

## Zdravljenje bolnišnične pljučnice

### Treatment of hospital-acquired pneumonia

Igor Muzlovič\*

Deskriptorji  
pljučnica – zdravljenje  
antibiotiki  
infekcija navzkrižna  
bolnišnice

Descriptors  
pneumonia – therapy  
antibiotics  
cross infection  
hospitals

**Izvleček.** Bolnišnična pljučnica predstavlja pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti med bolniki v bolnišnicah. Najpogostejši povzročitelji so gramnegativni bacili in *Staphylococcus aureus*. Ker je etiologija običajno neznana, je treba pri izbiri izkustvenega zdravljenja upoštevati težino bolezni, čas nastanka, specifične dejavnike tveganja in najpogostejše patogene mikroorganizme v bolnikovem okolju. V primeru odsotnosti specifičnih dejavnikov tveganja in *Pseudomonas aeruginosae* priporoča avtor uporabo le enega širokospektralnega antibiotika (tretja generacija cefalosporinov, karbapenemi, fluorokinoloni). V primeru težke bolnišnične pljučnice pa je osnova izkustvenega zdravljenja še vedno kombinacija betalaktamskih in aminoglikozidnih antibiotikov.

**Abstract.** Hospital-acquired pneumonia accounts for significant morbidity and mortality in hospitalized patients. Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus* are the most common isolates in these patients. Since the etiology of the disease is usually unknown, empirical broad-spectrum antibiotic therapy is given based on the severity of illness, time of onset, specific risk factors and local prevalence of pathogens. Treatment with a single broad-spectrum antibiotic agent (third-generation of cephalosporins, carbapenemes and fluoroquinolons) is recommended in the absence of specific risk factors and *Pseudomonas aeruginosa*. Combination treatment modalities with beta-lactam antibiotics and aminoglycosides is still the cornerstone of empirical antibiotic treatment of severe hospital-acquired pneumonia.

### Uvod

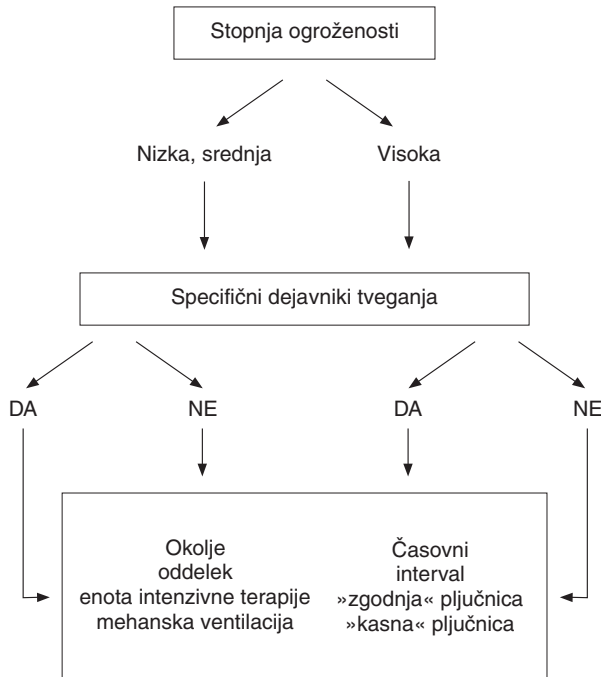
Bolnišnične okužbe (BO) se v bolnišnicah pojavljajo med 5,9 in 15,5 % (1). Incidenca bolnišnične pljučnice (BP) v ZDA je 0,6–1,0 % in je na tretjem mestu po pogostosti BO (2, 3). V enotah za intenzivno zdravljenje (EIT) se okužbe dihal pojavljajo pogosteje, odvisno od vrste EIT (4): v internističnih EIT se pojavljajo v 2–33 %, v kirurških – travmatoloških EIT pa v 4–87 % (5, 6). Incidenca BP je najvišja pri bolnikih, priključenih na mehansko ventilacijo (MV). Z vsakim dnevom MV se verjetnost BP poveča za  $1 \pm 0,78$  % (7, 8). Smrtnost pri obolelih z BP ostaja visoka (40–80 %) in je najvišja pri bolnikih, priključenih na MV in okuženih z bakterijami, ki predstavljajo veliko tveganje, kot *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.* in *Acinetobacter spp.* (45–71 %) (9–11).

BP je po navodilih Centers for Disease Control okužba spodnjih dihal, ki ob sprejemu v bolnišnico ni bila prisotna oziroma ni bila v nastajanju. Pri tem običajno mislimo vsako pljučnico, ki se pojavi po 48 urah od sprejema v bolnišnico (12). Po priporočilih International Consensus Conference (1992) je »zgodnja« pljučnica mehansko ventiliranih bolnikov tista, ki se pojavi znotraj 48 ur po intubaciji oziroma pričetku MV. BP, ki se

\*Asist. mag. Igor Muzlovič, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1015 Ljubljana

pojavi po 48 urah, pa je označena kot »kasna« (13). Zgodnje pljučnice, ki se pojavljajo znotraj 48 ur so poimenovali primarno endogene pljučnice (6, 7). Povzročitelji pridejo v spodnja dihalna z aspiracijo žrelne ali želodčne vsebine pri poškodbah, anesteziji, utapljanju, zastrupitvah, zgodnjih intubacijah itd. Med temi mikroorganizmi so najpogostejše *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* in *Staphylococcus aureus* (2).

Okužbe z mikroorganizmi, pridobljenimi v EIT, spadajo med sekundarno endogene (14). Prebavila (gastro-intestinalni trakt – GIT) so glavni vir gramnegativnih bakterij, predvsem enterobakterij, ki preko kolonizacije dihal (respiratorni trakt – RT) pripeljejo do BP (1, 2, 4, 15). Kolonizacija RT lahko nastopi zaradi klic iz okolja ali zaradi klic iz bolnikove fekalne flore. Med povzročitelji BP prevladujejo bakterije, s katerimi se je bolnik okužil v EIT, in so del normalne bolnikove orofaringealne oziroma gastrointestinalne flore, ali pa so pridobljene v bolnišnici in preko kolonizacije pripeljejo do okužbe. Najpogostejši povzročitelji so: *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* in *Serratia* (16, 17). Pri intubiranih bolnikih je kolonizacija zgornjega in kasneje okužba spodnjega RT močno olajšana. Medtem ko *Enterobacter* kolonizira ustno-žrelni prostor prej kot sapnik in sapnice, so neenterobakterije (vključujoč *Pseudomonas* in *Acinetobacter*) sposobne kolonizirati sapnik brez predhodne kolonizacije ustno-



Slika 1. Algoritem dejavnikov, ki odločajo o izbiri zdravljenja bolnišnične pljučnice.

žrelnega prostora (18–20). Poškodba sluznice zgornjih dihal ob intubaciji in prisotnost plastičnega materiala pospešujeta rast bakterij in s tem kolonizacijo ter okužbo dihal. Z vsako aspiracijo ti mikroorganizmi prodirajo vse globlje v pljuča (21). Prehod bakterij preko črevesne stene, ki je poškodovana zaradi ishemije ali stresne razjede, prav tako predstavlja pomembno pot nastanka pljučnice (22).

## Razvrstitev bolnikov glede na dejavnike tveganja

Poznamo številne dejavnike tveganja za pojav BP (tabela 1) (23–27). Samostojni dejavniki tveganja, ki napovedujejo veliko verjetnost za nastanek BP, so: endotrahealna intubacija, motnje zavesti in hranjenje po nazogastrični sondi. Ob sprejemu v EIT je praktična delitev sprejetih bolnikov v dve skupini: na tiste z manjšim tveganjem in tiste z večjim tveganjem za pojav BP. Taka delitev olajša odločitev o preprečevanju in zdravljenju BP. Pri tem so pomembni predvsem dejavniki tveganja za posamezne patogene mikroorganizme, težina bolezni in časovni interval med sprejemom v bolnišnico in pojavom BP (slika 1). Standardizirana točkovna sistema za EIT, kot sta SAPS (simplified acute physiological score) in APACHE (acute physiological and chronic health evaluation) sta primerne za ocenjevanje in primerjanje skupin bolnikov glede smrtnosti in težine bakterijske pljučnice (SAPS I > 12; APACHE II > 16 – hujša stopnja ogroženosti) (28, 29). Klinični pokazatelji ogroženega bolnika pa so: sprejem v EIT, potreba po zdravljenju s kisikom (frekvenca dihanja > 30/min, več kot 35 % O<sub>2</sub> za zagotavljanje nasičenosti s kisikom preko 0,90 oziroma PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250; hitro napredovanje infiltratov na rentgenski sliki pljuč oziroma bilateralni multilobarni infiltrati in znaki hude sepse s padcem arterijskega tlaka oziroma znaki odpovedi organov (30).

Tabela 1. Dejavniki tveganja, ki vplivajo na pojav bolnišnične pljučnice.

Povezani z bolnikom	Povezani z zdravljenjem
Osnovna bolezen,	Zgodnja intubacija
Starost več kot 65 let	Traheotomija
Nazogastrična sonda	Prolongirana umetna ventilacija
Moški spol	»Pozitiven end ekspiratorni pritisk« (PEEP)
Kirurški posegi	Zdravljenje s steroidi
Motnje zavesti ali dihalnih refleksov	Zdravljenje z imunosupresivi
Aspiracije želodčne vsebine	Zdravljenje z blokatorji H <sub>2</sub> receptorjev
Poškodbe	Monitoring intrakranialnega pritiska
Hipotenzija	Predhodna antibiotično zdravljenje
Operacija trebušne votline	Čas trajanja operativnega posega
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	Čas zdravljenja v EIT
Sladkorna bolezen	Prezgodnja enteralna prehrana
Ledvična odpoved	
Narkomanija	
Kajenje	

## Dejavniki tveganja glede na specifične patogene mikroorganizme

Poznavanje dejavnikov tveganja za posamezne patogene mikroorganizme je pomembno vodilo pri izbiri izkustvenega zdravljenja (tabela 2). *Haemophilus influenzae* je pogost povzročitelj zgodnje BP ter pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli antibiotikov (31). Predhodno jemanje antibiotikov, podaljšano zdravljenje v bolnišnicah in sprejem v EIT poveča možnost okužbe z rezistentnimi bakterijami, kot so *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Enterobacter* ali meticilin-rezistenten *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* se pogosto pojavlja pri bolnikih, ki imajo kronično obstruktivno bolezen pljuč ali jih zdravimo s kortikosteroidi, pri mehansko ventiliranih in pri otrocih s cistično fibrozo (32, 33). Pri poškodovanih bolnikih v komi (po glasovski lestvici < 9) je incidenca *Staphylococcus aureus* bistveno višja kot pri ostalih bolnikih. Pogosteje se pojavlja tudi pri sladkorni bolezni, ledvični odpovedi, po preboleli gripi, kadar bolnik ni dobival antibiotikov, po nevrokirurških operacijah, kadar se alkalizira želodčni sok in pri

Tabela 2. Začetno izkustveno zdravljenje bolnišnične pljučnice. (AP) CS I, II, III – (antipseudomonasni) cefalosporini prve, druge, tretje generacije; FK – fluorirani kinoloni. (AP) AG – (antipseudomonasni) aminoglikozid, BL/IB – betalaktam/inhibitor betalaktamaz. <sup>1</sup> cefuroksim, <sup>2</sup> cefotaksim, ceftriakson, <sup>3</sup> ceftazidim, cefoperazon, <sup>4</sup> amokicilin / klavulanska kislina, ampicilin / sulbaktam, tikarcilin / klavulanska kislina, piperacilin / tazobaktam, <sup>5</sup> ciprofloksacin, ofloksacin, pefloksacin, <sup>6</sup> imipenem, meropenem, <sup>7</sup> gentamicin, netilmicin, tobramicin, amikacin, <sup>8</sup> piperacilin, azlocilin

Dejavniki tveganja	Povzročitelji	Zdravljenje izbora	Alternativa
<b>Skupina 1: lažja do srednje težka BP, ki se pojavi ne glede na čas hospitalizacije</b>			
brez	S. aureus, (S. pneumoniae) H. influenzae, Klebsiella spp., Enterobacter spp., S. marcescens Citrobacter, E. coli, Proteus spp.,	CS II <sup>1</sup> ali CS III <sup>2</sup>	BL/IB <sup>4</sup> FK <sup>5</sup>
<b>Skupina 2: lažja do srednje težka pljučnica, ki se pojavi ne glede na čas hospitalizacije</b>			
aspiracije	skupina 1	skupina 1, ali FK (ciprofloksacin)	BL/IB <sup>4</sup>
operacija (prsni koš, trebuh)	+ anaerobi	+ klindamicin, metronidazol	
sladkorna bolezen	skupina 1	skupina 1	
poškodba glave, koma	+ S. aureus		
ledvična odpoved		ali FK (ciprofloksacin)	trimetoprim/ sulfametoksazol
stanje po gripi		(+ vankomicin, teikoplanin)	fosfomicin
antibiotično zdravljenje	(MRSA)		
visoki odmerki KS, kemoterapija	skupina 1	skupina 1 ali FK (ciprofloksacin)	
motnje zavesti	+ Legionella spp	+ eritromicin	
brez predhodnih antibiotikov		± rifampicin	
multipli: EIT	skupina 1		
dolgo bivanje v bolnišnici	+ P. aeruginosa	kot težka pljučnica	
antibiotično zdravljenje			
intubacija, traheotomija, MV			
kronična bolezen pljuč, podhranjenost			
<b>Skupina 3: težka pljučnica, vitalna ogroženost</b>			
multipli	skupina 1 + P. aeruginosa + Acinetobacter spp	(AP) AG <sup>7</sup> +	(AG) AG <sup>7</sup> (ali aztreonam) + karbapenem <sup>8</sup>
> 5 dni v EIT	+ rezistentni G – bacili (+ MRSA, legionella)	(AP) CS III <sup>3</sup> , APP <sup>8</sup> (± vankomicin, eritromicin)	ciprofloksacin, BL/IB ali ciprofloksacin + APCS III, APP

hranjenju po nazogastrični sondi. Pogosteje ga izoliramo tudi pri mlajših ljudeh (3, 15, 34, 35).

### Izkustveno zdravljenje

Začetno zdravljenje BP je zaradi nezanesljivosti diagnoze in neznanega povzročitelja največkrat izkustveno (tabela 2). Pomembno je, da poznamo občutljivost običajnih respiratornih klic v ustanovi oziroma na oddelkih (36). Ob izbiri antibiotika moramo pomisliti tudi na to, kolikšna je verjetnost pozitivne učinkovitosti in negativnega učinka (toksičnosti). Verjetnost, da bo bolnik na MV dobil učinkovit antibiotik ob dejanski BP, je približno 60 % pri tem pa bo imel 25 % možnosti toksičnega delovanja antibiotika, če v rešnici ne bi šlo za BP (37).

### Zdravljenje z enim antibiotikom

Do danes ni popolnoma razjasnjeno ali je treba izkustveno zdravljenje kombinirati ali pa je dovolj dobro zdravljenje z enim antibiotikom. Glede na literaturo se polovica avtorjev nagiba k izbiri enega antibiotika, manjši odstotek avtorjev zagovarja kombinacijo antibiotikov, ostali avtorji pa so neodločni. Kadar se odločimo za en antibiotik, moramo računati na možnost zgodnje superinfekcije in pojav rezistence med zdravljenjem. Rezistentne grampozitivne bakterije lahko pričakujemo pri bolnikih, okuženih s *Pseudomonas aeruginosa*, ki jih zdravimo s kinoloni ali imipenemom. Pojav rezistence znotraj 72 ur je redek. V obsežni primerjalni študiji učinkovitosti ciprofloksacina in imipenema kot monoterapije je prišlo do pojava rezistence pri *Pseudomonas aeruginosa* v 33 % na ciprofloxacinu in 53 % na imipenem (38). Leta 1987 (39) in kasneje 1995 (ni objavljeno) smo v naši EIT zdravili po 25 bolnikov s težkimi BO s ciprofloksacinom kot monoterapijo. Zdravljenje je bilo uspešno vendar smo v obeh primerih opazovali superinfekcijo s *Pseudomonas aeruginosa* (5 % oz. 16 %). Dobra stran monoterapije je manjše izpostavljanje antibiotikom, preprosto dajanje in nižja cena. Priporočljiva je pri bolnikih brez bakteriemije z lažjo pljučnico ne glede na etiologijo, pri težjih in bakteriemičnih bolnikih pa le takrat, ko ni verjetno, da okužbo povzroča *Pseudomonas aeruginosa*. Pri tem se največkrat uporablja tretja generacija cefalosporinov (34, 40).

### Kombinirano zdravljenje

Kadar kombiniramo antibiotike, pri izkustvenem zdravljenju BP običajno uporabimo kombinacijo betalaktamskega antibiotika in aminoglikozida, ki je uspešna v več kot 80 % primerov (36). Kombinacijo antibiotikov uporabimo tudi, ko izoliramo *Enterobacter* ali *Klebsiella* (41). Ob pričakovani okužbi s *Pseudomonas aeruginosa* kombiniramo tretjo generacijo antipseudomonasnih cefalosporinov in aminoglikozide. Taka kombinacija je sinergistična. V kombinaciji z aminoglikozidi se uporabljajo tudi aztreonam, imipenem, ciprofloksacin, tikarcilin/klavulanska kislina in piperacilin/tazobaktam.

Druga možnost je kombinacija dveh betalaktamskih antibiotikov, ki je redko sinergistična, je pa lahko antagonistična (34). Glede na nekatere avtorje je učinek takega zdravljenja enak kot pri uporabi enega antibiotika. Indukcija betalaktamaz, ki jo povzroči en

antibiotik, lahko povzroči neučinkovitost drugega. Pri nevtropeničnih lahko podaljšuje nevtropenijo. Kljub možnosti elektrolitskih motenj je ta kombinacija manj toksična (41).

Tretja možnost je kombinacija betalaktamskega antibiotika in kinolona (ciprofloksacina). Uporabljamo jo predvsem pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Taka kombinacija pospešuje prodor kinolona v izločke dihal, poviša koncentracijsko razmerje kinolona med tkivom in serumom in posebno pri okužbi s *Pseudomonas aeruginosa* podaljšuje učinek antibiotika tudi v fazi počasne rasti bakterije. Zaradi različnega delovanja je možnost za uspeh večja (34, 42, 43). Starejše študije poročajo o različnih uspehih zdravljenja s kombinacijo piperacilina in ciprofloksacina, od sinergizma do blagega antagonizma. Novejši podatki iz literature govorijo o dobrem učinku te kombinacije pri laboratorijskih testiranjih (44). Ena od možnosti izkustvenega zdravljenja pri ogroženih bolnikih je pričetek zdravljenja s kombinacijo antipsevdomonasnih antibiotikov in ob izključitvi *Pseudomonas aeruginosa* kot povzročitelja prehod na zdravljenje z enim antibiotikom (34, 45).

## Zaključek

Zavedati se moramo, da sedanje antibiotično zdravljenje zahteva uporabo toksičnih sredstev in da nimamo na razpolago dovolj kvantitativnih podatkov za oceno potencialno toksičnih učinkov antibiotikov na osnovne bolezni zdravljenih bolnikov. Prav tako ne moremo oceniti dejavnikov tveganja nepravilnega antibiotičnega zdravljenja. Zaradi pomanjkljivosti dobre in natančne diagnostike nimamo na voljo dovolj merljivih podatkov o koristnem učinku predpisanega antibiotika, kar je še posebej pomembno, če se nahajamo na področju, kjer je veliko rezistence mikroorganizmov na antibiotike, imunokompromitiranih bolnikov, kroničnih bolezni in kjer je cena zdravljenja zelo visoka.

---

## Literatura

1. Holzheimer RG, Quoika P, Patzman D, Fussle R. Nosocomial Infections in General Surgery; Surveillance Report from a German University Clinic. *Infection* 1990; 18: 219–25.
2. Hemmer M. Incidence and Risk Factors of ICU Acquired Pneumonia. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive care and Emergency Medicine* 1992. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992: 464–74.
3. Rello J Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, Etiology, and outcome of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients. *Chest* 1991; 100: 439–44.
4. Craven DE, Stegar KA, Barat LM, Duncan RA. Nosocomial pneumonia: epidemiology and infection control. *Intensive Care Med* 1992; 18: S3–S9.
5. Rodrigues JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, Dechert RE, Steinberg SM, Flint LM. Pneumonia: Incidence, Risk Factors, and outcome in Injured Patients. *J Trauma* 1991; 31: 904–14.
6. Pugin J Auchenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal Decontamination Decreases Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *JAMA* 1991; 265: 2704–10.
7. Fagon JY, Chastre J, Domart Y. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Resp* 1989; 139: 877–84.
8. Malangoni MA, Crafton R, Mocek FC. Pneumonia in the Surgical Intensive Care Unit: Factors Determining Successful Outcome. *Am J Surg* 1994; 167: 250–5.
9. 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: 281–7.

10. Torres A, Aznar R, Gatell JM et al. Incidence risk factor and prognosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523–8.
11. Norrby SR. Trial design in hospital infection. *HOST* 1991; 5: 2–5.
12. Rogers CJ, Van Saene HK, Suter PM, Horner R, Orme ML. Infection-Control in Critically Ill Patients – Effects of Selective Decontamination of the Digestive-Tract. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 631–41.
13. Rello J, Ricart M, Ausina V et al. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* Among mechanically ventilated patients. Incidence, outcome, and risk factors. *Chest* 1992; 102: 1562–65.
14. Craven DE, Daschner FD. Nosocomial Pneumonia in Intubated Patient: Role of Gastric Colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 1: 40–50.
15. Van Saene HKF, Stoutenbeek CHP, Zandstra DF. Concept of Selective Decontamination of the Digestive Tract in the Critically ill. In: Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Lawin P, Ledingham IMcA, eds. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1989: 88–94.
16. Muzlović I. *Pojava pneumonije u jedinici intenzivne terapije u bolesnika liječenih sukralfatom ili antagonistima H2 receptora*. Magistarski rad. Zagreb. Medicinski fakultet 1995.
17. Niederman MS. Pneumonia in intensive care unit; Can Critical Care Technology Help? In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1992. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992: 475–83.
18. Bonten MJM, Gaillard CA et al. The Stomach Is Not a Source for Colonization of the Upper Respiratory-Tract and Pneumonia in ICU Patients. *Chest* 1994; 105: 878–84.
19. Bechren R, Hofbeck M, Singer H, Scharf J, Rupprecht T. Frequency of Stress Lesions of the Upper Gastrointestinal-Tract in Pediatric-Patients After Cardiac Surgery – Effects of Prophylaxis. *Brit Heart J* 1994; 72: 186–89.
20. Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubation on host defence for nosocomial pneumonia. *Clinics in Chest Med* 1991; 12: 523–43.
21. Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: Product of aspiration or translocation? *Crit Care Med* 1991; 19: 763–9.
22. Joshi N, Localio RA, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135–42.
23. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1992; 92: 161–6.
24. Altherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonizing respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978; ii: 968–9.
25. Pickworth KK, Falcone RE et al. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: A comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21: 1856–62.
26. Pikelj F. Pristop k zdravljenju terminalne dispnee. In: Pikelj M, ed. *Respiracijska in kardiovaskularna fizioterapija. 11. strokovni seminar*. Ljubljana: Bori, 1992: 7–11.
27. Durocher A, Saulnier F, Beuscart R et al. A comparison of severity score indexes in an evaluation of serious bacterial pneumonia. *Intensive Care Med* 14: 39–43.
28. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M et al. Incidence of risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256–64.
29. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418–26.
30. Pingleton KS, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluation diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S–6S.
31. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G. Risk-Factors for Infection By *Pseudomonas-Aeruginosa* in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20: 193–8.
32. Mandell LA, Marrie TJ, Niederman MS: Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: A conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4: 317–21.
33. Niederman MS. An Approach to Empiric Therapy of Nosocomial Pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1123–41.

34. 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: 525–9.
35. Unertl KE, Lenhart FP, Forst H, Peter K. Systemic antibiotic treatment of nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18: S28–S34.
36. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision Making in Nosocomial Pneumonia. An Analytic Approach to the Interpretation of Quantitative Bronchoscopic Cultures. *Chest* 1995; 107: 85–95.
37. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547–57.
38. Marolt-Gomišček M, Cimperman J, Muzlovič I, Ilc D. Clinical efficacy of ciprofloxacin in patients with severe infections. In: Berkarda B, Kummerle HP, eds. *Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Proceedings of the 15th Internationals Congress of Chemotherapy*. Istanbul: 15th International Congress of Chemotherapy: 1055–7.
39. Mouton YJ, Beuscart C et al. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. *J Am Chemother* 1995; 36; *Suppl A*: 145–56.
40. Exterman M, Regamey C. Empirical Antibiotic Treatment of Sepsis in Non-neutropenic Patients: Single agents or Combination Therapy? *Infection* 1994; 22: 1–3.
41. Kibbler CC. Neutropenic infections: strategies for empirical therapy. *J Am Chemother* 1995; 36; *Suppl B*: 197–17.
42. Dalhoff A, Matutat S, Ullmann U. Effect of quinolones Against Slowly Growing Bacteria. In: Garrard C, ed. *Ciprofloxacin i.v.* Heidelberg: Springer-Verlag, 1994: 1–10.
43. Hyatt MJ, Nix DE, Stratton CW, Schentag JJ. In Vitro Pharmacodynamics of Piperacillin, Piperacillin-Tazobactam, and Ciprofloxacin Alone and in Combination against *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 1711–16.
44. Mandell LA, Marrie TJ, Bass J et al. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: A conference report. *Can Respir J* 1994; 1: 110–4.
45. Mandell LA. Hospital acquired pneumonia: Issues in therapy. *Can J Infect Dis* 1994; 5; *Suppl C*: 15–19.
46. Nelson S, Summer W, Bagby G et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances pulmonary host defenses in normal and ethanol-treated rats. *J Infect Dis* 1991; 164: 901–6.
47. Nelson S, Bagby G, Mason C, Summer W. Ethanol suppresses *Escherichia coli*-induced plasma granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151S: A14.
48. Abraham E, Stevens P. Effects of granulocyte colony-stimulation factor in modifying mortality from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia after hemorrhage. *Crit Care Med* 1992; 20: 1127–33.
49. Dale DC, Liles WC, Summer WR, Nelson S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Role and Relationships in Infectious Diseases. *J Infect Dis* 1995; 172: 1061–75.

Prispelo 11.4.1996