

Indications des aérosols d'antibiotiques chez les patients sous ventilation mécanique

Indications of Aerosolized Antibiotics in Mechanically Ventilated Patients

M. Clavel

Reçu le 29 novembre 2013 ; accepté le 3 février 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) augmentent de façon significative la morbidité, la mortalité et les coûts dans les services de réanimation. L'utilisation d'aérosols d'antibiotiques (AA) a du sens : le principal avantage est de délivrer directement le médicament au site infecté. Les AA peuvent générer des concentrations élevées dans le poumon, tout en réduisant les risques de toxicité systémique. L'aptitude d'une molécule à atteindre la zone cible dans le poumon dépend de plusieurs facteurs dont le type de nébuliseur et les paramètres ventilatoires. Les données les plus convaincantes sur l'utilisation des AA concernent les traitements d'entretien chez les patients atteints de mucoviscidose. En dépit du bien-fondé théorique, les données disponibles sont insuffisantes pour poser l'indication des AA en routine chez le patient sous ventilation mécanique. Les données cliniques sur l'utilisation des AA dans la prévention des PAVM sont limitées et font débat. Des données récentes envoient un message positif sur les AA dans le traitement de trachéobronchite acquise sous respirateur. Les données cliniques sur l'utilisation des AA dans le traitement des PAVM sont insuffisantes, et plusieurs groupes de consensus se prononcent contre leur utilisation. Une association d'antibiotiques par voie parentérale et en aérosols peut cependant être considérée chez des patients porteurs de bactéries multirésistantes (BMR) ne répondant pas au traitement classique. De larges études cliniques bien construites, contrôlées, avec des antibiotiques ciblés donnés pendant une courte période semblent urgentes.

Mots clés Aérosol · Antibiotique · Ventilation mécanique · Pneumonie acquise sous ventilation mécanique · Trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique

Abstract Ventilator-associated pneumonia (VAP) significantly increases intensive care unit morbidity, mortality, and costs. The rationale for using aerosolized antibiotics (AA) makes sense: the main advantage is the targeted drug delivery to the site of infection. AA can yield high concentrations in the lung while minimizing systemic toxicity. The ability of a drug to effectively reach the targeted area in the lung depends on a number of variables, including the type of nebulizer and the ventilator settings. The most convincing data to support the use of aerosolized antimicrobials has been generated for maintenance treatment in patients with cystic fibrosis. Although the theory is sound, there are limited data available to support the routine use of AA in mechanically ventilated patients. Clinical evidence for AA to prevent VAP is limited and conflicting. Recent data send a positive message to treat tracheobronchitis-associated pneumonia with AA. Clinical evidence that AA can treat VAP remains insufficient and multiple consensus groups recommend against treating VAP with AA. A combination of aerosolized and systematic treatment may be considered for patients with multi-drug resistance bacteria unresponsive to standard therapy. Large, appropriately designed and controlled trials with targeted antibiotics given for a short period appear to be urgently needed.

Keywords Aerosol · Antibiotic · Mechanical ventilation · Ventilator-associated pneumonia · Tracheobronchitis-associated pneumonia

Introduction

Les infections pulmonaires nosocomiales sont à l'origine de près de la moitié de la consommation d'antibiotiques d'un service de réanimation [1]. Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les plus fréquentes et sont reconnues responsables d'une augmentation de la durée de la ventilation mécanique, d'une augmentation

M. Clavel (✉)
Service de réanimation polyvalente, CHU Dupuytren,
2, avenue Martin-Luther-King, F-87042 Limoges, France
e-mail : marc.clavel@chu-limoges.fr

de la durée de séjour, mais aussi d'un surcoût considérable [2]. La mortalité directement liée aux PAVM est difficile à établir chez des patients porteurs de comorbidités, mais deux études récentes l'estiment entre 5 et 10 % [3,4]. La gravité de ces infections augmente lorsque des bactéries multirésistantes (BMR) en sont la cause [5]. Depuis une dizaine d'années, des voix s'élèvent pour dénoncer le manque de molécules antibiotiques en développement capables de lutter contre ces infections [6,7]. Il est donc logique que les cliniciens explorent d'autres voies d'administration des antibiotiques existants dans le but d'augmenter leur efficacité.

Plusieurs éléments plaident en faveur de l'utilisation d'aérosols d'antibiotiques (AA) dans les PAVM. En premier lieu, la pénétration pulmonaire des antibiotiques par voie veineuse est souvent médiocre notamment pour les glycopeptides et les aminosides [8]. Les échecs de traitement ne sont pas exceptionnels, conduisant à augmenter les doses, à prolonger la durée de traitement et donc à s'exposer à une plus grande toxicité. En second lieu, les AA sont utilisés depuis les années 1950 et sont reconnus efficaces dans le traitement et la prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient porteur d'une mucoviscidose [9,10], mais ont aussi démontré leur intérêt en cas de dilatation des bronches [11,12].

Un objectif simple associé à un rationnel séduisant

L'objectif des AA chez le patient ventilé est d'obtenir des concentrations élevées d'antibiotiques au sein du poumon infecté en se protégeant des effets secondaires systémiques des antibiotiques utilisés. Premier argument en faveur de l'utilisation des AA : la réduction de la charge bactérienne dans l'arbre bronchique est à la base des mesures de prévention reconnues efficaces [13,14]. Une étude animale pratiquée sur 19 singes a démontré que l'instillation de polymyxine B associée à des aspirations méticuleuses de l'oropharynx et à une antibioprofylaxie par ampicilline débutée trois jours avant la mise sous respirateur réduisait de façon spectaculaire la survenue de PAVM par rapport à un groupe témoin de 13 singes [15]. Le deuxième argument s'appuie sur plusieurs études déjà anciennes : les AA génèrent des concentrations d'antibiotiques élevées dans les sécrétions bronchiques et détruisent les bactéries présentes dans l'arbre trachéobronchique [16,17]. Chez des patients trachéotomisés, ventilés au long cours, l'administration d'aérosols de gentamicine a permis de diminuer le volume des sécrétions bronchiques et d'éradiquer les bacilles Gram négatif dans la majorité des cas pendant la durée de l'étude [18].

Les AA parviennent-ils jusqu'au poumon ?

La pénétration tissulaire des AA est un élément déterminant pour espérer un effet bactéricide. Chez des porcelets à poumon sain, des aérosols d'amikacine ont permis d'obtenir des concentrations tissulaires bien au-dessus des concentrations minimales inhibitrices de la plupart des souches Gram négatif [19]. Ces résultats sont confirmés en cas de pneumonie induite à *Escherichia coli*, l'effet bactéricide étant même supérieur dans le groupe traité par aérosols que dans le groupe traité par voie veineuse [20]. Une étude clinique chez 28 patients porteurs d'une PAVM à bacille Gram négatif vient confirmer ces données : au troisième jour de traitement, les concentrations d'amikacine sont élevées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire prélevé dans la zone pulmonaire infectée sans que l'amikacinémie n'atteigne un seuil de toxicité rénale [21]. Cette bonne pénétration tissulaire n'est pas réservée aux aminosides : des aérosols de ceftazidime administrés toujours chez le porcelet induisent aussi des concentrations élevées dans le poumon [22].

Un prérequis exigeant

Le premier problème est de déterminer la dose optimale d'un antibiotique à administrer par voie aérosol. Cette dose doit tenir compte de la déposition extrapulmonaire constituée de ce qui restera dans le nébuliseur et dans les circuits du respirateur. Cette déposition peut être mesurée après lavage de l'ensemble du circuit par une quantité d'eau connue. La dose à administrer par aérosols est la somme de la dose administrée en intraveineuse plus la déposition extrapulmonaire ainsi calculée [23]. Chez le patient ventilé, la barrière anatomique des voies aériennes supérieures souvent incriminées dans la mauvaise absorption des traitements par aérosols n'est plus une limite en raison de l'intubation trachéale. Les progrès réalisés dans la connaissance des problèmes techniques de la pénétration pulmonaire et les innovations sur les nébuliseurs permettent désormais d'obtenir que 30 à 60 % de la dose atteigne le poumon profond [24,25].

Plusieurs facteurs influencent la pénétration pulmonaire des AA chez l'homme. Le diamètre des particules générées doit être compris entre 1 et 5 μm pour atteindre les bronchioles terminales et les alvéoles [26]. Plus le diamètre sera petit, plus le temps d'administration de l'aérosol devra être prolongé [27]. Le choix du type d'aérosol est crucial : les nébuliseurs ultrasoniques doivent être préférés aux nébuliseurs à jet qui produisent un écoulement turbulent, ce qui diminue la pénétration pulmonaire [27,28]. Ces nébuliseurs ont l'inconvénient d'augmenter la température de la solution antibiotique avec un risque d'altération chimique de la molécule employée. Les nébuliseurs les plus employés aujourd'hui sont les nébuliseurs à tamis vibrant. La solution liquide est

disposée au-dessus d'une membrane qui vibre en réponse à une impulsion électrique (principe de la piézoélectricité). Percée en son centre d'une multitude de trous, elle tamise à chaque déplacement le produit en autant de fines particules [29]. La rétention dans le nébuliseur est négligeable, aucune augmentation de température ne survient, la délivrance du produit actif est synchronisée avec l'inspiration, ce qui augmente la durée de la nébulisation. L'absorption serait encore améliorée par rapport aux dispositifs ultrasoniques. Un mélange gazeux humide et chauffé augmente le diamètre des particules issues du nébuliseur et diminue donc l'absorption pulmonaire [25,30]. Le filtre humidificateur du respirateur doit être enlevé pendant la nébulisation et le nébuliseur placé sur le circuit inspiratoire. Les paramètres ventilatoires du respirateur jouent aussi un rôle important. Afin de limiter les turbulences pendant la nébulisation, il est préférable de ventiler le patient en volume contrôlé avec un débit inspiratoire constant, de limiter le volume courant entre 7 et 9 ml/kg, de réduire la fréquence à 12 cycles/min, d'égaliser le rapport I/E [31]. Une pause de fin d'inspiration égale à 20 % du cycle favorise le dépôt des particules dans les alvéoles [32]. Une sédation est le plus souvent nécessaire afin d'adapter parfaitement le patient au respirateur.

Les AA dans la prévention des PAVM

Si l'on admet que la colonisation bronchique bactérienne précède les pneumonies, il existe un rationnel à utiliser des AA en prévention. Une méta-analyse récente montre le peu de données disponibles [33]. Cinq études randomisées contrôlées sont disponibles entre 1973 et 2006. Si l'on se limite aux études concernant uniquement des patients ventilés et recevant des aérosols, deux études seulement sont analysables auxquelles s'ajoute un travail publié après la méta-analyse (Tableau 1) [34–36]. L'étude la plus récente a inclus 105 patients de traumatologie et n'a pas permis de démontrer

une diminution de l'incidence des PAVM dans le groupe traité préventivement [34]. Ce résultat contredit l'étude de Wood et al. qui, toujours chez des patients traumatisés recevant des aérosols de ceftazidime, démontraient une réduction de l'incidence des PAVM de 73 % à J 14 et de 54 % sur toute la durée du séjour en réanimation [35]. Une étude allemande plus ancienne utilisant en prophylaxie des aérosols de tobramycine a retrouvé dans le groupe traité une diminution non significative de l'incidence des PAVM et une diminution significative de la consommation d'antibiotique systémique [36]. Les recommandations internationales mettent en garde contre une utilisation généralisée des AA en prévention [37].

Les trachéobronchites acquises sous ventilation mécanique (TAVM) sont souvent définies comme une étape intermédiaire entre la colonisation et la PAVM [38]. Une étude observationnelle a montré que le traitement des TAVM par une antibiothérapie systémique permettait de diminuer la durée de ventilation mécanique chez des patients BPCO [39]. Ce résultat n'a pas été confirmé dans une population de patients indemnes de pathologie pulmonaire chronique [40]. Une étude randomisée a étudié l'impact des AA sur le devenir chez des patients ventilés avec une TAVM [41]. La définition de la TAVM se limitait à l'augmentation des sécrétions bronchiques purulentes (≥ 2 ml sur 4 heures) associée à la positivité du Gram sur un examen direct d'une aspiration trachéale. Quarante-trois patients ont été randomisés et traités pendant 14 jours. Le choix de l'antibiotique utilisé dans l'aérosol dépendait de la coloration de Gram : la vancomycine était utilisée sur les Gram+, la gentamicine sur les Gram-. Dans le groupe traité par aérosols, la diminution du score clinique d'infection pulmonaire (CPIS) entre le début et la fin du traitement était statistiquement significative ($1,42 \pm 2,36$; $p = 0,021$) alors qu'il restait inchangé dans le groupe placebo ($-0,04 \pm 3,14$; $p = 1$). On peut être troublé par le fait que la majorité des patients inclus étaient à la fois porteurs d'une TAVM et d'une PAVM au moment de la randomisation, mais ce travail a le mérite de relancer le débat

Tableau 1 Études randomisées contrôlées sur la prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) par des aérosols d'antibiotiques

Auteurs [référence]	Nombre de patients évaluable	Molécule utilisée	Durée du traitement	Incidence PAVM placebo/groupe traité
Claridge et al., 2007 [34]	52 vs 53	Ceftazidime	7 j	26/52 (50 %) vs 26/53 (49 %) J 30
Wood et al., 2002 [35]	20 vs 20	Ceftazidime 250 mg/12 h	7 j	Réduction de 73 % J 14 Réduction de 54 % DTS
Rathgeber et al., 1993 [36]	40 vs 29	Tobramycine 80 mg/6 h	Jusqu'à l'extubation	17/40 (43 %) vs 5/29 (17 %) DTS

DTS : durée totale du séjour en réanimation.

sur la définition et l'utilité de traiter les trachéobronchites chez le patient ventilé. Les cinq patients porteurs uniquement d'une TAVM dans le groupe traité par aérosols n'ont pas développé ensuite de PAVM, mais l'effectif total est trop faible (11 patients) pour extrapoler les résultats obtenus pour cette catégorie de patients.

Les AA dans le traitement des PAVM

Les recommandations internationales récentes suggèrent que les AA puissent être bénéfiques pour les patients atteints de PAVM en association avec une antibiothérapie systémique [42]. Les résultats des études rétrospectives sont contradictoires, de faible effectif, et difficilement comparables [43–45]. Les AA en association avec une antibiothérapie systémique semblent améliorer le pronostic des PAVM à BMR en particulier avec *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [46–48]. Une méta-analyse publiée en 2007 par Ioannidou et al. nous aide à sélectionner les études les plus pertinentes [49]. Cinq études contrôlées randomisées en double insu sont identifiées, et si on exclut les études où les antibiotiques sont administrés par instillation trachéale et non par aérosols, seulement deux études restent disponibles avec un effectif qui ne dépasse pas 46 patients cliniquement évaluables [50,51]. Dans ces deux études, le groupe traité a bénéficié d'aérosols de tobramycine, et le diagnostic microbiologique de PAVM a été effectué sur des cultures quantitatives. Tous les patients ont reçu une antibiothérapie systémique concomitante. En ajoutant les résultats obtenus par des études incluant des instillations trachéales d'antibiotiques, cette méta-analyse conclut à un effet positif de l'association aérosol + antibiothérapie systémique sur la guérison aussi bien en intention de traiter que pour les patients cliniquement évaluables. La mortalité n'est pas différente dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Les auteurs insistent sur la disparité des études sélectionnées et la faiblesse des effectifs. La qualité de ces études nous incite à rester prudent sur l'interprétation des résultats. Une étude indienne randomisée en ouvert récemment publiée ne montre pas de différence sur l'évolution favorable entre le groupe traité par aérosols de colistiméthate de sodium (prodrogue de la colistine) et le groupe témoin (53,1 vs 51 %, $p = 0,84$) [52]. Cependant, la stérilisation microbiologique a été significativement améliorée dans le groupe étudié (60,9 vs 38,2 %, $p = 0,03$) et la durée de l'antibiothérapie systémique plus courte de deux jours.

Notre recherche sur le traitement des PAVM par des AA en monothérapie est restée vaine. Une étude ancienne chez des patients trachéotomisés a été retenue dans la méta-analyse de Ioannidou et al., mais il s'agissait d'instillation trachéale, et l'effectif total était de 15 patients évaluables [53].

AA et émergence de BMR : mythe ou réalité ?

Il a été démontré que les bactéries présentes à la surface de l'épithélium bronchique sont détruites, mais qu'advient-il des bactéries juste au-dessous de l'interface entre l'air et les sécrétions bronchiques [51] ? Une destruction incomplète pourrait être à l'origine de la formation de bactéries résistantes [54]. Un autre mécanisme est classiquement décrit : le biofilm, milieu naturel de la plupart des bactéries, pourrait constituer un espace protecteur dans lequel les antibiotiques ont du mal à pénétrer. Ces bactéries seraient soumises à une concentration en antibiotique inférieure à la concentration minimale inhibitrice, ce qui pourrait favoriser la sélection de mutants résistants [54]. Si l'on confronte ces hypothèses microbiologiques aux études cliniques, aucune des trois études randomisées contrôlées dans la prévention des PAVM n'a vu émerger de souches résistantes. Concernant les études sur le traitement de la PAVM, aucune donnée n'est disponible parmi les trois qui nous ont semblé les plus pertinentes. La méta-analyse de Ioannidou et al. conclut à l'absence d'émergence de germe résistant dans le groupe traité par AA [49]. La durée de traitement est sans doute capitale dans l'émergence des résistances. Les études qui ont signalé des résistances datent des années 1970, période pendant laquelle des traitements prophylactiques par AA étaient administrés pendant des mois [55].

Effets secondaires : un procès d'intention ?

L'effet secondaire le plus souvent décrit est la toux associée à un bronchospasme. La colistine est plus souvent incriminée, et certaines formulations de colistine sont plus toxiques que d'autres [56]. Le sulfate de colistine est moins bien toléré que le colistiméthate de sodium. Le bronchospasme est d'autant plus à craindre qu'il existe une hyperréactivité bronchique préexistante [57]. Certaines préparations intraveineuses d'antibiotiques contiennent du phénol ou des sulfites qui en aérosols peuvent s'avérer irritants. Pour diminuer le risque d'effet secondaire, une solution inhalée doit avoir un pH compris entre 4,5 et 8,7 et une osmolalité entre 150 et 550 mOsm/kg [58]. Notons que seule la tobramycine est commercialisée avec une formulation dédiée aux aérosols et approuvée par la Food and Drug Administration (FDA).

Les études pharmacocinétiques ont montré que les aérosols d'aminosides permettaient une concentration élevée dans le poumon, mais pas dans le sérum [16,21]. Pourtant, quelques cas de toxicité rénale ont été décrits après administration d'aérosols d'aminosides chez des patients ayant une insuffisance rénale aiguë [59]. La toxicité rénale n'est pas retrouvée dans les études contrôlées.

Le risque infectieux lié aux manipulations et aux déconnexions a aussi été décrit. Une étude de cohorte récente avec

non pas des antibiotiques, mais des bronchodilatateurs mentionne que les aérosols pourraient être un facteur indépendant de survenue d'une PAVM [60].

Pour la pratique

Avec toutes les réserves déjà mentionnées, une synthèse de l'utilisation des AA est proposée dans le Tableau 2. Il ne s'agit en aucun cas de recommandations, mais simplement de propositions sur l'utilisation des AA découlant d'une analyse de la littérature disponible. Les antibiotiques mentionnés et leurs posologies sont ceux utilisés dans les différentes études citées dans cette mise au point. Les schémas proposés restent à valider.

Conclusion

Si l'intention est noble (traiter mieux avec moins de toxicité), le besoin réel et le rationnel séduisant, la faiblesse

des données actuellement disponibles ne permet pas de recommander les AA chez le patient sous ventilation mécanique. La concentration d'antibiotique dans le tissu pulmonaire est élevée après un AA sans que le passage systémique fasse craindre une toxicité. Il existe un besoin pressant de mieux déterminer les doses à administrer pour un antibiotique donné. L'urgence est aussi de mieux standardiser l'administration d'AA : le type de nébuliseur, le respect de paramètres ventilatoires qui favorisent la diffusion, la qualité du mélange gazeux, l'adaptation du patient au respirateur lors de l'administration ne sont pas à négliger. Malgré des recommandations internationales défavorables, et en attendant confirmation par d'autres études, il existe un signal positif en faveur de l'utilisation des AA pour traiter les TAVM et ainsi prévenir les PAVM. En l'état actuel des données de la littérature, l'administration des AA ne peut être recommandée en pratique courante dans le traitement des PAVM, surtout en monothérapie. Cependant, sur des indications ciblées, notamment pour les PAVM à BMR, en association avec une antibiothérapie systémique, des succès thérapeutiques sont signalés. Les effets secondaires sont mieux

Tableau 2 Les aérosols d'antibiotiques sous ventilation mécanique en pratique

Patient	Proclive 30 °C
Circuit respirateur	Sédation pour une bonne adaptation au respirateur Filtre humidificateur enlevé pendant la nébulisation Nébuliseur sur la voie inspiratoire
Réglages respirateur	Limiter les déconnexions du circuit du respirateur Volume contrôlé à débit inspiratoire constant Volume courant entre 7 et 9 ml/kg en l'absence de contre-indications Fréquence : 12 cycles/min I/E = 1
Type de nébuliseur	Pause fin d'inspiration = 20 % du cycle Aérosol à tamis vibrant
Volume	4 à 6 ml
Durée de l'aérosol	Variable en fonction du système utilisé De 5 à 10 min jusqu'à 60 min
Surveillance	Clinique : pressions d'insufflation Biologique : fonction rénale si aminosides
Durée du traitement	Mal définie Au moins 7 j rarement plus de 14 j
Molécules utilisées	Sur les Gram négatifs : <ul style="list-style-type: none"> • amikacine 400 mg × 2/j [21] • gentamicine 80 mg × 3/j [18] • tobramycine 300 mg × 2/j [50] • colistine 75 mg × 2/j [52] En prévention : <ul style="list-style-type: none"> • tobramycine 80 mg × 4/j [36] • ceftazidime 250 mg × 2/j [34,35] Sur les Gram positifs : <ul style="list-style-type: none"> • vancomycine 120 mg × 3/j [18]

décrits et sont généralement peu sévères. L'émergence de BMR après l'utilisation d'AA n'est pas mentionnée dans les études récentes avec une durée de traitement limitée. En 2014, une étude multicentrique randomisée contrôlée contre placebo en groupe parallèle de phase 2 sur les PAVM à Gram négatif (Cardeas Pharma[®]) sera mise en place dans plusieurs services français : considérons qu'il s'agit d'une bonne nouvelle, le besoin de nouvelles données est évident.

Conflit d'intérêt : Le Dr M. Clavel déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al (1997) Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 39:527–35
- Safdar N, Dezfouli C, Collard HR, et al (2005) Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–93
- Muscledere JG, Martin CM, Heyland DK (2008) The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 23:5–10
- Nguile-Makao M, Zahar JR, Français A, et al (2010) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 36:781–9
- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531–9
- Shlaes DM (2003) The abandonment of antibacterials: why and wherefore? *Curr Opin Pharmacol* 3:470–3
- Infectious Diseases Society of America (2004) Bad bugs, no drugs: as antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews. Infectious Diseases Society of America, Alexandria, VA
- Scheetz MH, Wunderink RG, Postelnick MJ, et al (2006) Potential impact of vancomycin pulmonary distribution on treatment outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Pharmacotherapy* 26:539–50
- Cantón R, Cobos N, De Gracia J, et al (2005) Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 11:690–703
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al (1999) Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 340:23–30
- Orriols R, Roig J, Ferrer J, et al (1999) Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 93:476–480
- Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, et al (2005) Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 39:39–44
- Collard HR, Saint S, Matthay MA (2003) Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 138:494–501
- Dodek P, Keenan S, Cook D, et al (2004) Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 141:305–13
- Crouch TW, Higuchi JH, Coalson JJ, et al (1984) Pathogenesis and prevention of nosocomial pneumonia in a nonhuman primate model of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 130:502–4
- Le Conte P, Potel G, Peltier P, et al (1993) Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 147:1279–82
- Odio W, Van Laer E, Klustersky J. (1975) Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. *J Clin Pharmacol* 15:518–24
- Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, et al (1998) Aerosolized antibiotics reduce sputum volume, purulence in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 26:31–7
- Goldstein I, Wallet F, Robert J, et al (2002) Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 165:171–5
- Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, et al (2002) Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1375–81
- Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al (2009) Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 13:R200
- Tonnellier M, Ferrari F, Goldstein I, et al (2005) Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen. *Anesthesiology* 102:995–1000
- Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, et al (2012) Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology* 117:1364–80
- Lu Q, Girardi C, Zhang M, et al (2010) Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 36:1147–55
- Miller DD, Amin MM, Palmer LB et al (2003) Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1205–9
- Brain JD, Valberg PA (1979) Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 120:1325–73
- Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, et al (1997) Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J* 10:905–9
- Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, et al (1996) Comparative study of the performance and ergonomics of nebulizers in cystic fibrosis. *Rev Mal Respir* 13:155–62
- Dhand R (2002) Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple aperture to generate aerosol. *Respir Care* 47:1406–16
- O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC (1994) Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 149:214–9
- Dhand R (2003) Maximizing aerosol delivery during mechanical ventilation: go with the flow and go slow. *Intensive Care Med* 29:1041–2
- Fink JB, Dhand R, Grychowski J, et al (1999) Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 159:63–8
- Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, et al (2006) Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care* 10:R123

34. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, et al (2007) Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)* 8:83–90
35. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al (2002) Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 22:972–82
36. Rathgeber J, Zielmann S, Panzer C, et al (1993) Prevention of pneumonia by endotracheal micronebulization of tobramycin. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28:23–9
37. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al (2004) Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 53:1–36
38. Ahmed QA, Niederman MS (2001) Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med* 22:71–85
39. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2004) Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case control study. *Infection* 32:210–6
40. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2005) Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 9:R238–R45
41. Palmer L, Smaldone G, Chen J, et al (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:2008–13
42. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
43. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, et al (2005) Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care Med* 9:R53–R9
44. Czosnowski QA, Wood GC, Magnotti LJ, et al (2009) Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 29:1054–60
45. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al (2010) Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 51:1238–44
46. Hamer DH (2000) Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 162:328–30
47. Wood GC, Underwood EL, Croce MA, et al (2010) Treatment of recurrent *Stenotrophomonas maltophilia* ventilator-associated pneumonia with doxycycline and aerosolized colistin. *Ann Pharmacother* 44:1665–8
48. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH (2012) Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 57:1226–33
49. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME (2007) Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 60:1216–26
50. Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al (2007) Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)* 8:73–82
51. Le Conte P, Potel G, Clementi E, et al (2000) Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study. *Presse Med* 29:76–8
52. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al (2010) Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 65:2645–9
53. Klastersky J, Geuning C, Mouawad E, et al (1972) Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. *Chest* 61:117–20
54. Delissalde F, Amabile-Cuevas CF (2004) Comparison of antibiotic susceptibility and plasmid content, between biofilm producing and non-producing clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 24:405–8
55. Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, et al (1975) Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 293:471–5
56. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Falagas ME (2005) The significance of different formulations of aerosolized colistin. *Crit Care* 9:417–8
57. Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, et al (2005) Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 127:522–9
58. Cole PJ (2001) The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections. *J Chemother* 13:354–62
59. Kahler DA, Schowengerdt KO, Fricker FJ, et al (2003) Toxic serum trough concentrations after administration of nebulized tobramycin. *Pharmacotherapy* 23:543–5
60. Jaillette E, Nseir S (2011) Relationship between inhaled β -agonists and ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *Crit Care Med* 39:725–30