

RICHTLIJN

HET VOORKOMEN VAN BACTERIËLE LONGONTSTEKING EN STERFTE TIJDENS BEADEMING

J. H. Rommes¹, P.E. Spronk¹, P.H.J. van der Voort², H.K.F. van Saene³, D.F. Zandstra⁴

¹ dr J. H. Rommes, dr P.E. Spronk, intensivisten
Afdeling Intensive Care
Gelre Ziekenhuizen, lokatie Lukas
Postbus 9014
7300 DS Apeldoorn

² dr P.H.J. van der Voort, intensivist
Afdeling Intensive Care
Medisch Centrum Leeuwarden
Postbus 888
8901 BR Leeuwarden

³ dr H.K.F. van Saene, arts-mikrobioloog
University of Liverpool
Department of Medical Microbiology
Liverpool

⁴ dr D.F.Zandstra, intensivist
Afdeling Intensive Care
Onze Lievevrouwe Gasthuis
1^o Oosterparkstaat 279
1091 HA Amsterdam

Correspondentie t.a.v. NVIC bestuur, Nieuwe Kazernelaan 49B, 6711 JB EDE

Abstract

Background. Lower airway infections occur in 10-50% of critically ill patients requiring mechanical ventilation of ≥ 48 hrs. The attributable mortality of this complication is estimated to be between 20-30%. Prevention of lower airway infections would therefore have a significant impact on the care of critically ill patients.

Purpose. To provide recommendations following evidence-based analyses of the different strategies developed for prevention of pneumonia.

Data sources. Medline (1975-2003). Other studies were evaluated because they were listed in meta-analyses.

Study selection. Studies were required to be randomized and controlled in design.

Main outcome measure. Respiratory tract infections and mortality.

Data extraction. Type of prevention strategy; year of publication; total number of patients randomized (intention-to-treat analysis); type of diagnostic category; number of patients and their treatment allocation; number of patients with at least one lower airway infection by treatment arm; number of death in study and control group. Outcomes were graded using generally accepted evidence-based medicine guidelines.

Data synthesis. The preventive practice with the strongest supportive evidence was the classical four component protocol of selective digestive tract decontamination as it reduces both pneumonia and mortality. Subglottic suction drainage may be useful to prevent primary endogenous lower airway infections. There is no evidence to support kinetic therapy and semirecumbent position. Infection control methods to prevent transmission are recommended as part of the selective digestive decontamination strategy.

Conclusion.

Selective digestive decontamination is recommended because of a morbidity and mortality reduction, whilst being cost-effective and not associated with antimicrobial resistance.

INLEIDING

Longontsteking tijdens beademing is een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte van Intensive Care (IC)-patiënten. Afhankelijk van de ernst van het onderliggend lijden en de gebruikte methode om de diagnose 'longontsteking' te stellen krijgt 10-50% van de beademde patiënten een longontsteking (1). Cohort studies, patiëntcontrole onderzoek en gerandomiseerde preventiestudies hebben aangetoond dat het ontwikkelen van een longontsteking tijdens beademing de sterfte met 20-30% doet stijgen (2). Het ontwikkelen van een longontsteking verlengt de IC-behandelduur met 4.3 dagen (95% betrouwbaarheidsinterval 1.5-7.0 dagen) en brengt aan extra kosten ongeveer 9500 euro met zich mee (3).

Het overgrote deel van de longontstekingen bij beademde patiënten wordt veroorzaakt door bacteriën; luchtweginfecties veroorzaakt door virussen, gisten of schimmels zijn zeldzaam (1). Op grond van hun ziekmakend vermogen kunnen drie groepen micro-organismen worden onderscheiden: hoog, laag en potentieel pathogene micro-organismen (tabel 1) (4). Longontstekingen tijdens beademing worden vrijwel altijd veroorzaakt door potentieel pathogene micro-organismen (PPM). Er zijn 6 'huis' PPM en 8 'ziekenhuis' PPM. 'Huis' PPM worden door gezonde mensen in keel en/of darm gedragen terwijl dragerschap met 'ziekenhuis' PPM geassocieerd is met chronisch onderliggend lijden. Het merendeel (80-85%) van de longontstekingen tijdens beademing wordt veroorzaakt door PPM afkomstig uit de patiënt zelf, de endogene ontstaanswijze. De keel is de bron van deze PPM die als gevolg van (micro)-aspiratie in de lage luchtwegen terecht komen en daar vervolgens kolonisatie en uiteindelijk infectie veroorzaken (5). Geintubeerde patiënten aspireren voortdurend omdat de aanwezigheid van een endotracheale tube de fysiologie en anatomie van de mondkeelholte verstoort. Ongeveer 15-20% van de longontstekingen heeft een exogene ontstaanswijze dat wil zeggen dat PPM, via de handen van zorgverleners of via gecontamineerde apparatuur rechtstreeks in de luchtwegen worden ingebracht (6).

Het is onmogelijk om met zekerheid bij een nog levende patiënt de diagnose 'longontsteking' te stellen. Meestal wordt deze diagnose gesteld op grond van klinische en radiologische symptomen ondersteund door een kweek van het op niet-invasieve wijze verkregen tracheaal aspiraats waarin $\geq 10^5$ kolonie vormende eenheden (KVE) van een PPM/ml worden geïsoleerd (Tabel 2). Het combineren van deze criteria heeft een sensitiviteit van 65-70% en een specificiteit van 75-80% voor de diagnose 'longontsteking tijdens beademing' (1). Om de specificiteit te verhogen wordt door een aantal onderzoekers het gebruik van invasieve technieken zoals de 'protected specimen brush' en de bronchoalveolaire lavage voor het verkrijgen van een representatief monster uit de lage luchtwegen gepromoveerd. Het verkregen materiaal wordt gekweekt en de diagnose 'longontsteking' wordt pas gesteld wanneer de bacteriële groei de arbitrair vastgestelde afkapwaarde 10^3 respectievelijk 10^4 KVE/ml overschrijdt. Op deze wijze wordt de diagnose 'longontsteking' met de helft verminderd (7). Twee gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat dit minder vaak stellen van de diagnose 'longontsteking' echter niet leidt tot een vermindering van ziekte of sterfte (8;9). Bovendien is de vraag of door het toepassen van deze kostbare invasieve technieken het antibioticagebruik op een veilige en kosteneffectieve manier kan worden verminderd,

nog steeds niet beantwoord. Al met al zijn er geen goede argumenten om routinematig invasieve technieken toe te passen bij diagnostiek van een longontsteking bij een beademde patiënt.

Longontstekingen kunnen worden geclassificeerd volgens een indeling die uitgaat van dragerschap (6;10-12). Dragerschap is gedefinieerd als de aanwezigheid van PPM in de keel en/of darm en kan worden opgespoord door het afnemen van keel- en rectumkweken. Aan de hand van de resultaten van deze bewakingskweken kan onderscheid worden gemaakt in primair endogene, secundair endogene en exogene longontstekingen (Tabel 3). Primair endogene longontstekingen treden meestal op tijdens de eerste week van de IC-opname en worden veroorzaakt door PPM aanwezig in de flora van de patiënt op het moment van opname. Ruim 50% van alle longontstekingen bij IC-patiënten heeft een primair endogene ontstaanswijze (10;12). Afhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt voor opname op de IC-afdeling worden primair endogene longontstekingen veroorzaakt door 'huis' of 'ziekenhuis' PPM (13). Secundair endogene longontstekingen treden later, dat wil zeggen na één week IC-behandeling op, terwijl exogene infecties op ieder moment tijdens de IC-behandeling kunnen ontstaan. Secundair endogene en exogene infecties worden altijd veroorzaakt door 'ziekenhuis' PPM (Tabel 3). De indeling op geleide van dragerschap is uit oogpunt van pathogenese, preventie en behandeling zinvoller dan de traditionele classificatie van longontsteking tijdens beademing. De traditionele classificatie is gebaseerd op tijd, waarbij arbitraire tijdstippen '48 of 96 uur na opname' worden gehanteerd om onderscheid te maken tussen 'vroeg' en 'late' of nosocomiale longontstekingen (14). Lange tijd is gedacht dat 'late' longontstekingen worden veroorzaakt door nosocomiale PPM die door overdracht via de handen van zorgverleners of via besmette apparatuur de patiënt bereiken. Cohortonderzoeken hebben echter aangetoond dat bijna de helft van de 'late' longontstekingen een primair endogene ontstaanswijze heeft, dus worden veroorzaakt door PPM die de patiënt op het moment van opname al in keel en/of darm droeg (6;10;12;15). De traditionele opvatting dat 'late' longontstekingen altijd het gevolg zijn van het slecht naleven van de hygiënische maatregelen is dus onjuist en heeft geleid tot een overschatting van het nosocomiale infectie probleem en tot vaak zinloze en dure infectiepreventie maatregelen.

Het traditionele preventiebeleid van longontstekingen berust op het voorkomen van overdracht van PPM door handdesinfectie, isolatie, sterilisatie van apparatuur, het huishoudelijk schoonhouden van de omgeving van de patiënt en het dragen van beschermende kleding zoals schorten, mondmaskers en handschoenen (16). De tweede pijler van het traditionele infectie preventie beleid is een terughoudend antibioticumgebruik: systemische antimicrobiële middelen worden alleen gegeven als het klinisch vermoeden op longontsteking microbiologisch is bewezen (17). De gedachte achter dit beleid is dat door een restrictief antibioticumbeleid resistentievorming kan worden voorkomen. Ondanks deze maatregelen blijft de incidentie van longontsteking, vaak veroorzaakt door multi-resistente micro-organismen, bij beademde IC-patiënten hoog (8;9). Daarom wordt gezocht naar additionele niet-antibiotische preventieve maatregelen zoals rotatietherapie, het beademen van patiënten in halfzittende houding en subglottische zuigdrainage.

Een infectiepreventie strategie waarbij juist wel gebruik wordt gemaakt van antibiotica, namelijk een combinatie van enterale en parenterale antimicrobiële middelen, is selectieve darmdecontaminatie (SDD) (18).

Deze richtlijn geeft een overzicht over de strategieën die zijn ontwikkeld om het ontstaan van longontsteking en sterfte bij beademde patiënten te voorkomen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de 'evidence-based' richtlijnen zoals die zijn beschreven door de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (Tabel 4) (19).

STRATEGIEËN TER PREVENTIE VAN BACTERIËLE LONGONSTEKINGEN TIJDENS BEADEMING

Handdesinfectie, isolatie, sterilisatie van apparatuur, beschermende kleding, en het schoonhouden van de omgeving van de patiënt.

Nog nooit is in een gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek aangetoond dat door handdesinfectie longontstekingen en sterfte bij beademde patiënten kunnen worden voorkomen (20). Het effect van handdesinfectie op de incidentie van infecties bij IC-patiënten is onderzocht in acht studies (Tabel 5) (21) (22-28). In twee studies is specifiek onderzocht of door middel van handdesinfectie of contactisolatie door het dragen van handschoenen en overschorten longontstekingen bij beademde patiënten konden worden voorkomen (25;28). Een gunstig effect van handhygiëne of contactisolatie werd niet aangetoond. De enige studie die heeft aangetoond dat handdesinfectie sterfte reduceert (11% naar 3%) is de cohortstudie van Semmelweis bij vrouwen in het kraambed (29).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van isolatie, sterilisatie van apparatuur, het dragen van beschermende kleding en het schoonhouden van de omgeving van de patiënt op het voorkomen van longontstekingen of sterfte bij beademde patiënten.

Deze traditionele infectiepreventie maatregelen, gericht op het voorkomen van overdracht, zijn belangrijk maar het effect hiervan moet niet worden overschat. Een optimaal hygiënebeleid zal op theoretische gronden leiden tot het elimineren van alleen secundair endogene en exogene longontstekingen waarmee een reductie van maximaal 50% van het aantal infecties zal worden bewerkstelligd.

Kinetische therapie

Ernstig zieke beademde patiënten worden meestal liggend op de rug behandeld. Hierdoor treedt collaps van onderliggende delen van de long en een verminderde klaring van luchtwegsecreties op. Deze twee factoren vergroten de kans op longontstekingen. De behandeling van de patiënt in een speciaal bed, het rotatiebed, waarmee de patiënt cyclisch in linker- of rechterzijligging wordt verpleegd zou kunnen helpen bij het voorkomen van dit ziekteproces. Afhankelijk van het soort bed kan deze laterale rotatietherapie worden gecombineerd met een thoracale oscillatiefunctie met als doel het mobiliseren van bronchussecret. In 10 gerandomiseerde en gecontroleerde studies wordt het effect van kinetische therapie op longontsteking en sterfte geëvalueerd (30-39) (Tabel 6). Laterale rotatietherapie werd bestudeerd in zes studies terwijl laterale rotatietherapie gecombineerd met oscillatie in 4 trials onderzocht. De eerste 6 studies werden geanalyseerd in een meta-analyse waarbij een significante vermindering van het aantal longontstekingen werd gevonden bij patiënten die werden behandeld met kinetische therapie al dan niet in combinatie met oscillatie (40). Er was geen effect op sterfte hetgeen werd bevestigd in de vier latere studies. De in de meta-analyse berekende reductie van de incidentie van longontstekingen werd niet bevestigd in de vier latere studies (36-39). Rotatietherapie vereist speciale bedden, gaat gepaard met aanzienlijke kosten en is onaangenaam voor patiënten. Kosteneffectiviteitsonderzoek is niet beschikbaar.

Beademen in half-zittende positie

Ofschoon over het algemeen de keel wordt beschouwd als de inwendige bron van PPM die longontsteking veroorzaken, wordt door sommigen gesteld dat aspiratie van PPM afkomstig uit de maag (de maag-long route) ook van betekenis is bij het ontstaan van longontstekingen. (41). Gebaseerd op dit concept zou het beademen van patiënten in een half-zittende positie een gunstig effect kunnen hebben op reflux en aspiratie vanuit de maag waardoor het ontstaan van longontstekingen bij beademde patiënten zou kunnen worden voorkomen. Deze interventie is onderzocht in twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (Tabel 7). De eerste studie toonde aan dat het beademen in een half-zittende positie inderdaad leidt tot een significante vermindering van het aantal longontstekingen (42). De sterfte was in beide groepen gelijk. Patiënten die recent buik- of hersenchirurgie hadden ondergaan, patiënten met een refractaire shock en patiënten die binnen een maand werden heropgenomen werden uitgesloten. De tweede gerandomiseerde, gecontroleerde en multicentrische studie, in abstractvorm gepubliceerd, bevestigde deze resultaten niet (43). In beide groepen ontwikkelden evenveel patiënten een longontsteking tijdens beademing. Ook de sterfte was in beide groepen gelijk. Het behandelen van beademde IC-patiënten in een halfzittende positie met de ruggesteun op 45° is in de praktijk lastig uitvoerbaar en gaat gepaard met frequente positieverandering van de patiënt (44). Deze interventie brengt geen extra kosten met zich mee.

Subglottische zuigdrainage

De ophoping van met PPM besmet speeksel boven de ballon van de beademingsbuis verhoogt het risico van aspiratie en longontsteking. Het verwijderen respectievelijk voorkomen van deze speekselstase door middel van het voortdurend of intermitterend wegzuigen van speeksel via een speciaal daartoe ontwikkelde beademingsbuis zou longontstekingen kunnen voorkomen. Deze interventie, de 'subglottic secretion drainage' is in vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies onderzocht (45-48) (Tabel 8). Drie studies zijn verricht bij een gemengde IC-populatie die langer dan 72 uur werd beademd, de vierde studie bij hartchirurgische patiënten. De resultaten van deze studies zijn niet éénduidig. In twee studies werd een significante vermindering van het aantal patiënten dat een longontsteking ontwikkeld aangetoond (45;48). Deze reductie was het gevolg van een vermindering van het aantal primair endogene longontstekingen veroorzaakt door *S. pneumoniae* en *H. influenzae*. De twee andere studies vonden daarentegen geen vermindering van het aantal longontstekingen tijdens beademing, waarbij opgemerkt moet worden het aantal patiënten dat werd geïncludeerd in het onderzoek bij hartchirurgische patiënten te laag was om een statisch significant effect te kunnen aantonen (47). In alle vier studies was er geen verschil in sterfte tussen de studie- en controle groepen. Alhoewel de speciale tubes en zuigapparatuur extra kosten (25%) met zich meebrengen, is op theoretische gronden gesuggereerd dat deze techniek kosteneffectief is (49). Hoewel er tot nu toe geen nadelige gevolgen van deze interventie voor de patiënt zijn gepubliceerd, zijn er incidenten gemeld van tracheale necrose (M. Bonten persoonlijke mededeling).

Selectieve darmdecontaminatie

Selectieve darmdecontaminatie (SDD) is een viercomponenten strategie die tot doel heeft de 3 typen longontstekingen veroorzaakt door 'huis' en 'ziekenhuis' bacteriën onder controle te krijgen (Tabel 9) (18). Primair endogene longontstekingen, de meest voorkomende infectie op een IC-afdeling, kunnen alleen worden voorkomen door direct bij opname een parenteraal antibioticum (cefotaxime) toe te dienen. De behandeling met parenterale antibiotica wordt gestaakt op het moment dat de kweek van keel en tracheaal aspiraats vrij zijn van

PPM; vrijwel altijd na 2-3 dagen. De keuze van het antibioticum is belangrijk omdat in een groot multicentrisch onderzoek is aangetoond dat het direct toedienen van het juiste antibioticum aan patiënten verdacht van een longontsteking, de sterfte significant doet verminderen (50). Ongeveer één derde van de IC-patiënten krijgt een secundair endogene longontsteking, veroorzaakt door PPM verkregen tijdens het verblijf op de IC-afdeling. Deze PPM zijn meestal afkomstig van andere patiënten en worden overgedragen via de handen van zorgverleners. Eerst komen deze PPM in de mondkeelholte van de patiënt terecht, waarna dragerschap en overgroei in keel en darm ontstaat. Vervolgens migreren deze PPM naar de lage luchtwegen en treedt kolonisatie en uiteindelijk infectie van de lage luchtwegen op. Het in de keel en darm toedienen van hoge doseringen van de niet-resorbeerbare antimicrobiële middelen polymyxine E, tobramycine en amfotericine B (PTA) elimineert en voorkomt dragerschap van PPM in keel en darm. Longontstekingen met een exogene ontstaanswijze worden voorkomen door het handhaven van een optimaal hygiënisch regime. Het vierde element van de SDD strategie is het controleren van de doeltreffendheid en veiligheid van dit protocol door middel van bewakingskweken van keel en darm (Figuur 1).

Het effect van SDD is in de periode 1987-2003 in 53 gerandomiseerde gecontroleerde studies bij in totaal 8651 patiënten onderzocht (51-103) (Tabel 10-11). Verschillende regimes werden geëvalueerd bij diverse patiëntenpopulaties. De primaire eindpunten waren infecties (49 studies), sterfte (1 studie) en endotoxinaemie (3 studies). In 38 studies werd aangetoond dat SDD leidt tot een significante vermindering van het aantal infecties, met name longontstekingen. Het onderzoek waarbij sterfte het primaire eindpunt was liet in de SDD-groep na een 'intention-to-treat' analyse een significante vermindering van de IC- en ziekenhuis sterfte met respectievelijk 35% (Odds ratio 0.6, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.4-0.8) en 22% (Odds ratio 0.7, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.5-0.9) zien (73). Er zijn 6 meta-analyses over de gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar deze interventie uitgevoerd (104-109) (Tabel 8). Alle meta-analyses laten zien dat onder een SDD-beleid longontstekingen, onafhankelijk van de wijze van diagnostiek, invasief of niet invasief, significant minder vaak voorkomen. In de meest volledige meta-analyse werd ook het effect berekend van het vier componenten SDD protocol waarbij dus zowel enterale als parenterale antibiotica werden toegediend bij een gemengde IC-populatie langer dan 72 uur beademd. Deze meta-analyse omvatte 17 studies

(51,52,57,58,63,65,72,74,76,82,86,91,95,97,99,101). Het toepassen van het volledige SDD protocol reduceert het ziek-zijn ten gevolge van longontstekingen met 65% en de sterfte met 20% (107). Inmiddels hebben twee gerandomiseerde gecontroleerde studies de resultaten van deze meta-analyse bevestigd (73, 75).

Er zijn geen nadelige effecten van SDD beschreven. In de meta-analyse van 33 SDD-onderzoeken (51,52,57,58,60,62-65,67-70,72,74-78,82,84-87,91,94,95,97-101, persoonlijke mededeling S. Jacobs & M. Suleika) waarin 5727 patiënten participeerden over een periode van meer dan 10 jaar (1987-1997) worden geen superinfecties of epidemieën met multiresistente micro-organismen gerapporteerd (107). In 3 cohort studies en één case-control studie zijn de lange termijn effecten van SDD op het ontstaan van antimicrobiële resistentie onderzocht. In geen van deze studies, die respectievelijk een termijn van 2, 2.5, 7 en 6 jaar besloegen werd een toename van het aantal resistente micro-organismen gevonden (110,111,112,113). De resultaten van de meta-analyse en deze 4 studies worden bevestigd door een gerandomiseerd, gecontroleerd en dubbelblind onderzoek bij 934 patiënten naar het effect van het klassieke SDD-beleid op sterfte en resistentie. In de SDD groep werden in vergelijking met de controle groep significant minder vaak resistente micro-organismen geïsoleerd (73). Een mogelijke verklaring hiervoor is het feit dat in deze studie het klassieke vier componenten SDD-protocol werd gebruikt, waarbij enteraal hoge doseringen van de niet-resorbeerbare antibiotica polymyxine/tobramycine werden toegediend. Dit garandeert hoge concentraties van deze antibiotica in speeksel en faeces ($\pm 100 \times$ de minimale bacteriedodende concentratie van een PPM) wat leidt tot succesvolle eradicatie van alle AGNB. Het is zeer onwaarschijnlijk dat in een patiënt vrij van AGNB selectie van resistente AGNB zal optreden. Kolonisatie of infectie met MRSA kwam in deze studie niet voor, terwijl kolonisatie met VRE zeer sporadisch in beide groepen werd waargenomen (73).

Het toepassen van SDD op IC-afdelingen waar MRSA endemisch is gaat gepaard met een niet-significante toename van het aantal patiënten met MRSA dragerschap en het aantal infecties met MRSA (64,67,70,78,99,100). Dat is ook te verwachten aangezien de middelen die in de klassieke SDD pasta en suspensie zijn verwerkt niet actief zijn tegen MRSA. Het toevoegen van vancomycine 4% aan de pasta en 2000 mg aan de suspensie eradiceert MRSA dragerschap in keel en darm en voorkomt overdracht en infectie (114,115). Met dit beleid wordt en blijft de afdeling MRSA-vrij. Deze strategie leidt niet tot selectie van *S. aureus* met een verminderde gevoeligheid voor vancomycine of vancomycine resistente enterokokken (VRE). De vraag of SDD gepaard gaat met een toename van VRE dragerschap of infectie is onderzocht in twee studies. In een Amerikaans onderzoek op een IC-afdeling waar VRE endemisch was bleek dat het decontamineren van alleen de mond-keelholte niet leidt tot toename van het aantal VRE-dragers of VRE infecties (116). Op een Spaanse IC-afdeling waar routinematig SDD in combinatie met orale vancomycine werd toegepast werd VRE niet endemisch ondanks het feit dat regelmatig VRE-dragers op die IC-afdeling werden opgenomen (115). In vier gerandomiseerde gecontroleerde studies werd aangetoond dat in vergelijking met de controle groep de kosten per overlever in de SDD groep lager zijn (75;86;91;94). Kosten zijn echter sterk nationaal bepaald. Voor

de Nederlandse situatie zijn drie studies, waarvan twee als abstract, gepubliceerd die respectievelijk lagere kosten (94) of kosten neutraliteit laten zien (117,118).

Conclusie

De gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar het effect van kinetische therapie en het beademen in halfzittende positie op het voorkomen van longontstekingen bij beademde IC-patiënten leveren tegenstrijdige resultaten op. Subglottische zuigdrainage leidt tot een significante vermindering van de incidentie van met name de vroege, primair endogene longontstekingen. Geen van deze niet-antibiotische interventies leidt tot vermindering van de sterfte (tabel 13).

Het klassieke, volledige, vier componenten SDD protocol (tabel 9) leidt tot zowel een significante vermindering van het aantal longontstekingen als een significante vermindering van de sterfte. Het klassieke SDD protocol leidt niet tot selectie of inductie van resistente micro-organismen. SDD is kosteneffectief. Onderdeel van het SDD-protocol is het handhaven van een hoog niveau van hygiëne door middel van handdesinfectie, isolatie, sterilisatie van apparatuur, het dragen van beschermende kleding en het schoonhouden van de omgeving van de patiënt. Hoewel nimmer is aangetoond dat hygiëne op zich gepaard gaat met een vermindering van het aantal longontstekingen bij beademde patiënten is op empirische gronden het naleven van infectiepreventie maatregelen zinvol bij het voorkomen van exogene en secundair endogene longontstekingen. SDD is vergeleken met subglottische zuigdrainage de meest effectieve strategie om longontsteking en sterfte bij beademde IC-patiënten te voorkomen.

Intrinsiek pathogeen vermogen		Plaats	Micro-organisme	Flora
Laag pathogeen IPI = 0.01	Lichaamseigen flora	Keel	Peptostreptokokken, <i>Veillonella</i> spp, <i>Streptococcus viridans</i>	Normaal
		Darm	<i>Bacteroides</i> spp, <i>Clostridium</i> spp, enterokokken, <i>E. coli</i>	
		Vagina	Peptostreptokokken, <i>Bacteroides</i> spp, lactobacillen	
		Huid	<i>Propionibacterium acnes</i> , Coagulase negatieve stafylokokken	
Potentieel pathogeen IPI = 0.3 – 0.6	'huis' PPM	Keel	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp	Normaal
		Darm	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp	
Hoog pathogeen IPI = 0.9 – 1.0	'ziekenhuis' PPM	Keel en darm	<i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, MRSA.	Abnormaal
		Keel	<i>Neisseria meningitidis</i>	
Hoog pathogeen IPI = 0.9 – 1.0	'Epidemische' micro-organismen	Darm	<i>Salmonella</i> spp	Abnormaal

Tabel 1. Classificatie van micro-organismen op grond van hun intrinsiek pathogeen vermogen. De intrinsieke pathogeniciteitsindex (IPI) is de verhouding tussen het aantal IC-patiënten met een infectie veroorzaakt door micro-organisme x en het aantal IC-patiënten dat drager is van micro-organisme x. 'Huis' PPM worden door gezonde mensen gedragen in keel en darm. Patiënten met een onderliggend lijden dragen in keel en darm zowel 'huis' als 'ziekenhuis' PPM. MRSA = methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*. PPM = potentieel pathogeen micro-organisme (4).

1. Nieuw, persisterend of toenemend infiltraat op de X-thorax
2. Purulent tracheaal aspiraat
3. Temperatuur >38.2° C of < 35.5° C
4. Leucocyten > 10 x 10⁹/L of < 4.0 x 10⁹/L
5. Kweek tracheaal aspiraat ≥ 10⁵ KVE van een PPM/ml

Tabel 2. Klinische, radiologische en microbiologische criteria voor het op niet-invasieve wijze stellen van de diagnose 'longontsteking' bij beademde patiënten (8;9)

Type longontsteking	incidentie	Veroorzakend PPM	Tijdstip van ontstaan
Primair endogeen	50%	'huis' en 'ziekenhuis'	< 7 dagen na opname
Secundair endogeen	30%	'ziekenhuis'	> 7 dagen na opname
Exogeen	20%	'ziekenhuis'	Ieder moment

Tabel 3. De drie typen longontsteking bij beademde patiënten, hun incidentie, verwekkers en het tijdstip van ontstaan. PPM = potentieel pathogeen micro-organisme (6;10-12).

Beoordeling literatuur in 5 niveaus

- I: groot prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met éénduidige resultaten en een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat
- II: klein prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met onzekere resultaten en een matige tot grote kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een matig tot hoog risico op een vals positief of vals negatief resultaat
- III: prospectief gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek maar niet uitgevoerd bij de juiste patiëntengroep; niet-gerandomiseerd maar wel gecontroleerd klinisch onderzoek bij de juiste patiëntengroep; cohortstudies; patiënt-controleonderzoek
- IV: niet-gerandomiseerde historische controles en de mening van deskundigen
- V: case reports; ongecontroleerde studies; de mening van deskundigen

Klinische aanbevelingen in 5 graderingen

- Niveau A: indien ondersteund door tenminste 2 onderzoeken van niveau I
- Niveau B: indien ondersteund door 1 onderzoek van niveau I
- Niveau C: indien alleen ondersteund door onderzoeken van niveau II
- Niveau D: indien ondersteund door minimaal 1 onderzoek van niveau III
- Niveau E: alleen ondersteund door onderzoek van niveau IV en V

Tabel 4. Beoordeling van de literatuur en de formulering van klinische aanbevelingen (19). Groot onderzoek is gedefinieerd als een onderzoek omvattende ≥ 100 patiënten.

Auteur	jaar	Type IC afdeling	Interventie	studie opzet	Randomisatie	Geblindeerd	Resultaten	Niveau van bewijs	Niveau van aanbeveling
Casewell (21)	1977	volwassenen	Handhygiene met 4% chloorhexidine	Sequentieel	nee	nee	Significante reductie (van 22.6% naar 15,5%) van het aantal patiënten dat <i>Klebsiella</i> acquireert	IV	E
Maki (22)	1982	volwassenen chirurgisch	Handhygiene met zeep vs 4% chloorhexidine vs 10% povidon-jodium	Cross over	nee	nee	Handdesinfecterende middelen superieur tov zeep; 50% vermindering van de incidentie van infecties	III	D
Massanari (23)	1984	volwassenen 3 afdelingen	Handhygiene met zeep vs 10% povidon-jodium vs 4% chloorhexidine	Cross over	nee	nee	Vermindering van de incidentie van nosocomiale infecties van 62.9/100 dagen tijdens handwassen met zeep vs 33.4 and 34.3/1000 dagen tijdens handhygiene met chloorhexidine en povidon-jodium, respectievelijk	III	D
Simmons (24)	1990	volwassenen 2 afdelingen in hetzelfde ziekenhuis	Interventies gericht op bevorderen van handhygiene (waarnemers, vragenlijsten, publicaties, buttons etc.)	Prospectief vergeleken met retrospectieve controlegroep	nee	nee	Niet-significante toename van het aantal infectie episodes (73 vs 85 in controle and studie periode). Geen verschil in het aantal patiënten met een infectie. Geen significant verschil in het aantal infecties voor en na de interventie na correctie voor risicofactoren.	IV	E
Doebbeling (25)	1992	volwassenen 3 afdelingen interne, chirurgie en hartchirurgie	Handhygiene met 4% chloorhexidine vs 60% alcohol	Cross-over	nee	nee	Niet significante toename van het aantal patiënten met een infectie in de alcohol/zeep groep. Significante vermindering van het aantal infectie episodes in de chloorhexidine groep voornamelijk het gevolg van een vermindering van het aantal gastro-intestinale infecties. Geen significante verschillen tav longontstekingen, urineweginfecties, huid of weke delen infecties, lijnensepsis of septicaemie tussen de beide groepen. Geen verschillen tav Gram positieve, Gram negatieve en gist infecties. Geen verschil in het aantal nosocomiale infecties tussen de controle en studieperiode.	III	D
Webster J (26)	1994	neonatologie	Chlorhexidine gevolgd door triclosan	Sequentieel	nee	nee	Vermindering van het aantal nieuwe MRSA patiënten/ week na 1 jaar triclosangebruik Minder vancomycine gebruik Minder infecties tijdens triclosangebruik in vergelijking met de periode met chloorhexidine gebruik.	IV	D
Slota (27)	2001	kinder IC, patiënten na orgaan transplantatie	Strikte handhygiëne vs contactisolatie dmv overschorten en handschoenen	Prospectief, gerandomiseerd	ja	nee	Geen reductie van het aantal infecties in de hele patiëntenpopulatie voor, tijdens en na de studie. In de transplantatiepatiëntengroep leidde handhygiene en contactisolatie tot significante daling van het aantal infecties in vergelijking met de pre-studie periode.	III	C
Koss (28)	2001	volwassen 2 afdelingen chirurgische IC	Contactisolatie dmv overschorten, handschoenen en handhygiëne	Prospectief, gerandomiseerd	ja	nee	Nosocomiale longontstekingen kwamen significant vaker voor in de isolatiegroep (36%) dan in de controle groep (20%) ($p = 0.02$).	II	C

Tabel 5. Studies naar het effect van handdesinfectie en contactisolatie op het voorkomen van nosocomiale infecties en pneumonieën.

Auteur	jaar	type patiënt	aantal patiënten	interventie	longontsteking incidentie	RR (95% BI)	sterfte (n)	RR (95% BI)	niveau van bewijs
Kelley (30)	1987	CVA	43	LRT hoek 124°	KT Standaard 13/25	5/18 (0.23-1.23)	KT Standaard 6/18 5/25	1.67 (0.60-4.62)	III
Gentilello (31)	1988	trauma	65	LRT hoek 120°	KT Standaard 8/38	4/27 (0.24-2.10)	KT Standaard 5/27 4/38	1.76 (0.52-5.95)	II
Narayan (32)	1988	neurochirurgie	82	LRT	N		NB		
Summer (33)	1989	sepsis	86	LRT hoek 62°	KT Standaard 7/43	4/43 (0.18-1.81)	KT Standaard 10/43 11/43	0.9 (0.43-1.91)	II
Fink (34)	1990	trauma	99	LRT + osc hoek 80°	KT Standaard 19/48	7/51 (0.16-0.75)	KT Standaard 10/51 8/48	1.18 (0.51-2.73)	II
Nelson (35)	1992	trauma	100	LRT hoek NV	NV		KT Standaard 4/40 10/60	0.60 (0.20-1.78)	II
de Boisblanc (36)	1993	interne	120	LRT + osc hoek 90°	KT Standaard 11/51	6/69 (0.16-1.02)	KT Standaard 27/69 14/51	1.43 (0.84-2.43)	II
Traver (37)	1995	interne	103	LRT + osc hoek 80°	KTT Standaard 29/59	18/44 (0.54-1.29)	KT Standaard 12/44 19/59	0.85 (0.46-1.56)	II
Whiteman (38)	1995	levertransplantatie	69	LRT hoek 120°	KTT Standaard 14/36	10/33 (0.40-1.51)	NV	-	II
Kirschenbaum (39)	2002	gemengd	37	LRT + osc hoek 60°	KTT Standaard 10/20	3/17 (0.12-1.08)	KT Standaard 1/17 2/20	0.59 (0.06-5.93)	II

Tabel 6. Prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het effect van kinetische therapie (KT) door middel van laterale rotatietherapie (LRT) al dan niet in combinatie met oscillatie (osc) op het voorkomen van longontsteking en sterfte. RR = relatief risico, BI = 95% betrouwbaarheidsinterval. CVA = cerebrovasculair accident; NB = niet bekend; NV = niet vermeld

auteur	jaar	type patiënt	aantal patiënten	longontsteking incidentie	RR (95% BI)	sterfte (n)	RR (95% BI)	niveau van bewijs
Drakulovic (42)	1999	gemengd	86	halfzittend 2/39 controle 11/47	0.22 (0.05-0.93)	7/39 13/47	0.65 (0.29-1.47)	11
van Nieuwenhoven* (43)	2002	gemengd	221	halfzittend 13/112 controle 8/109	1.58 (0.68-3.66)	32/112 33/109	0.94 (0.63-1.42)	1

Tabel 7. Prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het effect van het beademen in halfzittende positie op het voorkomen van longontsteking en sterfte van beademde patiënten. (*abstract) RR = relatief risico (BI = 95% betrouwbaarheidsinterval)

auteur	jaar	type patiënt	aantal patiënten	longontsteking incidentie	RR (95% BI)	sterfte (n)	RR (95% BI)	niveau van bewijs
Mahul (45)	1992	gemengd	145	zuigen 9/70 controle 21/75	0.46 (0.23-0.93)	zuigen 17/70 controle 16/75	1.14 (0.62-2.07)	I
Valles (46)	1995	gemengd	190	zuigen 14/95 controle 25/95	0.56 (0.31-1.01)	zuigen 30/95 controle 28/95	1.07 (0.70-1.65)	I
Kollef (47)	1999	cardiochirurgie	343	zuigen 8/160 controle 5/183	0.61 (0.27-1.40)	zuigen 6/160 controle 8/183	0.86 (0.30-2.42)	1
Smulders (48)	2002	gemengd	150	zuigen 3/75 controle 12/75	0.25 (0.07-0.85)	zuigen 12/75 controle 10/75	1.2 (0.55-2.61)	I

Tabel 8. Prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het effect van subglottische zuigdrainage op het voorkomen van longontsteking en sterfte van beademde patiënten; RR = relatief risico (BI = 95% betrouwbaarheidsinterval).

1.	systemische parenterale antibiotica gedurende 3 dagen	cefotaxime	4 dd 1000 mg iv
2.	enterale antibiotica hoge doses niet resorbeerbaar via maagslang	polymyxine 4 dd 100 mg tobramycine 4 dd 80 mg amfotericine B 4 dd 500 mg	4 dd 10-30 ml
	tijdens IC-behandeling		
	mond/keelholte	Orabase waarin 2% polymyxine 2% tobramycine 2% amfotericine B	4 dd 0.5 gram
	tijdens intubatie		
3.	voorkomen van overdracht tijdens IC-behandeling	traditionele infectiepreventie maatregelen	
4.	bewakingskweken	kweek van keel en rectum	
	bij opname en vervolgens op maandag en donderdag		
	diagnostische kweken	kweek van die plekken die steriel behoren te zijn bijvoorbeeld tracheaal aspiraat, urine, bloed, wonden, drains etc	
	bij opname en vervolgens alleen op indicatie (klinische verdenking op infectie)		

Tabel 9. Praktische uitvoering van het klassieke 4 componenten SDD-protocol

Figuur 1. Het volledige vier componenten selectieve darmdecontaminatie (SDD) protocol en de drie typen infectie die door ieder der onderdelen worden gecontroleerd. PPM = potentieel pathogeen micro-organisme; PTA = polymyxine, tobramycine en amfotericine B

De vier componenten van SDD

De drie typen infecties die door SDD onder controle komen

Definities van infecties op basis van dragerschap

Parenterale antibiotica

Primair endogene infecties

Worden veroorzaakt door 'huis' en 'ziekenhuis' PPM aanwezig in keel en/of darm van de patiënt op het moment van opname

PTA

Secundair endogene infecties

Worden veroorzaakt door 'ziekenhuis' PPM die keel en darm

Hygiene

Exogene infecties

Worden veroorzaakt door 'ziekenhuis' PPM die niet in de keel en/of darm worden gedragen maar die direct zijn ingebracht in een steriel orgaan.

Bewakingskweken

Om infecties op geleide van dragerschap te classificeren

Om dragerschap met vaak multi-resistente stammen vroegtijdig te ontdekken

Tabel 10. Auteur, jaar van publicatie, type patiënt, gebruik van enterale en parenterale antibiotica en wijze van decontaminatie in de 53 gerandomiseerde, gecontroleerde SDD studies.

auteur	jaar	type patiënt	parenterale antibiotica	enterale	antibiotica		deconta	minatie
				anti AGNB	anti-gist	anti <i>S.aureus</i>		
Abele-Horn (51)	1997	trauma	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	nee
Aerdt (52)	1991	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/norfloxacine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Arnou (53)	1996	levertransplantatie	SDD cefotaxime/ampicilline controle cefotaxime/ampicilline	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD nystatine Controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Barret (54)	2001	kinderen, brandwonden	SDD piperacilline/amikacine/ vancomycine controle piperacilline/amikacine/ vancomycine	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Bergmans (55)	2001	gemengd	SDD 47% antibiotica controle 42% antibiotica	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD geen controle geen	SDD vanco controle geen	ja	nee
Bion (56)	1994	levertransplantatie	SDD cefotaxime/ampicilline controle cefotaxime/ampicilline	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle amfo B	SDD geen controle geen	ja	ja
Blair (57)	1991	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Boland (58)	1991	trauma	SDD cefotaxime control: geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Bouter (59)	2002	hartchirurgie	SDD flucloxacilline Controle flucloxacilline	SDD polymyxine/neomycine controle geen	SDD geen controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Brun-Buisson (60)	1989	gemengd	SDD geen Controle geen	SDD polymyxine/neomycine/ nalidixinezuur controle geen	SDD geen controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
de la Cal (61)	2002	brandwonden	SDD cefotaxime	SDD polymyxine/tobramycine	SDD amfo B	SDD geen	ja	ja

			controle geen	controle geen	controle geen	controle geen		
Cerra (62)	1994	gemengd	SDD geen Controle geen	SDD norfloxacin controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Cockerill (63)	1992	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Ferrer (64)	1994	interne	SDD cefotaxime controle cefotaxime	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Finch (65)	1991	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Flaherty (66)	1990	hartchirurgie	SDD cefazoline controle cefazoline	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Gastinne (67)	1992	gemengd	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Gaussorges (68)	1991	gemengd	SDD antibiotica controle antibiotica	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD vanco controle geen	nee	ja
Georges (69)	1994	trauma	SDD amoxicilline/clavulaanzuur controle amoxicilline/clavulaanzuur	SDD polymyxine/netilmicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Hammond (70)	1992	interne	SDD cefotaxime controle cefotaxime	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Hellinger	2002	levertransplantatie	SDD ceftizoxime controle ceftizoxime	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD nystatine controle nystatine	SDD geen controle geen	ja	ja
Jacobs (72)	1992	neurochirurgie	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
de Jonge (73)	2002	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Kerver (74)	1988	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Korinek (75)	1993	neurochirurgie	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD vanco controle geen	ja	ja
Krueger (76)	2002	chirurgie, trauma	SDD ciprofloxacine controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD geen controle geen	SDD vanco controle geen	ja	ja
Laggner (77)	1994	gemengd	SDD amoxicilline/clavulaanzuur controle amoxicilline/clavulaanzuur	SDD gentamicine controle geen	SDD amfo B controle amfo B	SDD geen controle geen	ja	ja
Lignau (78)	1997	trauma trauma	SDD 1 ciprofloxacine SDD 2 ciprofloxacine controle ciprofloxacine	SDD 1 polymyxine/tobramycine SDD 2 polymyxine/ciprofloxacine controle geen	SDD 1 amfo B SDD 2 amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Luiten (79)	1995	pancreatitis	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/norfloxacin controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja

Martinez-Pellus (80)	1993	hartchirurgie	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Martinez-Pellus (81)	1997	hartchirurgie	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Palomar (82)	1997	trauma	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Pneumatikos (83)	2002	trauma	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	nee
Pugin (84)	1991	trauma	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/neomycine controle geen	SDD geen controle geen	SDD vanco controle geen	ja	nee
Quinio (85)	1996	trauma	SDD cefazoline (38%) controle cefazoline (38%)	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Rocha (86)	1992	trauma	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Rodriguez-Roldan (87)	1990	gemengd	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine/ netilmicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	nee
Rolando (88)	1993	lever falen	SDD cefuroxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Rolando (89)	1996	lever falen	SDD ceftazidime/flucloxacilline controle ceftazidime/flucloxacilline	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle amfo B	SDD geen controle geen	ja	ja
Ruza (90)	1998	kinderen	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	nee	ja
Sanchez-Garcia (91)	1998	gemengd	SDD ceftriaxone controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Schardey (92)	1997	maagresectie	SDD cefotaxime controle cefotaxime	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD vanco controle geen	nee	ja
Smith (93)	1993	kinderen, levertransplantatie	SDD cefotaxime/ampiciline controle cefotaxime/ampicilline	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Stoutenbeek (94)	1996	trauma	SDD cefotaxime controle cefotaxime	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Stoutenbeek (95)	2003	trauma	SDD cefotaxim controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Tetteroo (96)	1990	slokdarmresectie	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Ulrich (97)	1989	gemengd	SDD trimetoprim controle geen	SDD polymyxine/norfloxacin controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Unertl (98)	1987	neurochirurgie	SDD geen	SDD polymyxine/gentamicine	SDD amfo B	SDD geen	ja	ja

			controle geen	controle geen	controle geen	controle geen		
Verwaest 1 (99)	1997	gemengd	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Verwaest 2 (99)	1997	gemengd	SDD ofloxacin controle geen	SDD ofloxacin controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen		
Wiener (100)	1995	gemengd	SDD geen controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD nystatine controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Winter (101)	1992	gemengd	SDD ceftazidime controle geen	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Zobel (102)	1991	kinderen, hartchirurgie	SDD cefotaxime controle geen	SDD polymyxine/gentamicine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja
Zwaveling (103)	2002	levertransplantatie	SDD cefotaxime/tobramycine controle cefotaxime/tobramycine	SDD polymyxine/tobramycine controle geen	SDD amfo B controle geen	SDD geen controle geen	ja	ja

auteur	aantal patiënten	eindpunt	longontsteking incidentie	RR (95% BI)	sterfte (n)	RR (95% BI)	niveau van bewijs
Abele-Horn (51)	88	infecties	SDD 13/58 controle 23/30	0.29 (0.17-0.49)	SDD 11/58 controle 5/30	1.14 (0.44-2.97)	II
Aerdt (52)	88	infecties	SDD 1/28 controle 29/60	0.09 (0.01-0.60)	SDD 4/28 controle 12/60	0.71 (0.25-2.02)	II
Arnou (53)	86	infecties	SDD 1/48 controle 1/38	0.79 (0.05-12.24)	SDD 3/48 controle 3/38	0.79 (0.17-3.70)	III
Barret (54)	23	infecties	SDD 1/11 controle 0/12	NTB	SDD 2/11 controle 1/12	2.00 (0.21-19.44)	III
Bergmans (55)	245	infecties	SDD 9/92 controle 38/153	0.39 (0.20-0.78)	SDD 25/92 controle 53/153	0.78 (0.53-1.17)	I
Bion (56)	59	infecties	SDD 0/27 controle 8/32	NTB	SDD 0/27 controle 5/32	NTB	II
Blair (57)	331	infecties	SDD 12/161 controle 38/170	0.33 (0.18-0.62)	SDD 24/161 controle 32/170	0.17 (0.49-1.28)	I
Boland (58)	64	infecties	SDD 14/32 controle 17/32	0.82 (0.49-1.37)	SDD 2/32 controle 4/32	0.50 (0.10-2.54)	II
Bouter (59)	78	endotoxinaemie	NB	-	NB	-	III
Brun-Buisson (60)	133	infecties	SDD 3/65 controle 6/68	0.52 (0.14-2.00)	SDD 14/65 controle 15/68	0.98 (0.51-1.86)	I
de la Cal (61)	117	infecties	SDD 18/58 controle 26/59	0.7 (0.44-1.14)	SDD 5/58 controle 15/59	0.34 (0.13-0.87)	I
Cerra (62)	48	infecties	NB	-	SDD 13/25 controle 10/23	1.2 (0.66-2.18)	II
Cockerill (63)	150	infecties	SDD 4/75 controle 12/75	0.33 (0.11-0.99)	SDD 11/75 controle 16/75	0.69 (0.34-1.38)	I
Ferrer (64)	101	infecties	SDD 7/51 controle 11/50	0.62 (0.26-1.48)	SDD 15/51 controle 14/50	1.05 (0.57-1.94)	I
Finch (65)	49	infecties	SDD 4/24 controle 7/24	0.69 (0.23-2.01)	SDD 15/24 controle 10/25	1.56 (0.88-2.77)	II
Flaherty (66)	107	infecties	SDD 1/51 controle 5/56	0.22 (0.27-1.82)	SDD 0/51 controle 1/56	NTB	I
Gastinne (67)	445	infecties	SDD 26/220 controle 33/225	0.81 (0.50-1.30)	SDD 88/220 controle 82/225	1.1 (0.87-1.39)	I
Gaussorges (68)	118	infecties	NB	-	SDD 29/59 controle 29/59	1 (0.69-1.44)	I
Georges (69)	64	infecties	SDD 4/31 controle 15/33	0.28 (0.11-0.76)	SDD 3/31 controle 5/33	1.03 (0.26-4.00)	II
Hammond (70)	322	infecties	SDD 25/162 controle 30/160	0.82 (0.51-1.34)	SDD 34/162 controle 31/160	1.08 (0.70-1.67)	I
Hellinger (71)	80	infecties	SDD 0/37 controle 4/43		SDD 2/37 controle 2/43	1.16 (0.17-7.84)	III
Jacobs (72)	91	infecties	SDD 0/45 controle 4/46	0.13 (0.02-0.95)	SDD 14/45 controle 23/46	0.62 (0.37-1.05)	II
de Jonge (73)	934	sterfte	NB	-	SDD 69/468 controle 107/466	0.64 (0.49-0.84)	I
Kerver (74)	96	infecties	SDD 5/49 controle 31/47	0.15 (0.07-0.36)	SDD 14/49 controle 15/47	0.90 (0.49-1.65)	II
Korinek (75)	191	infecties	SDD 20/96 controle 37/95	0.53 (0.34-0.85)	SDD 22/96 controle 17/95	1.28 (0.73-2.26)	I
Krueger (76)	546	infecties	SDD 45/228 controle 99/226	0.45 (0.33-0.61)	SDD 52/228 controle 75/226	0.69 (0.51-0.93)	I
Laggner (77)	67	infecties	SDD 1/33 controle 4/34	0.26 (0.03-2.14)	SDD 9/33 controle 14/34	0.66 (0.33-1.32)	II
Lignau (78)	357	infecties	SDD 70/180 controle 71/177	0.97 (0.75-1.25)	SDD 22/180 controle 17/177	1.27 (0.70-2.31)	I

Luiten (79)	109	pancreasinfecties	NV	0.47 (0.24-0.93)	SDD 11/54 controle 18/55	0.62 (0.33-1.19)	I
Martinez-Pellus (80)	80	endotoxinaemie	NV	-	SDD 1/40 controle 3/40	0.33 (0.04-3.07)	III
Martinez-Pellus (81)	100	endotoxinaemie	NV	-	SDD 2/50 controle 5/50	0.4 (0.08-1.97)	III
Palomar (82)	99	infecties	SDD 10/50 controle 25/49	0.39 (0.21-0.73)	SDD 14/50 controle 14/49	0.98 (0.52-1.84)	II
Pneumatikos (83)	79	infecties	NV	-	NV	-	II
Pugin (84)	79	infecties	SDD 4/38 controle 24/41	0.18 (0.07-0.47)	SDD 10/38 controle 11/41	0.98 (0.47-2.04)	II
Quinio (85)	148	infecties	SDD 19/76 controle 38/72	0.48 (0.31-0.75)	SDD 12/76 controle 10/72	1.15 (0.53-2.50)	I
Rocha (86)	101	infecties	SDD 7/47 controle 25/54	0.32 (0.15-0.68)	SDD 27/47 controle 40/54	0.7 (0.49-1.02)	I
Rodriguez-Roldan (87)	31	infecties	SDD 1/14 controle 11/17	0.11 (0.02-0.75)	SDD 5/14 controle 7/17	0.51 (0.19-1.33)	II
Rolando (88)	101	infecties	SDD 9/49 controle 9/52	1.06 (0.46-2.45)	SDD 18/49 controle 27/52	0.84 (0.53-1.34)	I
Rolando (89)	108	infecties	SDD 7/47 controle 5/61	1.82 (0.62-5.37)	SDD 18/47 controle 18/61	1.42 (0.84-2.40)	I
Ruza (90)	226	infecties	SDD 3/116 controle 8/110	0.36 (0.1-1.31)	NV	-	I
Sanchez-Garcia (91)	271	infecties	SDD 32/131 controle 60/140	0.57 (0.40-0.81)	SDD 51/131 controle 65/140	0.84 (0.63-1.11)	I
Schardey (92)	205	infecties	SDD 9/102 controle 23/103	0.4 (0.19-0.82)	SDD 5/102 controle 11/103	0.46 (0.17-1.27)	I
Smith (93)	36	infecties	SDD 0/18 controle 2/18	NTB	SDD 2/18 controle 3/18	0.67 (0.13-3.53)	II
Stoutenbeek (94)	91	infecties	SDD 2/49 controle 8/42	0.21 (0.05-0.95)	SDD 2/49 controle 8/42	0.21 (0.05-0.95)	II
Stoutenbeek (95)	401	infecties	SDD 19/201 controle 46/200	0.41 (0.25-0.68)	SDD 42/201 controle 44/200	0.95 (0.65-1.38)	I
Tetteroo (96)	114	infecties	NV	-	SDD 3/56 controle 2/58	1.55 (0.27-8.95)	I
Ulrich (97)	112	infecties	SDD 7/55 controle 26/57	0.28 (0.13-0.59)	SDD 22/55 controle 33/57	0.69 (0.47-1.02)	I
Unertl (98)	39	infecties	SDD 1/19 controle 9/20	0.12 (0.02-0.84)	SDD 5/19 controle 6/20	0.88 (0.32-2.40)	II
Verwaest 1 (99)	440	infecties	SDD 22/220 controle 40/220	0.53 (0.34-0.89)	SDD 47/220 controle 40/220	1.17 (0.81-1.71)	I
Verwaest 2 (99)	440	infecties	SDD 31/220 controle 40/220	0.77 (0.47-1.19)	SDD 45/220 controle 40/220	1.13 (0.77-1.70)	I
Wiener (100)	61	infecties	SDD 8/30 controle 8/31	1.03 (0.45-2.40)	SDD 11/30 controle 15/31	0.76 (0.42-1.37)	II
Winter (101)	183	infecties	SDD 3/91 controle 17/92	0.18 (0.05-0.59)	SDD 33/91 controle 40/92	0.83 (0.58-1.19)	I
Zobel (102)	50	infecties	SDD 1/25 controle 6/25	0.17 (0.02-1.29)	SDD 3/25 controle 2/25	1.5 (0.27-8.22)	II
Zwaveling (103)	89	infecties	SDD 3/45 controle 1/44	2.93 (0.32-27.14)	NV	-	II

Tabel 11. Auteur, eindpunten, aantal patiënten met een longontsteking, aantal op de IC-afdeling overleden patiënten, RR en 95% betrouwbaarheidsinterval en niveau van bewijs van de 53 gerandomiseerde, gecontroleerde SDD studies. Analyse was op basis van 'intention to treat' met uitzondering van referentie 83. NV = niet vermeld; NTB = niet te berekenen

Auteurs (ref)	Jaar	Studies (n)	Patiënten (n)	Eindpunten	resultaat	niveau van bewijs
SDD trialist group (104)	1993	22	4142	<ul style="list-style-type: none"> Sterfte <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica Longontstekingen <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica 	Odds ratio 0.90 (0.79-1.04) 0.80 (0.67-0.97) 1.07 (0.86-1.32) 0.37 (0.31-0.43) 0.33 (0.27-0.40) 0.43 (0.33-0.56)	1
Heyland (105)	1994	24	3312	<ul style="list-style-type: none"> Sterfte <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica Longontstekingen <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica 	Relatief Risico 0.87 (0.79-0.97) 0.81 (0.71-0.95) 1.0 (0.83-1.19) 0.46 (0.39-0.56) 0.47 (0.39-0.60) 0.49 (0.32-0.59)	1
Kollef (106)	1994	16	2270	<ul style="list-style-type: none"> Sterfte Longontstekingen 	Verschil in risico 0.02 (-0.02-0.05) 0.16 (0.12-0.17)	1
D'Amico (107)	1998	33	5727	<ul style="list-style-type: none"> Sterfte <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica Longontstekingen <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica 	Odds ratio 0.80 (0.69-0.93) 1.01 (0.84-1.22) 0.35 (0.29-0.41) 0.56 (0.46-0.68)	1
Nathens (108)	1999	11	niet vermeld	<ul style="list-style-type: none"> Sterfte <ul style="list-style-type: none"> Chirurgische patiënten <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica Niet-chirurgische patiënten <ul style="list-style-type: none"> Parenterale en enterale antibiotica Alleen enterale antibiotica longontstekingen <ul style="list-style-type: none"> chirurgische patiënten niet-chirurgische patiënten 	Odds ratio 0.70 (0.52-0.93) 0.60 (0.41-0.88) 0.86 (0.59-1.45) 0.91 (0.71-1.18) 0.75 (0.53-1.06) 1.14 (0.77-1.68) 0.19 (0.15-0.26) 0.45 (0.33-0.62)	1
Redman et al (109) (abstract)	2001	Niet vermeld	Niet vermeld	<ul style="list-style-type: none"> longontsteking <ul style="list-style-type: none"> parenterale en enterale antibiotica alleen enterale antibiotica 	Odds ratio 0.31 (0.20-0.46) 0.40 (0.29-0.55)	1

Tabel 12. De resultaten van 6 meta-analysen van gerandomiseerde gecontroleerde studies naar het effect van SDD op de incidentie van longontsteking en sterfte bij beademde patiënten. Tussen haakjes is het 95% betrouwbaarheidsinterval aangegeven.

	Minder longontstekingen Niveau van aanbeveling	Minder sterfte Niveau van aanbeveling	Aanbevelingen voor de praktijk
<i>Niet-antibiotische interventies</i>			
Handdesinfectie/ isolatie/sterilisatie/ kleding/schoonhouden omgeving patiënt	C	C	Ondanks onvoldoende bewijs voor effectiviteit op empirische gronden toepassen.
Kinetische therapie (laterale rotatie (+ oscillatie))	C	C	Onvoldoende bewijs voor effectiviteit. Niet toepassen
Halfzittende positie	B	B	Tegenstrijdige resultaten van de 2 studies. Geen effect op sterfte. Niet toepassen.
Subglottische zuigdrainage	B	B	Mogelijk effect op primair endogene luchtweginfecties. Geen effect op sterfte. Aanvullend onderzoek naar effectiviteit en veiligheid noodzakelijk
<i>Antibiotische interventie</i>			
Selectieve darmdecontaminatie (4 componenten)	A	A	Toepassen bij alle patiënten > 24 uur beademd. Effectief in het voorkomen van luchtweginfecties en sterfte. Geen resistentie. Kosteneffectief.

Tabel 13. Niveau van aanbeveling en klinische aanbevelingen voor strategieën ter preventie van luchtweginfecties en sterfte bij beademde patiënten op de IC-afdeling

Literatuur

- (1) European task force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:1034-1045.
- (2) Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S31-S37.
- (3) 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.
- (4) Leonard EM, van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Walker J, Tam PKH. An intrinsic pathogenicity index for microorganisms causing infection in a neonatal surgical unit. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1990;3;:151-157.
- (5) Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N et al. 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.
- (6) de la Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, Lorente L, Sanchez-Concheiro M, Diaz C et al. Pneumonia in patients with severe burns : a classification according to the concept of the carrier state. *Chest* 2001; 119:1160-1165.
- (7) Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leada D, Fuller H, Hall R et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastro-intestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791-797.
- (8) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-630.
- (9) Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med*.2000;162:119-125.
- (10) Silvestri L, Sarginson RE, Hughes J, Milanese M, Gregori D, van Saene HK. Most nosocomial pneumonias are not due to nosocomial bacteria in ventilated patients. Evaluation of the accuracy of the 48 h time cut- off using carriage as the gold standard. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:275-282.
- (11) Petros AJ, O'Connell M, Roberts C, Wade P, van Saene HK. Systemic antibiotics fail to clear multidrug-resistant *Klebsiella* from a pediatric ICU. *Chest* 2001; 119:862-866.
- (12) Silvestri L, Monti-Bragadin C, Milanese M, Gregori D, Consales C, Gullo A et al. Are most ICU infections really nosocomial? A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 1999; 42:125-133.
- (13) van Saene HKF, Damjanovic V, Alcock SR. Basics in microbiology for the patient requiring intensive care. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12:6-17.
- (14) Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV, Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102;(5 Suppl 1):553S-556S.
- (15) Murray AE, Chambers JJ, van Saene HK. Infections in patients requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:94-99.
- (16) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:105-113.
- (17) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
- (18) Rommes JH, Zandstra DF, van Saene HKF. Selectieve darmdecontaminatie voorkomt sterfte bij intensive care patienten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143:602-606.
- (19) Damen J, van Diejen D, Bakker J, van Zanten ARH. NVIC-standpunten, NVIC-richtlijnen en de juridische implicaties. *Neth J Crit Care* 2002; 6:18-21.
- (20) Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 1999; 29:1287-1294.
- (21) Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J* 1977; 2:1315-1317.

- (22) Maki DG, Hecht J. Antiseptic-containing handwashing agents reduce nosocomial infections - a prospective study. Program and Abstracts of the 22th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Miami Beach 1982.
- (23) Massanari RM, Hierholzer WJ. A cross-over comparison of antiseptic soaps on nosocomial infection rates in intensive care units (abstract). *Am J Infect Control* 1984; 12:1247-1248.
- (24) Simmons B, Bryant J, Neiman K, Spencer L, Arheart K. The role of handwashing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:589-594.
- (25) Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327:88-93.
- (26) Webster J, Faoagali JL, Cartwright D. Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. *J Paediatr Child Health* 1994; 30:59-64.
- (27) Slota M, Green M, Farley A, Janosky J, Carcillo J. The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation. *Crit Care Med* 2001; 29:405-412.
- (28) Koss WG, Khalili TM, Lemus JF, Chelly MM, Margulies DR, Shabot MM. Nosocomial pneumonia is not prevented by protective contact isolation in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2001; 67:1140-1144.
- (29) Semmelweis IP. Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. CA Hartleben, Pest 1861.
- (30) Kelley RE, Vibulsresth S, Bell L, Duncan RC. Evaluation of kinetic therapy in the prevention of complications of prolonged bed rest secondary to stroke. *Stroke* 1987; 18:638-642.
- (31) Gentilello L, Thompson DA, Tonnesen AS, Hernandez D, Kapadia AS, Allen SJ et al. Effect of a rotating bed on the incidence of pulmonary complications in critically ill patients. *Crit Care Med* 1988; 16:783-786.
- (32) Narayan NK, Robertson CS, Constant CF. A prospective randomized trial of kinetic therapy in neurosurgical patients. The Second Kinetic Therapy Seminar, San Antonio, TX . 1988.
- (33) Summer WR, Curry P, Haponik EF, Nelson S, Elston R. Continuous mechanical turning of intensive care patients shortens length of stay in some diagnostic-related groups. *J Crit Care* 1989; 4:45-53.
- (34) Fink MP, Helmsmoortel CM, Stein KL, Lee PC, Cohn SM. The efficacy of an oscillating bed in the prevention of lower respiratory tract infection in critically ill victims of blunt trauma. *Chest* 1990;97:132-137.
- (35) Nelson LD, Choi SC. Kinetic therapy in critically ill trauma patients. *Clin Intensive Care* 1992; 3:248-252.
- (36) deBoisblanc BP, Castro M, Everret B, Grender J, Walker CD, Summer WR. Effect of air-supported, continuous, postural oscillation on the risk of early ICU pneumonia in nontraumatic critical illness. *Chest* 1993; 103:1543-1547.
- (37) Traver GA, Tyler ML, Hudson LD, Sherill DL, Quan SF. Continuous oscillation: outcome in critically ill patients. *J Crit Care* 1995;10: 97-103.
- (38) Whiteman K, Nachtmann L, Kramer D, Sereika S, Bierman M. Effects of continuous lateral rotation therapy on pulmonary complications in liver transplant patients. *Am J Crit Care* 1995; 4:133-139.
- (39) Kirschenbaum L, Azzi E, Sfeir T, Tietjen P, Astiz M. Effect of continuous lateral rotational therapy on the prevalence of ventilator-associated pneumonia in patients requiring long-term ventilatory care. *Crit Care Med* 2002; 30:1983-1986.
- (40) Choi SC, Nelson LD. Kinetic therapy in critically ill patients: combined results based on meta-analysis. *J Crit Care* 1992; 7:57-62.
- (41) Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Resp Infect* 1996; 11:32-53.
- (42) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858.
- (43) van Nieuwenhoven CA, van Tiel FH, Vandenbroucke-Grauls C, Strack van Schijndel R, Joore H, Ramsay G et al. The effect of semi-recumbent position on development of ventilator-associated pneumonia (VAP). *Intensive Care Med* 2002;27(suppl 2), S285:Abstract no 585.

- (44) van Nieuwenhoven CA, van Tiel FH, Vandenbroucke-Grauls C, Strack van Schijndel R, Joore H, Ramsay G et al. Feasibility of semi-recumbent position of three mixed intensive care units. *Intensive Care Med* 2002; 27(suppl 2):S285: abstract no 584.
- (45) Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18:20-25.
- (46) Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator- associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:179-186.
- (47) Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116:1339-1346.
- (48) Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121:858-862.
- (49) Shorr AF, O'Malley PG. Continuous subglottic suctioning for the prevention of ventilator- associated pneumonia : potential economic implications. *Chest* 2001; 119:228-235.
- (50) Alvarez Lerma F and ICU-acquired pneumonia group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394.
- (51) Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, Russwurm W, Seyfarth-Metzger I, Gleich P et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 1997; 23:187-195.
- (52) Aerdts SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 1991; 100:783-791.
- (53) Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22:997-1003.
- (54) Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns* 2001; 27:439-445.
- (55) Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:382-388.
- (56) Bion JF, Badger I, Crosby HA, Hutchings P, Kong KL, Baker J et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994; 22:40-49.
- (57) Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991; 110:303-309.
- (58) Boland JP, Sadler DL, Stewart W, Wood DJ, Zerick W, Snodgrass KR. Reduction of nosocomial respiratory infections in multiple trauma patients requiring mechanical ventilation by selective parenteral and enteral antiseptic regimen (SPEAR) in the intensive care. Seventeenth international congress of chemotherapy Berlin[1991], abstract no 0465.
- (59) Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002; 30:38-43.
- (60) Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Montravers F, Besbes M, Meakins JL et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multi-resistant gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 1989; 110:873-881.
- (61) de la Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Survival benefit in severely burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Med Intens* 2002; 26:152:Abstract 028 bis.
- (62) Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, Wells CL, Konstantinides NN, Lehman SL et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992; 127:163-169.
- (63) Cockerill FR, III, Muller SR, Anhalt JP, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med* 1992; 117:545-553.

- (64) Ferrer M, Torres A, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, El-Ebiary M, Roca M. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994; 120:389-395.
- (65) Finch RG, Tomlinson P, Holliday M, Sole K, Stack C, Rucker G. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in the prevention of secondary sepsis in a medical/surgical intensive care unit. Seventeenth international congress of chemotherapy Berlin 1991[abstract no 0471].
- (66) Flaherty J, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. *J Infect Dis* 1990; 162:1393-1397.
- (67) Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with non-absorbable antibiotics. *N Engl J Med* 1992; 326:594-599.
- (68) Gaussorgues P, Salord F, Sirodot M, Tigaud S, Cagnin S, Gerard M et al. Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation mécanique et recevant des betamimétiques. *Réanimation Soins Intensifs Médecin d'Urgence* 1991; 7:169-174.
- (69) Georges B, Mazerolles M, Decun J-F, Rouge P, Pomies S, Cougot P et al. Décontamination digestive sélective résultats d'une étude chez polytraumatisés. *Réanimation Urgence* 1994; 3:621-627.
- (70) Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992; 340:5-9.
- (71) Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, Blair JE, Cawley JJ, Paya CV et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73:1904-1909.
- (72) Jacobs S, Foweraker JE, Roberts SE. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy encouraging a low gastric pH. *Clin Intensive Care* 1992; 3:52-58.
- (73) de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PPM, Vroom MB, Dankert J et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-1016
- (74) Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988; 16:1087-1093.
- (75) Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo- controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21:1466-1473.
- (76) Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1029-1037.
- (77) Laggner AN, Tryba M, Georgopoulos A, Lenz K, Grimm G, Graninger W et al. Oropharyngeal decontamination with gentamicin for long-term ventilated patients on stress ulcer prophylaxis with sucralfate? *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106:15-19.
- (78) Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. *J Trauma* 1997; 42:687-694.
- (79) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222:57-65.
- (80) Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Munoz C et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 1993; 21:1684-1691.
- (81) Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997; 23:1251-1257.
- (82) Palomar M, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Bermejo B, for the Catalan study group of nosocomial pneumonia prevention. Prevention of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: selective decontamination versus sucralfate. *Clin Intensive Care* 1997; 8:228-235.
- (83) Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med* 2002; 28:432-437.

- (84) Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991; 265:2704-2710.
- (85) Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviani X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996; 109:765-772.
- (86) Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L et al. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomised, double blind, placebo controlled study. *Intensive Care Med* 1992; 18:398-404.
- (87) Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, Carrillo A, Garcia J, Leon J et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990; 18:1239-1242.
- (88) Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17:196-201.
- (89) Rolando N, Wade JJ, Stangou A, Gimson AE, Wendon J, Philpott-Howard J et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1996; 2:8-13.
- (90) Ruza F, Alvarado F, Herruzo R, Delgado MA, Garcia S, Dorao P et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:719-727.
- (91) Sanchez GM, Cambronero Galache JA, Lopez DJ, Cerda CE, Rubio BJ, Gomez Aguinaga MA et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:908-916.
- (92) Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* 1997; 225:172-180.
- (93) Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation* 1993; 55:1306-1309.
- (94) Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Zandstra DF. Prevention of multiple organ system failure by selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. In: Faist EBAE, Schildberg FW, editors. *Immune consequences of trauma, shock and sepsis*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1996: 1055-1066.
- (95) Stoutenbeek CP, van Saene H, Little RA, Whitehead A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients. *Anesth & Analg* 2003; submitted.
- (96) Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990; 335:704-707.
- (97) Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doombos L, de Ridder VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1989; 15:424-431.
- (98) Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, Jensen U, Forst H, Lenhart FP et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 1987; 13:106-113.
- (99) Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schets M, Berghe vd G, Verbist L. Randomized controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multi-disciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; 25:63-71.
- (100) Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of selective digestive decontamination in a medical, surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995; 20:861-867.
- (101) Winter R, Humphreys H, Pick A, MacGowan AP, Willatts SM, Speller DC. A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:73-87.
- (102) Zobel G, Kuttig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1991; 19:1242-1246.

- (103) Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1204-1209.
- (104) Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J* 1993; 307:525-532.
- (105) Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. *Chest* 1994; 105:1221-1229.
- (106) Kollef M. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. *Chest* 1994; 105:1101-1108.
- (107) D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. *Br Med J* 1998; 316:1275-1285.
- (108) Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients. A systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134:170-176.
- (109) Redman R, Ludington E, Crocker M, Wittes J, Bellm J, Carlet J and the VAP advisory group. Analysis of respiratory and non-respiratory infections in published trials of selective decontamination. *Intensive Care Med* 2001; 27(suppl):abstract no 586:S285.
- (110) Hammond MJM, Potgieter PD. Longterm effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995; 23:637-645
- (111) Stoutenbeek CP van Saene HKF, Zandstra DF. The effect of oral non-absorbable antibiotics on the emergence of resistant bacteria in patients in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:513-520.
- (112) Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA. Bacteriology of selective decontamination: efficacy and rebound colonization. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:139-148.
- (113) Leone M, Albanese J, Antonini F et al. Long-term [6 year] effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2090-2095
- (114) Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, Gregori D, Guerra R, van Saene HKF. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2002; 30:391-399.
- (115) de la Cal MA, Cerda E, van Saene HKF, Garcia-Hierro P, Negro E, Parra ML, Arias S, Ballesteros D. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Inf* 2003; in press.
- (116) Bhorade SM, Christenson J, Pohlman AS, Arnow PM, Hall JB. The incidence of and clinical variables associated with vancomycin-resistant enterococcal colonization in mechanically ventilated patients. *Chest* 1999; 115:1085-1091.
- (117) van Nieuwenhoven CA, Bergmans DCJJ, van Tiel FH, Ramsay G, Bonten MJM. Does prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) by oropharyngeal decontamination decrease ICU-costs? A cost benefit analysis. *Intensive Care Med* 2000; 26(suppl 3):abstract no 455: S330.
- (118) van der Voort P, Gerritsen R, Egbers P, Kuiper M. Selective decontamination of the digestive tract compared to standard care is cost effective and reduces the number of multiresistant strains. *Crit Care Med* 2001; 29(suppl):abstract no 356: A109.