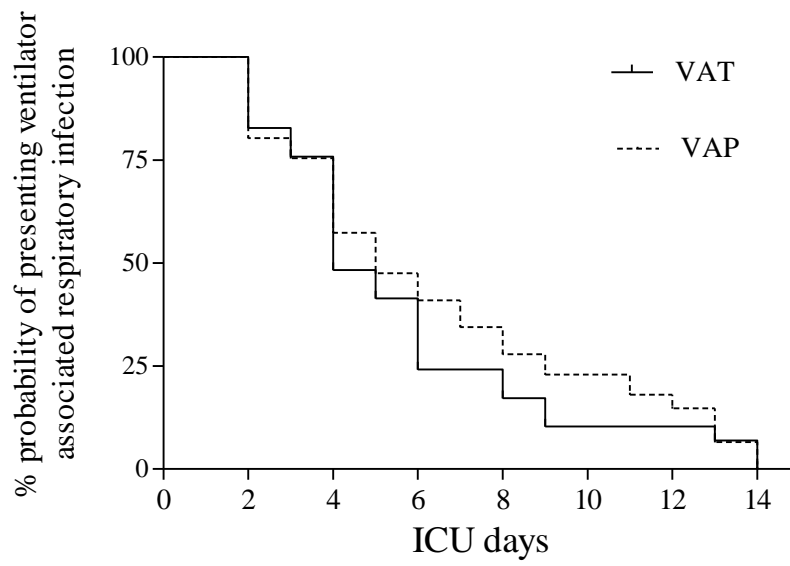
Figure 1. Flow chart of the study.

Figure 2. Occurrence of VAT and VAP cases during the first 14 days in ICU.

p=0.60, Log-rank (Mantel-Cox)

Figure 3. Time course of WBC, Temperature, CRP and CPIS score before and after diagnosis of ventilator associated infections.

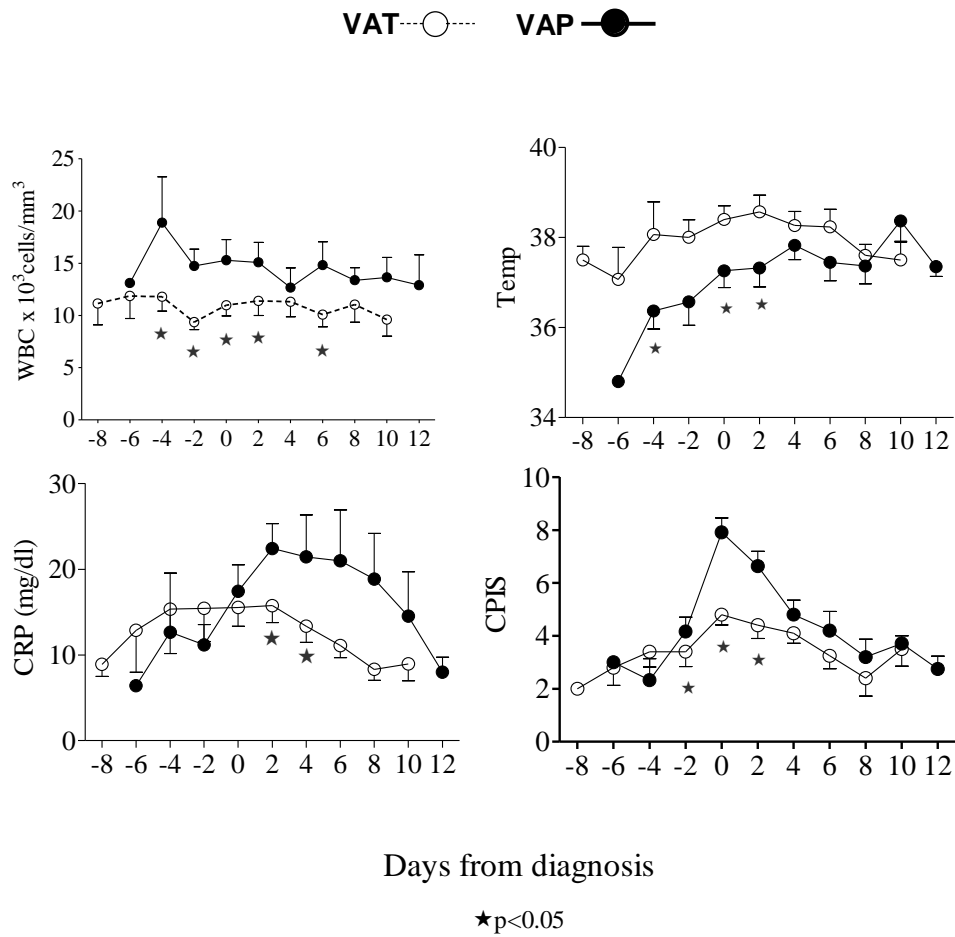
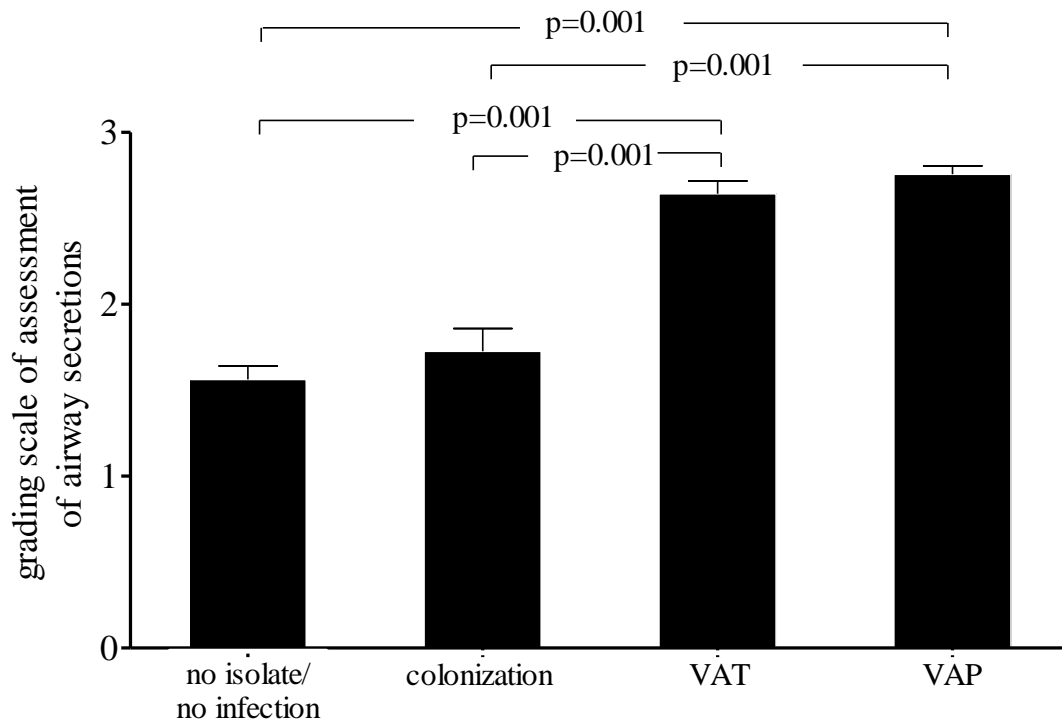


Figure 4. Assessment of airway secretions in participants of the study; bars represent mean 95% CI score on the grading scale of severity of airway secretions; data are derived from the day of diagnosis for patients with colonization or VAT or VAP and from the overall 14-day score for cases with no bacterial isolation or infection. Significant differences between groups of patients are shown.



**Identification of risk factors for the first episode of Klebsiella Pneumoniae
Resistant to Carbapenems Infection in critical care patients**

Konstantinos Mantzarlis, Stratos Manoulakas, Marios Karvouniaris, Paris Zygooulis,
Demosthenes Makris, Epaminondas Zakynthinos

Department of Critical Care, School of Medicine, University of Thessaly, University
Hospital of Larissa, Thessaly, Greece

Short title: KPC infection Abstract: words, main text: words

Corresponding author:

Mantzarlis Konstantinos

Address: Biopolis,

41110 Larissa, Greece

Email :

mantzk@otenet.gr

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify risk factors for the first episode of *K. Pneumonia* resistant to carbapenems (KPRC) infection in critical care patients.

DESIGN: Prospective case control study.

SETTING: Twelve-bed general ICU in a University Hospital.

METHODS. All ICU patients who required mechanical ventilation (MV) for >48 hours during a 6-month period were eligible. We studied clinical and microbiologic data of patients who presented KPRC infection; patients' characteristics were compared with those of critical care patients who presented non multidrug resistant (MDR) bacterial infections or no infection at all in ICU (controls). Multivariate analysis was used to determine variables associated with the first episode of KPRC infection in the ICU.

RESULTS. A total of 151 patients were studied. KPRC infection was diagnosed in 14 (9.3%) patients: there were 10 (71.4%) bloodstream infections, 2 (14.3%) respiratory infections, 1 (7.1%) CNS infection and 1 (7.1%) urinary tract infection. KPRC was isolated at mean (SE) 13.93 (3.25) ICU days. Compared to controls, patients with KPRC infection had received carbapenems prior to ICU admission more frequently (57% vs 20% $p=0.018$) and for longer periods (days) [9.86(1.223) vs 5.4(1.122) $p=0.028$], had significantly higher baseline CRP [13.538(2.39) vs 5.2(1.3) $p=0.002$] and received mechanical ventilation for longer period prior to infection [13.43(3.254) days vs 7.449(1.005) days, $p=0.037$]. Multivariate analysis showed that baseline CRP was the sole independent risk factor for KPRC infection [OR 95% CI]. Mortality in the control group was 20% whereas mortality in in patients with KPRC infection was 71% ($p=0.001$). Patients with KPRC infection had longer ICU stay

[25.21(4.4.92) vs 13.2(1.858) $p=0.006$] and total mechanically ventilation duration [21.21(4.439) vs 10.44(1.53) $p=0.009$].

CONCLUSION. KPC infection is an emerging problem which might be more common in patients with severe critical illness or previous use of carbapenems. These points should be considered in planning effective policies for nosocomial infection prevention.

Keywords: klebsiella pneumoniae, carbapenemases, prevalence, risk factors, outcome

INTRODUCTION

The management of multi drug resistant (MDR) bacterial infections is a challenging problem to confront. Among them, Gram Negative Bacteria (GNB) infections are of great importance because these infections are associated with significant morbidity and mortality[1, 2]. Especially *K. pneumoniae* Resistant to Carbapenems (KPRC) infection is one of the most threatening infections [3, 4]. On the same time GNB resistance to antibiotics is growing over the years and has become an emerging concern in critical care [1]. Notably, the emergence of carbapenem resistant enterobacteria is worrisome, since the antimicrobial options are very restricted [2] and KPRC is rapidly spread between countries [5-11].

Despite these challenges, there is only a few evidence based data regarding risk factors and outcomes of KPRC infection. In this respect, we conducted a study in the critical care setting in order to document the prevalence and to identify possible risk factors for KPRC infection. These assessments might be crucial in implementing efficient infection control measures to limit the spread of these pathogens and to develop effective strategies for prevention.

PATIENTS AND METHODS

This is a prospective case control study that was conducted in a 12-bed intensive care unit (ICU) in the University Hospital of Larissa during a 6-month period in 2011. Due to the observational design of the study, institutional review board approval was not required in accordance with the institutional review board regulation. All medical and surgical patients who required intubation and mechanical ventilation for >48 hrs were eligible. We studied clinical and microbiologic data of patients who presented KPRC infection; first episode of infection was accounted. Patients with KPRC infection were

compared with patients who were ventilated >48h and presented non multidrug resistant (MDR) bacterial ICU infections or no infection at all (control group). Nature and duration of treatment were at physicians' discretion. For all study patients, the following characteristics were prospectively recorded at admission: age, sex, illness severity based on Simplified Acute Physiology Score II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, type of admission (transfer to the ICU from a ward/emergency department/other ICU), history of hospitalization ICU admission, history of invasive procedures/or surgery, medical history, history of antibiotic use and type of antibiotics used, previous endotracheal intubation, corticosteroid treatment before and during ICU stay, Hb – WBC count – creatinine level at admission. At last, we considered any invasive procedure undertaken in ICU prior to KPC infection such as tracheostomy, gastroscopy, colonoscopy, bronchoscopy.

Outcomes and study variables

Identification of risk factors for the first episode of KPRC infection in ICU was the primary outcome in this study.

Definitions

KPRC infection was defined as manifestation of infection microbiologically confirmed by isolation of KPRC in cultured material. Definition of ventilator associated pneumonia (VAP) included the presence of new or progressive radiographic infiltrate associated with two of the three following criteria: 1) temperature > 38.5°C or < 36.5°C, 2) leukocyte count >10000/ μ L or < 1500/ μ L, 3) purulent tracheal aspirate. In addition, a positive tracheal aspirate culture ($\geq 10^6$ cfu/mL), or bronchoalveolar lavage culture ($\geq 10^4$ cfu/mL) was required to confirm the diagnosis. Prior antibiotic use was defined as any antibiotic during the last three months preceding ICU admission. We consider as immunocompromized any patient

who was transplanted, who was suffering from solid or hematologic malignancy or chronic use of immunosuppressive agents, including corticosteroids. During the study period, no patient infected by HIV was admitted to the ICU. Tracheal aspiration, blood cultures or other type of cultures were quantitative. Tracheal aspirate culture was considered positive at 1.000.000 (cfu)/mL. We considered as MDR bacteria resistant to the next three antibiotic categories: third generation cephalosporins, antipseudomonal penicillins and quinolones [12]. Previous hospitalization was defined as admission and hospital or other health care facilities for >48h.

Microbiologic Methods

Identification and susceptibility testing of *K. pneumoniae* blood isolates were performed by the Vitek 2 automated system (bioMerieux, Marcy l' Etoile, France). Phenotypic screening for carbapenemases was performed for all isolates exhibiting reduced susceptibility to carbapenems (MIC>1 µg/ml) by using the modified Hodge test and the combined disk tests using carbapenems with and without EDTA or boronic acid [13-14].

Infection control policy

Infection control policy included isolation techniques in patients with MDR bacteria, written antibiotic treatment protocol, and continuous surveillance of nosocomial infections. Sedation and ventilator weaning procedures were standard throughout the whole study period. Our unit practices the respiratory bundle suggested by the Institute for Healthcare Improvement (IHI), unless contraindicated. Oral decontamination was performed daily with the use of chlorhexidine, while we do not use prophylactic local antibiotics as part of selective oropharyngeal or selective digestive decontamination. Inhaled or endotracheally installed antibiotics were not allowed. Heat-moisture exchangers were changed every 48 hours if not visibly soiled,

while the respiratory circuits were not routinely changed. Blood counts and biochemical measurements were performed daily.

Statistical Analysis.

Results are presented as frequency (%) for qualitative variables or mean (SE) for quantitative variables. Qualitative variables were compared using chi square -test or Fisher's exact test where appropriate. Student's *t*-test or Mann-Whitney U tests were used to compare quantitative variables. Univariate and multivariate analyses were performed to determine variables associated with the first episode of KPC infection. The following variables were included in analysis: age, sex, Simplified Acute Physiology Score II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at admission, transfer to the ICU from a ward, diabetes mellitus and other comorbidities, previous antibiotic use (yes/no), carbapenems (yes/no), duration of previous antibiotic use, carbapenems use, tracheostomy before KPC infection (yes/no), immunosuppression (yes/no), corticosteroid treatment during ICU stay before KPC infection (yes/no), surgery before KPC infection (yes/no), Hb – WBC count, creatinine level at admission. Only variables with a *p* value of <0.05 were included in multivariable analysis. SPSS software (SPSS, Chicago, IL) was used for data analysis.

RESULTS

Patients Characteristics

A total of 151 patients were studied. There were 14 (9.3%) cases of KPC infection and included 10 patients (71.4%) with bloodstream infection, 2 patients (14.3%) with respiratory infection, 1(7.1%) with CNS and 1(7.1%) with urinary tract infection. KPC was isolated at mean (SE) 13.93 (3.25) ICU days. The control group consisted of

25 patients who presented non-MDR infection or no documented infection at all. Characteristics of the study and the control group are presented in Table 1.

Risk Factors for KPC infection

Univariate analysis revealed that five variables were significantly associated with the isolation of KPC strains: previous use of carbapenems (57% vs 20% $p=0.018$), prolonged use of carbapenems (days) [9.86(1.223) vs 5.4(1.122) $p=0.028$], worse CRP at admission [13.538(2.39) vs 5.2(1.3) $p=0.002$], longer duration of mechanical ventilation pro [13.43(3.254) vs 7.44(1.005) $p=0.037$] and diabetes mellitus [29(14%) vs 0(0%) $p=0.045$]. Multivariate analyses for the determination of independent risk factors revealed that CRP was the only one ($p=0.048$) resembling the severity of illness OR 95%CI.

DISCUSSION

In the present study, we aimed to identify prevalence and risk factors for the first episode of KPRC infection in ICU. Our findings suggest that KPRC infection was associated with prior use of carbapenems, higher baseline CRP rates, longer duration of mechanical ventilation pro and sedation, diabetes mellitus. Multivariate analysis of data revealed that the value of CRP on admission was an independent risk factor for KPRC infection in critical care patients.

The evolution of carbapenemases as a defence mechanism against antibiotics emerged the last few years and KPRC infection is considered an emerging problem worldwide. Previous studies provided evidence that KPRC infection might be associated with increase mortality and morbidity indices [ref]. However, many data derives from studies with retrospective design [ref] which may inserts bias in the interpretation of the results especially in diagnosis of KPRC infection e.g.

differentiation between infection and colonization. Thus, definitive conclusions for KPRC infections may be hard to be drawn. Moreover, data regarding risk factors for KPRC infection in the ICU are limited. To our knowledge, this is the only prospective study in order to identify risk factors for KPRC infection in the ICU setting.

In the present study we found an association between KPRC infection and previous use of carbapenems. A relationship between prior carbapenem use and KPRC infection might be reasonable. Carbapenems can destroy the susceptible proportion of strains which is part of patient's colonies, so opportunistic infection would be accomplished by the resistant one. Previous studies provided evidence that antibiotics can be prominent factors for MDR pathogens to harbour. Notably, previous reports have pointed out that fluoroquinolones, anti-pseudomonal penicillins or cephalosporines are prominent risk factors for KPRC infection[ref]. Few studies provided also evidence of the impact of administration of carbapenems on the presence of KPRC infection[ref]. However, those studies included generally nosocomial infections and the prevalence of critical care patients among the study population is unclear. Hence, conclusions in respect of the critical care patients were hard to be drawn. The present study provides data suggesting an association between that KPRC infection in the critical care setting and carbapenem use. In addition, our findings suggested that the duration of carbapenems administration might play also a role, a fact that is important for implementing effective and safe antibiotic policies but has not been demonstrated previously. In this respect, our data should be considered in the design of restricted antibiotic policies in preventing KPRC infection, especially in ICU's with high prevalence of gram negative MDR bacteria.

In the present investigation we found that the severity of primary illness which might be reflected in the baseline CRP is an independent risk factor for KPRC infection. This is in accordance with previous studies which found an association between KPRC infection and the burden of critical illness. The most plausible explanation for this association might be that impairment of host defences which may occur in this setting may favour severe infections to arise. Interestingly, that hypothesis might also explain the association between KPRC infection and the presence of diabetes mellitus that was found here and has also been demonstrated in other studies[1].

Moreover, our findings showed that KPRC infection was associated with the duration of mechanical ventilation before. This is in line with the above hypothesis that KPRC infection is significantly associated with in severe critical illness. Mechanical ventilation is a treatment modality that is often necessary in critical illness, is related with the burden of the disease and its duration might be considered as a marker of disease severity. The application of mechanical ventilation includes procedures that interrupt the physiologic defence barriers, usually requires sedation and thus favours the development of nosocomial infections.

It should be underlined here that in the present prospective study we also sought to investigate the impact of KPRC infection in crude ICU mortality and morbidity. We found that the patients with KPRC infection presented increased mortality, required longer duration of mechanical ventilation and they stayed for a longer period the ICU compared to control patients (Table..). Certainly one might argue that the worse outcome of KPRC patients could be attributable to the severity of the primary illness and to KPRC infection. However it should be noted that SOFA and APACHE scores were comparable between KPRC patients and controls and the association between KPRC infection and increase ICU mortality, morbidity should attract more attention.

In conclusion, our findings provide evidence that previous prolonged use of carbapenems and indices of critical care illness were found to be associated with KPRC infection. In this respect judicious use of antibiotics and strict infection control measures are mandatory in order to restrict the spread of KPRC infections.

References

- [1] Waterer, Wunderink: Increasing threat of Gram-negative bacteria. Crit Care Med 2001; 29[Suppl.]:N75–N81
- [2] Giamarellou, Poulakou: Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections - What are the Treatment Options? Drugs 2009; 69 (14): 1879-1901
- [3] Nordmann, Cuzon, Naas: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria Lancet Infect Dis 2009;9: 228–36
- [4] Pitout, Laupland: Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae; an emerging public health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8: 159–66.
- [5] Ikonomidis, Tokatlidou, Kristo, Sofianou, Tsakris, Mantzana, Pournaras, Maniatis: Outbreaks in Distinct Regions Due to a Single *Klebsiella pneumoniae* Clone Carrying a *bla*VIM-1 Metallo- β -Lactamase Gene, J Clin Microb, Oct. 2005, Vol. 43, No. 10 p. 5344–5347
- [6] Giakkoupi, Xanthaki, Kanelopoulou, Vlahaki, Miriagou, Kontou, Papafraggas, Malamou-Lada, Tzouveleki, Legakis, Vatopoulos: VIM-1 Metallo- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Greek Hospitals, J Clin Microb, Aug. 2003, p. 3893–3896 Vol. 41, No. 8

- [7] Leavitt, Navon-Venezia, Chmelnitsky, Schwaber, Carmeli: Emergence of KPC-2 and KPC-3 in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains in an Israeli Hospital, J Clin Microb, Aug. 2007, p. 3026–3029 Vol. 51, No. 8
- [8] Samra, Ofir, Lishtzinsky, Madar-Shapiro, Bishara: Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel, Int J Antimicrob Agents 30 (2007) 525–529
- [9] Bratu, Mooty, Nichani, Landman, Gullans, Pettinato, Karumudi, Tolaney, Quale: Emergence of KPC-Possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: Epidemiology and Recommendations for Detection, J Clin Microb July 2005, p. 3018–3020 Vol. 49, No. 7
- [10] Woodford, Tierno, Young, Tysall, Palepou, Ward, Painter, Suber, Shungu, Silver, Inglima, Kornblum, Livermore: Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A β -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center, J Clin Microb Dec. 2004, p. 4793–4799 Vol. 48, No. 12
- [11] Bratu, Landman, Haag, Recco, Eramo, Alam, Quale: Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City, Arch Intern Med. 2005;165:1430-1435
- [12] Falagas M, Koletsi P, Bliziotis A: The diversity of definitions of MDR and PDR *A. baumannii* and *P. aeruginosa* Journal of Medical Microbiology (2006), 55, 1619–1629
- [13] Franklin, Liolios, Peleg: Phenotypic detection of carbapenem-susceptible metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the clinical laboratory. J. Clin. Microbiol. 44:3139–3144.
- [14] Tsakris, Kristo, Poulou, Themeli-Digalaki, Ikonomidis, Petropoulou, Pournaras, Sofianou: Evaluation of boronic acid disk tests for differentiating KPC-possessing

Klebsiella pneumoniae isolates in the clinical laboratory. J. Clin. Microbiol. 47:362–367.

Table 1. Patients Characteristics

	KPC n=?	CONTROL n=?	P
Sex M	9 (64)	17 (68)	.819
Age	58.71 (4.295)	48.56(4.213)	.126
APACHE	13.79 (0.979)	13.04 (1.22)	.68
SOFA	5.79 (0.566)	6.52 (0.648)	.453
Antib 3mo	4 (28)	4 (16)	.364
Antib hosp	13 (93)	23 (92)	.926
Carbapenem	8 (57)	5 (20)	.018
Carba duration	9.86 (1.223)	5.4 (1.122)	.028
Hospital 3mo	3 (21)	2 (8)	.24
Hospital pre	9 (64)	8 (32)	.053
MV dur. Pre	13.43 (3.254)	7.44 (1.005)	.037
Micr day	13.93 (3.249)	5.651 (1.998)	.133
Surgery	10 (71)	20 (80)	.554
Invasive	3 (21)	1 (4)	.09
Folley	2 (14)	1 (4)	.259
Tracheotomy	6 (42)	6 (24)	.232
Sedation pre	11 (78)	25 (100)	.015
Duration total	12.79 (4.244)	7.44 (1.133)	.134
CVVHDF	2 (14)	2 (8)	.547
Duration	2 (1.782)	0.16 (0.111)	.174
Corticosteroids	554 (505)	1048 (998)	.743

Table 2. Comorbidities

Comorbidities	KPRC	CONTROL	<i>P value</i>
Diabete Mellitus	2 (14)	0 (0)	.045
Lung disease	2 (14)	1 (4)	.228
Heart	4 (29)	5 (20)	.472
Renal	1 (7)	0 (0)	.169
Neuro	5 (36)	17 (68)	.084
Liver	0 (0)	1 (4)	.478
Malignancy	2 (14)	1 (4)	.228
Hemato	0 (0)	0 (0)	
Immune	1 (7)	0 (0)	.169

Data are presented as n(%)

Table 3. Baseline Laboratory Findings

	KPRC	CONTROL	<i>P</i>
Hb,	12.077 (1.567)	11.76 (0.908)	.852
LFTs	3 (21)	8 (32)	.695
Cr	1.15 (0.553)	0.36 (0.113)	.07
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	
WBC	15589 (1858)	14644 (1356)	.685
Lympho	999 (155)	980 (139)	.932
CRP	13.538 (2.39)	5.2 (1.3)	.002

Table 4. Outcome

	KPRC ,	CONTROL	<i>P</i>
ICU Duration	25.21 (4.492)	13.2 (1.858)	.006
Death	10 (71)	5 (20)	.001
MV total	21.21 (4.439)	10.44 (1.53)	.009

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΕΙ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

INTENSIVE CARE MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF
THE EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE CARE
MEDICINE
AND
THE EUROPEAN SOCIETY
OF PAEDIATRIC
& NEONATAL
INTENSIVE CARE

EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE CARE
MEDICINE

Society of
Paediatric and
Neonatal
Intensive
Care

VOLUME 35
SUPPLEMENT 1
SEPTEMBER 2009

EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE CARE MEDICINE

22ND Annual Congress
Vienna, Austria
11-14 October 2009



ESICM VIENNA 2009

ABSTRACTS of Oral Presentations and
Poster Sessions

PHYSICIANS, NURSES AND OTHER ALLIED
HEALTHCARE PROFESSIONALS

 Springer

0051

COMPARING INFLUENCE OF INTERMITTENT SUBGLOTTIC SECRETIONS DRAINAGE WITH/WITHOUT CLOSED SUCTION SYSTEMS ON THE INCIDENCE OF VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) IN PATIENTS RECEIVING MECHANICAL VENTILATION. WAR AGAINST VAP: FULL ON

D. Juretz¹, Y. Javeri¹, M. Gupta¹, G. Singh¹, A. Kishore¹, P. Agarwal¹, R. Ding¹, O. Singh¹
¹Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

INTRODUCTION: Intermittent subglottic drainage (ISD) of secretions has been introduced in clinical practice for prevention of ventilator associated pneumonia (VAP) as a recommended to reduce contamination from anaerobic cuff. Post suction techniques can contribute in VAP and so closed suction system (CSS) may have theoretical benefit in VAP prevention. Combination of these two techniques may provide added advantage.

OBJECTIVES: To study the influence of ISD with/without CSS on incidence of VAP.

METHODS: Data from 208 patients requiring mechanical ventilation (MV) for more than 72 h, from January 2006 to January 2008, were collected retrospectively. They were divided into four groups: (a) no intervention, (b) Only CSS, (c) Only ISD, (d) ISD with CSS. These groups were compared with respect to incidence of VAP, duration of MV, length of ICU and hospital stay and ICU mortality.

RESULTS: The patients in four groups were comparable with respect to age, sex ratio and admission APACHE II scores. The incidence of VAP per 1,000 ventilator days in groups A, B, C, and D were 25, 20.9, 15.7 and 14.3, respectively ($p < 0.001$). There was no statistical difference in the duration of MV, length of ICU and hospital stay and ICU mortality, among the four groups.

Parameter of interest	No. (n=78)	Closed suction system (n=83)	Intermittent subglottic drainage (n=60)	Closed suction system with intermittent subglottic drainage (n=90)	P value
Age, years	52 ± 11.4	51 ± 11.6	54.5 ± 13.6	52.8 ± 13.3	0.38
Sex, male (%)	55 (70.5%)	60 (72.3%)	61 (68.3%)	67 (74.4%)	0.46
APACHE II score	27.7 ± 6.9	28.8 ± 6.3	28.5 ± 6.1	28.3 ± 5.9	0.06
Predicted death rate (%)	45.4 ± 22	49.3 ± 20.4	51.4 ± 23.8	53.4 ± 18.9	0.64
Episodes of VAP (%)	11 (14.1%)	10 (12%)	5 (8.3%)	7 (7.8%)	0.42
Days on MV (days)	5.6 ± 2.4	5.1 ± 2	5.3 ± 2.1	5.4 ± 1.8	0.93
Length of stay in ICU (days)	7.8 ± 3.5	7.6 ± 3.7	8.1 ± 3.8	7.5 ± 3.1	0.55
Length of hospital stay (days)	10.4 ± 4.0	9.9 ± 3.5	10.9 ± 4.6	9.5 ± 4.4	0.38
ICU mortality (%)	23 (29.5%)	22 (26.6%)	16 (26.7%)	25 (27.8%)	0.9

CONCLUSIONS: ISD of secretions reduces the incidence of VAP in patients receiving CSS alone, or in combination with ISD but no significant effect on incidence of VAP. Hence, ISD may be recommended for VAP prevention, considering other-line prevention of VAP should determine the choice of the suction system in a mechanically ventilated patient. To show a mortality benefit, larger, multi-center trials may be required.

REFERENCES: 1. Kuo, Sautter et al (2002) A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 121:858-862.
2. Juretz D et al (2007) open and closed subglottic suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 35(11):260-270.

GRANT ACKNOWLEDGEMENT: None

0052

SUBGLOTTIC SECRETION SUCTIONING IN THE PROPHYLAXIS OF VENTILATOR-ACQUIRED PNEUMONIA: AN UPDATED META-ANALYSIS

E. Palencia-Herrejón¹, B. Sánchez-Aroca¹, G. Andrade-Vivero¹, G. Héna la Cúñez¹, M. Rodríguez Aguirreábrera²

¹Hospital Infanta Leonor, Servicio de Medicina Intensiva, Madrid, Spain; ²Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain

Decreasing incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) is increasingly regarded as a priority in ICU quality programs. Subglottic secretion suctioning (SSS) has been associated with a decreased risk of VAP. A previous meta-analysis concluded that SSS reduces the risk of VAP, but it included only five randomized controlled trials (RCT) and SSS is still controversial, perhaps considering the available evidence is insufficient.

We planned a systematic review and meta-analysis of SSS for VAP prevention. PubMed, Embase and Cochrane were searched for RCT analyzing the influence of SSS on VAP incidence. Additional outcomes were mortality (within ICU or hospital), ICU and hospital stay, mechanical ventilation duration and time from intubation to VAP diagnosis. Additional restrictions and sources of information were checked, and findings were contained as necessary.

11 RCT were found, but one of them was excluded for not having enough data for analysis. 10 RCT were analyzed, including 2,019 patients. Quality of the RCT was only moderate. Qualitative outcomes were homogeneous between studies, so were analyzed by a fixed-effects model. Significant outcomes were very heterogeneous and were analyzed by a random-effects model. Compared to control, SSS decreased VAP incidence (RR 0.53; 95% CI 0.43-0.66), but not mortality (RR 0.77; 95% CI 0.60-1.16). SSS reduced VAP onset time (1.18 days; 95% CI 1.01-1.33), shortened mechanical ventilation for 1.58 days (95% CI 1.17-2.43) and decreased ICU length of stay for 1.97 days (IC 95% 0.62-3.31). In two RCT, no differences were found in the hospital length of stay.

CONCLUSION: SSS reduces VAP incidence and delays VAP onset, shortening mechanical ventilation and ICU length of stay, but not decreases ICU or hospital mortality. Data from 10 RCT support the use of SSS as an adjunctive tool to prevent VAP.

0053

VENTILATOR-ASSOCIATED TRACHEOBRONCHITIS: INCIDENCE AND PATIENT OUTCOMES

E. Marelidakis¹, H. Koutalima¹, H. Pali¹, M. Baga¹, D. Nikitopoulos¹, D. Mikalis¹, E. Zakariou¹

¹University of Thessaly, ICU, Larisa, Greece

INTRODUCTION: In comparison to ventilator-associated pneumonia (VAP), less data are available on ventilator-associated tracheobronchitis (VAT). However, VAT may be associated with considerable morbidity [1].

AIM: To investigate prospectively the incidence and outcomes of VAT.

METHODS: We studied prospectively all patients who received mechanical ventilation in the general Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Greece between September-November 2008. VAT diagnosis required Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or leukocyte count $>12,000$ per ml, or leukopenia $<4,000$ per ml, or both (one of these) plus new onset cough or purulent endotracheal secretions. VAP diagnosis required the aforementioned criteria plus appearance of new and persistent pulmonary infiltrates on chest radiography. Microbiological documentation was based on the growth of microorganisms in bronchial aspirates ($>100,000$ cfu or BAL $>10,000$ cfu).

RESULTS: Forty-six patients were included, median (IQR) age was 57 (49.5-70) years. Eleven (24%) patients presented VAT, 11 presented VAP and 24 patients presented one of these two disorders (NP). There were no significant differences between VAT and VAP cases in terms of baseline characteristics, diagnosis, respiratory compliance, APACHE II, Murray score, occurrence of sepsis or ARDS and microbiology. predominant organisms, aerobiofactor, bacterial, streptococcus aureus and klebsiella pneumoniae were the most common bacteria in both VAT and VAP. Patients who presented VAT or VAP had significant longer hospitalization and mechanical ventilation duration (days) compared to NP: 32 (16-25), 24 (14-33) vs 6 (2-7), ($p < 0.01$) and 18 (8-25), 19 (10-26), 5 (3-6), ($p < 0.01$), respectively. ICU mortality was 56.9, 8%, for patients with VAP, VAT and NP, respectively ($p < 0.1$).

CONCLUSIONS: Incidence and intermicroorganism pattern was similar in VAP and VAT in this study series. Both VAT and VAP were associated with longer hospitalizations and mechanical ventilation duration. Further analysis with a larger cohort of patients is required to give conclusive remarks.

REFERENCES: 1. Veir S et al (2002) Stenococcal tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Intensive Care Med* 17:1483-1485.

0054

BACTEREMIA IN PATIENTS WITH VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA: RESULTS FROM EU-VAP STUDY

M. Magari¹, M. Ujjaharim², J. De Waele³, R. Mulec⁴, M. Jena⁵, D. Karleau⁶, L. Papazian⁷, S. Griebelin⁸, T. Lisbes⁹, J. Reilly¹⁰, EU-VAP Study Group

¹San XXIII University Hospital, University Rovin i Virgini, ISTP, CIBERES Enfermedades Respiratorias, Turisgona, Spain; ²Glenn University Hospital, Critical Care, Glenn, Belgium; ³Hospitaal Ziekenhuis - Critical Care, Barcelona, Spain; ⁴Charité Hospital, Critical Care, Berlin, Germany; ⁵Antikon University Hospital, Critical Care, Athens, Greece; ⁶Hospital Sainte Marguerite, Critical Care, Marseille, France; ⁷Hospital Cardinal Mosses, Antibes et Reims, France; ⁸Hospital Asst Turin, Italy

INTRODUCTION: Etiology of VAP episodes is mostly identified by respiratory cultures because positive blood cultures are relatively uncommon. Previous studies reported bacteremia associated with hospital-acquired pneumonia is associated with fatality rates up to 50%. Specific factors associated with differences in risk factors, pathogens and outcomes in bacteremic VAP episodes are to be studied.

OBJECTIVE: The aim of this analysis was to compare risk factors, microorganisms and outcomes between bacteremic episodes of ventilator-associated pneumonia (B-VAP) and nonbacteremic VAP (NB-VAP).

METHODS: Observational, prospective, multi-center study conducted in 27 ICUs of nine European countries. 180 consecutive patients requiring intensive mechanical ventilation for an assumed diagnosis of pneumonia or MV for >48 h were recruited in each ICU. Serologic analysis was performed using SPSS 18.0.

RESULTS: A total of 2436 patients were evaluated; 827 were admitted with or developed nosocomial pneumonia, 865 (56.2%) of them developed VAP. Blood samples were obtained in 327 (19.2%) patients, 289 (88.4%) were negative and 38 (11.6%) were positive. B-VAP patients were older than NB-VAP patients (61.2 ± 15.2 vs 52.9 ± 19.4 in NB-VAP, $p = 0.01$). B-VAP patients were more frequent medical patients than NB-VAP patients (73.7% vs 37.2%, $p = 0.02$). Sepsis shock was associated with a risk twice higher for B-VAP episodes (OR = 1.91 95% CI 0.96-3.92). Mortality was higher in B-VAP patients compared to NB-VAP patients (52.6% vs 30.1%, $p = 0.009$) (OR = 2.58 95% CI 1.24-5.01). B-VAP patients had a more prolonged mean ICU LOS after pneumonia onset than NB-VAP (30.3 ± 19.2 vs 20.6 ± 17.7, $p = 0.01$). Logistic regression analysis confirmed that medical patients, MRSA etiology and length of mechanical ventilation were independently associated with B-VAP episodes.

CONCLUSIONS: B-VAP had a higher mortality than NB-VAP and length of mechanical ventilation. VAP due to methicillin-resistant S aureus and medical patients are independent risk factors to develop bacteremia.

GRANT ACKNOWLEDGEMENT: Supported in part by CIBERES (06/0005) and AGAUR 2005/SGR/921.

The EU-VAP project was endorsed by ECCRN.





EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

VIENNA 2009

AUSTRIA, SEPTEMBER 12-16



Final Programme

Monday , 14 September 2009

HALL A-22 Session 210 12:50-14:40

TP Thematic Poster Session : Assessment of severity in respiratory infections: severity scales and biomarkers

P2360

The role of serum inflammatory markers in the detection of ventilation associated pneumonia (VAP)

E. Manoulakas, D. Makris, M. Speletas, N. Stamatogiannis, P. Zygoulis, O. Apostolopoulou, G. Kapotsis, A. Germenis, E. Zakinthinos ()

AIM: We investigated the role of three inflammatory markers, C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) and HLA-DR in the detection of Ventilation Associated Pneumonia (VAP).

METHODS: We studied prospectively patients hospitalized in a general Intensive Care Unit [tertiary hospital] between June-November 2008. VAP diagnosis required appearance of new, persistent pulmonary infiltrates on radiography, and two of the following criteria: a) fever ($>38.2^{\circ}\text{C}$), b) leukocytosis/ leukopenia, c) purulent tracheobronchial secretions. Microbiological documentation was based on the growth of microorganisms in bronchial aspirations (>100.000 cfu) or BAL (>10.000 cfu). CRP and SAA were determined by nephelometry, while HLA-DR expression and intensity (p.i.) on monocytes was estimated by flow cytometry.

RESULTS: The median(IQR) age of patients hospitalized was 57(48.5-72) years. The duration of hospitalization was 14.2(6.5-19) and the duration of mechanical ventilation was 10.9(3.5-14.5) days. VAP incidence during the studied period was 23.2% (4 early and 6 late VAP). Patients who developed VAP had higher median HLA-DR intensity (p.i.), CRP (mg/dl) and SAA (mg/dl) at baseline compared to patients who did not develop VAP [3.5(2.95-4.15) vs 2.2(2.1-2.3), ($p=0.007$)], 68.1(45.3-94.7) vs 33.7(5.4-54.8), ($p=0.07$) and 12.8(1.7-21.8) vs 7.9(0.75-12.3), $p=0.1$] respectively. There was no difference regarding VAP incidence in terms of baseline clinical characteristics, APACHEE score, Murray score, initial diagnosis, occurrence of sepsis or ARDS and microbiology.

CONCLUSIONS: The findings of the present study suggest that HLA-DR might have a role in VAP diagnosis.

Πανεπιστημιο
Συνέδριο
Εντατικής
Θεραπείας

6-8 Νοεμβρίου | Divani Caravel
2009 | Αθήνα

ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

Οργανώνεται από την

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

με την συμμετοχή των
ΜΕΘ όλης της χώρας

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (Ε.Ε.Ε.Θ)

ΤΡΑΧΕΙΟΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ.

93

Ε. Μανουλάκας, Ε. Κωσταδήμα, Ε. Πάλλη, Μ. Μπάγκα, Δ. Μακρής, Ε. Ζακυνθινός.

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAT) σε σύγκριση με την πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP). Παρόλα αυτά η VAT έχει συσχετισθεί σε πρόσφατες μελέτες με αξιολογούμενη νοσηρότητα.

ΣΚΟΠΟΣ: Να μελετήσουμε την επίπτωση και την έκβαση της VAT.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήσαμε προοπτικά όλους τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μηχανικό αερισμό στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας μεταξύ Σεπτεμβρίου-Νοεμβρίου 2008. Κριτήρια διάγνωσης VAT: θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>12.000/\text{ml}$ ή λευκοπενία $<4.000/\text{ml}$ (τουλάχιστον ένα από αυτά), συν εμφάνιση/επιδείνωση ενδοτραχειακών πυωδών εκκρίσεων. Η διάγνωση της VAP βασίστηκε στα προαναφερθέντα κριτήρια συν την παρουσία νέων/εμμενουσών πνευμονικών διηθήσεων ακτινογραφικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Έντεκα ασθενείς (24%) παρουσίασαν VAT, 11 παρουσίασαν VAP και 24 ασθενείς δεν παρουσίασαν καμία από τις δύο διαταραχές. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιστατικών VAT και VAP όσον αφορά διάγνωση εισόδου, APACHE, SOFA και Murray score, εμφάνιση σπητικής καταπληξίας ή ARDS. Ασθενείς που παρουσίασαν VAP ή VAT είχαν σημαντικότερα μεγαλύτερη νοσηλεία και διάρκεια (μέρες) μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου [21 (14-25), 24 (14-33) vs 6 (4-7), ($p=0.01$)] και [18 (9-25), 19 (10-26), 5 (3-6), ($p=0.01$), αντίστοιχα]. Η θνησιμότητα στη Μ.Ε.Θ. ήταν 36%, 9%, 8%, στις ομάδες VAT, VAP και τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν τις διαταραχές, αντίστοιχα ($p=0.1$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η VAT όπως και η VAP συσχετίστηκαν με παράγοντες νοσηρότητας (διάρκεια νοσηλείας-μηχανικού αερισμού) σε αυτή τη σειρά των περιστατικών. Οσόσο μελέτη μεγαλύτερων δειγμάτων ασθενών απαιτούνται για να προκύψουν καταληκτικά συμπεράσματα όσον αφορά επίβρωση και παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση VAT.

INTENSIVE CARE MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF
THE EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE CARE
MEDICINE
AND
THE EUROPEAN SOCIETY
OF PAEDIATRIC
& NEONATAL
INTENSIVE CARE

EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE CARE
MEDICINE



VOLUME 36
SUPPLEMENT 2
SEPTEMBER 2010


ABSTRACTS of Oral Presentations and Poster Sessions

PHYSICIANS, NURSES AND OTHER ALLIED
HEALTHCARE PROFESSIONALS

23rd Annual Congress
Barcelona, Spain
9–13 October 2010



ESICM
BARCELONA 2010

 Springer

D LEAKAGE ACROSS TRACHEAL TUBE CUFF, EFFECT OF DIFFERENT MATERIAL, SHAPE AND POSITIVE EXPIRATORY PRESSURE: NCB-TOP STUDY

Rella¹, V. Scazzini¹, S. Igrò¹, M. Milano¹, M. Gianì¹, N. Patroni^{1,2}, R. Fumagalli^{1,2}, Relli^{1,2}

¹University of Milano-Bicocca, Department of Experimental Medicine, Monza, Italy, ²San Jo Hospital, Department of Perioperative Medicine and Intensive Care, Monza, Italy

OBJECTIVE. Standard polyvinylchloride (PVC) endotracheal tube (ETT) cuffs do not leak from aspiration across the cuff, a leading cause of ventilator-associated pneumonia (VAP).

OBJECTIVES. We compared, in an *in vitro* study, the effect of different cuff materials (PVC, latex and guayule-latex), shapes (cylindrical, conical) and positive end expiratory pressure (PEEP) in reducing fluid leakage across the cuff.

METHODS. We compared four cylindrical double-layer guayule-latex prototype cuffs: three cylindrical PVC cuffs (Mallinckrodt Hi-Lo, Mallinckrodt High-Constraint, Portex), one conical PVC cuff (Mallinckrodt TaperGuard) and two polyurethane cuffs (Mallinckrodt SealGuard, conical; Microcuff, cylindrical). Ten centimeters of bio-water were poured into the cuffs inflated (pressure 30 cmH₂O) in a vertical cylinder (diameter 20 mm). A sphygmomanometer connected the bottom of the cylinder to a breathing bag inflated at four PEEP (0, 5, 10, 15 cmH₂O). Pictures were taken every 60 s for 24 h to measure leakage as a reduction in the water column above the cuff. Three new ETTs of each type were tested.

RESULTS. The guayule-latex cuffs showed no leakage at all the PEEP levels. Both the conical and cylindrical polyurethane cuffs showed limited leakage (3.8 ± 3.7 cm of water) only at PEEP zero. The PVC cuffs showed decrement leakage at incremental PEEP: 9.3 ± 1.5, 2.2, 2.2 ± 1.0 and 0 cm of water. Among all the PVC cuffs, the conical shape ensured the best sealing properties.

CONCLUSIONS. The guayule-latex cuffs always prevented fluid leakage, the polyurethane and PVC cuffs required incremental levels of PEEP to prevent fluid leakage even-present at zero PEEP.

VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA IN TRAUMA PATIENTS IS ASSOCIATED WITH LOWER MORTALITY: RESULTS FROM EUVAP STUDY

Argente¹, R. Amaya-Villar², J. Garnacho³, T. Lisboa⁴, E. Diaz⁵, J. De Waele⁶, M. Deja⁷, Lasso⁸, J. Rello⁹

¹Joan XXIII University Hospital, Reus, Spain, ²Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain, ³San XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili, Pere Virgili Health Institut CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Tarragona, Spain, ⁴Chest University Hospital, Ghent, Belgium, ⁵Charité University Hospital, Berlin, Germany, ⁶Maria Victoria Hospital, Torino, Italy, ⁷Vall d'Hebron Univ Hospital, Barcelona, Spain

OBJECTIVE. VAP is the most common and serious infection among patients in trauma ICUs. Trauma has been identified as an independent predictor to VAP development in large studies [1]. However, contribution of VAP to death in trauma patients is still a matter of debate [2]. Differences in microbiology are of the utmost importance in clinical practice and inadequate empirical therapy of a VAP is an independent predictor of mortality in heterogeneous populations of ICU patients and also in trauma subjects [3]. EU-VAPCAP is an international survey conducted in ICUs from 9 European countries.

OBJECTIVES. The aim of this secondary analysis is to describe differences in etiology, risk factors, and outcomes in trauma and non-trauma patients with VAP in European ICUs.

METHODS. Prospective, observational study conducted in 27 ICUs from 9 European countries. We included patients requiring invasive mechanical ventilation for > 48 h who developed VAP. Logistic regression model was used to assess factors independently associated with mortality in trauma patients with VAP.

RESULTS. A total of 2,436 patients were evaluated; 460 developed VAP, 128 (27.5%) were in trauma patients. Trauma patients were younger than non-trauma (45.3 ± 19.4 vs. 61.1 ± 16.7; $p < 0.0001$). Non-trauma had higher SAPS II score compared to trauma patients (45.5 ± 16.3 vs. 41.1 ± 15.2, $p = 0.009$). Most prevalent pathogens in trauma patients with early VAP were *Staphylococcus aureus* (46.9 vs. 27.8%, $p = 0.06$) followed by MSSA (30.6 vs. 13%, $p = 0.03$) from *H. influenzae* (14.3 vs. 1.9%, $p = 0.02$), and the most prevalent pathogen in late-VAP was *A. baumannii* (12.2 vs. 44.4%, $p < 0.0001$). Mortality was higher in non-trauma patients with VAP (42.6 vs. 17.2%, $p < 0.001$, OR = 3.55 95% CI 2.14 to 5.88). A logistic regression model adjusted for sex, age, severity of illness at ICU admission, and SOFA score at day of VAP diagnosis confirmed that trauma was associated with a lower mortality compared to non-trauma patients (OR = 0.37 95% CI 0.21–0.65).

CONCLUSIONS. Trauma patients developing VAP had different demographic characteristics and etiology. After adjustment for potential confounders, VAP episodes in trauma patients are associated with lower mortality when compared to non-trauma patients.

0588

HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE INTENSIVE CARE ACQUIRED OR NOT DURING MECHANICAL VENTILATION

M. Esperanti¹, M. Ferrer², A. Theissen^{1,2}, L. Adamantia¹, V. Mauricio¹, L.M. Saucedo¹, E. Zavala¹, A. Torres¹

¹Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Servei de Pneumologia, Barcelona, Spain, ²Department of Respiratory Medicine, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, ³UCI Quirúrgica, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Intensive Care Medicine, Barcelona, Spain

INTRODUCTION. Most of the current data on hospital-acquired pneumonia (HAP) are extrapolated from patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). No studies have evaluated HAP in the intensive care unit (ICU) in non-ventilated patients.

OBJECTIVES. To compare pneumonia in the ICU acquired or not during ventilation.

METHODS. We prospectively collected 315 episodes of ICU-acquired pneumonia. We compared clinical and microbiological characteristics of patients with VAP ($n = 164$, 52%) and non-ventilator ICU-acquired pneumonia (NV-ICUAP, $n = 151$, 48%). Among NV-ICUAP patients, 79 (52%) needed subsequent intubation.

RESULTS. Compared with NV-ICUAP, patients with VAP were more severe (APACHE-II 17 ± 6 vs. 15 ± 5, $p < 0.001$) and pneumonia occurred later during the ICU stay (8 ± 8 vs. 5 ± 6 days, $p < 0.001$). Etiologic diagnosis ($17/71$ vs. $63/42$, $p < 0.001$), non-fermenting (28 vs. 15%, $p = 0.009$) and enteric gram-negative bacilli (26 vs. 13%, $p = 0.006$), and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (14 vs. 6%, $p = 0.031$) were more frequent in VAP patients, likely due to a higher proportion of patients with lower respiratory tract samples cultured (100 vs. 84%, $p < 0.001$). However, when considering patients with defined etiology only, the proportion of all pathogens was similar between groups. The hospital mortality was similar as well.

CONCLUSIONS. Hospital-acquired pneumonia in non-ventilated patients occurred earlier in the ICU than VAP. Despite a higher proportion of pathogens in VAP, the isolated pathogens and outcome are similar regardless pneumonia is acquired or not during ventilation, indicating they depend on patients' underlying severity rather than previous intubation. Therefore, both types of patients should receive similar empiric antibiotic treatment.

- REFERENCE(S).** 1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
2. Sopona M, Subria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest.* 2005;127:213–9.
3. Dorca J, Manresa F, Escobar L, Barreiro B, Prats E, Ariza J, Ventolger R, Gudíol F. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1491–6.
4. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Sanna GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:825–31.
5. Joannas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filélla X, Paig de la Bellacasa J, Torres A. Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:938–45.

GRANT ACKNOWLEDGMENT. Funded By: CibeRes (CB06/06/0028)-ISCIII, 2009 SGR 911, ERS Fellowship, and IDIBAPS.

0589

PRAVASTATIN PREVENTIVE THERAPY FOR VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA

S. Moutonidou¹, E. Papakrivou¹, N. Tziouvas¹, A. Hovas², M. Mpaka¹, E. Kostadima¹, D. Makris¹, A. Komnos², E. Zakynthinos¹

¹University Hospital of Larissa, Larissa, Greece, ²General Hospital Larisa, Larissa, Greece

INTRODUCTION. Ventilator associated pneumonia (VAP) has been associated with considerable costs of hospitalization and morbidity. Several strategies have been implicated to minimize the risk of VAP and to manage effectively the disease.

OBJECTIVES. To investigate whether the use of pravastatin reduces the incidence of VAP and whether this strategy is related with favourable outcomes in ICU patients.

METHODS. The present is a two-centre prospective randomized open label controlled trial. Consecutive sampling was used to recruit patients hospitalized in the ICU of the University Hospital of Larissa and the General Hospital of Larissa in Greece between 2008 and 2010. Inclusion criteria were mechanical ventilation and ICU stay > 48 h. Exclusion criteria: Pregnancy, previous use of statins, contraindications to statin use, CPK > 3 of normal on admission, use of substances that affects statin metabolism, malabsorption. After inclusion patients were randomized either to receive oral pravastatin sodium 40 mg treatment (PG) or not (CG). Treatment was started on the first 24 h in ICU and ended a month later.

RESULTS. We studied 154 patients (71PG and 83CG); mean (IQR) age of participants were 56.5 (40–70), APACHE II score 13.7 (11–17), SOFA 8.3 (7–11). There was no significant difference between PG and CG in terms of baseline characteristics. ICU stay (days) were 21.6 (8–29) and 28.1 (10–34) in PG and CG, respectively ($p = 0.7$). VAP incidence was 25.3% in PG and 38.2% in CG ($p = 0.11$). The incidence of bacteremia was 23.9 and 32% in PG and CG ($p = 0.2$). ICU mortality was 14 and 29.6% in PG and CG, respectively, ($p = 0.03$).

CONCLUSIONS. Our results provide evidence suggesting that the use of pravastatin in ICU patients may be associated with decreased mortality.

Με την συμμετοχή των ΜΕΘ όλης της χώρας

15-17 Νοεμβρίου 2010

Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας

Divani Caravel Αθήνα

130

33
14
07

Οργανώνεται από την

με την συμμετοχή των
ΜΕΘ όλης της χώρας

ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

33
14
07

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗ ΣΤΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

12

Ε. Μανουλάκας¹, Ε. Παπακρίβου¹, Ν. Τζοβάρας¹, Α. Χόβας², Μ. Μπάκα¹, Ε. Κωσταδήμα¹,
Δ. Μακρής¹, Α. Κομνός², Ε. Ζακυνθινός¹

¹ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ² Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (VAP) συνδέεται σημαντικά με αυξημένη νοσηρότητα και κόστος νοσηλείας. Διάφορες στρατηγικές θεραπείας έχουν δοκιμαστεί για να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης VAP και να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά την πάθηση.

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της χρήσης της πρabaστατίνης ως παράγοντας μείωσης της επίπτωσης της VAP, και η συσχέτισή της με την έκβαση των ασθενών στη Μ.Ε.Θ.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Η παρούσα είναι μία προοπτική, ανοικτή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη δύο κέντρων. Με διαδοχική επιλογή ασθενών που νοσηλεύονταν στη Μ.Ε.Θ. του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας μεταξύ των ετών 2008-2010, έγινε η εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη. Κριτήρια εισαγωγής ήταν ο μηχανικός αερισμός και η διαμονή του ασθενούς στη μονάδα για >48 ώρες. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, η προηγούμενη χρήση στατινών, οι αντενδείξεις στη χρήση των στατινών, η αυξημένη CPK κατά την εισαγωγή (>3 φορές των φυσιολογικών τιμών), η χρήση ουσιών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των στατινών και η δυσαπορρόφησης. Μετά την εισαγωγή των ασθενών, έγινε τυχαιοποίηση τους σε δύο ομάδες- σε αυτούς που ελάμβαναν νατριούχο πρabaστατίνη 40 mg (ομάδα πρabaστατίνης-PG) και σε αυτούς που δεν ελάμβαναν (ομάδα ελέγχου-CG). Η θεραπεία ξεκινούσε εντός 24 ωρών από την εισαγωγή των ασθενών στη Μ.Ε.Θ. και διακόπτονταν ένα μήνα αργότερα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήσαμε 152 ασθενείς (71 PG και 81 CG). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 56(1,4) έτη, το APACHE II score ήταν 14,8(0,4), το SOFA score ήταν 8,3(0,2). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά τους στην εισαγωγή στη Μ.Ε.Θ. Η διαμονή στη Μ.Ε.Θ. (ημέρες) ήταν 21,9(2,1) και 24,3(2,2) σε PG και CG αντίστοιχα (p=0,72). Η επίπτωση της VAP ήταν 25,3% στη PG και 38,2% σε CG αντίστοιχα, (p=0,11). Η επίπτωση της βακτηριαμίας ήταν 23,9% και 32% σε PG και CG αντίστοιχα, (p=0,2). Η θνησιμότητα στη Μ.Ε.Θ. ήταν 14,1% και 29,1% σε PG και CG αντίστοιχα, (p=0,03).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας παραπέμπουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της πρabaστατίνης στους ασθενείς της Μ.Ε.Θ. μπορεί να συσχετιστεί με μειωμένη θνησιμότητα.

26

Ε.Ε.Θ.
010