



Πνευμονία που σχετίζεται με τον Μηχανικό Αερισμό (VAP)

Καθηγητής Γιώργος Θ. Δημόπουλος

gdimop@med.uoa.gr





Νοσοκομειακή πνευμονία

ATS/IDSA Guidelines 2016.

Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.

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



January 2021

Ventilator-Associated Event (VAE)

For use in adult locations only



HAP και HCAP

HAP

Είναι η πνευμονία που διαγιγνώσκεται μετά από ≥ 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Οι νεώτερες Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (IDSA/ATS 2016) για τη νοσοκομειακή πνευμονία κατατάσσουν την HCAP στα σύνδρομα πνευμονίας από τη κοινότητα

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, ΚΙ, βρογχεκτασίες,
6. Ασθενείς με ανοσοκαταστολή
 - αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, μεταμοσχευμένοι, υπό χημειοθεραπεία, χρόνια λήψη κορτικοειδών (>10 mg) πρεδνιζόνης /d ή >700 mg αθροιστική δόση
 - άλλη χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή



HealthCare-Associated Pneumonia (HCAP)

- **Δεν αναγνωρίζεται σαν οντότητα πλέον**
- Μετα-ανάλυσις (24 μελέτες)
 - Κριτήρια διάγνωσης : μη ειδικά
 - Θνητότητα : σχετίζεται με ηλικία και συνοσηρότητες και όχι με MDR
 - Πρακτική σημασία : ελάχιστη στην επιλογή εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής και στην πρόγνωση



Διαφορά HAP και VAP ?

- 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 *S. pneumoniae* και ιών



VAP

- Η πνευμονία που εμφανίζεται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει διασωληνωμένος για ≥ 48 ώρες.
 - Όλοι οι 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.
-



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%)



Τύποι VAP

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



Διαγνωστικά κριτήρια για VAP

- VAP : μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς για ≥ 48 ώρες οι οποίοι πληρούν τουλάχιστον:
 - **1 ακτινολογικό κριτήριο**
 - Νέα διηθήματα
 - **1 συστηματικό κριτήριο**
 - Πυρετός
 - **2 κριτήρια από αναπνευστικό σύστημα**
 - επιδείνωση αναπνευστικής ανεπάρκειας
 - παραγωγικός βήχας

- **Κριτήρια : μικρή ευαισθησία και ειδικότητα.**



VAP – Παθολογική Φυσιολογία

Δύο κύριοι μηχανισμοί.....

- ❑ **Αποικισμός αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος**
(παρουσία βακτηριδίων χωρίς απάντηση ξενιστού)
 - ❑ **Αποικισμός → διασπορά μικροοργανισμών**
(φάρυγγα, παραρρίνια, ρώθωνες, οδοντική πλάκα, πεπτικό σωλήνα, μετάδοση από άρρωστο σε άρρωστο, κύκλωμα αναπνευστήρα)
 - ❑ **Μικροεισροφήσεις ανώτερου και κατώτερου αεραγωγού**
 - ❑ **Εισπνοή βακτηριδίων → ενεργό απάντηση ξενιστή
→ λοίμωξη.**
-



VAP – Αποικισμός

- **Παρουσία ενδοτραχειακού σωλήνα**
 - παρέχει ευθεία οδό εισόδου των βακτηριδίων στο LRT
 - παρακάμπτει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνας του αναπνευστικού και καταργεί το αντανακλαστικό του βήχα

 - **Εκκρίσεις στόματος και ανώτερων αεραγωγών**
 - **λιμνάζουν** πάνω από το cuff και επενδύουν τον τραχειοσωλήνα σχηματίζοντας ένα **βιο-υμένιο (biofilm)**
 - **Biofilm** → περιέχει μεγάλο αριθμό βακτηριδίων που μπορούν να διασπαρούν στον πνεύμονα με τις μηχανικές αναπνοές
 - Το ίδιο μπορεί να συμβεί και με τις αναρροφήσεις, την ενστάλαξη φυσιολογικού ορού, την επανατοποθέτηση του τραχειοσωλήνα.
-



VAP – Εισρόφηση

- Η **ΕΙΣΡΟΦΗΣΗ** γαστρικού περιεχομένου είναι ένας άλλος μηχανισμός εφόσον το στομάχι είναι μια αποθήκη βακτηριδίων.

 - Παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα
 - καταργεί τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα
 - ευνοεί τις εισροφήσεις και τη μετακίνηση των βακτηριδίων στο φάρυγγα από όπου και εισροφόνται.
-



Απο τον αποικισμό στη VAP

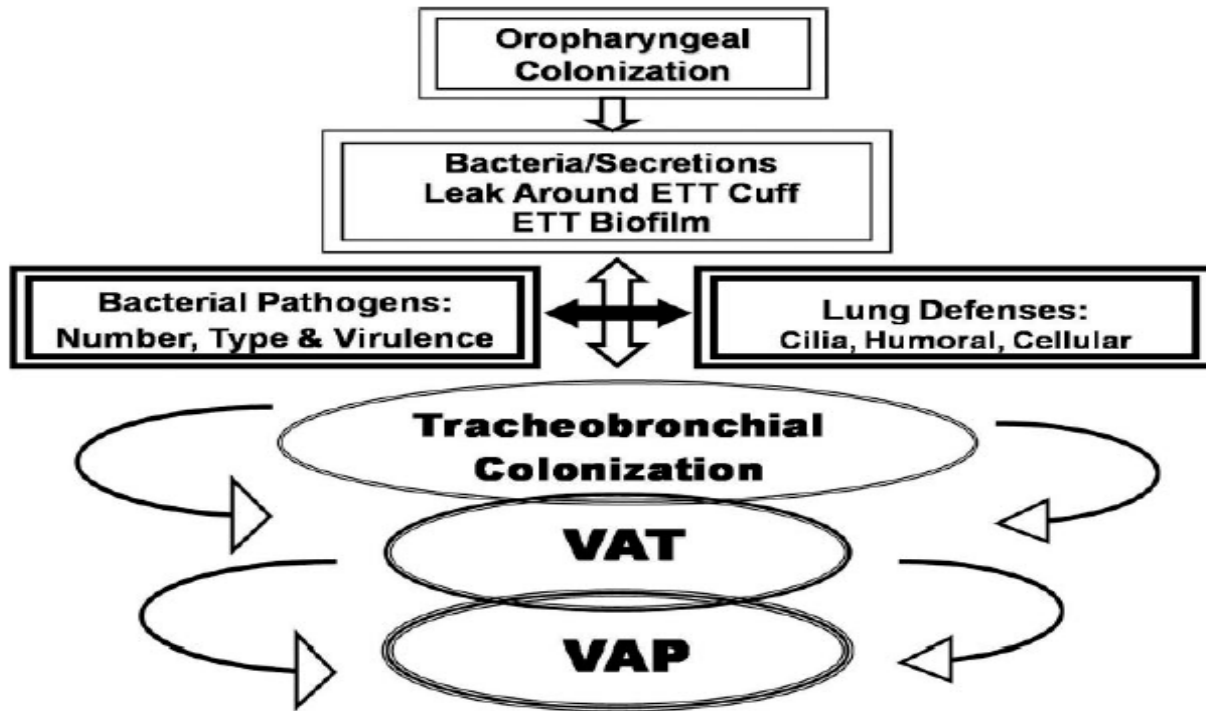


FIGURE 1. Pathogenesis of bacterial lower respiratory tract infections. Bacterial pathogens usually enter the lower respiratory tract from the oropharynx by leakage around the ETT tube cuff. Different prevention strategies for VAP are aimed at reducing number of bacteria entering the lower respiratory 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.



VAP σε Ανοσοκατασταλμένους

- Ουδετεροπενία**
 - απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $<500/\text{mm}^3$
- Λευχαιμία-Λέμφωμα**
- HIV με αριθμό $\text{CD}_4 <200$**
- Σπληνεκτομή**
- Άμεση 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,
 - $> 200\text{mg}$ cortisone, **κάθε ημέρα για 2 εβδομάδες**



VAP – Διαγνωστικά κριτήρια

- **Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας**
 - **CDC** : η VAP περιλαμβάνει τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς για ≥ 48 ώρες οι οποίοι πληρούν τουλάχιστον:
 - 1 ακτινολογικό
 - 1 συστηματικό και
 - 2 κριτήρια από το αναπνευστικό σύστημα
- **Κριτήρια : μικρή ευαισθησία και ειδικότητα.**



VAP – Διαγνωστικά κριτήρια

**Συστηματικά
σημεία
(τουλάχιστον 1)**

- a. Πυρετός ($>38^{\circ}\text{C}$)**
 - b. Λευκοπενία ($<4000\text{ WBC/mm}^3$) ή
Λευκοκυττάρωση ($>12.000\text{ WBC/mm}^3$)**
-



VAP – Διαγνωστικά κριτήρια

Σημεία από
Αναπνευστικό 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 ακροαστικά ευρήματα



VAP – Διαγνωστικά κριτήρια

**Δύο ή περισσότερες
συνεχόμενες CxR σε ασθενείς
χωρίς υποκείμενα νοσήματα με
τουλάχιστον 1 εύρημα.**

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



VAP – Ακτινολογική απεικόνιση ΔΔ

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



VAP – Καλλιέργειες

- **Πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής**
 - λήψη δειγμάτων για καλλιέργεια από κατώτερο αναπνευστικό και αίμα.
- Οδηγίες IDSA/ATS 2016 προκρίνουν τις μη επεμβατικές τεχνικές, δηλαδή την **λήψη βρογχικών εκκρίσεων για άμεση μικροσκόπηση και ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια.**
- Εν τούτοις, ανάλογα με τις δυνατότητες του εκάστοτε νοσοκομείου, μπορεί να γίνει και βρογχοσκοπική λήψη υλικού (mini-BAL, BAL, PSP) για ποσοτική καλλιέργεια.
- **Πυώδη πτυέλα από βρόγχους ή τραχεία περιέχουν**
 - **>25 ουδετερόφιλα και**
 - **<10 επιθηλιακά κύτταρα ανά low power field (x100).**



Λήψη και καλλιέργεια δειγμάτων

Αρίθμηση βακτηρίων και τρόπος αναφοράς από εργαστήριο		Ημιποσοτική Κ/α Πύκνότητα ανάπτυξης και τρόπος αναφοράς από το εργαστήριο	
1+ (σπάνια)	<1 κοπ	Αραιή ανάπτυξη	1-5 αποικίες στο τριβλίο
2+ (λίγα)	1-5 κοπ	1+ ή λίγα	Στο 1 ^ο τεταρτημόριο
3+ (μέτρια)	6-30 κοπ	2+ ή μέτρια	Έως και 2 ^ο τεταρτημόριο
4+ (μεγάλη)	>30 κοπ	3+ ή άφθονη	Έως και 3 ^ο τεταρτημόριο
		4+ ή άφθονη	Έως και 4 ^ο τεταρτημόριο

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.



VAP – 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 VAP whose invasive quantitative culture results are below the diagnostic threshold for VAP, we suggest that antibiotics be withheld rather than continued

(weak recommendation, very low-quality evidence)
ATS/IDSA: HAP-VAP Guidelines 2016



VAP – 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



VAP – CPIS score (κλίμακες διάγνωσης)

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



VAP – 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



Μέθοδοι διάγνωσης – Αντιθέσεις (I)

Κ/α αίματος

- 15% των ασθενών με VAP εμφανίζουν βακτηριαιμία και 25% αυτών αφορούν παθογόνα που υποδηλώνουν άλλες εστίες
- Χρήσιμες για αποκάλυψη παθογόνου αλλά και για διάγνωση λοίμωξης άλλης απ' αυτή του αναπνευστικού

Καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων

■ **Επεμβατική ή μη επεμβατική διάγνωση ?**

- Προτιμάται η μη επεμβατική μέθοδος (κόστος, ενόχληση ασθενούς)
 - Μη βελτίωση θνητότητας, νοσηλείας στην ΜΕΘ, διάρκειας μηχανικής αναπνοής σε ασθενείς όπου εφαρμόστηκαν οι επεμβατικές μέθοδοι
- Επεμβατικές μέθοδοι : ανοσοκατασταλμένοι, ασθενής με επιδείνωση παρά τη χορήγηση του σωστού αντιβιοτικού



Μέθοδοι διάγνωσης – Αντιθέσεις (II)

- **PCR (Polymerase chain reaction) – nasal swab**
 - Ταυτοποίηση παθογόνου (*Staphylococcus aureus* ρινική φορεία)
 - **Υψηλή NPV**
 - **σε πληθυσμό με 10% επίπτωση MRSA)**
 - VAP : ευαισθησία 40%, ειδικότητα 94%
 - Οδηγός για antibiotic stewardship
- **Viral panels**
 - Σε περιόδους γρίπης ιδιαίτερα
 - Ιοί : υπεύθυνοι για το 20% των περιπτώσεων VAP



Μέθοδοι διάγνωσης – Αντιθέσεις (III)

Procalcitonin

- Δεν αυξάνεται σε >23% περιπτώσεων VAP από βακτήρια
- Μετα-ανάλυση (15 RCTs, Pct vs κλινικής αξιολόγησης, μη διαφορά στην θνητότητα)
- Pct : δεν είναι εργαλείο για έναρξη αντιβιοτικής αγωγής

Η εξήγηση της χρήσης της προκαλσιτονίνης είναι ακόμα στα «σπάργανα» (...in its infancy...)

- ↑ Pct σε ασθενή με PCR αποδεδειγμένη ιογενή λοίμωξη ?
 - Βακτηριακή επιλοίμωξη
- ↓ Pct σε ασθενή με PCR αποδεδειγμένη ιογενή λοίμωξη
 - απομάκρυνεται η διάγνωση VAP



Μέθοδοι διάγνωσης – Αντιθέσεις (IV)

□ CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)¹

■ Όχι αποδεκτό για διάγνωση και πορεία της VAP

■ Ευαισθησία : 65%, Ειδικότητα : 64%²

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

¹ARRD 1991;143:1121, ²Resp Care 2011;56:1087), ATS/IDSA Guidelines 2016. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.



ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ VAP

- Καθυστερημένη χορήγηση ΕΠΑΡΚΟΥΣ αντιβιοτικής 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 εμπειρικής 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 πληροφορίες που αφορούν το είδος και την ευαισθησία του παθογόνου.
-



Θεραπεία της VAP

- Αμεση έναρξη αντιβιοτικών (εμπειρική) ?**
- Στρατηγικές
 - Κλινική (κλινικά ευρήματα)
 - Μικροβιολογική (αποτελέσματα ημιποσοτικών Κ/α)
- Μελέτη παρατήρησης (ένα κέντρο)
 - Σύγκριση των 2 στρατηγικών (μια μελέτη)
 - Κλινική στρατηγική : πιο πιθανό να λάβουν μη – σωστή αρχική θεραπεία, μακρύτερη διάρκεια θεραπείας και αυξημένη θνητότητα
 - Εξήγηση : λοίμωξη από MDR
 - Αμεση έναρξη σε : αιμοδυναμικά ασταθείς, ανοσοκατασταλαμένους και σε κέντρα που αργεί ή απάντηση των Κ/α

VAP – Εμπειρική Θεραπεία

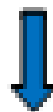
Πίνακας 5: Αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενείς με HAP/VAP

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>Γενταμικίνη</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



VAP – 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



VAP – 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 κοιλοτικών σχηματισμών
- Εμπύημα



Θεραπεία *P. aeruginosa*

- Ένα ή δύο αντιβιοτικά έναντι *P. aeruginosa* ?
 - Ασθενείς που έχουν λάβει πρόσφατα IV αντιβιοτικά
 - Υψηλού κινδύνου για θάνατο
 - Αντοχή σε Gram (-) >10%
 - *P. aeruginosa* πνευμονία και βακτηραιμία
- Αντιβιοτικά από 2 διαφορετικές κατηγορίες



Θεραπεία για *Acinetobacter* spp

- **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)

RESEARCH

Open Access

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

Gennaro De Pascale^{1*}, Luca Montini¹, Mariano Alberto Pennisi¹, Valentina Bernini¹, Riccardo Maviglia¹, Giuseppe Bello¹, Teresa Spanu³, Mario Tumbarello² and Massimo Antonelli¹

▪ 63 patients with VAP

- ✓ Increasing the dose of tigecycline to 200 mg daily
- ✓ Drive the PK/PD profile of the drug to adequate exposures and
- ✓ Improve patient outcomes

Variable

Multivariate analysis

	Odds ratio	95% CI	P-value
SOFA score at infection occurrence	0.66	0.51, 0.87	0.003
Initial inadequate treatment	0.18	0.05, 0.68	0.01
High-dose tigecycline group	6.25	1.59, 24.57	0.009



Κάλυψη για MRSA και αναερόβια

- **MRSA κάλυψη : σε όλους τους ασθενείς ?**
 - Ασθενείς που έλαβαν IV αντιβιοτικά τις τελευταίες 90 ημέρες
 - Σε ΜΕΘ με αντοχή MRSA >20%
 - Οπου η επίπτωση αντοχής είναι άγνωστη
 - Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θάνατο

- **Αναερόβια κάλυψη ?**
 - Μάλλον δεν είναι απαραίτητη
 - Μετά από 48 ώρες στην ΜΕΘ επικρατεί ο αποικισμός από Gram(-)



Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής

- Προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας : **7 ημέρες** εκτός εάν
 - Το αίτιο είναι
 - *Pseud. aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* → θεραπεία 14 d
 - *Legionella spp.* 14-21 d
 - *Staphylococcus aureus* 21 d
 - Επιπλοκές
 - από αναπνευστικό (εμπύημα) ή
 - εξωπνευμονικές (βακτηραιμία)
 - Προκαλσιτονίνη (και όχι το CPIS) μπορεί να οδηγήσει στην διακοπή των αντιβιοτικών μετά από 7 ημέρες επαρκούς αντιμικροβιακής αγωγής, εάν $<0,25\text{ng/ml}$.
-



Εξατομικευμένη θεραπεία με αντιβιοτικά

- 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)



PK / PDs in ICU

- 1. Capillary leak***
 - increased body fluid
- 2. Organ dysfunctions**
 - ↓ elimination
 - ↑ accumulation of metabolites
- 3. Administration of multiple drugs**
 - drug interactions
 - altered protein binding

* Capillary leak lead to important changes in concentrations of antibiotics with low volumes of distribution (penicillins, cephalosporins, carbapenems and aminoglycosides)





Augmented Renal Clearance (ARC)

ARC (supranormal glomerular filtration)

$\text{ClCr} > 130 \text{ ml/min/1.73m}^2$

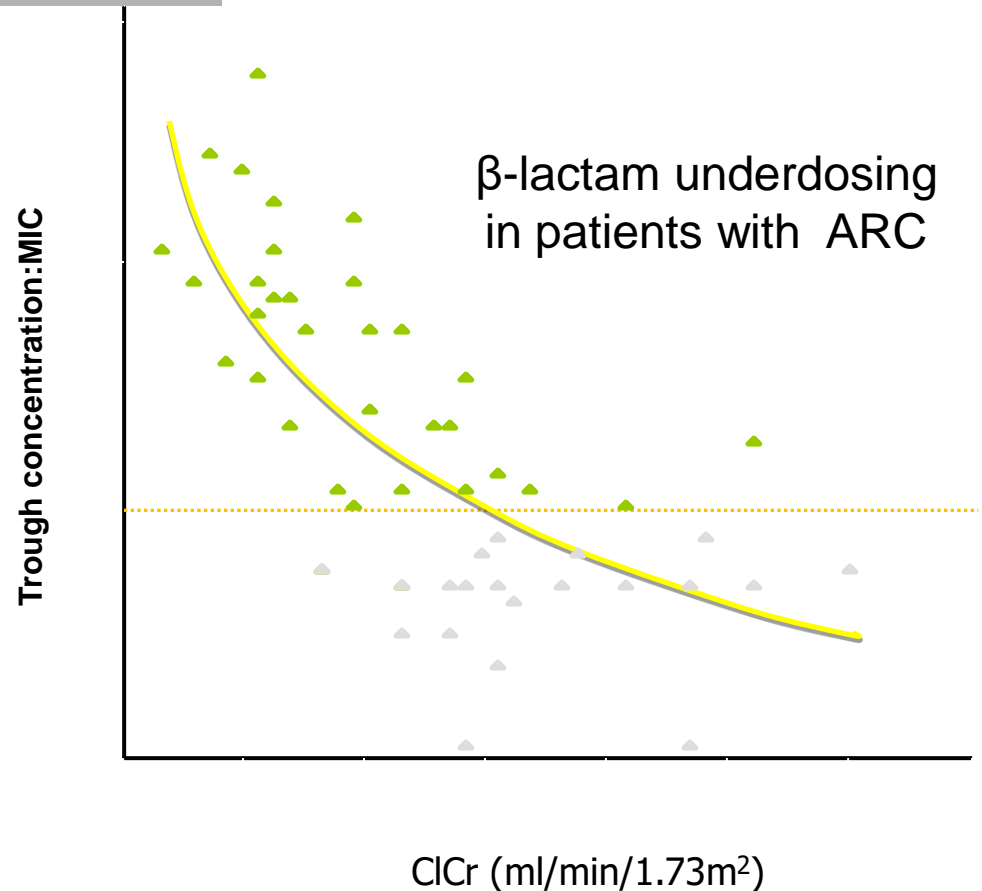
Cockcroft Gault $\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{Wt} \times 1.73}{0.85 \text{ (female)} \times (\text{Scr} \times 72 \times \text{BSA})} \times$

Most common in critically ill patients with:

SIRS/Sepsis

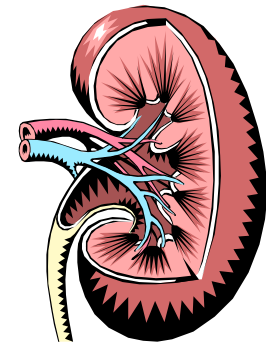
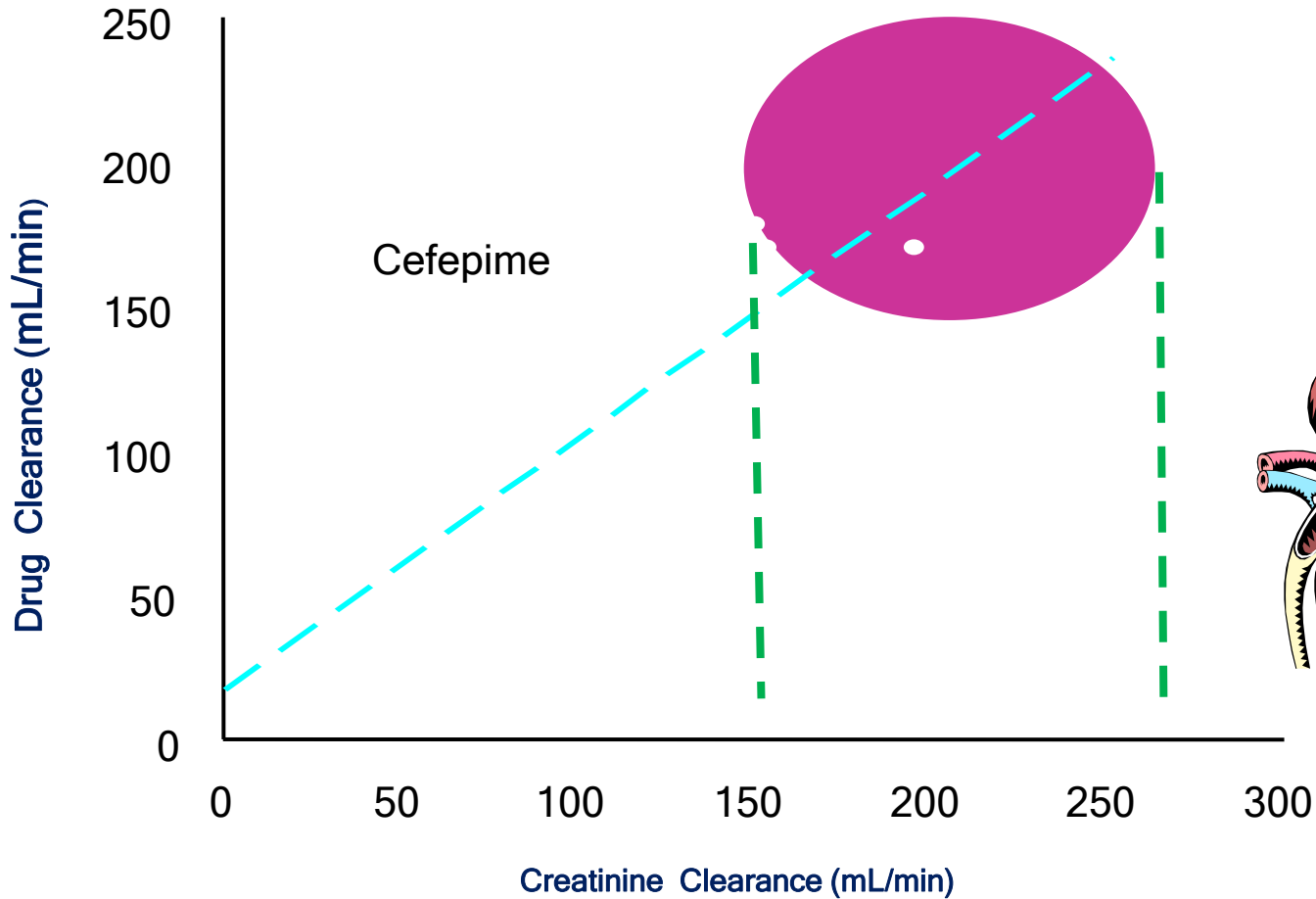
Trauma

Baptista JP et al. *Crit Care* 2011;15:R139.





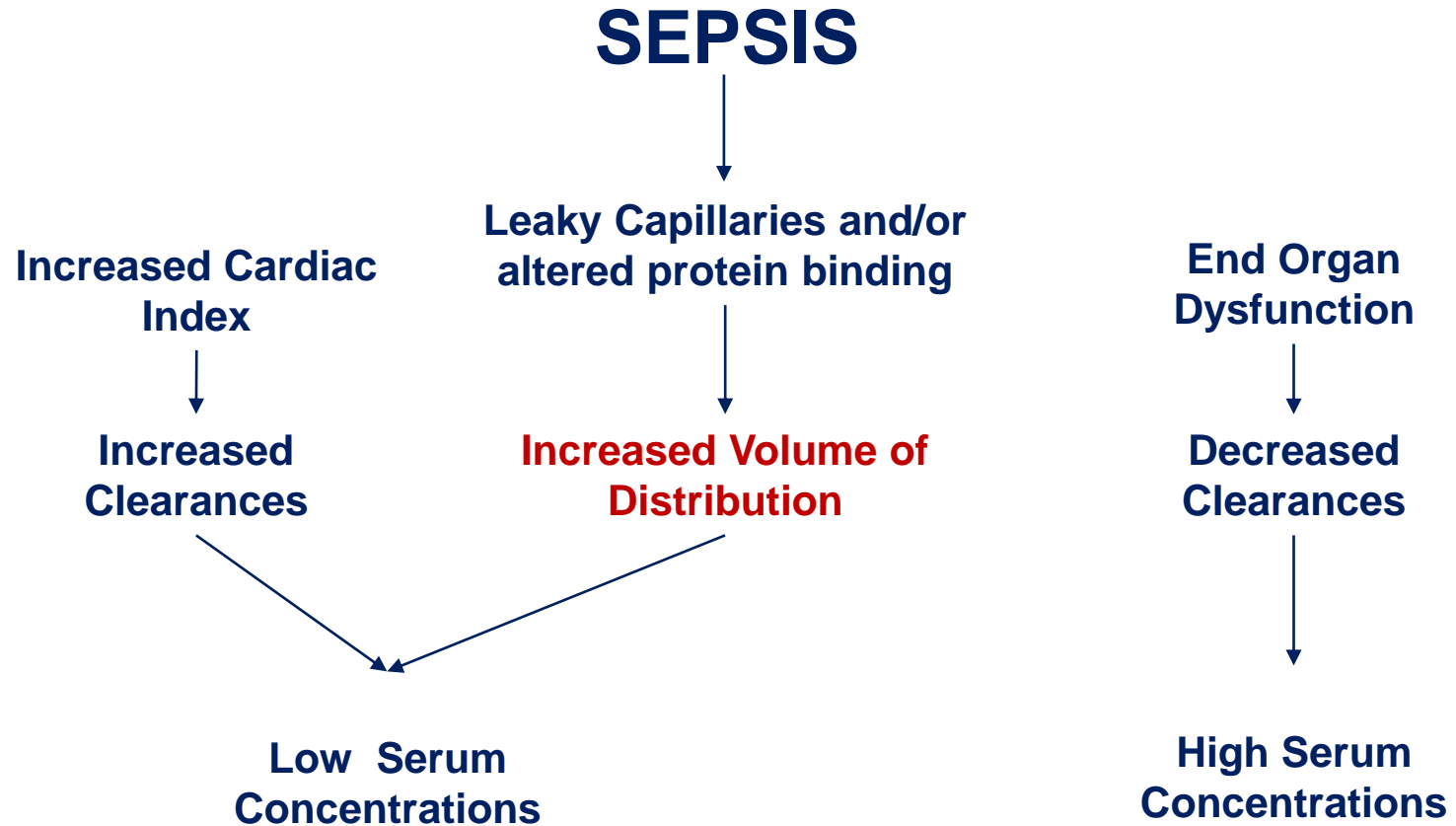
Drug and creatinine clearance in sepsis



Cefpirome



Sepsis and antibiotic pharmacology





Πρόληψη της VAP

- Στοματική υγιεινή
 - Μείωση χρήσης PPIs και αναστολέων υποδοχέων ισταμίνης
 - Εγκαιρη αναγνώριση δυσφαγίας (ειδικά σε ηλικιωμένους, ασθενείς με ΑΕΕ και χειρουργικά προβλήματα).
 - Ασθενής σε ημικαθεστηκία θέση (30°)
 - Φυσιοθεραπεία αναπνευστικού, τουλάχιστον άπαξ ημερησίως
 - Σίτιση ΡΟ εάν είναι δυνατόν
 - Αποφυγή
 - συχνών τραχειοβρογχικών αναρροφήσεων
 - μη αποδεκτών τιμών πίεσης του cuff
 - γαστρικής υπερδιάτασης
-

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.

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

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) VAP

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

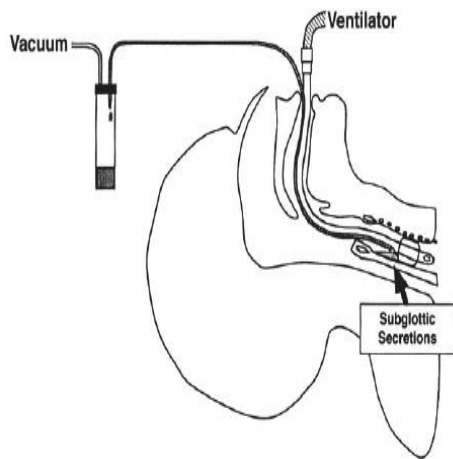
Crit Care Med 2006; 34:396–402

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 (EVAC 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 patients enrolled
- 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 ΥΓΕΙΙΝΗ

Oral decontamination

- Μηχανικά μέσα (βούρτσισμα δοντιών για απομάκρυνση βακτηριδιακής πλάκας)
- Φαρμακολογικά μέσα (πλύσιμο με χλωρεξιδίνη ή χρήση συνδυασμού αντιβιοτικών gentamicin, colistin, and vancomycin).

Randomized Controlled Trial and Meta-analysis
of Oral Decontamination with 2% Chlorhexidine Solution
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

- VAP 4.9% vs 11.4% (0.56, 0.39 to 0.81)
 - 7 episodes per 1,000 vent-days / 21 episodes per 1,000 vent-days
-

VAP – ΠΡΟΛΗΨΗ / ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΝΗ

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 MV, length ICU stay

Chlorhexidine - povidone iodine

Cardiac surgery patients – chlorexidine 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 to 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.
-



Διαχείριση του μικροβιώματος

□ Προβιοτικά ??

- Θεωρητικά : βελτιώνουν τη λειτουργία του εντερικού τοιχώματος, αυξάνουν τα αντιμικροβιακά πεπτίδια του ανοσοποιητικού και δρουν στην εντερική χλωρίδα μειώνοντας την ανάπτυξη και τον αποικισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς
- Μικρές μελέτες, μη ομοφωνία

□ SDD (Selective Digestive Decontamination) ??

- Διάλυμα αντιβιοτικών, παρεντερικά χορηγούμενο για 5 ημέρες
 - ↓ θνητότητας, ↓ επίπτωσης MDR
 - ↑ επίπτωσης λοίμωξης από *Clostridioides difficile* ????
 - ↑ επίπτωσης λοιμώξεων από MDR
-



Προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων

- Εμβολιασμός (πριν από εισαγωγή στην ΜΕΘ) ??**
 - Μετάδοση (*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, influenza) από ασθενείς που εισάγονται στην ΜΕΘ ??
 - Υγιεινή χεριών
 - Χρήση μέτρων (μάσκα, γάντια κλπ)
 - Απολύμανση στηθοσκοπίων και άλλων συσκευών
-



Ο ρόλος των εισπνεομένων αντιβιοτικών

- **Αμινογλυκοσίδες και πολυμυξίνες ?**
 - Ταυτόχρονα με ενδοφλέβια χορήγηση
 - Μειωμένη νεφροτοξικότητα
 - Ενισχύουν τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ELF (οι αμινογλυκοσίδες επιτυγχάνουν χαμηλές)
 - **Δεν σχετίζονται με**
 - βελτίωση της θνητότητας
 - μείωση της διάρκειας νοσηλείας



Ο ρόλος των εισπνεομένων αντιβιοτικών

IASIS study

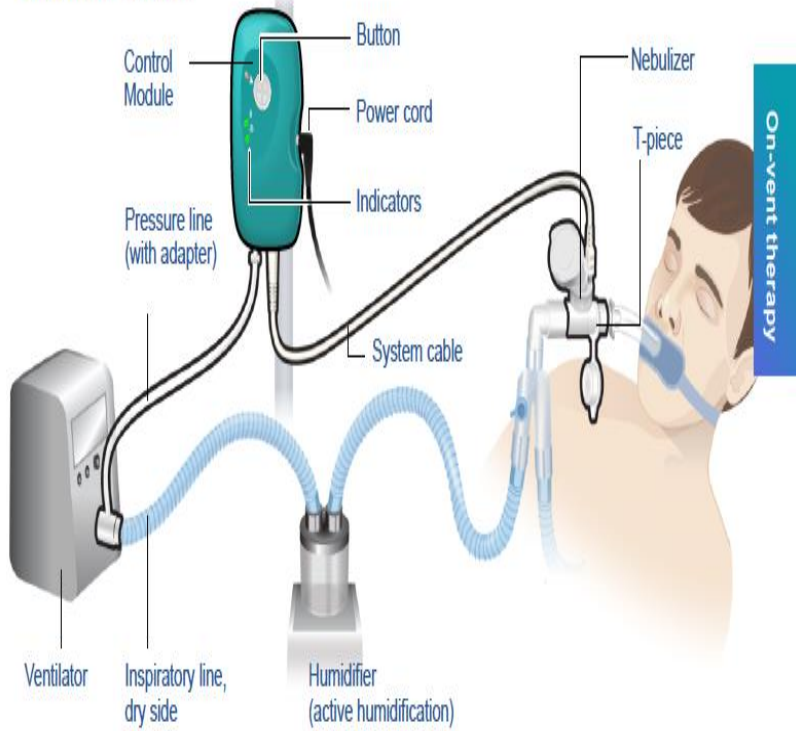
Safety and efficacy of amikacin / fosfomycin inhalation system (AFIS) for the treatment of Gram(-) VAP

- 300 mg amikacin plus 120 mg fosfomycin or placebo (saline)
- Twice daily for 10 days (or to extubation if <10 days) via the investigational eFlow Inline System (PARI GmbH, Germany) aerosol system (AFIS)
- 143 patients : 71 to AFIS, 72 to placebo
 - **CPIS change : not different (p=0.70)**
 - **CPIS change in MDR.XDR patients not different (p=0.89)**
 - **Mortality and clinical cure (Day 14 or earlier) : not different (p=0.68)**
 - **Mortality and ventilator free days (p=0.063)**
 - **Mortality : 17 (24%) in AFIS, 12 (17%) in 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.

Pulmonary Drug Delivery System (PDDS)

On-Vent Configuration

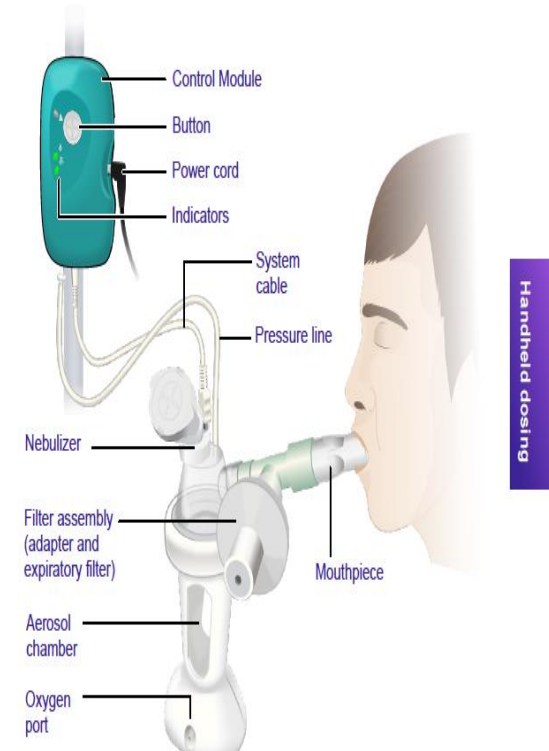
Overview diagram



Mesh Nebulizer and Amikacin Inhalation Solution

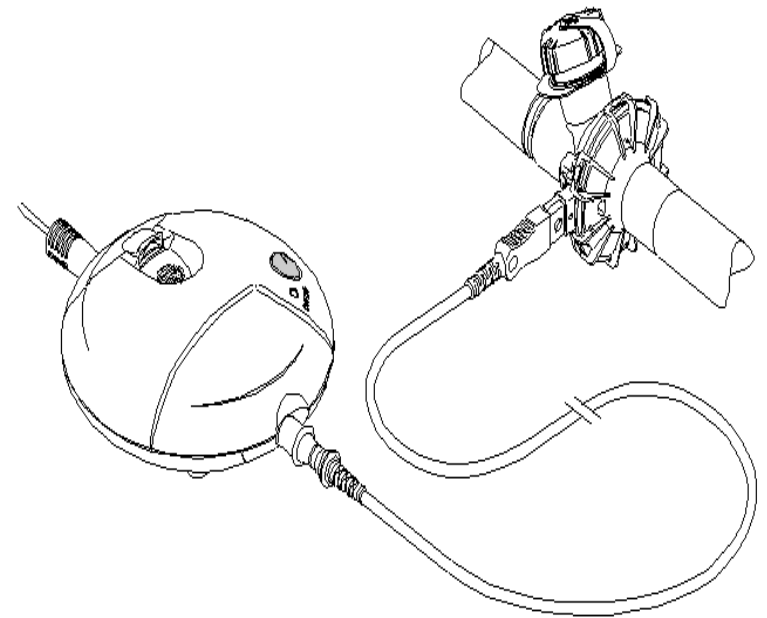
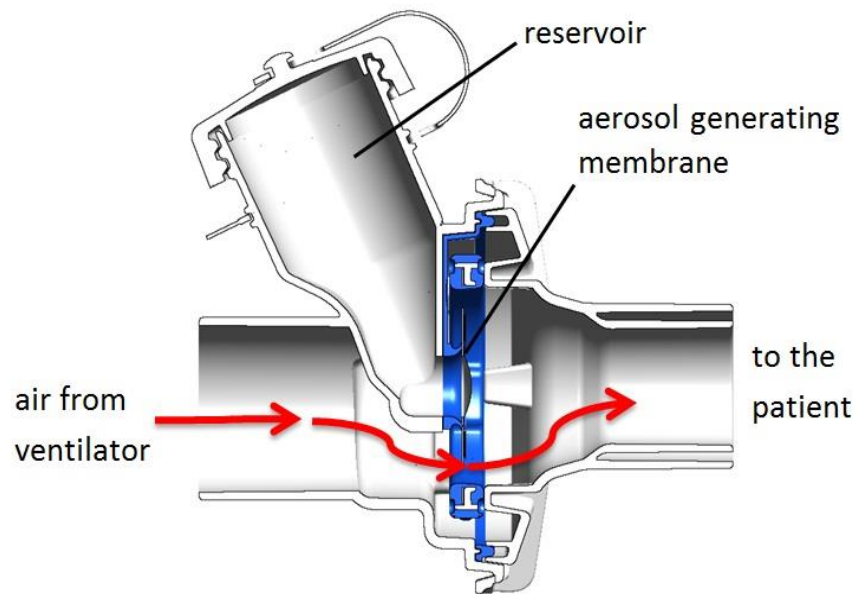


Hand-held Configuration



eFlow Inline Nebulizer

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



VAT

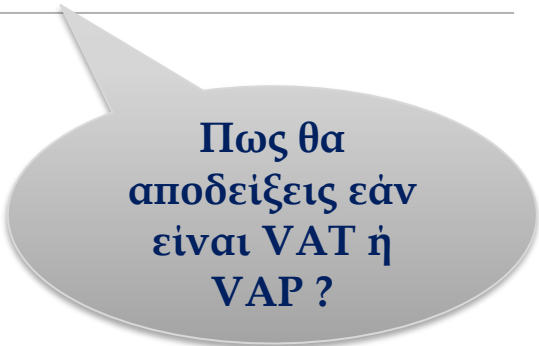
Ventilator-Associated Tracheobronchitis

- 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.

VAT

Ventilator-Associated Tracheobronchitis



Πως θα
αποδείξεις εάν
είναι VAT ή
VAP ?

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

VAT

Ventilator-Associated Tracheobronchitis

- Όσοι υποστηρίζουν τη θεραπεία, υποστηρίζουν ότι αναστέλλεται η εξέλιξη σε VAP.

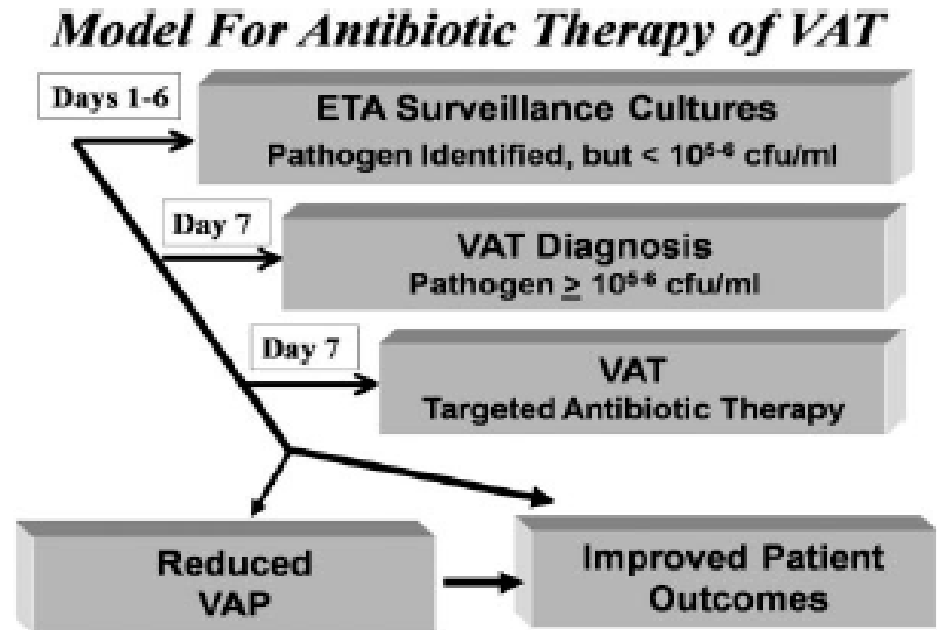


FIGURE 4. A model based on the use of serial endotracheal sputum cultures for the early detection of VAT, and the initiation of timely, targeted antibiotic therapy, which has been demonstrated to reduce or prevent VAP and improve patient outcomes.^{2,3}

VAT

Ventilator-Associated Tracheobronchitis

- Προτείνεται η χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία της VAT.



Ventilator-Associated Tracheobronchitis

Πρέπει να θεραπεύεται ?

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

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 (-) VAP 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)

VAR- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

**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
