

# Vergleich zwischen nichtinvasiver Beatmung mit positivem Atemwegsdruck und konventioneller mechanischer Beatmung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz

A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure

New England Journal of Medicine 1998; 339: 429–435

Massimo Antonelli, MD; Giorgio Conti, MD; Monica Rocco, MD; Maurizio Bufi, MD; Roberto Alberto De Blasi, MD; Gabriella Vivino, MD; Alessandro Gasparetto, MD; Gianfranco Umberto Meduri, MD

Eine zusammenfassende Darstellung

## Einleitung

Die nichtinvasive kontinuierliche Beatmung mit positivem Atemwegsdruck hat sich als eine sichere Methode zur effektiven Verbesserung des Gasaustausches bei vielen Formen der akuten respiratorischen Insuffizienz erwiesen. Bei der akuten Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung mit Hyperkapnie zum Beispiel vermindert die Ergänzung der Standardtherapie durch die nichtinvasive Beatmung die Intubations- und die Mortalitätsrate. Ähnlich wirksam war die nichtinvasive Beatmung bei kardialen Lungenödem, speziell bei solchen mit Hyperkapnie. Eine leichte Abnahme der Intubationsrate und Verbesserung der Überlebensrate, jedoch ohne statistische Signifikanz, konnte bei den verschiedensten Formen der akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz gesehen werden (Pneumonie, kongestive Herzinsuffizienz, Thoraxwandbeeinträchtigung etc.). Eine systematische Analyse des Nutzens (efficacy) der Beatmung mit positivem Atemwegsdruck bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz liegt bisher nicht vor.

Die Autoren verglichen deshalb die Wirksamkeit der nichtinvasiven Beatmung über eine Gesichtsmaske mit derjenigen der konventionellen mechanischen Beatmung über einen endotrachealen Tubus bei Patienten mit schwerere Hypoxie, deren Zustand durch eine aggressive medikamentöse Therapie nicht gebessert werden konnte und eine mechanische Beatmung erforderlich machte.

## Methodik

Studiendesign und Patientenauswahl: Nacheinander in eine Intensivstation aufgenommene Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz wurden randomisiert in eine Gruppe mit konventioneller mechanischer Beatmung über endotracheale Intubation und eine Gruppe nichtinvasiver Beatmung über eine Gesichtsmaske. Einschlusskriterium war eine Ateminsuffizienz, die sich trotz aggressiver medikamentöser Therapie verschlechterte, erkennbar an schwerer Dyspnoe in Ruhe. Objektive Parameter waren: Atemfrequenz größer als 35 pro Minute; ein Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zur inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ ) von weniger als 200 während Sauerstoffatmung über eine Venturimaske; eine aktive Betätigung der Atemhilfsmuskulatur oder paradoxe Bewegung der Bauchwand. Ausschlusskriterien waren: chronisch-ob-

Dr. K. Rühmkorf (✉)  
Städt. Krankenhaus  
Weinberg 1  
D-31134 Hildesheim

struktive Lungenerkrankung, immunsuppressive Therapie, Erfordernis der Notfallintubation im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation, Atemstillstand, schwere Kreislaufinstabilität oder Encephalopathie, respiratorische Insuffizienz durch neurologische Erkrankung oder Status asthmaticus, mehr als zwei neu aufgetretene Organversagen, Tracheostomie, Gesichtsdeformitäten oder vor kurzem durchgeführte Operationen an Mund, Speiseröhre oder Magen.

**Konventionelle Beatmung:** Die konventionelle Beatmung erfolgte nach Sedierung mit Diazepam und Propofol über einen mit Cuff versehenen Tubus (Durchmesser 7,5–8,5 mm) im assist-control Modus. Relaxierende Medikamente wurden nicht gegeben. Der PEEP wurde auf bis zu 10 cm Wassersäule erhöht. Das Kopfende des Bettes wurde 45 Grad hochgestellt. Nach Wiedereintreten der Spontanatmung wurde eine IMV (intermittent mandatory ventilation)-Beatmung mit Druckunterstützung (14–20 cm Wassersäule) gewählt. Nach Erreichen eines spontanen Hubvolumens von 8–10 ml pro Kilogramm, einer Atemfrequenz von unter 25/min und des Verschwindens der Atemhilfsmuskelaktivität begann die Weaning-Phase. Wenn nach zweistündiger Spontanatmung über ein T-Stück eine Atemfrequenz unter 30/min aufrechterhalten wurde und ein  $\text{PaO}_2$  über 75 mmHg bestand, wurden die Patienten extubiert.

**Nichtinvasive Beatmung:** Der Ventilator wurde über ein übliches Schlauchsystem an eine Vollgesichtsmaske mit einem aufblasbaren Weichpolsterring angeschlossen. Die Maske wurde mit Zugbändern möglichst fest und luftdicht am Kopf des Patienten befestigt und das Kopfende des Bettes wurde 45 Grad hochgestellt, um die Aspirationsgefahr zu vermindern. Bei Bedarf wurden nasogastrale Sonden durch einen luftdichten Konnektor in der Maskenwölbung gelegt. Nach Sicherung der Maske wurde die Druckunterstützung allmählich gesteigert bis zur Erzielung eines Ausatemungshubvolumens von 8–10 ml pro Kilogramm, einer Atemfrequenz unter 25/min, Verschwindens der Atemhilfsmuskelaktivität (festgestellt durch Palpation der Sternokeleidoidmuskeln) und Erholung des Patienten. Der kontinuierliche positive Atemwegsdruck wurde rasch in Schritten von 2–3 cm Wassersäule bis auf 10 cm Wassersäule gesteigert, um einen  $\text{FiO}_2$ -Bedarf von 0,6 oder weniger zu erreichen. Die Patienten wurden nicht sediert.

Während der ersten 24 Stunden wurde die nichtinvasive Beatmung kontinuierlich fortgesetzt bis zur Verbesserung der Oxygenierung und des klinischen Befindens der Patienten. Danach wurde jeder Patient täglich nach 15 minütiger Spontanatmung unter Sauerstoff überprüft. Die nichtinvasive Beatmung wurde schrittweise reduziert in Anpassung an die klinische Verbesserung der Patienten und beendet, wenn die Patienten eine Atemfrequenz unter 30/min und einen  $\text{PaO}_2$  von über 75 mmHg mit einem  $\text{FiO}_2$  von 0,5 ohne Atemunterstützung aufrechterhalten konnten.

Nach Randomisierung in die nichtinvasive Gruppe erfolgte eine Intubation und konventionelle Beatmung dann,

wenn die Patienten nicht in der Lage waren, bei einem  $\text{FiO}_2$  von 0,6 einen  $\text{PaO}_2$  von 65 mmHg aufrechtzuerhalten oder aus anderen Gründen (cerebrale Situation, Nichttolerieren der Maske, Erfordernis der Sekretabsaugung, hämodynamische Instabilität).

---

### Studienendpunkte

Die primären Endpunkte waren die Gasaustauschwerte und die Häufigkeit der Komplikationen der mechanischen Beatmung wie Pneumonie, Sepsis und Sinusitis. Eine Verbesserung des Gasaustausches wurde definiert als Anstieg des  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  Verhältnisses auf mehr als 200 oder ein Anstieg um mehr als 100 vom Ausgangswert. Die Patienten wurden auf die Entwicklung von Infektionen genau überwacht und bezüglich Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock und Pneumonie nach definierten Markern beurteilt.

Die sekundären Endpunkte waren Überleben, die Dauer der mechanischen Beatmung und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Die Entwicklung eines ARDS (acute respiratory distress syndrome) wurde nach Richtlinien der Amerikanisch-Europäischen Konsensus-Konferenz diagnostiziert. Die Patienten wurden nach dem SAPS-Score (simplified acute physiologic score) beurteilt.

---

### Ergebnisse

Zwischen April 1995 und März 1996 konnten 64 Patienten nach den Studienkriterien in die Studie eingeschlossen werden, 32 in jeder Gruppe. Die Charakteristika beider Gruppen waren ähnlich (Tab. 1). Die Behandlung der Grundleiden, die zur respiratorischen Insuffizienz und Beatmungsindikation führten, war in beiden Gruppen vergleichbar. Der mittlere Wert für den positiven endexpiratorischen Druck war in beiden Gruppen vergleichbar (5,1±1,4 cm Wasser in der nichtinvasiven Gruppe und 5,3±1,2 cm Wasser in der Gruppe mit konventioneller Beatmung). Beide Gruppen zeigten initial eine Zunahme des  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  Verhältnisses (Abb. 1). In der ersten Stunde verbesserten sich 62% der nichtinvasiven Gruppe und 47% in der konventionell beatmeten Gruppe im  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  Verhältnis ( $P=0,21$ ). Dieser Wert besserte sich im Verlauf bei 22 Patienten der nichtinvasiven Gruppe, die keine invasive Beatmung benötigten (von 116±25 auf 250±60 am Ende der Beatmung,  $P=0,02$ ), und bei 17 der konventionell beatmeten Patienten, die überlebten (von 126±25 auf 241±98 am Ende der Beatmung,  $P=0,03$ ). Die Veränderung des  $\text{PaCO}_2$  war in beiden Gruppen vergleichbar.

10 Patienten aus der Gruppe der nichtinvasiv beatmeten Patienten (31%) benötigten im Mittel 15±7 Stunden nach Aufnahme in die Studie eine endotracheale Intubation, keiner davon als Notfallintubation. Gründe hierfür

**Tab. 1** Patientencharakteristika und Ursachen der akuten respiratorischen Insuffizienz (entspricht Tabelle 1 der Originalarbeit)**Table 1** Base-line characteristics of the patients and causes of acute respiratory failure<sup>a</sup>

Variable <sup>b</sup>	Non-invasive-ventilation group (N=32)	Conventional ventilation group (N=32)
Patient's characteristics		
Age – yr	52±19	57±18
Male sex – no. (%)	18 (56)	20 (62)
SAPS	13±4	12±4
Heart rate – beats/min	100±21	110±17
Respiratory rate – breaths/min	39±4	39±5
Body temperature – °C	36.8±0.7	36.8±0.6
Systolic blood pressure – mm Hg	135±28	132±29
Arterial pH <sup>c</sup>	7.45±0.1	7.37±0.1
PaCO <sub>2</sub> – mm Hg	38±9	42±11
PaCO <sub>2</sub> >45 mm Hg – no. (%) <sup>d</sup>	5 (16)	12 (38)
PaCO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	116±24	124±25
Causes of acute respiratory failure – no. (%)		
Pneumonia	5 (16)	4 (12)
Trauma	4 (12)	4 (12)
Cardiogenic pulmonary edema	7 (22)	5 (16)
Postoperative respiratory failure <sup>e</sup>		
Acute respiratory distress syndrome <sup>f</sup>	7 (22)	9 (28)
Mucous plugging or atelectasis	7 (22)	9 (28)
Gastric-contents aspiration without acute respiratory distress syndrome	2 (6)	1 (3)

<sup>a</sup> Plus-minus values are means ±SD<sup>b</sup> SAPS denotes simplified acute physiologic score, which is explained in detail in the Methods section.<sup>23</sup> The range of possible values is 0 to 56; higher scores indicate a higher risk of death. PaCO<sub>2</sub> denotes the partial pressure of arterial carbon dioxide, and PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> the ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen<sup>c</sup> P=0.002 for the comparison between the groups<sup>d</sup> P=0.05 for the comparison between the groups<sup>e</sup> The types of operations in the noninvasive-ventilation and conventional-ventilation groups, respectively, included major vascular operations (five and four patients), colorectal operations (four and six patients), genitourinary-obstetrical operations (three and five patients), orthopedic operations (two patients in each group), and thoracic operations (two patients in each group)<sup>f</sup> The conditions of the acute respiratory distress syndrome in the noninvasive-ventilation and conventional-ventilation groups, respectively, included aspiration of gastric contents (two and four patients), fat embolism (one patient in each group), pancreatitis (one patient in each group), sepsis (two patients and none), and massive blood transfusion (one and three patients)

waren: Versagen der nichtinvasiven Beatmung in der Aufrechterhaltung eines PaO<sub>2</sub> über 65 mmHg (4 Fälle), Fortbestehen von Dyspnoe (1 Fall), Unmöglichkeit der Sekretabsaugung (1 Fall), Intoleranz gegenüber der nichtinvasiven Beatmung (2 Fälle), hämodynamische Instabilität (2 Fälle).

Insgesamt wurde 42 Patienten intubiert, 14 orotracheal und 28 nasotracheal, hierunter 10 aus der nichtinvasiven

Gruppe. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation war bei den nichtinvasiv-beatmeten Patienten signifikant kürzer als bei den invasiv-beatmeten (9±7 Tage gegenüber 16±17 Tage, P=0,04). Es verstarben 9 Patienten aus der nichtinvasiven Gruppe – alle davon sekundär endotracheal intubiert – und 15 aus der konventionell-beatmeten Gruppe auf der Intensivstation. Demzufolge betrug die Überlebensrate bis zur Verlegung von der Intensivstation 53% (17 Patienten) in der konventionell-beatmeten und 72% (23 Patienten) in der nichtinvasiv-beatmeten Gruppe (odds ratio 0,4; 95%-Konfidenzintervall 0,1–1,4; P=0,19). In jeder Gruppe starb 1 Patient nach Verlegung von der Intensivstation noch im Krankenhaus an Kammerflimmern bzw. einem Myokardreinfarkt.

Die Patienten der konventionell-beatmeten Gruppe hatten signifikant mehr schwere Komplikationen (66% versus 38%, P=0,02) und erlitten öfter eine Pneumonie oder Sinusitis als Folge der Intubation (31% versus 3%, P=0,003). In der Gruppe der nichtinvasiv-beatmeten Patienten erlitten 12 (38%) ernste Komplikationen nach der sekundär erforderlichen Intubation.

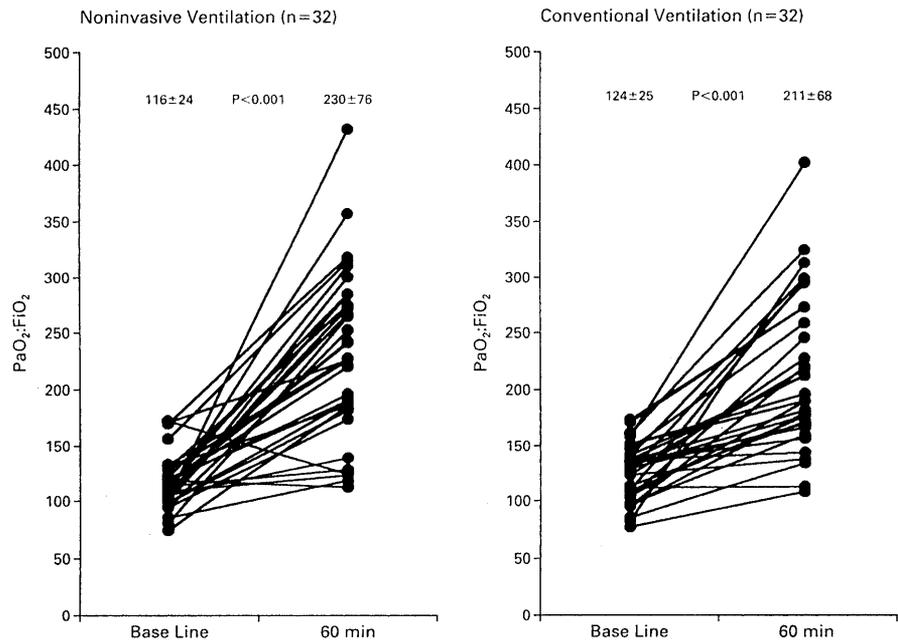
Tabelle 2 (Tab. 3 in der Originalarbeit) gibt Detailergebnisse der Studie wieder. In der nichtinvasiven Gruppe fand sich eine anhaltende Verbesserung des Gasaustausches bei 17 von 22 Patienten, die nicht intubiert werden mußten, hingegen nur bei 2 von 10 Patienten, die sekundär intubiert werden mußten (P=0,003). Vermeidung der Intubation ging einher mit einer geringeren Inzidenz an septischen Komplikationen (P=0,006). Unter den 40 von der Intensivstation verlegten Patienten hatten die nichtinvasiv-beatmeten Patienten eine signifikant kürzere Beatmungsdauer (3±3 versus 6±5 Tage, P=0,006) und einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation (6,6±5 versus 14±13 Tage, P=0,002) als diejenigen der invasiv-beatmeten Gruppe.

Unter den Patienten der konventionell-beatmeten Gruppe hatten die verstorbenen Patienten einen höheren SAPS-Wert (P=0,02). Bei den 45 Patienten mit einem SAPS-Wert niedriger als 16 (höhere Score-Werte zeigen ein höheres Mortalitätsrisiko an, ein Wert um 15–16 zeigt ein Risiko um 32% an, ein Wert von 21 oder höher eine Mortalität über 89%) war die nichtinvasive Beatmung der invasiven Beatmung überlegen.

## Diskussion

Die Autoren fanden bei ähnlichen Voraussetzungen für eine Beatmungstherapie, daß die nichtinvasive Beatmung ebenso effektiv in der Verbesserung des Gasaustausches bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz war wie die konventionelle invasive Beatmungstherapie. Weiterhin war die Rate ernster Komplikationen, speziell der auf die Intubation zurückzuführenden (Pneumonie oder Sinusitis), signifikant niedriger in der

**Abb. 1** Das Verhältnis des arteriellen Sauerstoffdruckes zur inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ ) als Ausgangswert und nach einstündiger mechanischer Beatmung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz in der nichtinvasiv und der invasiv beatmeten Gruppe. Die im Bild vorhandenen Zahlen sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (entspricht Figure 1 in der Originalarbeit)



**Tab. 2** Patientencharakteristika bezüglich Erfolg oder Mißerfolg der nichtinvasiven Beatmung und Überleben oder Tod in der konventionell beatmeten Gruppe (entspricht Tabelle 3 in der Originalarbeit)

**Table 3** Characteristics of patients according to the success or failure of noninvasive ventilation and survival or death in the conventional-ventilation group.<sup>a</sup>

Variable	Noninvasive-ventilation group (N=32)			Conventional-ventilation group (N=32)		
	Intubation not required (N=22)	Intubation required (N=10)	P value	Survived (N=17)	Died (N=15)	P value
Age (yr)	47 $\pm$ 21	62 $\pm$ 7	0.006	51 $\pm$ 20	65 $\pm$ 14	0.03
SAPS <sup>b</sup>	12 $\pm$ 4	16 $\pm$ 3	0.009	10 $\pm$ 4	14 $\pm$ 4	0.02
Causes of acute respiratory failure						
Pneumonia (no.)	4	1		2	2	
Trauma (no.)	4	0		3	1	
Cardiogenic pulmonary edema (no.)	4	3		2	3	
Postoperative (no.)	10	6		10	9	
No. of invasive devices per patient	4 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1	0.12	5 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	0.006
Initial improvement in $\text{PaCO}_2:\text{FiO}_2$ (no.)	16	4	0.12	8	7	0.98
Sustained improvement in $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ (no.)	17	2	0.003	16	8	0.01
Duration of mechanical ventilation (days) <sup>c</sup>	2 $\pm$ 1	15 $\pm$ 7	<0.001	6 $\pm$ 5	9 $\pm$ 9	0.23
Length of stay in intensive care unit (days) <sup>d</sup>	6 $\pm$ 6	16 $\pm$ 7	0.002	18 $\pm$ 21	12 $\pm$ 12	0.28
Discharged from intensive care unit (no.)	22	1	<0.001	17	0	
Septic complications after study entry (no.) <sup>e</sup>						
Sepsis	1	5	0.006	5	6	0.53
Severe sepsis	0	3		0	5	
Septic shock	0	1		0	1	

<sup>a</sup> Plus-minus values are means  $\pm$ SD.

<sup>b</sup> SAPS denotes simplified acute physiologic score.<sup>23</sup> The range of possible values is 0 to 56

<sup>c</sup> For patients who underwent intubation after the failure of noninvasive ventilation, the duration of mechanical ventilation was the total period of ventilation

<sup>d</sup> Patients who died in the intensive care unit are included. All complications listed occurred while patients were in the intensive care unit

<sup>e</sup> Causes of septic shock included necrotizing fasciitis (in the patient in the noninvasive ventilation group) and pneumonia (in the patient in the conventional-ventilation group). Among the patients assigned to noninvasive ventilation who required intubation, all five patients who had septic complications died. Among the patients assigned to conventional ventilation, all patients who had severe sepsis or septic shock died

nichtinvasiv-beatmeten Gruppe. Der Aufenthalt auf der Intensivstation konnte durch erfolgreiche nichtinvasive Beatmung verkürzt werden. Entsprechend einem früheren Bericht mußten 31% der zunächst nichtinvasiv beatmeten Patienten trotz Verbesserung des Gasaustausches schließlich doch intubiert werden.

Die nichtinvasive Beatmung kann eine hypoxische respiratorische Insuffizienz beseitigen bei Patienten mit Pneumonie, kardialen Lungenödem oder postoperativen Komplikationen. 29 Studien mit insgesamt 748 Patienten beschrieben die erfolgreiche Anwendung der nichtinvasiven Beatmung bei Patienten mit hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz verschiedenster Ursachen. In einer Studie fand sich eine Verbesserung des Gasaustausches nach Auswechseln des endotrachealen Tubus gegen eine Gesichtsmaske mit ähnlichen Einstellungen. In der hier dargestellten Studie erhielten die Patienten beider Gruppen eine vergleichbare invasive Behandlung mit Ausnahme des Tubus bei der konventionell beatmeten Gruppe. Die endotracheale Intubation ist der wichtigste prädisponierende Einzelfaktor für eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Die Autoren fanden eine Pneumonie nach bronchoskopischen Kriterien bei 8 Patienten der konventionell beatmeten Gruppe (25%). Das Fehlen oder Vorhandensein einer nosokomialen Pneumonie hilft bei der Abschätzung der Prognose der respiratorischen Insuffizienz. Die niedrige Rate der beatmungsassoziierten Pneumonie bei den Patienten der nichtinvasiv-beatmeten Gruppe steht in Übereinstimmung mit anderen Studien.

Wie in anderen Studien auch war die Prognose bei Patienten mit einem höheren SAPS-Wert schlecht, und zwar unabhängig von der Randomisierungsgruppe. Unter den Überlebenden mußten diejenigen der nichtinvasiv-beatmeten Gruppe kürzere Zeit beatmet werden und hatten einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Dieses läßt sich erklären durch ein Fehlen der Sedierung, Elimination der bei Intubation erforderlichen Extraatmarbeit, eine niedrigere Rate an beatmungsassoziierte Pneumonie und einer früheren Einschränkung der Beatmungstherapie. In der konventionell beatmeten Gruppe zeigten mehr Patienten initial eine respiratorische Acidose, was ebenfalls die Dauer der Beatmung und den Therapieerfolg beeinflussen könnte. Allerdings hatten in einer früheren randomisierten Studie mit Patienten ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung diejenigen mit einem PaCO<sub>2</sub> größer als 45 mmHg, die mit nichtinvasiver Beatmung behandelt wurden, einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine geringere Mortalitätsrate als die konventionell beatmeten Patienten.

Zusammenfassend konnten die Autoren zeigen, daß die nichtinvasive Beatmung bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz in der Verbesserung des Gasaustausches ebenso effektiv war wie die konventionelle invasive Beatmung, und daß die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie bei Vermeidung der endotrachealen Intubation unwahrscheinlich war.

## Literatur

1. Meduri GU (1996) Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 17:513–553
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817–822
3. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ (1997) The effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 25:1685–1692
4. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink RG, Tolley E (1996) Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 109:179–193
5. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A (1985) Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 55:296–300
6. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B (1995) Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107:761–768
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
8. Le Gall JR, Lorient P, Alperovitch A, et al. (1984) A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12:975–977
9. Estes RJ, Meduri GU (1995) The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 21:365–383