

# **Polmonite associata alla ventilazione meccanica: approccio multidisciplinare per la prevenzione ed il trattamento**

**V. Cotticelli, F. Turani, L. Rossi**

## **Introduzione**

Le infezioni correlate all'assistenza hanno destato il crescente interesse della comunità scientifica a causa dell'aumento della morbilità e mortalità dei pazienti<sup>1, 2</sup>.

Il 5-15% dei pazienti ospedalizzati sviluppa un'infezione correlata ai trattamenti sanitari. Tale stima può oscillare dal 9 al 37% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva<sup>3, 4</sup>, a causa della criticità delle condizioni cliniche di questi ultimi e dello stato di immunocompromissione<sup>4</sup>.

La polmonite è la seconda causa più comune di infezioni correlate all'assistenza in terapia intensiva dal momento che coinvolge più di un quarto dei pazienti ricoverati<sup>5, 6</sup>: circa l'86% di queste infezioni è associato alla ventilazione meccanica<sup>6</sup>.

## **Classificazione e diagnosi**

La polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) si sviluppa 48-72 ore dopo l'inizio della ventilazione meccanica e, nonostante la mancanza di una definizione univoca (Fig. 1), è associata ad un insieme segni radiografici (nuovi o progressivi addensamenti), laboratoristici e clinici (temperatura  $\leq 36^{\circ}\text{C}$  o  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , insorgenza di ronchi, secrezioni purulente o peggioramento degli scambi respiratori)<sup>7</sup>. La valutazione di criteri microbiologici, quali l'esame dell'espettorato, il lavaggio broncoalveolare (BAL) o la broncoscopia, aiuta nell'inquadramento diagnostico<sup>8</sup>.

Le VAP precoci (early onset VAP, che si sviluppano entro 4 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica) sono causate normalmente da microrganismi sensibili agli antibiotici, mentre quelle tardive (late onset VAP, che si sviluppano dopo 4 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica) sono sostenute da patogeni resistenti (MDR) ed associate ad una mortalità più alta<sup>9</sup> (Fig. 2).

I microrganismi che comunemente causano la VAP sono batteri Gram-negativi quali *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae* e Gram-positivi quali *Staphylococcus aureus*<sup>10</sup>.

I principali fattori di rischio della VAP si distinguono in quelli associati all'ospite e fattori correlati alla ventilazione meccanica. Storia clinica, sesso, età, disordini neurologici e comorbidità quali sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), malattia ostruttiva polmonare cronica (COPD), ulcera gastrica, immunocompromissione sono importanti fattori associati all'ospite, che, in associazione a fattori correlati alla ventilazione meccanica quali tasso di reintubazione, durata della ventilazione meccanica, assenza di drenaggio delle secrezioni, tracheostomia, pressione all'interno della cuffia inferiore a 20cmH<sub>2</sub>O, uso di antibiotici per 90 giorni, incrementano il rischio di VAP<sup>11, 12</sup>.

Guideline	Radiological Criteria	Clinical Criteria	Clinical Criteria
American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America	Presence of new or progressive radiographic infiltrates	AND at least 2 of 1. Fever > 38°C 2. White cell count >12,000/mm <sup>3</sup> or <4000/mm <sup>3</sup> 3. Purulent secretions	
British Society of Antimicrobial Chemotherapy	New or persistent infiltrate on CXR	AND / OR Purulent tracheal secretions	AND Increased O <sub>2</sub> requirement AND Core temperature >38.3°C AND Blood leucocytosis (> 10,000/mm <sup>3</sup> ) or leucopaenia (<4,000/mm <sup>3</sup> )
Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada and Canadian Thoracic Society	One of the following abnormalities on CXR 1. Evidence of alveolar infiltrates OR 2. Evidence of air bronchograms OR 3. New or worsening infiltrates	AND 2 or more of 1. Temperature >38°C or < 36°C 2. Leukopaenia or leucocytosis 3. Purulent tracheal secretions 4. Decreased PaO <sub>2</sub>	
Hospitals in Europe Linked for Infection Control through Surveillance project (HELICS)	Two or more serial chest X-rays or CT-scans with a suggestive image of pneumonia for patients with underlying cardiac or pulmonary disease. In patients without underlying cardiac or pulmonary disease one CXR or CT scan is sufficient	AND at least one of the following 1. Fever >38 °C with no other cause 2. Leucopaenia (<4,000 WCC/mm <sup>3</sup> ) or leucocytosis (>12,000 WCC/mm <sup>3</sup> )	AND at least one of the following 1. New onset of purulent sputum, or change in character of sputum (colour, odour, quantity, consistency) 2. Cough or dyspnoea or tachypnoea 3. Suggestive auscultation (rales or bronchial breath sounds), rhonchi, wheezing 4. Worsening gas exchange (eg O <sub>2</sub> desaturation or increased oxygen requirements or increased ventilation demand)

Fig. 1: VAP: Segni radiografici, laboratoristici e clinici

## VAP Types

### Early Onset VAP

- Occurs in the period of 2-5 days post intubation
- Pathogens responsible are **susceptible** to antibiotic therapy
  - *Staphylococcus Aureus* (Meth sensitive)
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Hemophilus influenzae*
  - *Proteus species*
  - *Serratia species*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Escherichia coli*

### Late Onset VAP

- >5 days post intubation
- Usually caused by antibiotic-**resistant** organisms
  - *Pseudomonas aeruginosa*,
  - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),
  - *Acinetobacter* species
  - *Enterobacter* species
  - Vancomycin-resistant *enterococcus* (VRE)

Fig. 2: VAP: Classificazione delle in base al tempo di insorgenza

### **Strategie per la prevenzione della VAP**

Le misure preventive della VAP sono rappresentate in primis dalla riduzione del tempo di ventilazione meccanica: è incoraggiato l'uso di metodiche di ventilazione non invasive (bi-level positive airway pressure, BiPAP, o continuous positive airway pressure, CPAP)<sup>13</sup>. Qualora la ventilazione meccanica non possa essere evitata, è necessario adottare protocolli di svezzamento: sospensione giornaliera della sedazione, trial di ventilazione spontanea<sup>13</sup>.

È stato peraltro dimostrato che i pazienti intubati in posizione supina hanno un maggior rischio di aspirazione del contenuto gastrico rispetto a quelli in posizione semiseduta (con il capo sollevato tra 30 e 45°), suggerendo che la posizione semiseduta sia utile nella prevenzione della VAP<sup>13, 14</sup>.

Una recente metanalisi ha, inoltre, dimostrato che l'aspirazione delle secrezioni orofaringee riduce il rischio di VAP del 45% rispetto al gruppo di controllo, specialmente nei pazienti a rischio di VAP precoce<sup>14</sup>. È stata anche proposta un'adeguata igiene orale del paziente: la decontaminazione orale con clorexidina 2% è stata dimostrata efficace nel ridurre la contaminazione orofaringea e le polmoniti associate alla ventilazione meccanica rispetto alla clorexidina 0.2%<sup>15</sup>.

Recentemente è stato dimostrato che l'uso di probiotici, migliorando la funzione della barriera intestinale, regolando la composizione della flora batterica, la crescita di patogeni e la traslocazione batterica, possa ridurre il rischio di polmonite<sup>16</sup>. Sono tuttavia necessari ulteriori studi randomizzati e multicentrici che ne dimostrino l'utilità nell'applicazione clinica.

### **Trattamento**

Le raccomandazioni attuali per il trattamento empirico iniziale invitano il clinico a considerare i fattori di rischio specifici del paziente ed i patterns microbiologici locali: un'inappropriata scelta antibiotica iniziale è associata ad un aumento della mortalità<sup>11, 12, 17</sup> (Fig. 3). Recenti evidenze hanno peraltro dimostrato che non c'è differenza significativa tra i trattamenti antibiotici di breve durata (7-8 giorni) e quelli di lunga durata (10-15 giorni) in termini di mortalità, fallimento terapeutico, polmoniti ricorrenti e durata della ventilazione meccanica<sup>18</sup>. È stato inoltre evidenziato che la monoterapia antibiotica e la terapia antibiotica di associazione hanno tassi simili sia di mortalità che di fallimento terapeutico<sup>18, 19</sup>.

In recenti studi è stata ipotizzata l'efficacia di alcuni antibiotici usati per via inalatoria<sup>17</sup>, così come è promettente la terapia con anticorpi monoclonali<sup>20, 21</sup>.

Risulta pertanto cruciale monitorare i microrganismi resistenti, utilizzare gli antibiotici in modo appropriato e favorire l'uso di strategie di prevenzione adeguate<sup>22, 23</sup>.

Category	Strategies	Notes
Intravenous antibiotics		
Without risk factors	Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h	–
	Cefepime 2 g IV q8h	–
	Levofloxacin 750 mg IV daily	–
Gram-positive	Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg × 1 for severe illness)	–
	Linezolid 600 mg IV q12h	–
	Tedizolid 200 mg oral or IV q24h	Phase III for HAP and VAP (NCT02019420)
Gram-negative	Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h	–
	Cefepime or ceftazidime 2 g IV q8h	–
	Ceftolozane–tazobactam 3 g IV q8h	Phase III trial for VAP, HAP (NCT02070757)
	Ceftazidime–avibactam 2.5 g IV q8h	Phase III trial for nosocomial pneumonia including VAP (NCT01808092)
	Levofloxacin 750 mg IV daily	–
	Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	–
	Imipenem 1g IV q8h	–
	Meropenem 1 g IV q6h	–
	Meropenem–vaborbactam 2 g IV q8h	Phase III trial for the treatment of HAP/VAP (NCT03006679)
	Imipenem–relebactam 500 mg/250–125 mg IV q6h	Phase III for VAP, HAP (NCT02452047); Phase III for VAP, HAP (NCT02493764)
	Aztreonam 2 g IV q8h	–
	Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h	–
	Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h	–
	Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h	–
	Plazomicin 15 mg/kg IV q24h	Phase III for BSI, HAP, VAP (NCT01970371)
	Colistin 5 mg/kg IV × 1 (loading dose) followed by 2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose)	–
	Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses	–
Inhaled antibiotics	Colistin	Indetermination
	Aminoglycosides (such as sisomicin, gentamicin, amikacin, and tobramycin)	Indetermination

*IV, intravenous; q, every; VAP, ventilator-associated pneumonia; HAP, hospital-acquired pneumonia.*

Fig. 3: VAP: terapia antibiotica. Da: European Respiratory Society (ERS)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESICMID)/Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT):

International guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia (2017).

## BIBLIOGRAFIA

1. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Emerging infection program healthcare-associated infection and antimicrobial use. Prevalence Survey Team. *N Engl J Med* 2014; 370: 1198-208.
2. Revelas A. Healthcare-associated infection: a public health problem. *Niger Med J* 2012; 53: 59-64.
3. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care units. *Lancet* 2003; 361: 2068-77.
4. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care* 2011; 15: 301.
5. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
7. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:140-50.
8. Fernández-Barat L, Motos A, Ranzani OT, et al. Diagnostic value of endotracheal aspirates sonication on ventilator-associated pneumonia microbiologic diagnosis. *Microorganisms* 2017; 5: E62.
9. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Prevention and Control (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect* 2015; 70: 213-22.
10. Chi SY, Kim TO, Park CW, et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 32-7.
11. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 9: 47-50.
12. Vandana Kalwaje E, Rello J. Management of ventilator-associated pneumonia: need for a personalized approach. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16: 641-53.
13. Boltey E, Yakusheva O, Costa DK. 5 Nursing strategies to prevent ventilator-associated pneumonia. *Am Nurse Today* 2017; 12: 42-3.
14. Elorza Mateos J, Ania Gonzáles N, Ágredda Sádaba M, Del Barrio Linares M, Margall Coscojuela MA, Asiain Erro MC. Nursing care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Enferm Intensiva* 2011; 22: 22-30.

15. Villar CC, Pannuti CM, Nery DM, Morilli CM, Carmona MJ, Romito GA. Effectiveness of intraoral chlorhexidine protocols in the prevention of ventilator-associated pneumonia: meta-analysis and systematic review. *Respir Care* 2016; 61: 1245-59.
16. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012; 40: 3290-302.
17. Palmer LB. Ventilator-associated infections: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 239-49.
18. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long- duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144: 1759-67.
19. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 108-17.
20. Hua L, Cohen TS, Shi Y, et al. MEDI4893\* promotes survival and extends the antibiotic treatment window in a *Staphylococcus aureus* immunocompromised pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4526-32.
21. Hua L, Hilliard JJ, Shi Y, et al. Assessment of an anti-apha-toxin monoclonal antibody for prevention and treatment of *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1108-17.
22. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of the adult with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
23. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(suppl 1): S62-S80.

Virginia Cotticelli, Franco Turani, Letizia Rossi, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: [virginiacott@libero.it](mailto:virginiacott@libero.it)