

Η επίδραση της κλαριθρομυκίνης στο σηπτικό ασθενή

ΣΚΟΠΟΣ Με δεδομένη την αποτελεσματική ανοσοπαρεμβατική δράση της κλαριθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα σήψης, ο καθορισμός της επίδρασής της στο σηπτικό ασθενή. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Σχεδιάστηκε μια διπλή-τυφή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 200 ασθενείς με σήψη σε έδαφος πνευμονίας του αναπνευστήρα (ΠΑ). Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόση ίση με 1 g εφάπαξ ημερησίως για τρεις συνεχόμενες ημέρες. Η επίδραση της κλαριθρομυκίνης στην επιβίωση, στη λύση της ΠΑ και στη λύση της σήψης μετά από συνοδική παρακολούθηση 28 ημερών αποτελούσαν τους σκοπούς της μελέτης. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Όσοι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο και όσοι έλαβαν κλαριθρομυκίνη ήταν καλά εξομοιωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και τη βαρύτητα της νόσου. Το είδος των παθογόνων μικροοργανισμών και η ευαισθησία τους στα συγχρηγούμενα αντιβιοτικά δεν διέφεραν. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφηκαν σε 0% και 3%, αντίστοιχα (pNS). Η σήψη λύθηκε σε 58% και 64%, αντίστοιχα (pNS), εντός μιας διάμεσης χρονικής περιόδου ίσης με 11 και 6 ημέρες (P=0,021). Η ΠΑ λύθηκε σε 54% και 61%, αντίστοιχα (pNS), εντός μιας διάμεσης χρονικής περιόδου ίσης με 11,50 και 7 ημέρες (P=0,006). Η θνητότητα λόγω σήψης μετά από 16 ημέρες ήταν 21% και 10%, αντίστοιχα (P=0,049), στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και 54,5% και 25% μεταξύ των ασθενών με πολυοργανική δυσλειτουργία (P=0,036). Ο κίνδυνος θανάτου μέχρι και την 28η ημέρα από οργανική δυσλειτουργία μειώθηκε κατά 2,75 φορές με τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης. Η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier ανέδειξε παράταση της επιβίωσης έως και την 28η ημέρα από την εκδήλωση των πρώιμων σημείων της σήψης μεταξύ των ασθενών με σηπτική καταπληξία υπό την επίδραση της κλαριθρομυκίνης (P=0,021). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η ταχύτερη λύση της σήψης και η δραματική μείωση του κινδύνου θανάτου από πολυοργανική δυσλειτουργία σηματοδοτούν μια νέα προοπτική για τη χρήση της κλαριθρομυκίνης (α) στην ΠΑ, (β) στη σηπτική καταπληξία και (γ) στην πολυοργανική δυσλειτουργία.

Το σηπτικό σύνδρομο προσβάλλει >2 εκατομμύρια ασθενείς ετησίως στις ΗΠΑ, με θνητότητα που κυμαίνεται μεταξύ 35–50%,¹ ενώ αντίστοιχη είναι η επίπτωση του στις χώρες της δυτικής Ευρώπης. Κεντρικό ρόλο στην παθογένειά του διαδραματίζει η κινητοποίηση του ανοσιακού μηχανισμού του ξενιστή από τα συστατικά των βακτηριακών κυττάρων. Λόγω της υψηλής θνητότητας έχουν γίνει πολλές κλινικές προσπάθειες τροποποίησης της ανοσιακής απάντησης του ασθενούς με ουσίες, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των ενδοτοξινών και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-άλφα (TNFα). Οι προσπάθειες αυτές κατέληξαν σε αποτυχία.² Οι μοναδικές θεραπευτικές προσπάθειες με ανοσοτρο-

ποποιητική δράση που περιλαμβάνονται στις οδηγίες για την αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς είναι η χορήγηση της υδροκορτιζόνης, της ινσουλίνης και της ανασυνδυασμένης ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Η τελευταία φέρεται και με το όνομα δροτρεκογίνη-α και έχει ένδειξη για σηπτικούς ασθενείς με βαθμολογία APACHE II >25.³

Η κλαριθρομυκίνη είναι μια νεότερη μακρολίδη που δρα ανοσοτροποποιητικά, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ σε συγκεντρώσεις πλησίον των 10 μg/mL.⁴ Χορηγούμενη ενδοφλέβια σε πειραματικά μοντέλα οξείας πνευμονοφρίτιδας

Ε.Ι. Γιαμαρέλλη-Μπουρμπούλη,¹
Χ. Ρούτση,²
Μ. Ραφτογιάννη,¹
Σ. Κόλλιας,²
Φ. Μπαζιάκα,¹
Δ. Ζερβάκης,²
Θ. Τσαγανός,¹
Σ. Ορφανός,³
Α. Αρμαγανίδης,³
Χ. Ρούσσος,²
Ε. Γιαμαρέλλη¹

¹Δ' Παθολογική Κλινική,
²Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
³Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Effect of clarithromycin on septic patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιβίωση
Κλαριθρομυκίνη
Πνευμονία αναπνευστήρα
Πολυοργανική δυσλειτουργία
Σήψη

Β' βραβείο
Επαθλο «Σωτήρης Παπασταμάτης»

και σήψης από ευαίσθητη *Escherichia coli* και πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa* παρέτεινε την επιβίωση, αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση των φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα του αίματος.⁵⁻⁷

Βασισμένη στα επιτυχή πειραματικά αποτελέσματα,⁵⁻⁷ η παρούσα κλινική μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας κλαριθρομυκίνης στη σήψη. Στη μελέτη εισήλθαν ασθενείς με την ίδια υποκείμενη λοίμωξη, πνευμονία του αναπνευστήρα (ΠΑ). Η ανάγκη για την είσοδο ασθενών με σπητικό σύνδρομο, απότοκο της ίδιας λοίμωξης, στηρίχθηκε στην εμπειρία συγγραφέων προηγούμενων κλινικών μελετών,² οι οποίοι διατύπωσαν την άποψη ότι η εισαγωγή ασθενών με σήψη από διαφορετικές λοιμώξεις δεν επιτρέπει το σαφή καθορισμό της αποτελεσματικότητας της υπό μελέτη ουσίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη ήταν μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, που έγινε σε τρία κέντρα της Ελλάδας. Το πρωτόκολλο έλαβε άδεια από τις Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας και από τις Επιστημονικές Επιτροπές των οικείων νοσοκομείων και ακολούθως από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ, οι αριθμοί αδείας αναφέρονται στον κλειστό φάκελο). Ο επιλεγείς αριθμός ασθενών στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι η χορήγηση κλαριθρομυκίνης θα συνοδευτεί από 10% ή μεγαλύτερη μείωση του ποσοστού λύσης της ΠΑ και της θνητότητας. Με βάση αυτή την παραδοχή, για την επίτευξη στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος της τάξης του 5% θα έπρεπε 100 ασθενείς να λάβουν εικονικό φάρμακο και 100 κλαριθρομυκίνη.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν (α) η ουδετεροπενία (<500 ουδετερόφιλα/ mm^3), (β) η HIV-λοίμωξη, (γ) η λήψη κορτικοειδών από του στόματος σε δόση ίση ή μεγαλύτερη από 1 mg/kg ισοδυνάμου πρεδνιζόνης για >1 μήνα, (δ) η χορήγηση δροτρεκογίνης-α κατά τις τελευταίες 5 ημέρες και (ε) η παρουσία κολποκοιλιακού αποκλεισμού β' ή γ' βαθμού.

Κριτήρια εισόδου ήταν (α) η έγγραφη συγκατάθεση από τους συγγενείς α' ή β' βαθμού, (β) η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός για τουλάχιστον 48 ώρες, (γ) η ηλικία ≥ 18 έτη, (δ) η διάγνωση ΠΑ και (ε) τα σημεία σήψης. Η ΠΑ και η σήψη ορίστηκαν ως κατωτέρω.

Η ΠΑ διαγνώστηκε σε κάθε ασθενή με τα ακόλουθα σημεία: (α) θερμοκρασία σώματος $>38^\circ\text{C}$ ή $<36^\circ\text{C}$, (β) νέα ή εμμένοντα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα, (γ) πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις (ΤΒΕ) και (δ) κλινική βαθμολογία πνευμονικής λοίμωξης (ΚΒΠΛ) >6 .⁸⁻¹² Η ΚΒΠΛ καθορίστηκε μετά από άθροιση καθεμιάς από τις ακόλουθες παραμέτρους:¹³

- Θερμοκρασία σώματος $36,5-38,4^\circ\text{C}$: 0 βαθμοί, $38,5-38,9^\circ\text{C}$: 1 βαθμός, $\leq 36^\circ\text{C}$ ή $\geq 39^\circ\text{C}$: 2 βαθμοί
- Λευκά αιμοσφαίρια $4.000/\mu\text{L}-11.000/\mu\text{L}$: 0 βαθμοί, $<4.000/\mu\text{L}$ ή $>11.000/\mu\text{L}$: 1 βαθμός, $>11.000/\mu\text{L}$ και περισσότερες από 10% άωρες μορφές: 2 βαθμοί
- $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 \geq 240$ ή παρουσία ARDS: 0 βαθμοί, $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 240$ απουσία ARDS: 2 βαθμοί
- Διάχυτα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα: 1 βαθμός, εντοπισμένη σκίαση στην ακτινογραφία θώρακα: 2 βαθμοί
- Πυώδεις ΤΒΕ: 2 βαθμοί
- $\geq 10^6$ cfu/mL βακτηριακή ανάπτυξη στην ποσοτική καλλιέργεια ΤΒΕ και αρνητική χρώση Gram: 1 βαθμός, 10^6 cfu/mL βακτηριακή ανάπτυξη στην ποσοτική καλλιέργεια ΤΒΕ και θετική χρώση Gram: 2 βαθμοί.

Η σήψη ορίστηκε ως η παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα σημεία:¹⁴ (α) θερμοκρασία σώματος $>38^\circ\text{C}$ ή $<36^\circ\text{C}$, (β) $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg, (γ) περιφερικές σφύξεις $>90/\text{min}$ και (δ) λευκά αιμοσφαίρια $>12.000/\mu\text{L}$ ή $<4000/\mu\text{L}$ ή $>10\%$ άωρες μορφές.

Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή κλαριθρομυκίνη με τυφλό τρόπο. Η αλληλουχία χορήγησης καθορίστηκε από στατιστικό (ανεξάρτητο τρίτο μέρος). Το φάρμακο μελέτης παρασκευαζόταν από ένα μη τυφλό ερευνητή με πρόσβαση στην αλληλουχία χορήγησης και καθοριζόταν χωριστά για κάθε ασθενή σε σφραγισμένους φακέλους. Μια νοσηλεύτρια χορηγούσε τυφλά το παρασκευασθέν φάρμακο. Το εικονικό φάρμακο ήταν 250 mL υδατικού διαλύματος γλυκόζης 5%. Η συνολική ποσότητα της κλαριθρομυκίνης για τους ασθενείς που επρόκειτο να λάβουν θεραπεία ήταν 1 g. Πιο συγκεκριμένα, γινόταν ανασύσταση 500 mg άμορφης κόνης από δύο φιαλίδια (Abbott GmbH & Co KG, Ludwigshafen, Germany) με 10 mL ενέσιμου ύδατος για κάθε φιαλίδιο και τελικά αραιωνόταν σε τελικό όγκο 250 mL σε υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5%. Τόσο το εικονικό φάρμακο όσο και η κλαριθρομυκίνη χορηγούνταν ενδοφλέβια εντός μίας ώρας μέσω αντλίας με ρυθμό 4,16 mL/min μέσω καθετήρα συνδεδεμένου με την υποκλείδια φλέβα του ασθενούς. Η συνολική διάρκεια θεραπείας ήταν 3 ημέρες. Οι ενέργειες του μη τυφλού ερευνητή και της τυφλής νοσηλεύτριας ελέγχονταν από ένα μη τυφλό επιτηρητή. Η επιλογή της δόσης της κλαριθρομυκίνης έγινε με βάση προκαταρκτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα, στα οποία η επιλεγείσα δόση επάγει συγκεντρώσεις ορού εγγύς των 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Το είδος των χορηγούμενων αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της ΠΑ καθοριζόταν για κάθε ασθενή από το θεράποντα ιατρό του, ο οποίος δεν γνώριζε το είδος του φαρμάκου μελέτης.

Η παρακολούθηση των ασθενών διαρκούσε 28 ημέρες. Σε αυτές καταγράφονταν (α) τα δημογραφικά και τα νοσολογικά στοιχεία των ασθενών, (β) η υψηλότερη και η χαμηλότερη θερμοκρασία καθώς επίσης η υψηλότερη τιμή των σφύξεων, (γ) οι χαμηλότερες τιμές συστολικών και διαστολικών πιέσεων, (δ) η αποβολή ούρων, (ε) τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και το διεθνές προτυπωμένο πηκτικό (INR), (στ) η βαθμολογία APACHE II, (ζ) η υψηλότερη τιμή pCO_2 και ο χαμηλότε-

ρος λόγος pO_2/FiO_2 , (n) τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα, (θ) η χροιά των TBE, (ι) όλα τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά και τα αγγειοσυσπαστικά, (ια) η συγχορήγηση υδροκορτιζόνης και ινσουλίνης, (ιβ) οι συγκεντρώσεις ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST), αλανινο-τρανσαμινάσης (ALT), γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT), αλκαλικής φωσφατάσης (SAP) και ολικής και άμεσης χολερυθρίνης και (ιγ) όλες οι θετικές καλλιέργειες αίματος. Σε καθημιά από τις 3 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου μελέτης καταγράφονταν όλα τα συγχορηγούμενα φάρμακα και διενεργείτο ηλεκτροκαρδιογράφημα, από το οποίο υπολογιζόταν το χρονικό διάστημα QTc.

Η ποσοτική καλλιέργεια των TBE γινόταν αμέσως μετά από τη λήψη τους ως ακολούθως: 0,5 mL εκκρίσεων αραιώνονταν πέντε διαδοχικές φορές 1:10 σε διάλυμα 1 mg/mL διθειοθειτόλης (Oxoid Ltd, London, UK) και καλλιέργεια ποσότητας 0,1 mL κάθε αραιώσης επιστρώνονταν σε άγαρ McConkey και αιματούχο (Becton Dickinson, Cockeysville, Md). Τα τρυβλία επωάζονταν επί 24 ώρες στους 37 °C και ο αριθμός τους καθοριζόταν μετά από πολλαπλασιασμό με τον αντίστοιχο συντελεστή αραιώσης. Θετικές θεωρήθηκαν οι καλλιέργειες, στις οποίες απομονώθηκε παθογόνο σε ποσότητα $\geq 1 \times 10^6$ cfu/mL.¹⁵ Η τυποποίηση των παθογόνων γινόταν με τα συστήματα API20E και API20NE (bioMérieux, Paris L'Etoile, France). Η ευαισθησία των παθογόνων στα αντιμικροβιακά καθοριζόταν με τη μέθοδο των δίσκων κατά Kirby-Bauer σύμφωνα με τα κριτήρια του Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁶

Ως σοβαρή θεωρήθηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που (α) οδήγησε σε θάνατο, (β) έθεσε τη ζωή του ασθενούς σε κίνδυνο, (γ) παρέτεινε τη νοσηλεία, (δ) συνοδεύτηκε από παροδική ή μόνιμη αναπηρία, καθώς και (ε) κάθε εργαστηριακή διαταραχή τάξης IV. Η οργανική ανεπάρκεια και ο θάνατος, απότοκα σήψης, δεν θεωρήθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εφόσον αποτελούσαν στόχους της μελέτης. Κάθε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρήθηκε μη σοβαρή. Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονταν στον ΕΟΦ και στις Επιστημονικές Επιτροπές των οικείων νοσοκομείων.

Για τη λύση της ΠΑ θεωρήθηκαν απαραίτητα (α) η απουσία πνωδών TBE, (β) η λύση του διπλήματος στην ακτινογραφία θώρακα που οδήγησε στην εισαγωγή στη μελέτη, (γ) η αύξηση του λόγου pO_2/FiO_2 και (δ) η λύση των σημείων σήψης. Η χρονική διάρκεια λύσης της σήψης και της ΠΑ καταγράφηκαν.

Όλα τα ανωτέρω στοιχεία καταγράφηκαν σε δελτίο παρακολούθησης, που επιθεωρήθηκε λεπτομερώς από τυφλό επιτηρητή.

Υποομάδες ασθενών

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από σήψη, σοβαρή σήψη και σοβαρή καταπληξία. Ως σήψη ορίστηκαν οι περιπτώσεις ΠΑ που δεν συνοδεύτηκαν από ανεπάρκεια οργάνων. Ως σοβαρή σήψη ορίστηκαν οι περιπτώσεις ΠΑ που συνοδεύτηκαν από οξεία ανεπάρκεια τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα:¹⁴

- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ως κάθε λόγος $pO_2/FiO_2 < 200$
- Οξεία αζωθαιμία, ως η αποβολή ποσότητας ούρων $< 0,5$ mL/kg βάρους σώματος/ώρα για τουλάχιστον δύο συνεχείς ώρες

και εφόσον είχε αποκατασταθεί το αρνητικό ισοζύγιο ύδατος του ασθενούς

- Μεταβολική οξέωση, ως κάθε τιμή $pH < 7,30$ ή ελλείμματος βάσης μεγαλύτερου από 5 mEq/L και συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος τουλάχιστον διπλάσιος του φυσιολογικού
- Οξεία διαταραχή πήξης, ως κάθε τιμή αιμοπεταλίων < 100.000 μL ή INR $> 1,5$.

Η σπυκτική καταπληξία ορίστηκε ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές < 90 mmHg, για τη διατήρηση της οποίας εντός των φυσιολογικών ορίων απαιτήθηκε η χορήγηση σπυκτικών φαρμάκων.¹⁴

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν (α) ως ηλικίας ≥ 65 ετών ή < 65 ετών, (β) χωρίς ανεπάρκεια οργάνων, με μία ανεπάρκεια και με ≥ 2 ανεπάρκειες και (γ) με ή χωρίς οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Καθένας από τους ανωτέρω ορισμούς για την αναπνευστική ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, τη μεταβολική οξέωση, τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και την καρδιαγγειακή καταπληξία θεωρήθηκε ως ανεπάρκεια ενός οργάνου.

Στατιστική ανάλυση

Η επίδραση της κλαριθρομυκίνης στη λύση της ΠΑ, της σήψης και στην επιβίωση αποτέλεσαν τους σκοπούς της μελέτης. Τα ποσοτικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή τους που είχαν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία “t-test” και όσα είχαν μη κανονική κατανομή με τη δοκιμασία Mann-Whitney. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 . Ο χρόνος λύσης της ΠΑ και της σήψης αποτέλεσε χαρακτηριστικό χωρίς κανονική κατανομή και εκφράστηκε ως διάμεση τιμή \pm SE. Οι συγκρίσεις των δύο ομάδων έγιναν κατά Mann-Whitney.

Η θνητότητα των δύο ομάδων υπολογίστηκε για τη 16η, 19η και 28η ημέρα παρακολούθησης κατ’ αναλογία με τα αποτελέσματα των μελετών στα ζωικά πρότυπα. Η επιβίωση προσδιορίστηκε μετά από ανάλυση κατά Kaplan-Meier και οι συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία log-rank.

Έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση, με το θάνατο την 28η ημέρα λόγω σήψης ως εξαρτημένη μεταβλητή και με το είδος του φαρμάκου μελέτης, τον αριθμό των ανεπαρκούντων οργάνων και την παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας ως ανεξάρτητους παράγοντες. Ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) και τα 95% όρια αξιοπιστίας (CI) για θάνατο στις 28 ημέρες λόγω σήψης επιβεβαιώθηκε με ανάλυση επιβίωσης κατά Cox για την ηλικία, τον αριθμό των ανεπαρκούντων οργάνων και την παρουσία οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ως παράγοντες κινδύνου. Στην ανάλυση θεωρήθηκε σημαντική κάθε τιμή P διπλής κατεύθυνσης $< 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή των ασθενών δίνονται στον πίνακα 1. Τριάντα τρεις

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με σήψη λόγω πνευμονίας του αναπνευστήρα, που εισήλθαν στη μελέτη.

	Εικονικό φάρμακο (n: 100)	Κλαριθρομυκίνη (n: 100)	P
Ηλικία (έτη, μέση±SD)	58,40±17,41	58,41±20,74	NS
Άνδρες/γυναίκες	73/27	74/26	NS
Χρόνος από την εμφάνιση των πρώιμων σημείων σήψης έως την έναρξη του φαρμάκου μελέτης (ώρες, διάμεση±SE)	24,00±2,34	24,00±3,20	NS
APACHE II (μέση±SD)	17,32±6,23	16,88±5,99	NS
ΚΒΠΛ (μέση±SD)	7,92±1,94	7,62±0,93	NS
Λευκά αιμοσφαίρια (μέση±SD/μL)	13.144,4±6.701,1	11.390,4±4.591,7	NS
pO ₂ /FiO ₂ (μέση±SD)	218,5±110,3	224,8±103,2	NS
Υποκείμενο νόσημα [N (%)]			NS
ΧΑΠ και αναπνευστική ανεπάρκεια	44 (44%)	43 (43%)	
Πολυτραυματίας	19 (19%)	19 (19%)	
Εγκεφαλικό επεισόδιο	21 (21%)	26 (26%)	
Αντικατάσταση ΑΚΑ	7 (7%)	6 (6%)	
Άλλα	17 (17%)	17 (17%)	
Προδιαθεσικές καταστάσεις [N (%)]			NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	14 (14%)	16 (16%)	
Στεφανιαία νόσος	12 (12%)	15 (15%)	
Αρτηριακή υπέρταση	10 (10%)	8 (8%)	
Καρδιακή ανεπάρκεια	9 (9%)	6 (6%)	
Άλλες	10 (11%)	11 (11%)	
Σήψη	26 (26%)	25 (25%)	NS
Σοβαρή σήψη	31 (31%)	33 (33%)	NS
Σηπτική καταπληξία	43 (43%)	42 (42%)	NS
Λήψη υδροκορτιζόνης [N (%)]	25/100 (25%)	22/100 (22%)	NS
Χορήγηση ινσουλίνης [N (%)]	39/100 (39%)	35/100 (35%)	NS
Αναπνευστική ανεπάρκεια [N (%)]	54 (54%)	45 (45%)	NS
Ανεπαρκούντα όργανα [N (%)]			NS
0 όργανα	32 (32%)	35 (35%)	
1 όργανο	35/100 (35%)	38/100 (38%)	
≥2 όργανα	33/100 (33%)	27/100 (27%)	
≥10 ⁶ cfu/mL στις TBE [N (%)]	67 (67%)	65 (65%)	NS
Είδος παθογόνου [N/σύνολο (%)]			NS
<i>P. aeruginosa</i>	12 (17,9%)	17 (26,2%)	
<i>A. baumannii</i>	43 (64,2%)	36 (55,4%)	
Λοιπά Gram(-)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	
Βακτηριαμία από το ίδιο παθογόνο	21 (21%)	26 (26%)	NS
Χορηγούμενα αντιβιοτικά [N (%)]			NS
Πιπερακιλίνη/ταζοπακτάμ	9 (9%)	12 (12%)	
Καρβαπενέμ+βανκομυκίνη/λινεζολίδη	38 (38%)	34 (34%)	
Καρβαπενέμ+κολιμικίνη+βανκομυκίνη/λινεζολίδη	27 (27%)	31 (31%)	
Κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς+κλινδαμυκίνη	16 (16%)	16 (16%)	
Άλλα	10 (2%)	7 (3%)	
N ασθενών/ασθενείς με παθογόνο (%)			
Ευαίσθησία παθογόνου στα χορηγούμενα αντιβιοτικά	42/67 (62,7%)	49/65 (75,4%)	NS
Εκκρίωση παθογόνου την ημέρα 5	17/67 (25,4%)	22/65 (33,8%)	NS
Εκκρίωση παθογόνου την ημέρα 10	21/67 (31,3%)	19/65 (29,2%)	NS

NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων μελέτης, ΚΒΠΛ: Κλινική βαθμολογία πνευμονικής λοίμωξης, TBE: Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΑΚΑ: Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής

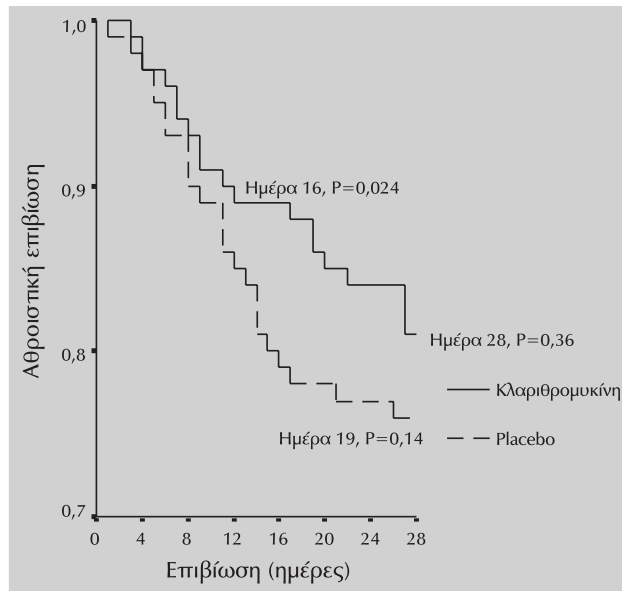
ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 27 που έλαβαν κλαριθρομυκίνη είχαν κατά την εισαγωγή τους ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων. Τριάντα ένας (93,9%) και 24 (88,9%) από αυτούς, αντίστοιχα, είχαν αναπνευστική ανεπάρκεια ($P=NS$).

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ όσων ασθενών έλαβαν εικονικό φάρμακο (0%), ενώ εκδηλώθηκαν σε 3 που έλαβαν κλαριθρομυκίνη (3%) ($P=NS$). Αυτές αφορούσαν σε (α) ένα επεισόδιο βρογχόσπασμου τη 2η ημέρα μελέτης μία ώρα μετά από το πέρας της έγχυσης κατά την προσπάθεια αποσωλήνωσης. Το επεισόδιο απέδραμε πλήρως, αλλά το φάρμακο μελέτης διακόπηκε, (β) ένα επεισόδιο δεκαπλασιασμού των AST, ALT, γGT και SAP. Η άνοδος άρχισε σε μικρότερα επίπεδα δύο ημέρες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη και αυξήθηκε μετά από τη χορήγηση και της τρίτης δόσης της κλαριθρομυκίνης. Άρχισε να υποχωρεί εντός τριών ημερών με την παράλληλη διακοπή της μεροπενέμης που ελάμβανε ο ασθενής. Ο ασθενής παρέμεινε στη μελέτη, (γ) ένα επεισόδιο δεκαπλασιασμού των AST και ALT τη 2η ημέρα θεραπείας. Άρχισε να λύνεται μετά από 2 ημέρες και ο ασθενής παρέμεινε στη μελέτη. Δεν διαπιστώθηκαν μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα σημεία της σήψης υποχώρησαν σε 58 (58%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 64 (64%) που έλαβαν κλαριθρομυκίνη ($P=NS$). Ο διάμεσος \pm SE χρόνος λύσης της σήψης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν $11,00 \pm 0,92$ και $6,00 \pm 0,58$ ημέρες, αντίστοιχα ($P=0,021$). Η ΠΑ λύθηκε σε 54 (54%) και 61 (61%) ασθενείς, αντίστοιχα ($P=NS$), με χρόνο λύσης $11,50 \pm 0,92$ και $7,00 \pm 0,65$ ημέρες ($P=0,006$).

Θάνατος από κάθε αιτία μετά από 28 ημέρες παρακολούθησης διαπιστώθηκε σε 31 (31%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 28 (28%) που έλαβαν κλαριθρομυκίνη ($P=NS$). Οι καμπύλες επιβίωσης για θάνατο απότοκο σήψης δίνονται στην εικόνα 1. Θάνατος ως και τη 16η ημέρα λόγω σήψης διαπιστώθηκε σε 22 (22%) και σε 10 (10%) ασθενείς, αντίστοιχα ($P=0,033$). Επίσης, θάνατος τη 19η ημέρα διαπιστώθηκε σε 22 (22%) και 14 (14%) ασθενείς ($P=NS$) και την 28η ημέρα σε 24 (24%) και 19 (19%) ασθενείς ($P=NS$).

Οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με σηπτική καταπληξία, που έλαβαν εικονικό φάρμακο συγκριτικά με όσους έλαβαν κλαριθρομυκίνη, δίνονται στην εικόνα 2α. Θάνατος λόγω σηπτικής καταπληξίας ως και τη 16η ημέρα διαπιστώθηκε σε 18 (41,9%) και σε 6 (14,3%) ασθενείς ($P=0,007$). Αντίστοιχα, θάνατος ως τη 19η ημέρα διαπιστώθηκε σε 18 (41,9%) και 8 (19,1%) ασθενείς ($P=0,034$) και ως την 28η ημέρα σε 18 (41,9%)



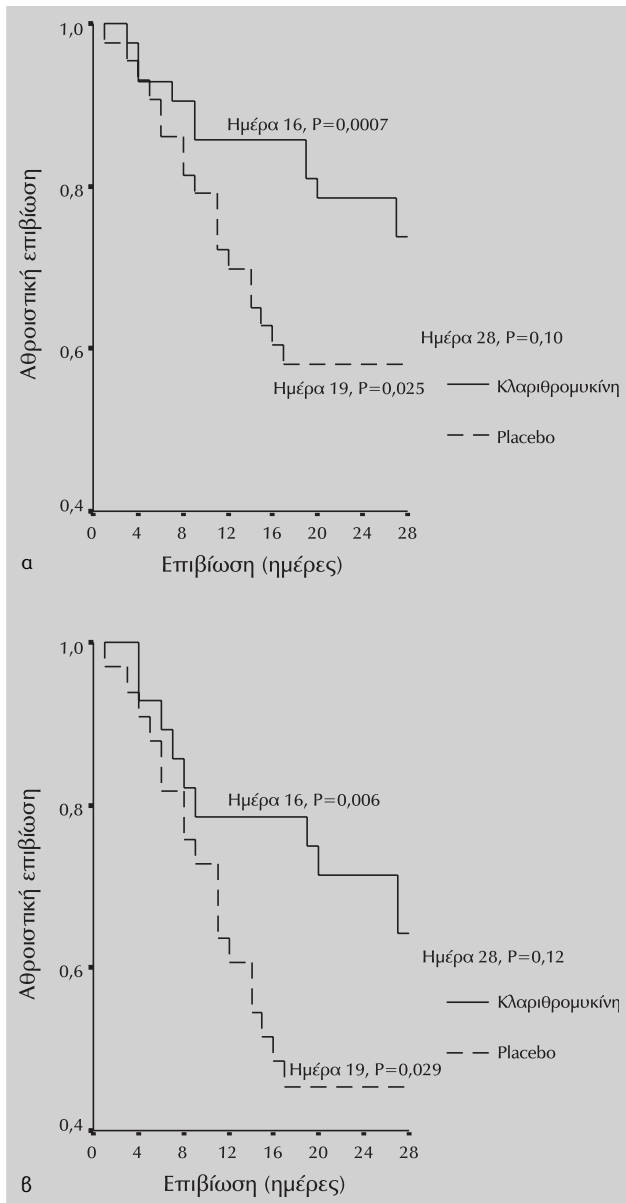
Εικόνα 1. Συγκριτικές καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier μεταξύ 100 ασθενών με σήψη λόγω πνευμονίας του αναπνευστήρα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) και 100 ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν την ημέρα 16 (log-rank: 5,02, $P=0,024$), αλλά όχι και τις ημέρες 19 και 28.

και 11 (26,2%) ασθενείς ($P=NS$). Αντίστοιχες συγκρίσεις σε ασθενείς με σοβαρή σήψη δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων, που έλαβαν εικονικό φάρμακο συγκριτικά με όσους έλαβαν κλαριθρομυκίνη, δίνονται στην εικόνα 2β. Θάνατος ως και τη 16η ημέρα από ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων διαπιστώθηκε σε 18 (54,5%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 5 (17,9%) που έλαβαν κλαριθρομυκίνη ($P=0,004$). Αντίστοιχα, θάνατος ως και τη 19η ημέρα διαπιστώθηκε σε 18 (54,5%) και 7 (25,0%) ασθενείς ($P=0,036$) και ως την 28η ημέρα σε 18 (54,5%) και 10 (35,7%) ασθενείς ($P=NS$). Αντίστοιχες συγκρίσεις σε ασθενείς με ανεπάρκεια ενός οργάνου δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

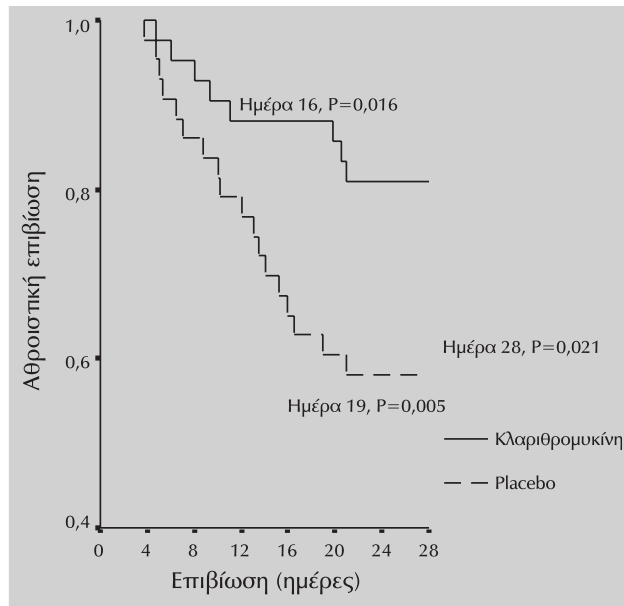
Οι συγκριτικές καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με σηπτική καταπληξία από το χρονικό σημείο της εκδήλωσης των πρώιμων σημείων της σήψης δίνονται στην εικόνα 3. Στατιστικά σημαντικές διαφορές αναδεικνύονται μέχρι και την 28η ημέρα (log-rank: 5,32, $P=0,021$).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι ο ΣΚ θανάτου από σήψη μετά από 28 ημέρες παρουσία ανεπάρκειας ≥ 2 οργάνων ήταν 9,29 ($P=0,001$, 95%CI: 2,50–34,52) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτούς που έλαβαν αγωγή με κλαριθρομυκίνη ο ΣΚ ήταν 3,38 ($P=0,058$, 95%CI: 0,96–11,89). Η ανάλυση



Εικόνα 2. (α) Συγκριτική επιβίωση ασθενών με σηπτική καταπληξία, 43 που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) και 42 που έλαβαν κλαριθρομυκίνη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν τις ημέρες 16 και 19. (β) Συγκριτική επιβίωση ασθενών με ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων, 33 που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 27 κλαριθρομυκίνη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν τις ημέρες 16 και 19, αλλά όχι την ημέρα 28.

ση επιβίωσης κατά Cox ανέδειξε την ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων ως το μόνο σημαντικό παράγοντα που επηρέασε την επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (P=0,002, HR: 6,57, 95%CI: 1,97–21,90). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη, η ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων δεν επηρέασε την επιβίωση (P=NS, HR: 2,68, 95%CI: 0,91–7,87).



Εικόνα 3. Συγκριτική επιβίωση ασθενών με σηπτική καταπληξία, 43 που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) και 42 που έλαβαν κλαριθρομυκίνη. Η επιβίωση καταγράφηκε από το χρονικό σημείο της εμφάνισης των πρώιμων σημείων της σήψης. Στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μέχρι και την ημέρα 28 (log-rank: 5,32, P=0,021).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υψηλή θνητότητα του σηπτικού συνδρόμου δημιούργησε την ανάγκη εισαγωγής στην κλινική πράξη των φαρμάκων που τροποποιούν την ανοσιακή απόκριση του σηπτικού ασθενούς στα βακτηριακά παθογόνα.² Η κλαριθρομυκίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε δόσεις που επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις ορού της τάξης των 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, έχει αποδειχθεί ουσία με ευεργετικές ανοσοπαρεμβατικές ιδιότητες σε πειραματικά μοντέλα σήψης.⁵⁻⁷ Η παρούσα διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης της κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς με σήψη λόγω ΠΑ.

Τόσο οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο όσο και αυτοί που έλαβαν κλαριθρομυκίνη ήταν καλά τυχαιοποιημένοι για την ηλικία, το φύλο, τα υποκείμενα νοσήματα και τη βαρύτητα του σηπτικού συνδρόμου. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών στο είδος των απομονωθέντων παθογόνων και στην ευαισθησία τους στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά (πίν. 1). Η τελευταία διαπίστωση επιτρέπει την απόδοση της οποιασδήποτε διαφοράς των δύο ομάδων στο φάρμακο μελέτης.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι στην παρούσα μελέτη, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες στη σήψη, όλοι οι

ασθενείς ήταν σηπτικοί λόγω της ίδιας υποκείμενης λοίμωξης. Αυτό επιβλήθηκε από το σχεδιασμό της μελέτης, που προσανατολίστηκε σε ασθενείς με ΠΑ, ώστε να αποφευχθεί το συστηματικό σφάλμα που μπορεί να προκληθεί από την εισαγωγή ασθενών με διαφορετικές εστίες λοίμωξης.² Επιπλέον, τα απομονωθέντα παθογόνα ήταν κατ' αποκλειστικότητα αρνητικά κατά Gram (πίν. 1), εναντίον των οποίων η κλαριθρομυκίνη στερείται αντιμικροβιακής δράσης.

Το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα της κλαριθρομυκίνης ήταν ασφαλές, όπως διαπιστώθηκε από την απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων μελέτης. Τα ποσοστά λύσης της σήψης και της ΠΑ ήταν ίδια μεταξύ των δύο ομάδων. Εντούτοις, το χρονικό διάστημα λύσης της σήψης και της ΠΑ βραχύνθηκε κατά 5 και 4,50 ημέρες, αντίστοιχα, υπό την επίδραση της κλαριθρομυκίνης.

Η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης είχε σημαντική επίδραση στη θνητότητα τόσο του συνολικού πληθυσμού μελέτης όσο και των ασθενών με σοβαρότερη νόσο. Η θνητότητα από σήψη βραχύνθηκε σημαντικά μέχρι και τη 16η ημέρα από τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης στο σύνολο των ασθενών (εικ. 1). Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία και πολυοργανική δυσλειτουργία, η ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση παρατάθηκε ως και τη 19η ημέρα (εικ. 2). Τόσο η πολυπαραγοντική ανάλυση όσο και η ανάλυση της επιβίωσης κατά Cox είχαν παρόμοια αποτελέσματα, αποδεικνύοντας ότι η κλαριθρομυκίνη μείωσε το σχετικό κίνδυνο θανάτου από πολυοργανική δυσλειτουργία μετά από 28 ημέρες κατά 2,75 φορές. Όταν η καταγραφή της επιβίωσης άρχισε από το χρονικό σημείο εκδήλωσης των πρώιμων σημείων της σήψης, τότε η παράταση της επιβίωσης στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία επεκτεινόταν ως και την

28η ημέρα (εικ. 3). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η χρονική καθυστέρηση από την εκδήλωση των πρώιμων σημείων της σήψης έως τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης ήταν ίδια και στις δύο ομάδες (πίν. 1).

Η ανάλυση κατά Cox δεν ανέδειξε την παρουσία οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου, αντίθετα με τα αναμενόμενα από προηγούμενες κλινικές μελέτες. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν πολυοργανική δυσλειτουργία είχαν και αναπνευστική ανεπάρκεια. Καθόσον η παρουσία πολυοργανικής δυσλειτουργίας έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην ανάλυση, η αναπνευστική ανεπάρκεια από μόνη της δεν κατέστη εφικτό να αναδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Λόγω της συνύπαρξης πολυοργανικής δυσλειτουργίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η μείωση του κινδύνου θανάτου από πολυοργανική δυσλειτουργία αποτελεί έμμεση απόδειξη της ευνοϊκής δράσης της κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα της παρούσας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης αναδεικνύουν ένα σημαντικό νέο θεραπευτικό ρόλο της κλαριθρομυκίνης για το βαρέως πάσχοντα. Στις νέες ενδείξεις της θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν (α) η πνευμονία του αναπνευστήρα, λόγω της ταχύτερης λύσης της, (β) η σηπτική καταπληξία, λόγω της παράτασης της επιβίωσης επί 28 ημέρες και (γ) η ανεπάρκεια ≥ 2 οργάνων, λόγω της σημαντικής μείωσης του κινδύνου θανάτου μετά από 28 ημέρες. Η απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, η ταχύτερη λύση των σημείων της σήψης και η δραματική μείωση του κινδύνου θανάτου σε έδαφος πολυοργανικής δυσλειτουργίας σηματοδοτούν μια νέα προοπτική για τη χρήση της κλαριθρομυκίνης στο σηπτικό ασθενή.

ABSTRACT

Effect of clarithromycin on septic patients

E.J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS,¹ C. ROUTSI,² M. RAFTOGIANNIS,¹ S. KOLLIAS,² F. BAZIAKA,¹ D. ZERVAKIS,² T. TSAGANOS,¹ S. ORFANOS,³ A. ARMAGANIDIS,³ C. ROUSSOS,² H. GIAMARELLOU¹

¹4th Department of Internal Medicine, ²1st Department of Critical Care, ³2nd Department of Critical Care, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(2):170-177

OBJECTIVE Based on the immunomodulatory properties of clarithromycin in experimental studies, its effect on sepsis in the clinical setting was investigated. **METHOD** A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center trial was conducted on 200 patients with sepsis from ventilator-associated pneumonia (VAP). Clarithromycin (1 g) was administered intravenously once daily for three consecutive days. The effects on survival and

on the resolution of sepsis and VAP were evaluated through follow-up for 28 days. **RESULTS** Patients treated with placebo or clarithromycin were matched for age, sex and disease severity; the type of pathogen and susceptibility to the administered antimicrobials did not differ between the two groups. Serious adverse events were observed in 0% and 3%, respectively ($P=NS$). The sepsis resolved in 58% and 64%, respectively ($P=0.65$) within a median period of 11.00 and 6.00 days ($P=0.021$). VAP resolved in 54% and 61%, respectively ($P=NS$) within a median period of 11.50 and 7.00 days ($P=0.006$). Sepsis-attributable mortality after 16 days was 21% and 10%, respectively ($P=0.049$) among all patients enrolled and 54.5% and 25.0%, respectively among patients with multiple organ failure ($P=0.036$). Risk of death after 28 days with multiple organ failure decreased by a factor of 2.75 with administration of clarithromycin. Kaplan-Meier analysis revealed prolongation of survival for 28 days from the early signs of sepsis ($P=0.021$) in patients with septic shock treated with clarithromycin. **CONCLUSIONS** The earlier resolution of sepsis and the dramatic decrease in the risk of death in multiple organ failure observed in the patients treated with clarithromycin, signal new perspectives for the utilization of clarithromycin in (a) VAP, (b) septic shock, and (c) multiple organ failure.

Key words: Clarithromycin, Multiple organ dysfunction, Sepsis, Survival, Ventilator-associated pneumonia

Βιβλιογραφία

- DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H, GERLACH H, CALANDRA T, COHEN J ET AL. Surviving sepsis campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:858–873
- VINCENT JL, SUN Q, DUBOIS MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2003 34:1084–1093
- BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PF, La ROSA SP, DHAINAUT JF, LOPEZ-RODRIGUEZ A ET AL. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001 344:699–709
- KIKUCHI T, HAGIWARA K, HONDA Y, GOMI K, KOBAYASHI T, TAKAHASHI H ET AL. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49:745–755
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, ADAMIS T, LAOUTARIS G, SABRACOS K, KOUSSOULAS V, MOUKTAROU DI M ET AL. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:93–99
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, BAZIACA F, ANTONOPOULOU A, KOUTOUKAS P, KOUSSOULAS V, SABRACOS L ET AL. Clarithromycin co-administered with amikacin attenuates systemic inflammation in experimental sepsis by *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 25:168–172
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, ADAMIS T, SABRACOS L, RAFTOGIANNIS M, BAZIACA F, TSAGANOS T ET AL. Clarithromycin: Immunomodulatory therapy of experimental sepsis and acute pyelonephritis by *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis* 2005, 37:48–54
- MICHEL F, FRANCESCHINI B, BERGER P, ARNAL JM, GAINNIER M, SAINTY JM ET AL. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia. A role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005, 127:589–597
- CHASTRE J, FAGON JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:867–903
- RELLO J, PAIVA JA, BARAIBAR J, BARCENILLA F, BOPI M, CASTANDER D ET AL. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001, 120:955–970
- BAUGHMAN RP. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2003, 9:397–402
- VINCENT JL. Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004, 57:272–280
- PUGIN J, AUCKENTHALER R, MILI N, JANSSENS JP, LEW PD, SUTER PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:1121–1129
- LEVY M, FINK MP, MARSHALL JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D ET AL. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003, 31:1250–1256
- CAMARGO LFA, De MARCO FV, BARBAS CSV, HOELZ C, BUENO MA, RODRIGUES M Jr ET AL. Ventilator associated pneumonia: Comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care* 2004, 8:R422–R430
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th International supplement, Wayne, Pennsylvania, 2005, 25:34–65

Corresponding author:

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Assistant Professor of Internal Medicine, 4th Department of Internal Medicine, University General Hospital "ATTIKON", 1 Rimini Str, GR-164 64 Athens, Greece, Tel: (30) 210 5831994, Fax: (30) 210 5326446
e-mail: giamarel@ath.forthnet.gr