



ARTICLE ORIGINAL

Les caractéristiques de la pneumonie nosocomiale par *Pseudomonas aeruginosa* à l'hôpital Cho Ray

*Characteristics of hospital acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* at Cho Ray hospital*

D. Doan Ngoc, N. Tran Van

Services de Pneumologie
Hôpital Cho Ray. Ho Chi Minh Ville. Vietnam

SUMMARY

Objectives. Study of clinical and paraclinical characteristics of hospital acquired pneumonia (HAP) caused by *P. aeruginosa* and its antibiotic resistance at Cho Ray Hospital.

Patients and Method. Descriptive study of case series for 108 patients with HAP diagnosed and treated at ICU and Respiratory Department from 6/2009 - 6/2010.

Results. Prevalence of HAP caused by *P. Aeruginosa*: 15.88%. Mean of age: 60.7±20.19. Gender ratio is 2/1. 88.55% of cases have bilateral, diffuse infiltration; 60.18% of cases have a alveolo-interstitial infiltration. White blood cells: 13.6±5.47G/L. Mean of CPIS: 6.64±1.2. Mean of APACHE II: 17.1±4.51. Mortality rate is 53.7%. *P.aeruginosa* is resistant to many antibiotics and 80.6% of cases is multi-drugs resistance (MDR). Sensitive rate of *P. aeruginosa* with colistin: 94.44%, meropenem: 60.18% and piperacillin+tazobactam: 75.92%. Resistant rate of *P. aeruginosa* with gentamycin: 74.07%, cefepim: 65.74%, ciprofloxacin: 64.81%, netilmycin: 61.0%, ticarcillin+acid clavulanic: 59.26%, cefoperazone+sulbactam: 57.41%, amikacin: 56.48%, ceftazidime: 53.72%, imipenem: 50.93%. MDR is related to mortality of patients (p<0.05). Empirical antibiotic usage following IDSA 2005 lowers the mortality rate (p<0.05).

Conclusions. *P. aeruginosa* is a common agent of HAP with high antibiotic resistance/MDR, and mortality rate.

KEYWORDS: Hospital acquired pneumonia, *pseudomonas aeruginosa*, resistance, multiresistance, mortality

RESUME

Objectifs. Etudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de la pneumonie nosocomiale (PN) par *P. aeruginosa* de et sa résistance aux antibiotiques à l'hôpital Cho Ray.

Patients et Méthode. Etude d'une série de cas portée sur 108 cas de PN diagnostiqués et traités dans le Département de Soins Intensifs et de Pneumologie de l'hôpital Cho Ray dans la période du Juin 2009 au Juin 2010.

Résultats. La prévalence de la PN par *P. aeruginosa* est de 15,88%. L'âge moyen est de 60,7±20,19. Le pourcentage homme/femme est de 2/1. Les lésions pulmonaires bilatérales et diffuses: 80,5%; lésions alvéolaires et interstitielles: 60,18%. Le nombre des leucocytes moyen: 13,6±5,47 G/L. CPIS moyen: 6,64 ±1,1,2. Le score moyen d'APACHE II: 17,1±4,51. Le taux de mortalité: 53,7%. Le *P. aeruginosa* multirésistant: 80,6%. Il est sensible au colistine (94,4%), méropénème (60,18%), pipéracilline tazobactam (75,92%) et résistant au gentamycine (74,07%), céfépim (65,74%), ciprofloxacin (64,81%),Neltimycine (61%),Ticarcillin + acid lavuclanic (59,26%), Cefoperazone sulbactam (67,41%), amikacin (56,84%), ceftazidime (53,48%), imipénème (50,93%). La multirésistance est reliée à la survie du patient (p<0,05). L'utilisation empirique des antibiotiques selon la recommandation IDSA 2005 a fait baisser le taux de mortalité (p<0,05).

Conclusion. *P.aeruginosa* est un germe fréquent de la PN avec un taux de résistance/multirésistance et de mortalité élevé.

MOTS CLES: Pneumonie nosocomiale, *pseudomonas aeruginosa*, résistance, multirésistance, mortalité

Auteur correspondant: Dr. DOAN NGOC Duy. Service de Pneumologie. Hôpital Cho Ray. HCM Ville - Vietnam
E-mail: nduy992002@yahoo.com

INTRODUCTION

La pneumonie nosocomiale (PN) est la cause de mortalité primordiale (33% - 50%) des infections nosocomiales. A l'hôpital Cho Ray, la PN est aussi une infection fréquente avec le taux de mortalité étant de 39% - 51,9% (data publié dans les journaux locaux). *P. aeruginosa* est considérée comme un des plus communs agents causant la PN.

Les statistiques montrent qu'à l'hôpital Cho Ray le *P. aeruginosa* est déjà résistant à beaucoup de nouveaux antibiotiques. Il est donc nécessaire de faire une étude clinique pour évaluer la résistance du *P. aeruginosa* aux antibiotiques et pour contribuer à baisser la prévalence de la PN et à améliorer la mortalité.

PATIENTS ET MÉTHODE

Il s'agit d'une série de cas diagnostiqués comme PN par *P. aeruginosa*, hospitalisés dans les Départements de Soins Intensifs (Médical et Neurochirurgical) et de Pneumologie de l'hôpital Cho Ray du Juin 2009 au Juin 2010.

Critères d'inclusion

Critères de PN [1]

Présence des lésions nouvelles ou évolutives sur la graphie pulmonaire accompagnées d'au moins 2/3 symptômes cliniques apparaissant 48h après l'hospitalisation:

- Fièvre > 38 °C.
- Augmentation ou diminution des leucocytes.
- Crachat purulent.

Âge plus de 15 ans.

Culture quantitative du crachat, hémoculture ou liquide de lavage broncho-alvéolaire positives à *P. aeruginosa*.

Analyse statistique

Les données de l'étude ont été collectés et analysés par le logiciel SPSS 13.0 pour Windows.

RESULTATS ET DISCUSSION

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques

Caractéristiques épidémiologiques

Prévalence de la PN par P. aeruginosa

Le résultat de notre étude montre que la prévalence de la PN par *P. aeruginosa* dans les trois départements est de 15,88%. Elle est identique à celle des autres études en Corée du Sud (23%), en Chine (18%), au Taiwan (21%) [2].

Cette prévalence peut varier de 15% à 38,4% [3-6].

Âge et sexe

Âge moyen: 60,7 ± 20,19 ans.

Sexe: hommes(63%) ; femmes (37%).

Selon l'ATS (2005) [1], le sexe masculin est considéré comme un des facteurs de risqué de la PN. D'après Martinez [7], les hommes ont beaucoup plus de maladies chroniques que les femmes ; leur nombre d'hospitalisation et la durée d'hospitalisation sont plus longues. C'est pourquoi ils sont plus faciles à avoir une PN [7].

D'après NNIS la prévalence de la PN augmente avec l'âge, surtout chez les sujets plus de 65 ans [8, 9]. Ce fait est du à la diminution progressive de l'élasticité des poumons, l'augmentation du diamètre antéropostérieur de la cage thoracique après calcification, la diminution du tonus des muscles respiratoires entraînant la diminution du réflexe de la toux, ainsi la diminution de la fonction des polynucléaires alvéolaires [10].

Caractéristiques cliniques et paracliniques

70% des patients ont une fièvre > 38°C.

94% ont une toux productive.

70% ont une élévation ou une diminution des leucocytes.

79% ont une dyspnée.

20,4% ont une douleur thoracique.

D'après Trinh Van Dong la température de la première journée est de 38,7°C tandis que Le Thi Kim Nhung trouve que dans le premier jour la fièvre est légère 38,1 ± 0,6°C (data publié dans les journaux locaux).

Notre résultat est semblable à celui de Le Thi Kim Nhung. La température moyenne est de 38,1°C. Dans 50 patients étudiés, la température au début est plus de 38,3°C. Cette différence peut être expliquée par la différences entre les caractéristiques des patients recrutés: les patients dans l'étude de Trinh Kim Dong ont eu un trauma crânien. Les patients dans celle de Le Thi Kim Nhung ont été plus âgés.

L'âge moyen de nos patients est de plus de 60 ans (50% des cas ayant l'âge moyen plus de 65 ans). D'après IDSA une température de 38,3°C est considérée comme l'hyperthermie [11, 12].

Les symptômes cliniques

Présence des râles crépitants dans 81,48% des cas.

Des ronchis se présentent dans certains cas.

La diminution des murmures vésicales sont aussi assez fréquente dans les pneumonies chez les patients étudiés.

La radiographie pulmonaire

Les lésions dans les PN à *P. aeruginosa* ne sont pas différentes de celles des pneumonies par d'autres bactéries [13]. Dans notre étude, elles sont principalement les lésions alvéolaires et interstitielles (60,18%), bilatérales et diffuses (80,55%).

Il n'y a pas d'amélioration des images sur la radiographie pulmonaire malgré le changement des antibiotiques selon l'antibiogramme (54,03%). Ce résultat est semblable celui de Le Thi Kim Nhung et col. (43,9%).

*Le score CPIS, l'Apache II, la durée d'hospitalisation et la mortalité**CPIS*

Selon l'ATS 2005, un CPIS > 6 a une relation forte avec la pneumonie. Le CPIS de notre étude est de $6,61 \pm 1,2$, corrélé avec la recommandation de l'ATS.

Il n'y a pas de différence entre le groupe de patients décédés et de patients guéris ($p < 0,05$), identique aux résultats de l'étude de Gul Gursel [14]. Le résultat de cette étude a montré que le CPIS du groupe des patients décédés a été plus élevé que celui des patients guéris. Cependant, le résultat d'analyse statistique de cette étude a retrouvé que le CPIS n'a pas eu de valeur dans la prédiction de mortalité.

APACHE II

Plus le score d'APACHE II est plus élevé plus il est relié à un risque élevé de mortalité [15]. D'après Gul Gursel et col. [14], le score d'APACHE II supérieure à 16 est un facteur indépendant ayant une valeur de prédiction de mortalité. Les auteurs suggèrent qu'il faut évaluer le score d'APACHE II au moment du diagnostic de la PN dès l'hospitalisation dans le département des soins intensifs.

Dans notre étude le score d'APACHE II moyen (au moment du diagnostic de la PN) est de $17,1 \pm 4,51$. Le score d'APACHE II du groupe guéri et du groupe décédé est de $13,52 \pm 3,3$ et de $20,05 \pm 2,94$.

Cette différence est statistiquement significative avec $p < 0,01$. Ce résultat est semblable à celui de Jordi Rello [16] montrant le score d'APACHE II moyen (au moment de diagnostic de PN) de $15,40 \pm 6,07$ pour le groupe guéri et de $20,83 \pm 4,66$ pour le groupe décédé ($p < 0,05$).

La mortalité

Le taux de mortalité de la PN est en général élevé (30% - 70%), surtout si le germe causal est le *P. aeruginosa* [1]. D'après Jordi Rello [16], le taux de mortalité de la PN par *P. aeruginosa* est de 42,3%.

Dans plusieurs études réalisées en Asie le taux de

mortalité de la PN est de 25% - 54%. Elle est augmentée jusqu'à 70,6% si le germe causal est le *P. aeruginosa* [15-18].

Dans notre étude le taux de mortalité de la PN due à *P. aeruginosa* est de 36,84% - 59,25%. Le taux de mortalité en général est de 53,7% (APACHE II: $20,05 \pm 2,94$). Ce résultat est concordant avec celui de la littérature. Néanmoins, dans notre étude nous avons choisi seulement le résultat final à la sortie sans avoir analysé la cause directe de la mortalité qui pouvait être influencée par les comorbidités sévères.

Utilisation des antibiotiques de façon empirique au moment du diagnostic de la PN et l'état des patients à la sortie

D'après Ngo quang Trung (2010 ; data publié dans le journal local), il n'y a pas de relation entre l'utilisation initiale des antibiotiques selon la recommandation de IDSA (2005) avec le taux de mortalité.

Il n'y a pas de différence entre le taux de mortalité du groupe utilisant les antibiotiques de façon « correcte » et celui de façon « incorrecte ». Cependant selon les résultats de notre étude, il y a une différence statistiquement significative ($p < 0,04$) entre le taux de mortalité du groupe utilisant les antibiotiques recommandées par l'IDSA 2005 (39,62%) et le groupe utilisant les antibiotiques qui n'ont pas été suivis la recommandation.

Une étude réalisée en 2005 a démontré que l'application de cette recommandation pouvait améliorer la survie et n'augmentait pas la résistance aux antibiotiques [18].

L'antibiotique préliminaire est considéré comme approprié si le germe causal est sensible et si elle est utilisée à dose adéquate [19]. D'après Alvarez Nerma [20], le taux de mortalité du groupe utilisant un antibiotique préliminaire non approprié (24,7%) est plus élevé que celui du groupe utilisant un antibiotique approprié (16,2%).

Notre résultat est corrélé avec celui de ces auteurs: le taux de mortalité de ces deux groupes sont respectivement de 63,68% et de 35,14% avec $p < 0,05$.

Selon les résultats de notre étude, le taux de mortalité du groupe utilisant un antibiotique préliminaire non approprié n'est pas amélioré bien que nous avons déjà changé l'antibiotique selon l'antibiogramme (63,33% vs 63,38%).

Ce fait est identique avec la recommandation de l'IDSA 2005 qui préconise l'utilisation d'un antibiotique approprié avec une dose adéquate et à temps précis [19].

Résistance aux antibiotiques

La résistance aux céphalosporines III et IV^e générations

Selon les études suivies de plusieurs années, la résistance du *P. aeruginosa* à la ceftazidime en 2008 est diminuée en comparant à celle en 2005. Mais actuellement elle est remontée de 51% - 60%. D'après Folath [21], l'utilisation fréquente des céphalosporines de III^e génération a un lien avec l'augmentation de la résistance au bêtalactam des bacilles Gram (G) négatif (-) [21].

Une étude de l'université de Iowa montre un parallélisme entre l'augmentation de l'utilisation de la ceftazidime et la résistance des bacilles G (-) à la ceftazidime et aussi à la pipéracilline [22].

La cefoperazone ayant une action semblable à celle de la ceftazidime est puissante contre les bacilles G (-). In vitro, presque toutes les espèces de *P. aeruginosa* sont sensibles à la cefoperazone à la concentration élevée. L'action de la cefoperazone, spécialement pour contre les enterobacteriaceae et les bactéroïdes, est augmentée par la présence de la bêtalactamase sulbactam mais le *P. aeruginosa* résistant n'est pas sensible à cette association.

Notre étude montre que le pourcentage de la résistance à la Cefoperaxone est doublée (23,46% vs 57,4%) depuis 2008. Cette augmentation est une vraie alerte.

D'après Brett H et col. [23], la résistance du *P. aeruginosa* à la céfépime a une relation avec l'utilisation du méropénème car le méropénème a été moins utilisé dans l'hôpital, la résistance à la céfépime a été diminuée ($R=0,87$; $p < 0,001$). Depuis 2000 la résistance à la céfépime de plus en plus a tendance à augmenter. Dans notre étude, elle est montée jusqu'à 75% des cas. Dans ces deux dernières années, le méropénème a été souvent utilisé dans le traitement des infections nosocomiales.

Le taux de résistance au imipénème et méropénème

Les études réalisées à l'hôpital Cho Ray montrent que le taux de résistance au imipénème est augmenté progressivement de 25% (2005) jusqu'à 28% (2008) et 50,9% ces deux dernières années.

Le taux de résistance au méropénème est augmenté aussi de 28% (2008) jusqu'à 39,8%. Cette augmentation pourrait être due à une utilisation trop fréquente des carbapénème dans les infections nosocomiales entraînant une sélection des germes produisant le métallobêta-lactamase (MBLs) ou une mutation du gène protéine OprD dans la membrane externe [24].

L'utilisation moins fréquente du carbapénème peut diminuer le taux de résistance du *P. aeruginosa* au

carbapénème [20].

Le taux de résistance aux aminoglycosides

D'après Vo Thi Ngoc Diep (data publié dans le journal local) le taux de résistance à l'amikacine est de 46,9%, au netromycine est de 56,3% qui sont plus bas que nos résultats. Une étude en Taiwan a retrouvé que la diminution de l'utilisation de la gentamycine et de l'amikacine a augmenté la sensibilité du *P. aeruginosa* à ces deux antibiotiques [25].

Le taux de résistance au ciprofloxacine

Une étude sur les infections nosocomiales en Taiwan de 2003 - 2008 a montré que le taux de résistance aux fluoroquinolones a été inversement proportionné à l'utilisation de la levofloxacine et l'utilisation de la levofloxacine (voie orale ou générale) avait une relation avec le taux de résistance au ciprofloxacine ($p = 0,029$). Par contre, il n'y a pas eu de relation entre l'utilisation du ciprofloxacine (voie orale ou intraveineuse) avec le taux de résistance aux fluoroquinolones et au ciprofloxacine [26].

Depuis 2005 cette résistance a été de plus en plus élevée et actuellement est de 69,4%. Elle pourrait être due à une utilisation de plus en plus fréquente de la levofloxacine dans et en dehors de l'hôpital.

Le taux de résistance à la colimycine

Actuellement, la résistance à la colimycine n'est pas encore très élevé (5,6%) mais elle a été déjà augmentée depuis 2008. La colistine est considérée comme le seul traitement pour les infections à *A. baumannii* et *P. aeruginosa*. C'est pourquoi elle est de plus en plus utilisée entraînant une augmentation de la résistance à cet antibiotique. D'après Matthaiou [27], l'utilisation de la colistine est un facteur indépendant conduisant à la résistance à cet antibiotique ($R = 7,78$; $p = 0,002$).

Le taux de résistance au groupe de pénicilline anti pseudomonas

D'après les résultats de plusieurs études, le taux de résistance au ticarcilline plus acide clavulanique est augmenté considérablement de 0% en 2004 à 63% en 2010.

Par contre, le taux de résistance au piperacilline plus tazobactame est augmenté considérablement en 2005 (83%) mais il reste stable depuis 2008 (22,24%). D'après Jones [22], l'utilisation fréquente de la ceftazidime augmente la résistance des bacilles G (-) à la piperacilline.

La multirésistance

Le *Pseudomonas aeruginosa* est considéré comme le germe multirésistant s'il est résistant à au moins trois antibiotiques des groupes suivants: bêtalactame

(piperacillin - tazobactam, ceftazidime, céfépime - ticarcillin, ticarcilline - clavulanate), carbapénèm (imipénèm, méropénèm), aminoglycosides (gentamycine, tobramycine, amikacine) et fluoroquinolones (ciprofloxacine).

Basé sur ce critère, il y a 80% de *Pseudomonas* multirésistant. Le résultat de notre étude montre qu'il existe une relation entre le CPIS, APACHE II, l'état du malade à la sortie et la multirésistance ($p <$

0,05).

CONCLUSION

P. aeruginosa est un germe fréquent de la pneumonie nosocomiale dans le Département de Soins Intensifs (Médical et Neurochirurgical) et de Pneumologie de l'hôpital Cho Ray avec une résistance et multi résistance élevées aux antibiotiques et un taux de mortalité élevé.

CONFLIT D'INTERÊTS

Aucun.

REFERENCES

- Niederman M. S. and Craven D. E. (2005), "American thoracic society documents: guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia", *Am J Respir Crit Care Med*, 171, pp.388-416.
- David J. Weber, MD, MPH, William A. Rutala, PhD, MPH; Emily E. Sickbert-Bennett et al (2007), "Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia", *Infection control and hospital epidemiology*, vol.28,no.7.
- Fagon J.Y., Chastre J, Domart Y, et al (1989), "Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation", *Am Rev Respir Dis* ; 139:877-84
- Marcos I. Restrepo(2009), "Efficacy of Intravenous Infusion of Doripenem", *Clinical Infectious Diseases*; 49:S17-27
- National Nosocomial Infections Surveillance System (1996), "National Nosocomial Infections Surveillance report", *Am J Infect Control*; 24:380-8.
- Rello J, Rue M, Jubert P, et al(1997), "Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent", *Crit Care Med*; 25:1862-7.
- Martinez B. (2000), "Risk factors and prognosis of nosocomial pneumonia due to gram-negative bacteria in a general hospital", *Rev Esp Quimioter* 13(2), pp.187-92.
- Joseph P. Lynch(2003), "Hospital Aquired Pneumonia, Risk factor, Microbiology and Treatment, *Chest*, Vol 119 pp 372-384.
- Larry J.S. (2000), "Nosocomial pneumonia infections", *Mendell: principles and practice of infectious diseases, edition 5th Churchill Livingstone*, pp.3020-3428.
- Charles Feldman(2001), "Pneumonia In The Elderly", *Medical Clinics of North America*, Volume 85, Issue 6, Pages 1441-1459.
- Daniel R Kaul, MD, Scott A Flanders, MD, James M Beck, MD et al (2006), "Incidence, Etiology, Risk Factors, and Outcome of Hospital-acquired Fever: A Systematic, Evidence-based Review", *J Gen Intern Med*, 21 (11): pp1184-1187.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al (1998), "Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*.26(5):1042-59.
- Winer-Muram HT et al(1995), "Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia: Radiographic Findings", *Radiology*, 195:247-252.
- Gul Gursel, Senay Demirtas(2006), "Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia", *Respiration international Journal of Thoracic Medicine*, Vol 73, No4.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10):818-29
- Jordi Rello, Paola Jubert, Jordi Valles(1996), "Evaluation of Outcome for Intubated Patients with Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*", *Clinical Infectious Diseases*, 23:973-8.
- Hou SR, Xu XJ, Yi P. (1992), "Nosocomial pneumonia: a report of 372 cases". *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 31:338-340 Aenghirunvattana S, Charoenpan P, Kiatboonsri S, Aeursudkij B.(1994), "Nosocomial pneumonias in Thailand", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 25:332-334.
- Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen T, Goetz MB(2005), "Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia", *Chest*; 128:pp2778-87.
- Donald E. Craven(2005), IDSA/ATS Hospital-Aquired Pneumonia Guideline: New Principles for Improving Management, the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Annual Meeting in Washington DC December 17,2005.

20. Alvarez-Lerma F.(1996), "Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit", *ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med* 1996; 22:387-94
21. Follath, F, Costa, E, Thommen, A, et al(1987), "Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins". *Eur J Clin Microbiol*,6,446-50.
22. Jones, RN(1992), "The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens", *Diagn Microbiol Infect Dis*,153S-10.
23. Brett H. Heintz, Jenana Halilovic(2010), "Lessons Learned from Surveillance of Antimicrobial Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* at a Large Academic Medical Center", *Pharmaceuticals*, 3, 1070-1083.
24. Watanabe, M., Iyobe, S., Inoue, M. & Mitsuhashi, S. (1991), "Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*". *Antimicrob Agents Chemother*, 147-51.
25. Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, Chen-Chen Chu et al (2011), "Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009". *J. Antimicrob. Chemother*
26. Yuarn-Jang Leeab, Hsin-Yi Liua, Yi-Chun Linab, et al (2010), "Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use". Volume 35, Issue 3, Pages 261-264.
27. Matthaiou, Dimitrios K. MD, Michalopoulos, Argyris MD, Rafailidis, Petros I. MD, et al(2008), "Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: A matched case-control study", *Critical Care Medicine*, Volume 36 - Issue 3 - pp 807-811.