

Πνευμονία που σχετίζεται με τον Αναπνευστήρα (VAP)

Καθηγητής Γιώργος Θ. Δημόπουλος

gdimop@med.uoa.gr

Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο - Ιατρική Σχολή Αθηνών
Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ



Επιδημιολογία της VAP

☛ Η συχνότερη λοίμωξη στη ΜΕΘ

☛ Συχνότητα (8% έως 28%)

Am J Infect Control 1999;27:520–32., MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:149–53

EPIC study: pneumonia accounted for 47% of ICU-acquired infections (*Vincent JL et al. JAMA 1995*)

Chastre J, Fagon Y; CCMed 2002, Rello J; Chest 2002

☛ Ασθενείς σε Μηχανική Αναπνοή

▪ 3–10 φορές αυξημένος ο κίνδυνος πνευμονίας

▪ παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας (*Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388–416*)

▪ αυξημένο κόστος νοσηλείας (*Crit Care Med. 2005;33(10):2184–2193*)

▪ αυξημένη πιθανότητα θανάτου (33% – 50%)

Πνευμονία - New guidelines

AS/IDSA Guidelines 2016.

Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61–e1.

**National Healthcare Safety Network (NHSN)
Overview – CDC 2016**

HAP και HCAP

HAP

Είναι η
πνευμονία που
διαγιγνώσκεται
αιμετά από ≥ 48
ώρες από την

επισταγωγή στο

θάλασσο και μέσο.

Κατευθυντήριες

Οδηγίες

(IDSA/ATS 2016) για τη

νοσοκομειακή

πνευμονία

κατάτασσουν την

HCAP

στα σύγδρομα

HCAP

1. Νοσηλεία ≥ 2 ημέρες
(τελευταίο 3μηνο)
2. Διαμονή σε οίκο
ευγηρίας, ιδρύματα
χρονίως πασχόντων
3. Έναρξη αιμοκάθαρσης
από μηνός
4. Ασθενείς σε χώρους
παροχής ιατρικής
φροντίδας (π.χ.
ενδοφλέβια κατ' οίκον
θεραπεία)
5. GOLD COPD IV, KI,
βρογχεκτασίες,
6. Ασθενείς με
ανοσοκαταστολή
- αιματολογικά νοσήματα,
ουδετεροπενία

XP

- Η πνευμονία που εμφανίζεται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει διασωληνωμένος και σε μηχανικό αερισμό για ≥ 48 ώρες.
 - Όλοιοι ασθενείς που έχουν ανάγκη μηχανικού αερισμού έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν VAP.
 - Αποτελεί υποκατηγορία της νοσοκομειακής πνευμονίας και ως εκ τούτου έχουν κοινή διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση.
-

VAP – Παθολογική Φυσιολογία

Δύο κύριοι μηχανισμοί.....

- Αποικισμός αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος
(παρουσία βακτηριδίων χωρίς απάντηση ξενιστού)
 - Μικροεισροφήσεις ανώτερου και κατώτερου αεραγωγού
 - Ο αποικισμός μπορεί να οφείλεται σε διασπορά μικροοργανισμών από: φάρυγγα, παραρρίνια, ρώθωνες, οδοντική πλάκα, πεπτικό σωλήνα, μετάδοση από άρρωστο σε άρρωστο, κύκλωμα αναπνευστήρα.
-
- Η εισπνοή βακτηριδίων από μια τέτοια πηγή προκαλεί ενεργό απάντηση που εξασφαλίζει λείψαν

VAP – Αποικισμός

- Η παρουσία του ενδοτραχειακού σωλήνα παρέχει μια ευθεία οδό εισόδου των βακτηριδίων στο κατώτερο αναπνευστικό.
- Η παρουσία του τραχειοσωλήνα παρακάμπτει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνας του αναπνευστικού και καταργεί το αντανακλαστικό του βήχα.
- Οι εκκρίσεις του στόματος και των ανώτερων αεραγωγών λιμνάζουν πάνω από το cuff και επενδύουν τον τραχειοσωλήνα σχηματίζοντας ένα βιο-υμένιο (biofilm)
- Το biofilm περιέχει ένα μεγάλο αριθμό βακτηριδίων που μπορούν να

VAP – Εισροφήση

- Η ΕΙΣΡΟΦΗΣΗ γαστρικού περιεχομένου είναι ένας άλλος μηχανισμός εφόσον το στομάχι είναι μια αποθήκη βακτηριδίων.
 - Η παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα καταργεί τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα, ευνοεί τις εισροφές και τη μετακίνηση των βακτηριδίων στο φάρυγγα από όπου και εισροφώνται.
-

Απο τον αποικισμό στη VAP

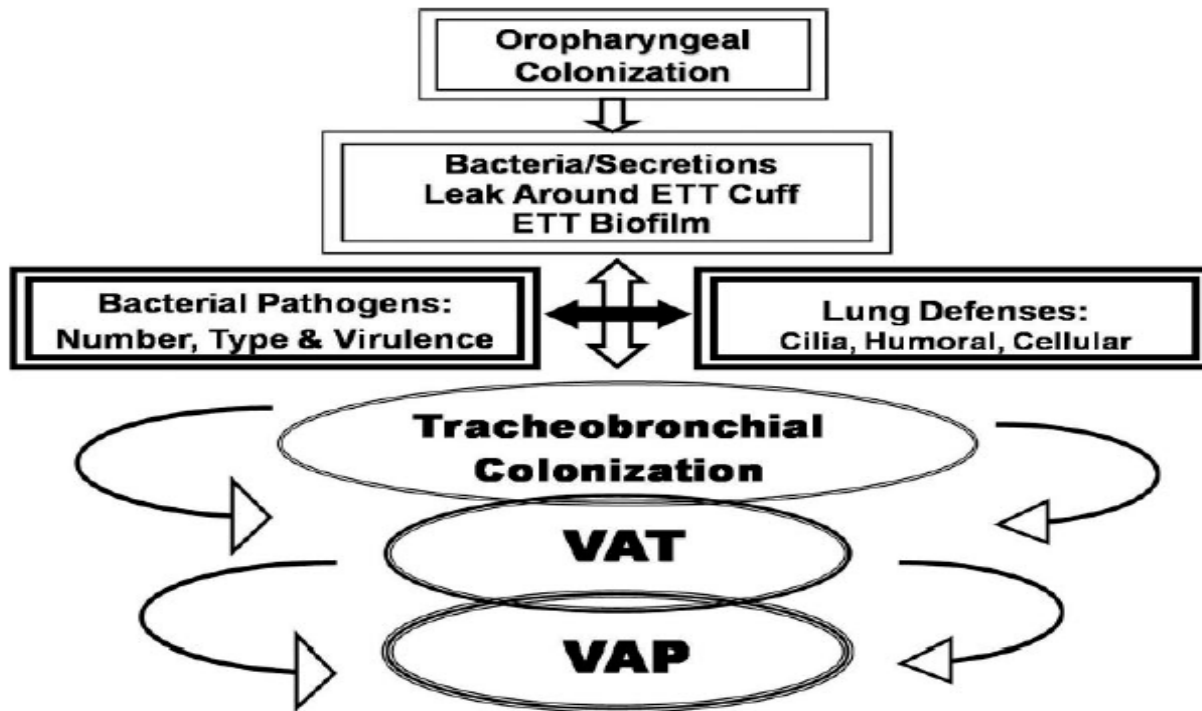


FIGURE 1. Pathogenesis of bacterial lower respiratory tract infections. Bacterial pathogens usually enter the lower respiratory tract from the oropharynx by leakage around the ETT tube cuff. Different prevention strategies for VAP are aimed at reducing number of bacteria entering the lower respiratory tract. The black arrow represents the “battle” between the bacterial pathogen and different host defenses. The three circles below represent potential patient outcomes that may occur over time.

ΧΡ-Διαγνωστικά κριτήρια

□ Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας.

■ CDC: η VAP περιλαμβάνει τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς επί ≥ 48 ώρες οι οποίοι πληρούν τουλάχιστον:

- 1 ακτινολογικό,

- 1 συστηματικό και

- 2 κριτήρια από το αναπνευστικό σύστημα

□ Κριτήρια: μικρή ευαισθησία και ειδικότητα.

XP-Διαγνωστικά κριτήρια

Συστηματικά
σημεία
(τουλάχιστον 1)

- a. Πυρετός ($>38^{\circ}\text{C}$)
- b. Λευκοπενία ($<4000\text{ WBC}/\text{mm}^3$)
ή Λευκοκυττάρωση ($>12.000\text{ WBC}/\text{mm}^3$)
- c. Για ασθενείς ≥ 70 ετών
μεταβολή επιπέδου
συνειδήσεως χωρίς άλλο
αναγνωρίσιμο αίτιο

ΧΡ-Διαγνωστικά κριτήρια

Σημεία από το
Αναπνευστικό
όργανο
Σύστημα
(τουλάχιστον
2)

- a. Νέα έναρξη πυωδών
εκκρίσεων ή αλλαγή στη
ποιότητα/ποσότητα ή
αύξηση στις ανάγκες
αναρρόφησης
- b. Επιδείνωση ανταλλαγής
αερίων $PaO_2 / FiO_2 < 240$
- c. Νέα έναρξη ή επιδείνωση
βήχα ή δύσπνοια ή
ταχύπνοια
- d. Νέα ακροαστικά ευρήματα

XP-Διαγνωστικά κριτήρια

Δύο ή περισσότερες
συνεχόμενες CxR σε
ασθενείς χωρίς
υποκείμενα νοσήματα
με τουλάχιστον 1 από
τα διπλανά ευρήματα.

- a. Νέο ή
επιδεινούμενο
διήθημα
- b. Πύκνωση
- c. Κοιλότητα

ΧΡ-Διαγνωστικά κριτήρια

- Η παρουσία νέων διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος εκτός της πνευμονίας μπορεί να σημαίνει επισης:
 - ✓ ατελεκτασία
 - ✓ εισρόφηση
 - ✓ πνευμονική εμβολή
 - ✓ πνευμονικό οίδημα
 - ✓ κυψελιδική αιμορραγία
 - ✓ πνευμονική αιμορραγία
 - ✓ πνευμονικό έμφρακτο, ARDS
-

ΧΡ-Διάγνωση - Ανοσοκατασταλμένοι

- Ουδετεροπενία, Λευχαιμία-Λέμφωμα
 - απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $<500/\text{mm}^3$
- HIV με αριθμό $\text{CD}_4 <200$
- Σπληνεκτομή
- Αμεση περίοδος μετά από μεταμόσχευση
- ΧΜΘ
- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
 - $>40\text{mg}$ πρεδνιζόνης, $>160\text{mg}$ hydrocortisone,
 $>32\text{mg}$ methyl-prednisolone, $>6\text{mg}$ dexamethasone,
 200mg cortisone, **κάθε ημέρα για 2 εβδομάδες**

>

XP-Διάγνωση - Κ/α

- Πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
 - λήψη δειγμάτων για καλλιέργεια από κατώτερο αναπνευστικό και αίμα.

- Οι οδηγίες των IDSA/ATS 2016 προκρίνουν τις μη επεμβατικές τεχνικές, δηλαδή την λήψη βρογχικών εκκρίσεων για άμεση μικροσκοπήση και ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια.

- **Εν τούτοις, ανάλογα με τις δυνατότητες του εκάστοτε νοσοκομείου, μπορούν να περιέχουν βρογχοσκοπική λήψη υλικού (mid-BAL, BAL-FSE) ρόφα low power field (x100).**
 - <10 επιθηλιακά κύτταρα ανά low power field (x100).

ΧΡ-Διάγνωση / Μέθοδοι

| Όρια ⁶ αξιολόγησης ποσοτικών καλλιεργειών, ως ένδειξη VAP/HAP | | |
|--|--|---|
| Υλικό ληφθέν με προστατευμένη βούρτσα (PSB) | Υλικό ληφθέν με βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) | Υλικό ληφθέν με ενδοτραχειακή αναρρόφηση (ETA) |
| 10^3 CFU/mL | 10^4 CFU/mL | 10^5 CFU/mL |

Τιμές αποικιών/ml (CFU/mL) ίσες ή ανώτερες
αυτών των ορίων
συνηγούνται για τη έναρξη
αντιμικροβιακής αγωγής.

XP-Διάγνωση / Μέθοδοι

- Ποια τεχνική υπερτερεί της άλλης για λήψη μικροβιολογικών δειγμάτων, η επεμβατική (βρογχοσκόπηση) ή η μη επεμβατική (λήψη βρογχικών εκκρίσεων) δεν είναι σίγουρο.

Mehta R, Groth M. Invasive or non-invasive management of suspected ventilator-associated pneumonia? And old controversy revisited. Clin Pulm Med 2000;7:277-9.

XP – Χρώση Gram

Αριθμηση βακτηρίων και τρόπος
αναφοράς από εργαστήριο

1+ (σπάνια): <1 κοπ

2+ (λίγα): 1-5 κοπ

3+ (μέτρια): 6-30 κοπ

1+ (μεγάλη): >30 κοπ

1. Έλεγχος 20-40 οπτικών πεδίων (εξαιρουμένων αυτών που δεν ανευρίσκονται βακτήρια).
 2. $\geq 3+$ στην ημιποσοτική χρώση Gram, αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης VAP/HAP.
-

ΧΡ – Η μ ι π ο σ ο τ ι κ ή Κ α λ λ ι έ ρ γ ε ι α

Ημιποσοτική καλλιέργεια⁴

Πυκνότητα ανάπτυξης βακτηρίων και τρόπος αναφοράς τους
από το εργαστήριο

| | |
|----------------|--|
| Αραιή ανάπτυξη | 1-5 αποικίες στο <u>τριβλίο</u> |
| 1+ ή λίγα | Μόνο στο 1 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵ |
| 2+ ή μέτρια | Έως και το 2 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵ |
| 3+ ή άφθονη | Έως και το 3 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵ |
| 4+ ή άφθονη | Έως και το 4 ^ο τεταρτημόριο του <u>τριβλίου</u> |

XP-Διάγνωση / Μέθοδοι

- Ημιποσοτική χρώση Gram
 - $\geq 3+$ = ισχυρή ένδειξη ύπαρξης VAP/HAP
- Απουσία βακτηρίων και
 - $\leq 1+$ στην ημιποσοτική
καλλιέργεια
αποκλείουν τη πιθανότητα VAP/HAP.
- Ενδιάμεσες τιμές = κλινική κρίση.

For patients with suspected XP whose invasive quantitative culture results are below the diagnostic threshold for XP we suggest that antibiotics be withheld rather than continued

(weak recommendation, very low-quality evidence)

ATS/IDSA: HAP-VAP Guidelines 2016

ΧΡ-Διάγνωση / Περιορισμοί

Ακόλουθοι μικροοργανισμοί ⇨
αποικισμός

εκτός εάν απομονώνονται από Κ/α πνευμονικού
ιστού ή πλευριτικού υγρού

- a. *Candida species** or yeast not otherwise specified
- b. CoNS (coagulase-negative *Staphylococcus species*)
- c. *Enterococcus species*

Σημείωση

Candida species, CoNS ή *Enterococcus species* που
καλλιεργούνται από αίμα δεν
θεωρούνται αίτια λοίμωξης

XP – CPIS score

CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)

(*ARRD 1991;143:1121*) sensitivity: 65%, specificity: 64% (*Resp Care 2011;56:1087*)

| Assessed Parameter | Result | Score |
|--|---|-------|
| Temperature (°Celsius) | 36.5–38.4 °C | 0 |
| | 38.5–38.9 °C | 1 |
| | ≤ 36 or ≥ 39 °C | 2 |
| Leukocytes in blood (cells/mm ³) | 4,000–11,000/mm ³ | 0 |
| | < 4,000 or > 11,000/mm ³ | 1 |
| | ≥ 500 Band cells | 2 |
| Tracheal secretions (subjective visual scale) | None | 0 |
| | Mild/non-purulent | 1 |
| | Purulent | 2 |
| Radiographic findings (on chest radiography, excluding CHF and ARDS) | No infiltrate | 0 |
| | Diffuse/patchy infiltrate | 1 |
| | Localized infiltrate | 2 |
| Culture results (endotracheal aspirate) | No or mild growth | 0 |
| | Moderate or florid growth | 1 |
| | Moderate or florid growth AND pathogen consistent with Gram stain | 2 |
| Oxygenation status (defined by PaO ₂ :FiO ₂) | > 240 or ARDS | 0 |
| | ≤ 240 and absence of ARDS | 2 |

ARDS: acute respiratory distress syndrome; CHF: congestive heart failure

XP-Δείκτες φλεγμονής

- Επί κλινικής υποψίας VAP και HAP συνιστάται άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, με βάση τα κλινικά κριτήρια, χωρίς να είναι απαραίτητο να συναξιολογηθούν:
 - CRP
 - προκαλσιτονίνη,
 - s-TREM-1 (BAL)
 - CPIS

ATS/IDSA Guidelines 2016

XP – Διαφορά HAP / XP

- Προοπτική μελέτη επιτήρησης που σύγκρινε 327 επεισόδια VAP με 261 αντίστοιχα HAP.
- VAP περισσότερα επεισόδια Gram (-) λοιμώξεων σε σχέση με HAP
 - 59 vs. 39.6 %, $p < 0.001$
- HAP
 - υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων από *S. pneumoniae* και ιούς.

ΤΥΠΟΙ VAP

- Η ΨΡ χωρίζεται σε δύο τύπους :
 - Πρώιμη και όψιμη.
 - Πρώιμη : έναρξη ΨΡ μεταξύ 48 και 96 ωρών από την διασωλήνωση και σχετίζεται με ευαίσθητους στα αντιβιοτικά μικροοργανισμούς.
 - Όψιμη : από τη 12^η ημέρα νοσηλείας
-

ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ VAP

- Καθυστερημένη χορήγηση ΕΠΑΡΚΟΥ Σαντιβιοτικής αγωγής οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα.
 - Αρχικά κάλυψη με αντιβιοτικά που καλύπτουν όλα τα πιθανά παθογόνα και ακολούθως ελάττωση του φάσματος με βάση τις καλλιέργειες.
 - Οι 8 ημέρες θεραπείας είναι μάλλον ικανοποιητικές
 - Η γνώση της τοπικής χλωρίδας είναι σημαντική.
-

ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ VAP

- Η επιλογή της αγωγής πρέπει να βασίζεται στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και στους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνα.
 - Πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς σε 72-96 ώρες και αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών μόλις γίνουν διαθέσιμες οι ευαισθησίες του παθογόνου.
-

XP – Εμπειρική Θεραπεία

Πίνακας 5: Αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενείς με HAP/VAP

| Ασθενής με κλινική υποψία HAP/VAP | |
|---|--|
| Ασθενείς με HAP, χωρίς σηπτική καταπληξία και χωρίς παράγοντες κινδύνου για <u>πολυανθεκτικά παθογόνα</u> | Ασθενείς με HAP/VAP σε σηπτική καταπληξία ή με παράγοντες κινδύνου για <u>πολυανθεκτικά παθογόνα</u> |
| Μονοθεραπεία^{1,2}: | Συνδυασμοί αντιβιοτικών^{1,2,4}: Ένα από τα παρακάτω |
| <u>Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη</u> : 4,5g x 4 | <u>Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη</u> : 4,5g x 4 |
| <u>Κεφεπίμη</u> : 2g x 3 | <u>Κεφεπίμη</u> ή <u>Κεφταζιντίμη</u> ⁵ : 2 g x 3 |
| <u>Μεροπενέμη</u> ^{3,6} : 2g x 3 | <u>Ιμπενέμη/σιλαστατίνη</u> ³ : 1g x 3 |
| <u>Ιμπενέμη/σιλαστατίνη</u> ³ : 1g x 3 | <u>Μεροπενέμη</u> ^{3,6} : 2g x 3 |
| | <u>Ντοριπενέμη</u> ³ : 1g x 3 |
| | <u>Αζτρεονάμη</u> : 2g x 3 |
| | ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω |
| | <u>Αμικασίνη</u> ⁷ : 20mg/kg x 1 |
| | <u>Γενταμκίνη</u> ⁷ : 5-7mg/kg x 1 |
| | <u>Τομπραμυκίνη</u> ⁷ : 5-7mg/kg x 1 |
| | <u>Σιπροφλοξασίνη</u> ⁸ : 400mg x 3 ή 600mg x 2 |

XP – Εμπειρική Θεραπεία

Σε υποψία παθογόνου με αντοχή στις

καρβαπενέμες^{9,10}



Προσθήκη τουλάχιστον ενός από τα κάτωθι

Κολιστίνη: 9 IU, φόρτιση, ακολούθως 4,5 IU x 2

Τιγκεκυκλίνη: 200 mg φόρτιση, ακολούθως 100mg x 2

XP – Εμπειρική Θεραπεία

Σε υποψία MRSA¹¹



Προσθήκη ενός από τα κάτωθι:

Λινεζολίδη¹²: 600mg x 2

Βανκομυκίνη: 15mg/kg x 2 (αρχική δόση φόρτισης: 25 mg/kg)

- Ασθενείς με ΚΕΚ ή νευροχειρουργική επέμβαση
- Γνωστή φορεία MRSA
- Σηπτική καταπληξία,
- Ακτινολογική εικόνα νεκρωτικής πνευμονίας ή κοιλιακών σχηματισμών
- Εμπύημα

XP – Εμπειρική Θεραπεία για *P. aeruginosa*

- Εάν ο ασθενής δεν είναι υψηλού κινδύνου για να καταλήξει, δεν συνυπάρχει septic shock ή είναι γνωστά αποτελέσματα των K/As...
 - we recommend **monotherapy** using an antibiotic to which the isolate is susceptible rather than combination therapy (strong recommendation, low-quality evidence)

XP – Εμπειρική Θεραπεία για *A. baumannii*

- For *Acinetobacter sp* that is sensitive only to colistin, **we recommend IV colistin**
(strong recommendation, low-quality evidence)
- ...and we suggest adjunctive inhaled colistin
(weak recommendation, low-quality evidence)
- ...and we suggest not using adjunctive rifampicin
(weak recommendation, moderate-quality evidence)
- We recommend **against** the use of tigecycline
(strong recommendation, low-quality evidence)

XP-Θεραπεία με Colistin

□ Δόση φόρτισης

- 9×10^6 IU (ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας)

□ Δόση συντήρησης

- CrCl > 90 : $10,9 \times 10^6$ IU διαλυμένη σε 2 δόσεις (έναρξη 12 ώρες)
μετά τη δόση φόρτισης

ΧΡ-Θεραπεία με Αμινογλυκοσίδες

- Εφάπαξ χορήγηση ημερησίως
 - Η επιθυμητή C_{max} στον ορό είναι $10 \times MIC$ του παθογόνου

Δοσολογία

- Γενταμικίνη: 5-7 mg/kg, σε έγχυση για μία ώρα, q24h
- Αμικασίνη: 15-20 mg/kg, σε έγχυση για μία ώρα, q 24h

Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης στο πλάσμα.

- Αμικασίνη: μέγιστη 56-64 $\mu g/ml$, ελάχιστη $<1 \mu g/ml$
 - Γενταμικίνη: μέγιστη 16-24 $\mu g/ml$, ελάχιστη $<1 \mu g/ml$
-

ΧΡ-Διάρκεια Θεραπείας

- Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 7 ημέρες
 - Εξαιρέση: λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* → θεραπεία 14 d, *Legionella* spp. 14-21 d, *Staphylococcus aureus* 21 d
 - Η προκαλσιτονίνη (καλιόχιτο CPIS) μπορεί να οδηγήσει στην διακοπή των αντιβιοτικών μετά από 7 ημέρες επαρκούς αντιμικροβιακής αγωγής, εάν $<0,25\text{ng/ml}$.
-

XP – PK/PDs

- For patients with HAP/VAP, we suggest that antibiotic dosing be determined using PK/PD data, **rather than the manufacturer's prescribing information.**

- PK/PD-optimized dosing refers to the use of:
 - antibiotic blood concentrations,
 - extended and continuous infusions,
 - and weight-based dosing for certain antibiotics(weak recommendation, very low-quality evidence)

VAP – πρόληψη

- ❑ **Avoid mechanical ventilation if possible – use non invasive ventilation**

Girou E et al. JAMA 2003; 290: 2985–2991(VAP 20% vs 8%)

- ❑ **Prefer oral versus nasal intubation – minimizes the risk of sinusitis**

Holzpfel L et al. Crit Care Med 1993;21:1132–8 (VAP 17/29 p vs 9 /25 p)

- ❑ **Cuff press 20 – 30 cm H2**

Rello J et al Am J Respir Crit Care Med 1996;154:111–115

- ❑ **Ελάττωση διάρκειας μηχανικού αερισμού**

- **Hold sedation**

- ❑ *Kress J et al. NEJM 2000 ; 342 : 1471–7 (duration MV 4.9 vs 7.3 , LOS 6.4 vs 9.9)*

- **Use standardized weaning protocol**

- ❑ *Marelich GP et al. Chest 2000 ;118: 459–67 (duration MV 124 vs 68 h, VAP 15% vs 6%)*

- **Combine above strategies**

- ❑ *Girard TD et al. Lancet 2008 ; 371: 126–34 (LOS ICU 9.1 vs 12.9 LOS Hosp 14.9 vs 19.2, 1y mort 44%vs 58%)*
-

Lorente et al. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia.

Am J Resp Crit Care Med v 176 ;1079 – 1083, 2007

Reducing channel formation and fluid leakage from the subglottic area

ETT-C as a risk factor for global VAP (22% vs 7.9% $p = 0.001$)

Early-onset VAP (10.7 % vs 3.6% $P = 0.02$)

Late – onset VAP (26.7% vs 9.5% $P = 0.01$)

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-008-1016-9

PHYSIOLOGICAL AND TECHNICAL NOTES

Alberto Zanella
Massimo Cressoni
Myra Epp
Mario Stylianou
Theodor Kolobow

A double-layer tracheal tube cuff designed to prevent leakage: a bench-top study

Received: 30 August 2007
Accepted: 10 January 2008

The NASCENT Randomized Trial

JAMA, August 20, 2008—Vol 300, No. 7

- **Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia**
- Patients receiving a silver-coated endotracheal tube had a statistically significant reduction in the incidence of VAP and delayed time to VAP occurrence compared with those receiving a similar, uncoated tube.

VAP – ΠΡΟΛΗΨΗ / ΘΕΣΗ

- Head elevation (HOB) 30 – 45 degrees (unless contraindicated)

Drakulovich M, Torres A, Bauer T, Nicolas J, Nogue S, Ferrer M. Lancet 1999; 345: 1851– 58

- 23% (supine p) vs 5% (semirecumbent pos) ~~XP~~

Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study*

Christianne A. van Nieuwenhoven, MD; Christine Vandenbroucke-Grauls, PhD; Frank H. van Tiel, PhD; Hans C. A. Joore, MD; Rob J. M. Strack van Schijndel, MD; Ingeborg van der Tweel, PhD; Graham Ramsay, PhD; Marc J. M. Bonten, PhD

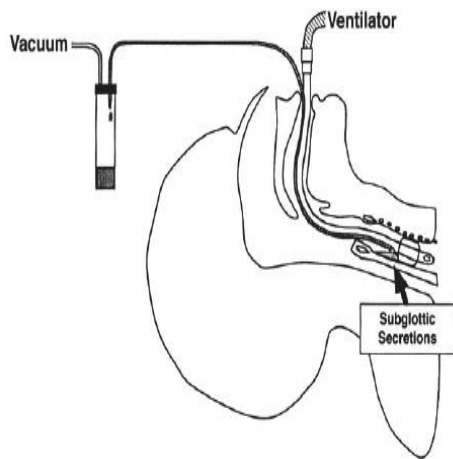
Crit Care Med 2006; 34:396–402

The targeted backrest elevation of 45° was not reached.

The achieved difference in treatment position (28° vs. 10°) did not prevent the development of VAP (6.5 % vs 10.7%)

VAP - ΠΡΟΛΗΨΗ / ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ

- Continuous aspiration of subglottic secretions (CASS) reduces aspiration
- Achieved through the use of an endotracheal tube equipped with a dorsal lumen (EAC tubes)



Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis

Cameron Dezfulian, MD,^{a,b} Kaveh Shojania, MD,^h Harold R. Collard, MD,^j
H. Myra Kim, ScD,^f Michael A. Matthay, MD,^{g,h,i} Sanjay Saint, MD, MPH^{c,d,e}

The American Journal of Medicine (2005) 118, 11-18

- 110 studies retrieved, 896 p enrolle
- Reduction of **early onset VAP** by nearly half
(risk ratio [RR] 0.51; 95% confidence interval [CI]: 0.37 to 0.71)

VAP – ΠΡΟΛΗΨΗ / ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΝΗ

Oral decontamination

- Μηχανικά μέσα (βούρτσισμα δοντιών για απομάκρυνση βακτηριδιακής πλάκας)
- Φαρμακολογικά μέσα (πλύσιμο με *νλωροξιδίνη* ή *νρόση συνδυασμού* Randomized Controlled Trial and Meta-analysis of Oral Decontamination with 2% Chlorhexidine Solution *comycin*).
for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia

Hutsaya Tantipong, MD; Chantana Morkchareonpong, MD; Songyod Jaiyindee, MD; Visanu Thamlikitkul, MD

Infect Control Hosp Epidemiol February 2008; 2 : 131–136

- XP 4.9% vs 1.4% (0.56, 0.39 to 0.81)**
 - 7 episodes per 1,000 vent-days / 21 episodes per 1,000 vent-days**
-

VAP – ΠΡΟΛΗΨΗ / ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis

BMJ 2007;334:889-; originally published online 26 Mar 2007;
doi:10.1136/bmj.39136.528160.BE

Ee Yuee Chan, nurse educator,¹ Annie Ruest, infectious diseases consultant,² Maureen O Meade, associate professor,³ Deborah J Cook, professor³

- Oral **antiseptics**: prevent VAP (RR 0.56, 95% CI 0.39 – 0.81)
- Oral **antibiotics**: further confirmation needed (RR 0.69, 95% CI 0.41–1.2)
- No influence on mortality/duration of mechanical ventilation ICU stay

Chlorhexidine – povidone iodine

Cardiac surgery patients – chlorhexidine 0.12%

- *Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, 2003 March 26, 2004 / 53(RR03);1–36*

VAP – ΠΡΟΛΗΨΗ / SDD

REVIEW

Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials

L. Silvestri^{a,*}, H.K.F. van Saene^b, M. Milanese^a,
D. Gregori^c, A. Gullo^d

Journal of Hospital Infection (2007) 65, 187–203

- 51 RCTs conducted between 1987 and 2005**
 - **8065 critically ill patients included**
 - **Reduction in overall bloodstream infections (OR, 0.39; 95% CI) and overall mortality (OR, 0.80; 95% CI)**

Results of meta-analyses show that SDD is associated

- with a marked reduction
 - in the incidence of VAP
 - Length of stay/hospital costs, antibiotic usage ?
-

VAP- ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ SDD

- ❑ The purpose of SDD is prevent ICU acquired infections.
 - ❑ Colonization and subsequent infection with ICU-acquired bacteria are prevented by **topical application of antibiotics in the oropharynx and the gastro-intestinal tract**.
 - ❑ For this, a **paste** is applied to the **buccal cavity** and a **solution** is administered through the **nasogastric tube** (generally **polymyxin E, tobramycin, and amphotericin B**).
 - ❑ Treatment with parenteral antibiotics, most frequently **cefotaxime**, is added for the first 4 days to prevent early infections.
 - ❑ The “selective” part of NSDD reflects this anaerobic flora-sparing effect.
-

VAP – Π Ρ Ο Λ Η Ψ Η

- Ε ν τ ε ρ ι κ ή σ ί τ ι σ η
- Θ χ ι α λ λ α γ έ ς ρ ο υ τ ί ν α ς σ τ α
κ υ κ λ ώ μ α τ α
- Α υ σ τ η ρ ό ς έ λ ε γ χ ο ς γ λ υ κ ό ξ η ς
- Α π ο φ υ γ ή α ν ε π ι θ ύ μ η τ ω ν
μ ε τ α γ γ ί σ ε ω ν
- Silver – coated ε ν δ ο τ ρ α χ ε ι α κ ώ ν σ ω λ ή ν ω ν
- Closed vs open σ υ σ τ ή μ α τ α α ν α ρ ρ ό φ η σ η ς
- Κ ι ν η τ ι κ ά κ ρ ε β ά τ ι α ?

VAP – Π Ρ Ο Λ Η Ψ Η

Research

Open Access

Staffing level: a determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia

Stéphane Hugonnet, Ilker Uçkay and Didier Pittet

- **High nurse-to-patient ratio was associated with a decreased risk for late-onset VAP (hazard ratio 0.42, 95% CI 0.18 - 0.99)**
-



Ventilator-Associated Tracheobronchitis

- A **“gold standard”** for diagnosing VAT does not exist, and there is no evidence-based definition.

- The most common diagnostic criteria noted in the literature
 - presence of fever without another recognizable cause
 - new or increased endotracheal tube secretions
 - a positive culture of the tracheal tube aspirate
 - **and lack of a new or progressive infiltrate seen on a chest radiograph.**



Ventilator-Associated Tracheobronchitis

Πως θα
αποδείξεις εάν
είναι VAT ή
VAP?

□ Π ρ έ π ε λ ν α

θ ε ρ α π ε ύ ε τ α λ ι ?

- In patients with VAT, we suggest not providing antibiotic therapy (weak recommendation, low-quality evidence)



Ventilator-Associated Tracheobronchitis

□ Όσοι

υποστηρίζ

ουν τη

θεραπεία,

υποστηρίζ

ουν ότι

αναστέλλε

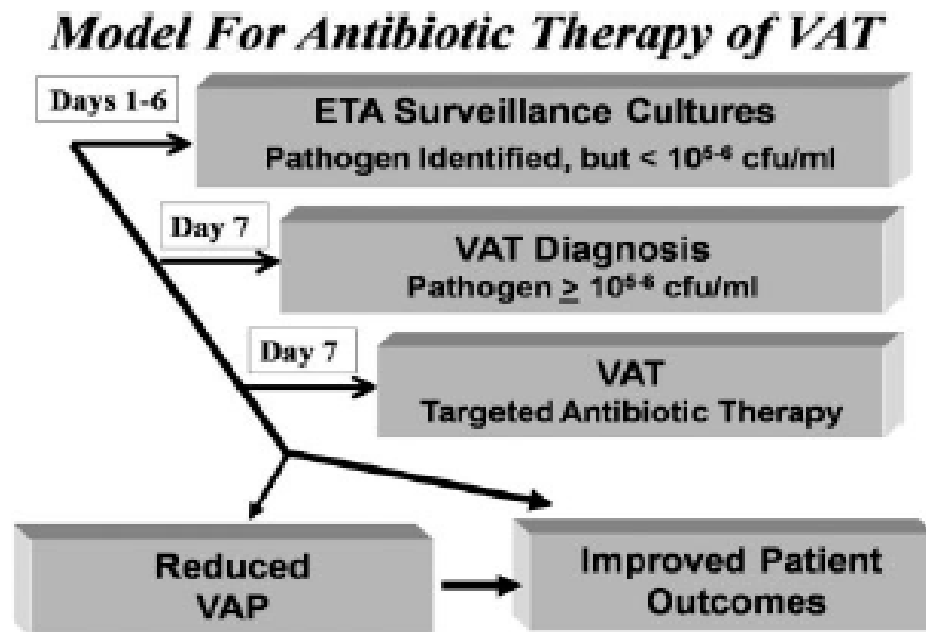


FIGURE 4. A model based on the use of serial endotracheal sputum cultures for the early detection of VAT, and the initiation of timely, targeted antibiotic therapy, which has been demonstrated to reduce or prevent VAP and improve patient outcomes.^{2,3}



Ventilator-Associated Tracheobronchitis

- Προτεινεται η χορήγηση ελσπνεόμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία της VAT.

Outcomes in pneumonia in the ICU

Remain suboptimal with current treatments

Morbidity and mortality in intubated and mechanically ventilated patients with pneumonia remain high, even when using current standard of care antibiotic therapy



Clinical & microbiologic response rates for

Gram (-) X~~P~~ is 50–65 %

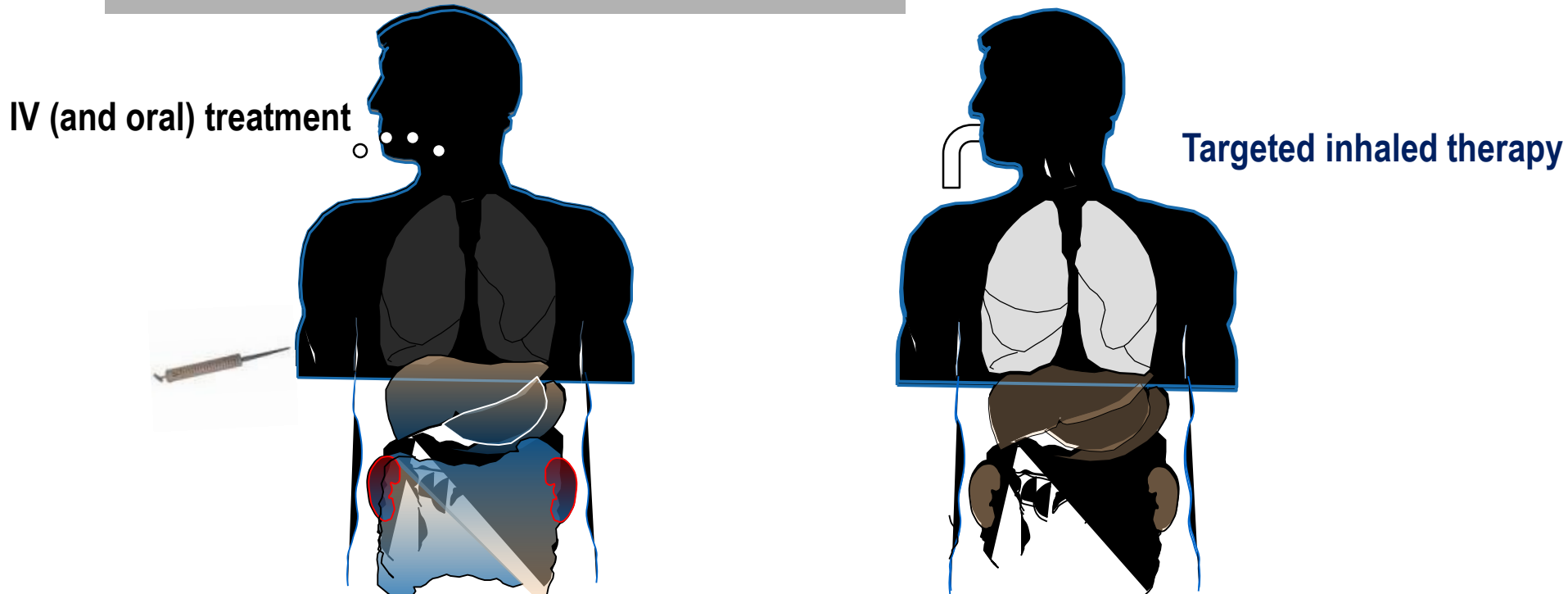
Chastre et al Crit Care Med 2008; 36:1089–96

Kollef et al., Crit Care 2012;16:R218



Success of systemic treatment in critically ill patients may be limited by altered pharmacokinetics (e.g. accelerated plasma clearance)

Aerosolized Antimicrobials



Inhalation Delivery Potential for:

- Higher pulmonary tissue concentrations
- Improved PD profile → High [C] / MIC
- Enhanced efficacy
- Reduced systemic exposures → toxicity

Lack of Benefit of Adjunctive Colistin Inhaled an RCT: ? Wrong Aerosol Delivery System

- RCT, 100 patients with Gram negative VAP (PA and AB) in Thailand
- Systemic therapy + Placebo or nebulized (75 mg q 12 h, 2.25 MIU) colistin for duration of IV therapy
- Given by ultrasonic or jet nebulizer for 10 minutes. Levels not measured
- NO benefit in clinical outcome, but 1–2 days shorter duration of IV therapy with adjunctive inhaled colistin
- better microbiologic outcome

Table 2. Clinical and microbiological outcomes of the study patients

| | CMS group (n=51) | NSS group (n=49) | % Risk difference (95% CI) | Risk ratio (95% CI) | P value |
|---|------------------|------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| 28 day clinical outcome | | | | | |
| favourable outcome | 51.0% | 53.1% | -2.1% (-22%–18%) | 0.96 (0.66–1.40) | 0.84 |
| death due to VAP | 39.2% | 36.7% | 2.5% (-17%–22%) | 1.07 (0.65–1.76) | 0.80 |
| overall mortality | 43.1% | 40.8% | 2.3% (-17%–22%) | 1.06 (0.67–1.68) | 0.81 |
| Favourable microbiological outcome | 60.9% | 38.2% | 22% (3%–41%) | 1.57 (1.03–2.37) | 0.03 |
| Incidence of complication | | | | | |
| bronchospasm | 31.4% | 24.5% | 7% (-11%–24%) | 1.28 (0.68–2.42) | 0.44 |
| renal impairment | 7.8% | 2.0% | 6% (-3%–14%) | 3.84 (0.45–33.19) | 0.36 |
| | 25.5% | 22.4% | 3% (-14%–20%) | 1.13 (0.56–2.29) | 0.82 |

Can Adjunctive Aerosol Therapy The Outcome in MDR VAP?

Improv

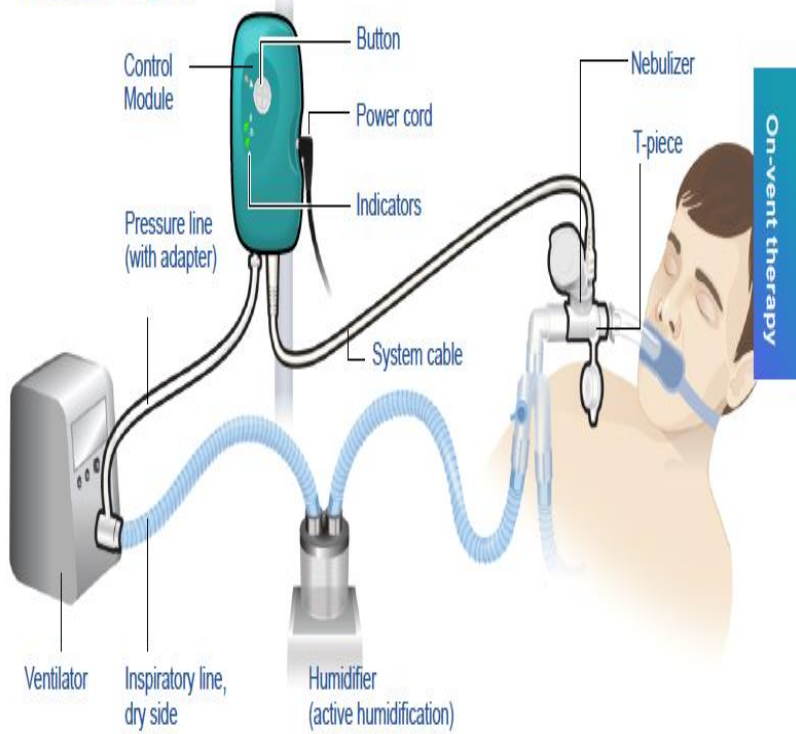
- Retrospective, matched case-control study
- 43 patients with MDR GNB VAP
- Treatment
 - Aerosol(2 million units/d) + IV colistin (9 million units/d) vs
 - IV colistin alone (43 controls)
 - Few details about nebulization methods
 - 77% *Acinetobacter baumannii*
 - No colistin resistance
- Trend to more clinical cure with aerosol in logistic regression model ($p=0.08$)

| Outcome | No. (%) of patients | | P |
|--|-------------------------------|----------------------------------|------|
| | IV colistin group (n = 43) | AS-IV colistin group (n = 43) | |
| Clinical outcome | | | |
| Clinical cure | 14 (32.5) | 23 (54) | .05 |
| Clinical improvement | 12 (28) | 9 (21) | .451 |
| Clinical failure | 14 (32.5) | 7 (16) | .126 |
| Recurrence | 3 (7) | 4 (9) | >.99 |
| Bacteriological outcome^a | | | |
| Eradication | 17 (50) | 19 (45) | .679 |
| Persistent | 12 (35) | 10 (24) | .272 |
| Recurrence | 2 (6) | 5 (12) | .450 |
| Colonization | 3 (9) | 8 (19) | .208 |
| Mortality | | | |
| All-cause | 18 (42) | 10 (23) | .066 |
| VAP-related | 11 (26) | 7 (16) | .289 |
| Adverse events | | | |
| Nephrotoxicity | 8 (19) | 8 (19) | >.99 |
| Neurotoxicity | 0 | 0 | |

Pulmonary Drug Delivery System (PDDS)

On-Vent Configuration

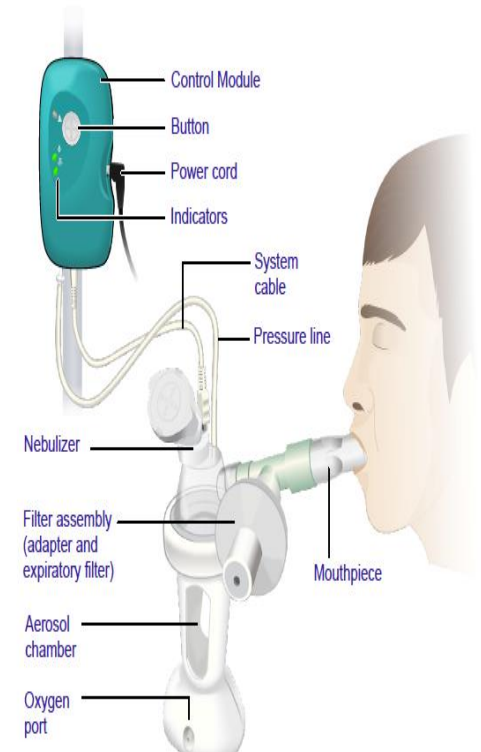
Overview diagram



Mesh Nebulizer and Amikacin Inhalation Solution

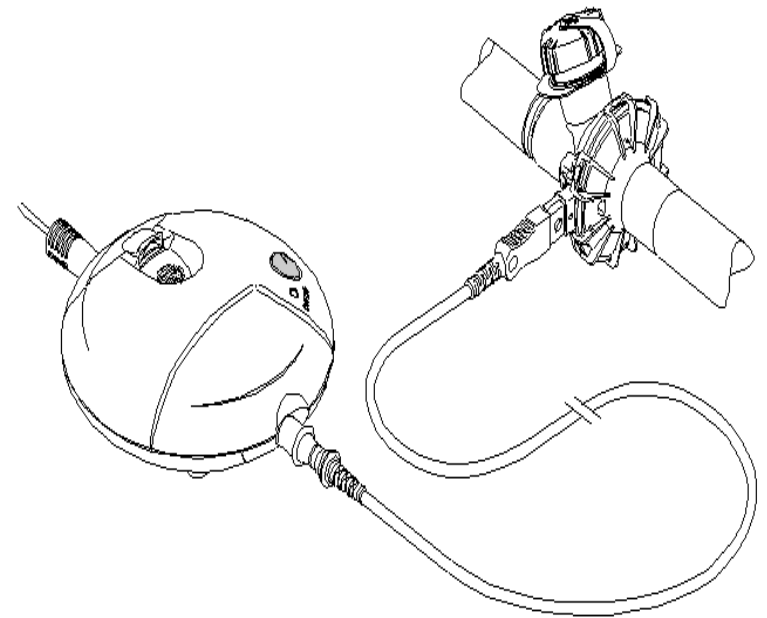
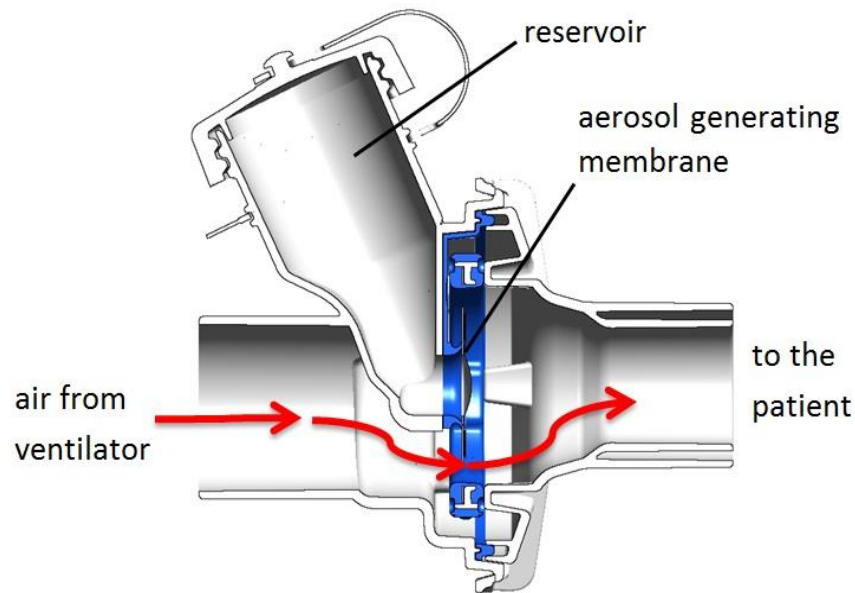


Hand-held Configuration

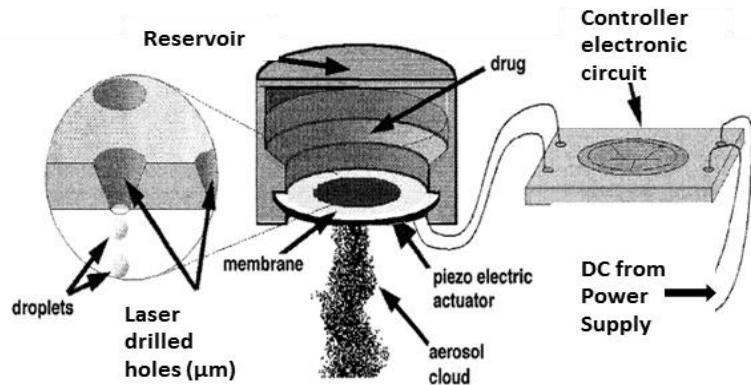


eFlow Inline Nebulizer

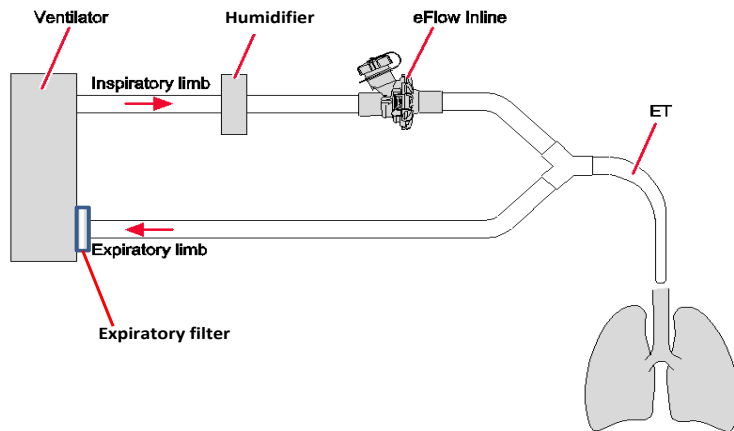
- Utilizes the PARI eFlow technology
- Very low increased resistance to flow



Details on PARI eFlow Inline



- Vibrating membrane containing thousands of micron size holes (laser drilled)
- Membrane excited and oscillates at $\sim 120\text{kHz}$
- Particle size $3.2\ \mu\text{m}$ with humidity
- Monodispersed aerosol (much tighter distribution than conventional jet nebulizers)
- Fast, silent operation
 - ✓ Treatment time for $6\text{mL} \sim 12$ minutes
 - ✓ Single patient use, multiple treatment nebulizer
 - ✓ Continuous nebulization



IASIS study

- ✓ 300 mg amikacin plus 120 mg fosfomycin or placebo (saline)
 - eFlow Inline System (ARI GmbH, Germany)
 - twice daily for 10 days (or to extubation if <10 days)

- ✓ 143 pts randomized (71 to AFIS, 72 to placebo)

- ✓ **No significant difference**
 - CPIS changes from baseline ($p=0.70$)
 - Subgroup analysis of CPIS changes in MDR and XDR
 - Mortality and clinical cure at Day 14 ($p=0.68$)
 - Mortality and ventilator free days ($p=0.063$)
 - Mortality : 17 (24%) AFIS, 12 (17%) placebo $p=0.315$

AFIS as adjunctive aerosol therapy compared to standard of care IV antibiotics in patients with Gram-negative VAP was ineffective in improving outcomes.

ΧΡ- Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ ΑΤΑ

Nothing is so dangerous as being too modern;
one is apt to grow old fashioned quite suddenly...

Oscar Wilde.

Τίποτε δεν είναι πιο επικίνδυνο
από το να είσαι πολύ μοντέρνος
Τείνουμε να ωριμάζουμε προς το
παλαιομοδίτικο εντελώς ξαφνικά
