

Evidence Report/Technology Assessment
Number 211



Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices

MARZO 2013



Agency for Healthcare Research and Quality
Advancing Excellence in Health Care • www.ahrq.gov

Evidence-Based Practice

Patient Safety

Chapter 11. Ventilator-Associated Pneumonia: Brief Update Review

Bradford D. Winters, Ph.D., M.D.; Sean M. Berenholtz, M.D., M.H.S.

Traduzione Angela Corbella

Capitolo 11. Polmonite Associata a Ventilazione (Ventilator-associated pneumonia – VAP): breve revisione di aggiornamento

Introduzione

La Polmonite Associata a Ventilazione (VAP) è definita come una polmonite contratta in ospedale che si sviluppa da 48 a 72 ore dopo intubazione endotracheale; la diagnosi dipende da una assenza di evidenze che suggeriscano uno sviluppo dell'infezione prima dell'intubazione. La VAP è la più comune infezione acquisita nei reparti di terapia intensiva (ICU Intensive Care Units); rappresenta il 25 per cento di tutte le infezioni insorte in ICU e assorbe il 50 per cento degli antibiotici utilizzati. Ogni anno negli USA si verificano almeno 250.000 VAP. Questa complicazione insorge dall'8% al 28% di pazienti ventilati meccanicamente e comporta un rischio di mortalità di circa il 10% (range dal 6% al 27%) con circa 25.000 morti attribuibili alla VAP ogni anno. I pazienti che sviluppano VAP, in media, hanno una degenza più lunga di 4 gg in ICU. Il costo per caso di VAP è stimato in \$ 23.000 e i costi cumulativi per il sistema sanitario degli Stati Uniti sono alti: da \$ 2.19 a 3.17 miliardi di USD per anno [1 -3]. L'ampio range (intervallo) di queste stime è dovuto alla mancanza di criteri diagnostici affidabili e accettati a livello internazionale per formulare diagnosi di VAP. La diagnosi può infatti essere basata su varie definizioni tra cui una che fa riferimento ai sistemi di sorveglianza delle infezioni, una definizione clinica, una basata sulla conferma microbiologica o una combinazione dei tre metodi. Le diagnosi basate sulla conferma microbiologica possono inoltre essere formulate su esami diversificati quali: gli aspirati tracheali, il lavaggio bronco-alveolare o perfino il prelievo tramite spazzolamento bronchiale protetto con l'utilizzo di un broncoscopio.

Il report "Making Health Care Safer" del 2001 aveva esaminato quattro interventi relativi alla VAP: variazione di posizione (posizionamento semi-seduto e continua oscillazione), aspirazione subglottica continua, decontaminazione selettiva del tratto gastro-intestinale e l'uso di sucralfato. Mentre le evidenze a favore del posizionamento semi-seduto erano limitate (VAP ridotta ma senza variazioni nella mortalità) la pratica era giudicata facile da implementare e senza costi o effetti indesiderati.

I benefici dell'oscillazione erano risultati meno chiari a causa della scarsa qualità metodologica degli studi. Mentre non era stata rilevata alcuna evidenza di danno, vi è stato un aumento dei costi stimati a circa \$100 al giorno alla data del report (2001). L'aspirazione subglottica è stata valutata come una strategia promettente. Alla data del report (2001) era utilizzata sporadicamente e c'erano solo alcuni studi a supporto dell'intervento. Gli effetti dannosi erano ritenuti trascurabili ma era stato rilevato un aumento dei costi dovuto agli speciali tubi endotracheali richiesti per attuare questo intervento. La decontaminazione selettiva gastro-intestinale è risultata essere di grande beneficio per la riduzione della VAP, sebbene il rapporto costo-efficacia non fosse chiarito dagli studi; nessuno degli RCT (Randomized Controlled Trial – Studio Randomizzato Controllato) esaminati ha rilevato effetti avversi per questa pratica; tuttavia, vi è la preoccupazione che la pratica possa avere un effetto deleterio sulla sensibilità agli antibiotici in generale, dando luogo alla formazione di microrganismi più resistenti nel tempo sia a livello di individuo che di popolazione. Non vi sono evidenze sufficienti per l'utilizzo del Sucralfato come strategia di prevenzione della VAP. Inoltre, il sucralfato ha un'azione meno efficace nella prevenzione del sanguinamento gastrointestinale rispetto agli H-2 blockers (antagonisti dei recettori H-2 dell'istamina). Il sucralfato non è più raccomandato per la prevenzione della VAP a causa dell'aumentato rischio di mortalità per sanguinamento gastrointestinale e dei conseguenti costi che questa complicanza determina; gli H-2 blockers sono quindi la terapia da preferire per la prevenzione delle emorragie gastro-intestinale nei pazienti critici .

Anche questa revisione aggiornata (2013) si concentra su quattro strategie; elevazione della testata del letto, sospensioni della sedazione, igiene del cavo orale con clorexidina e aspirazione sub-glottica.

Quali sono le pratiche per la sicurezza dei pazienti per la prevenzione della VAP?

Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura per aggiornare quella del 2001. Uno studio recente stima che si potrebbero salvare ogni anno negli USA da 14.000 a 20.000 vite se le migliori pratiche per prevenire la VAP fossero universalmente applicate a tutti i pazienti in ventilazione meccanica.[3]

Le quattro pratiche principali raccomandate sono:

- elevazione della testata del letto di almeno 30 gradi
- sospensioni della sedazione
- igiene orale con clorexidina (CHG)
- aspirazione sub-glottica con tubi endotracheali appositi.

I "bundles"¹ della ventilazione di solito includono altri elementi come la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e la profilassi dell'ulcera peptica, ma queste procedure sono mirate a prevenire altre complicanze associate alla ventilazione meccanica e non sono specifiche per la prevenzione delle VAP. Di fatto la profilassi dell'ulcera peptica può aumentare il rischio di VAP. Altri interventi di prevenzione specifici per la VAP possono includere l'uso dell'aspirazione a circuito chiuso, sostituzioni programmate del circuito e la scelta dell'intubazione orotracheale rispetto a quella nasotracheale. Il resto di questa sezione descrive le evidenze a sostegno delle quattro pratiche principali per la prevenzione della VAP sopra menzionate.

Elevazione della testata del letto.

La pratica di elevazione della testata del letto per prevenire la VAP è stata raccomandata da diverse associazioni mediche tra cui il Critical Care Group Trials canadese, l'American Thoracic Society, l'Infectious Diseases Society americane, e il Centers for Disease Control e Prevention. Questa raccomandazione si basa sui primi dati che dimostrano che la posizione supina è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza della VAP.[4] Un importante studio del 1999 di Drakulovic e colleghi [5] ha dimostrato una riduzione della VAP nei pazienti mantenuti in posizione semiseduta [5].

Una recente revisione sistematica di Niel-Weisse e colleghi ha applicato rigorosi criteri di inclusione,² prendendo in considerazione solo tre su 208 studi potenziali, per un totale di 337 pazienti; lo studio ha messo in discussione che l'elevazione della testata del letto possa essere mantenuta costantemente sopra i 30 gradi in ICU ed ha evidenziato che le valutazioni di prevalenza utilizzate in molti studi hanno probabilmente sopravvalutato la frequenza di raggiungimento dell'obiettivo.[4]

¹ **Bundle:** gruppo di (poche e semplici) procedure o comportamenti mirati per i quali esistano, o siano presunte, prove di efficacia quando vengano applicati contemporaneamente piuttosto che singolarmente. Il *bundle* quindi, correttamente applicato nella routine assistenziale, produce risultati migliori rispetto alla somma dei risultati delle singole pratiche che lo compongono.

² studio randomizzato o quasi-randomizzato, pubblicato come documento completo e non solo abstract, esplicitazione delle misure di outcomes utilizzate e presentazione di dati sufficienti per calcolare i rischi in entrambi i gruppi

L'effetto di elevazione della testata del letto sull'incidenza di VAP (sia diagnosticata clinicamente che confermata microbiologicamente) è risultato essere non significativo (RR = 0.47, 95% CI = 0.19 to 1.17 and RR = 0.67, 95% CI = 0.23 to 2.01, rispettivamente). Un secondo studio ha utilizzato il lavaggio bronco-alveolare e altri due studi hanno utilizzato aspirati tracheali per la valutazione microbiologica. Il terzo studio non ha rilevato aumento significativo di danni (ulcere da decubito); altri danni potenziali (come TVP) non sono stati valutati. I medesimi tre studi non hanno rilevato alcun impatto significativo sulla mortalità (RR pooled = 0,90, 95% CI = 0,64-1,27). I dati sono stati anche considerati di scarsa qualità per ragioni metodologiche.

Nonostante la mancanza di evidenze, una valutazione dei risultati utilizzando la tecnica Delphi³ online ha raccomandato la pratica dell'elevazione della testata letto sopra i 30 gradi per prevenire la VAP (la maggior parte degli studi hanno utilizzato 45 gradi come target) [4]. Le opinioni favorevoli emerse dall'indagine (nonostante la mancanza di significatività statistica) e l'assenza di danno misurabile possono aver influenzato questa raccomandazione.

Sospensioni della sedazione

L'uso di sospensioni della sedazione ha dimostrato di favorire uno svezzamento più rapido dei pazienti dalla ventilazione meccanica rispetto a quando queste tecniche non venivano utilizzate.[6, 7]. Inoltre, le sospensioni della sedazione riducono l'esposizione dei pazienti ed il conseguente rischio di VAP, oltre che di molte altre complicanze associate alla ventilazione meccanica [6,7] e sono, esse stesse, considerate sicure [7]. Uno studio pre-post che ha esaminato un protocollo di sedazione che specificava interruzioni quotidiane dei sedativi in combinazione con prove di respiro spontaneo, ha dimostrato una riduzione delle giornate di ventilazione e della durata della degenza ospedaliera. Anche se il gruppo di pazienti sottoposto all'interruzione della sedazione ha avuto un più alto tasso di auto-estubazione, la percentuale di pazienti che ha richiesto re-intubazione era simile nel gruppo pre e post intervento.[7] Questi risultati suggeriscono che le sospensioni della sedazione dovrebbero essere parte di tutti i bundles di prevenzione della VAP.

Igiene del cavo orale con clorexidina

L'igiene del cavo orale con clorexidina (CHG) per ridurre la VAP si basa sull'evidenza che nei pazienti intubati la placca gengivale e dentale viene rapidamente colonizzata con proliferazione di batteri causata dalla perdita della eliminazione meccanica naturale e dallo scarso livello di igiene.

Questo carico microbiologico diventa una fonte di aspirazione di batteri intorno alla cuffia del tubo endotracheale, dando luogo a infezione polmonare. Programmare una meticolosa igiene del cavo orale può ridurre questo carico microbiologico e la potenziale insorgenza di VAP. Una revisione sistematica del 2007 [8], che includeva sette RCT (1.650 pazienti) valutando la CHG, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del rischio di VAP utilizzando un modello a effetti fissi (RR = 0,74 95% CI = 0,56-0,96). Sebbene il risultato non era più statisticamente significativo quando è stato applicato un modello a

³ Il **metodo Delphi** è un metodo d'indagine iterativo che si svolge attraverso più fasi di espressione e valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti o attori sociali ed ha l'obiettivo di far convergere l'opinione più completa e condivisa in un'unica "espressione". In termini più specifici, il **metodo Delphi** è una tecnica usata per ottenere risposte ad un problema da un gruppo (panel) di esperti indipendenti attraverso due o tre round. Dopo ogni round un amministratore fornisce un anonimo sommario delle risposte degli esperti e le loro ragioni. Quando le risposte degli esperti cambiano leggermente tra i vari round, il processo è arrestato, infine tra le risposte al round finale viene eseguita una sorta di media matematica.

effetti casuali, la riduzione del rischio assoluto è stata leggermente migliore (RR = 0.70 , 95% CI = 0,47-1,04).[8] L'analisi di un sottogruppo di pazienti di cardiocirurgia che hanno utilizzato la CHG ha confermato il dato di una riduzione statisticamente significativa del rischio di VAP (RR = 0,41 , 95% CI = 0,17-0,98) [8].

Nel 2008, le linee guida canadesi [9] per la prevenzione della VAP hanno dichiarato che l'igiene orale con clorexidina dovrebbe essere considerata per la prevenzione VAP; le linee guida SHEA [10] raccomandano regolare igiene orale con una soluzione antisettica. Sebbene le linee guida SHEA non consiglino specificamente la clorexidina tutti e tre gli studi che sono stati citati come base per la raccomandazione utilizzano clorexidina [10]. Una revisione sistematica del 2011 sugli effetti della CHG [11] che includeva 12 RCT (2341 pazienti) conferma ulteriormente i risultati precedenti. Il rischio relativo di VAP dopo l'igiene orale con CHG è stato ridotto del 28 per cento per tutti i pazienti (RR , 0,72 ; 95 % CI , 0,55-0,94); del 59 per cento per i pazienti in ICU sottoposti a cardiocirurgia (RR , 0,41 , 95 % CI , 0,17-0,98); del 33 per cento per i pazienti in ICU per trauma / o procedure chirurgiche (RR , 0,67 , 95% CI , 0,50-0,88); del 28 per cento per i pazienti in ICU misti / affetti da più patologie (RR , 0,77 , 95 % CI , 0,58-1,02). Le evidenze hanno anche dimostrato che l'utilizzo di una soluzione al 2% di Clorexidina è superiore ad una soluzione allo 0,2 %, che, a sua volta, è superiore a 0,12%.[11]

Aspirazione endotracheale sub-glottica.

I tubi di aspirazione sub-glottica contrastano tendenza delle secrezioni oro-nasali e dei detriti cellulari di raccogliersi sopra la cuffia del tubo endotracheale e sotto le corde vocali. Questa raccolta crea un terreno di coltura fertile per i microrganismi presenti nel tratto naso-orofaringeo, che porta a proliferazione eccessiva e rappresenta una delle principali cause di VAP.

I tubi di aspirazione subglottica utilizzano una o più porte d'aspirazione poste subito sopra la cuffia per permettere la rimozione di questo materiale ristagnante così che non possa fungere da terreno di coltura o essere aspirato. Alcuni sistemi utilizzano una porta di aspirazione singola, mentre altri usano un sistema di lavaggio attivo con una porta di ingresso ed una di uscita per eliminare il materiale secreto.

La nostra revisione non ha identificato studi che abbiano confrontato direttamente i diversi tubi di aspirazione subglottica (o l'aspirazione continua vs aspirazione intermittente); tuttavia l'evidenza supporta fortemente l'utilizzo di questi dispositivi per la riduzione della VAP. Tra 13 RCT (2442 pazienti) identificati da una recente revisione sistematica[12], 12 RCT hanno evidenziato che l'aspirazione subglottica riduce la VAP; la riduzione del rischio cumulativo è stata di 0.55 (95% CI=0.46 to 0.66, p<0.00001) con nessuna eterogeneità negli studi. Questa pratica ha anche ridotto significativamente la durata della ventilazione meccanica e la durata della degenza in terapia intensiva, sebbene non abbia avuto impatto sulla mortalità in ICU o in ospedale.



Come sono state implementate le pratiche per prevenire la VAP e che cosa si è appreso?

Le pratiche per prevenire la VAP sono solitamente “BUNDLED” / “COLLEGATE” (vedi nota 1 a piè di pagina per definizione di “bundle”) in un pacchetto di assistenza composto da più interventi come descritto più sopra. Il pacchetto può anche includere altri interventi oltre ai quattro discussi, compresi i sistemi chiusi per l'aspirazione endotracheale, i sistemi di umidificazione e gli interventi NON specifici per la VAP come la profilassi per TVP e l'EP per le quali i pazienti ventilati hanno un rischio maggiore. In uno studio pre-post del 2005 Resar e colleghi hanno riportato una riduzione del 45% di VAP in 35 ICU che hanno utilizzato un simile approccio di pacchetto assistenziale in collaborazione. Questo particolare bundle ha utilizzato solo le sospensioni della sedazione e l'elevazione del testata del letto, come elementi specifici per la VAP.[13] Successivi studi pre-post hanno anche evidenziato che gli elementi del bundle agendo in sinergia hanno ridotto il tasso di VAP di ben il 40 per cento sia in pazienti adulti che pediatrici.[14,15].

Un fattore che è stato notato nella maggior parte di queste pubblicazioni è la difficoltà di garantire che i pazienti eleggibili per il bundle ricevano tutti gli interventi previsti dal bundle / pacchetto (ad esempio, per alcuni pazienti, come quelli sottoposti a chirurgia della colonna vertebrale con lacerazione della dura madre, l'elevazione della testa del letto può essere controindicata).

Il progetto Keystone Michigan ha affrontato questa problematica attraverso un processo di sviluppo e di applicazione di strumenti quali checklists / liste di controllo; l'utilizzo delle checklists in 112 reparti di ICU è stato assicurato attraverso il miglioramento del lavoro d'equipe / squadra e del clima organizzativo riferito alla sicurezza. Questo studio pre-post ha evidenziato una riduzione del rischio di VAP del 71%, parallelamente ad un aumento dell'adesione alle pratiche evidence-based dal 32% all'84% dopo 30 mesi.[16]

Questi risultati suggeriscono che una combinazione di bundles / pacchetti di interventi basati sulle evidenze potenziati con strategie per migliorare il lavoro di squadra e la sicurezza possono garantire che i pazienti ricevano cure appropriate e che gli outcomes migliorino in maniera sostanziale. Anche altri contesti hanno osservato questo effetto

positivo della collaborazione all'interno dell'equipe per migliorare la qualità. Krein e colleghi (2008) [17], nella loro valutazione sull'uso di routine di pratiche di prevenzione della VAP, hanno evidenziato che l'uso del posizionamento semi-seduto del paziente era molto più diffuso dell'uso del drenaggio sottoglottico (73% contro il 21% degli ospedali che avevano segnalato l'uso di pratiche per la prevenzione della VAP). Krein e colleghi hanno anche rilevato che l'uso del posizionamento semi-seduto è stato fortemente influenzato dalla partecipazione a progetti di collaborazione (come il progetto Keystone) ed è considerato in primo luogo una responsabilità del personale infermieristico. Al contrario, l'utilizzo di tubi endotracheali per aspirazione sub-glottica non è molto influenzato da progetti di collaborazione ed è principalmente una decisione medica. Non è chiaro se queste differenze siano dovute alla partecipazione a progetti di collaborazione, se dipendano invece da chi ha la responsabilità principale del processo decisionale, o da entrambi le cose. È interessante notare che gli autori hanno anche osservato che mentre la prevalenza di posizionamento semi-seduto era notevolmente superiore a quella del drenaggio subglottico, quando l'efficacia delle tecniche è stata confrontata, l'evidenza a supporto del drenaggio sottoglottico è risultata essere molto più forte / robusta rispetto al posizionamento semi - seduto (cinque studi randomizzati vs due). Più recentemente, Krein (2011) [18] ha riferito che la prevalenza di uso di misure di prevenzione della VAP è stata fortemente influenzata anche dalla minaccia di mancato pagamento / rimborso per questa infezione contratta in ospedale; occorre tuttavia considerare che l'utilizzo dei diversi componenti del bundle per prevenire la VAP variava tra i rispondenti all'indagine condotta da Krein. Questi risultati suggeriscono che gli sforzi per migliorare la qualità e la prevalenza di uso di pratiche di prevenzione dovrà essere multi-fattoriale.

E' stato valutato il rapporto costo - efficacia di parecchie pratiche di prevenzione della VAP - sia dei tubi di aspirazione endotracheale subglottica che dei bundles. Per i tubi di aspirazione subglottica è stato stimato che è necessario trattare 11 persone (numero necessario da trattare) al fine di prevenire una VAP. Sebbene il costo di questi tubi endotracheali sia di circa \$ 18 USD, un modello di tubi di lavaggio continuo (porte di afflusso / deflusso con sistema di pompaggio) costa circa \$ 200 USD. In confronto, il costo di un tubo endotracheale standard è di circa USD \$1. Se il numero di pazienti da trattare è accurato, questi tubi endotracheali speciali (anche le versioni più costose) hanno un buon rapporto costo-efficacia (sono convenienti) soprattutto se riservati a pazienti che necessitano di intubazione per più di 48 / 72 ore (il rischio di VAP per coloro che necessitano di intubazione inferiore alle 48 / 72 ore è considerato basso). Quanto sopra è ulteriormente supportato da Hallais e colleghi, [19], che hanno confrontato il costo di questi tubi al costo della VAP, utilizzando stime di costo prudenti / contenute. Gli autori hanno evidenziato che prevenire solo tre VAP sarebbe bastato per compensare il costo dei tubi speciali. Sulla base di questa analisi dei costi, qualsiasi ICU con almeno 3 VAP all'anno col passaggio dai tubi standard a quelli speciali ridurrebbe il danno oltre ai costi.

Anche i bundles per la prevenzione della VAP sono stati recentemente valutati in termini di costo - efficacia. Uno studio [20] danese retrospettivo esaminando i pazienti ventilati in una singola ICU ha evidenziato che il costo per prevenire una VAP era di 4.451 € (circa \$ 6,000 USD), e che il costo per prevenire un decesso era 31.792 € (circa \$ 42.000 USD). Mentre il costo e l'incidenza di ogni VAP varia tra le diverse popolazioni di pazienti, lo studio ha concluso che il bundle avrebbe probabilmente avuto un buon rapporto costo-efficacia nella maggior parte dei contesti.

Conclusioni e commento

In conclusione, delle quattro pratiche fondamentali per prevenire la VAP, i tubi di aspirazione endotracheali subglottica sono supportati da forti / robuste evidenze a sostegno della loro capacità di ridurre la VAP e di farlo con un buon rapporto costo-efficacia; l'affermazione è basata su una revisione sistematica che ha preso in considerazione molteplici RCT.

Anche l'igiene del cavo orale con clorexidina è una pratica supportata da forti / robuste evidenze sulla base di una recente revisione sistematica di molteplici RCT.

Le sospensioni della sedazione sono supportate da alcuni studi NON randomizzati. La forza dell'evidenza è moderata.

Il mantenimento di elevazione della testata del letto di almeno 30 gradi (un elemento presente in tutti i bundles di prevenzione della VAP) è supportato da scarse evidenze, nonostante ciò è raccomandato da tutte le organizzazioni per la qualità e la sicurezza americane. Questo tacito sostegno è probabilmente il risultato della sua facilità di applicazione e della mancanza di evidenze che possa arrecare danni; va tuttavia rilevato che è stata messa in discussione la capacità di implementare questo intervento in maniera continuativa / costante.

Altri interventi utilizzati per la prevenzione della VAP, ma non specificamente trattati in questo capitolo, includono l'utilizzo di tubi endotracheali rivestiti con agenti antimicrobici (le evidenze ne supportano l'efficacia [21]) i sistemi di aspirazione a circuito chiuso (le evidenze non supportano la loro efficacia [22]) e i circuiti di umidificazione sui ventilatori (le evidenze non supportano la loro efficacia / beneficio) [23]

I bundles per la VAP sono supportati da molteplici studi pre-post. Mentre le evidenze per ciascun specifico intervento del bundle possono variare, due principi sono associati:

Primo. la prevenzione della VAP è molto più efficace attraverso l'implementazione di più interventi (bundle) che danno luogo ad un effetto potenzialmente sinergico; i bundles devono essere sviluppati localmente sulla base delle expertise istituzionali oltre che delle evidenze; è necessario un monitoraggio continuo dell'efficacia degli interventi;

Secondo. per raggiungere risultati positivi è essenziale l'applicazione coerente di ciascuno degli elementi del bundle / pacchetto a tutti i pazienti eleggibili. L'utilizzo di strategie e strumenti per migliorare il lavoro di squadra al fine di garantire tale coerenza / adesione può avere un enorme impatto sul miglioramento della qualità e degli outcomes per i pazienti. Per essere efficacemente implementato [18], il bundle necessita di essere supportato da un lavoro di adattamento (i processi necessari per applicare il bundle in maniera coerente).

Di seguito si riporta una tabella riepilogativa.

Tabella 1, capitolo 11. tabella riepilogativa

Rilevanza del problema oggetto della Patient Safety Practice (PSP) (Frequenza / gravità)	Forza dell'evidenza di efficacia delle PSP	Evidenze o possibilità di conseguenze dannose non intenzionali	Stima dei costi	Problemi di attuazione: Quanto ne sappiamo? / Quanto è difficile?
Comune / alta	Da moderata a alta	Basso	Da basso a moderato	Moderato / Moderato

Riferimenti

1. Calfee DP. Crisis in hospital-acquired, healthcare-associated infections. *Annu Rev Med* 2012; 63:359-71.
2. Vincent JL, de Souza Barros D, Cianferoni S. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia: an update. *Drugs* 2010; 70(15):1927-44.
3. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(2):101-14.
4. Niel-Weise BS, Gastmeier P, Kola A, et al. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2011; 15(2):R111.
5. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9193):1851-8.
6. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32(6):1272-6.
7. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, et al. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004; 56(5):943-51; discussion 951-2.
8. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35(2):595-602.
9. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008; 23(1):126-37.
10. Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:S31-40.
11. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(11):845-54.
12. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39(8):198591.
13. Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31(5):243-8.
14. Bonello RS, Fletcher CE, Becker WK, et al. An intensive care unit quality improvement collaborative in nine Department of Veterans Affairs hospitals: reducing ventilator-associated pneumonia and catheter-related bloodstream infection rates. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008; 34(11):639-45.
15. Rosenthal VD, Alvarez-Moreno C, Villamil-Gomez W, et al. Effectiveness of a multidimensional approach to reduce ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care units of 5 developing countries: International Nosocomial Infection Control Consortium findings. *Am J Infect Control* 2011.
16. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(4):30514.

17. Krein S, Kowalski CP, Damschroder L, et al. Preventing Ventilator-Associated Pneumonia in the United States: A Multicenter Mixed-Methods Study *Infect Cont and Hosp Epid* 2008; 29:933-940.
18. Krein S, Kowalski CP, Hofer TP, et al. Preventing Hospital-Acquired Infections: A National Survey of Practices Reported by U.S. Hospitals in 2005 and 2009. *J. Gen Int Med* 2011.
19. Hallais C, Merle V, Guitard PG, et al. Is continuous subglottic suctioning cost-effective for the prevention of ventilator-associated pneumonia? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(2):131-5.
20. Moller AH, Hansen L, Jensen MS, et al. A cost-effectiveness analysis of reducing ventilator-associated pneumonia at a Danish ICU with ventilator bundle. *J Med Econ* 2012; 15(2):285-92.
21. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia The NASCENT Randomized Trial. *JAMA*. 2008;300:805-813.
22. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*. 2008;100:299306.
23. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 200;35:2843-51.