

Ventilator-associated pneumonia: studies on pathogenesis, diagnosis and prevention

Citation for published version (APA):

Bergmans, D. C. J. J. (1999). *Ventilator-associated pneumonia: studies on pathogenesis, diagnosis and prevention*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.19990205db>

Document status and date:

Published: 01/01/1999

DOI:

[10.26481/dis.19990205db](https://doi.org/10.26481/dis.19990205db)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

12

Summary

Summary

Critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) who require mechanical ventilation are prone to develop ventilator-associated pneumonia (VAP). Development of this infection is associated with a prolonged ICU stay, additional health care costs, and increased antibiotic use, morbidity and mortality. This thesis deals with the pathogenesis, diagnosis, and prevention of VAP.

In **chapter 1** the general aims of the studies and the main questions addressed in this thesis are described.

The pathogenesis of VAP is complex and not completely understood. However, VAP is almost always preceded by colonization of the respiratory tract with microorganisms. In **chapter 2** the pathogenesis of VAP is reviewed, with special emphasis for (endogenous and exogenous) colonization, and the related literature on prevention of this infection has been critically assessed. The gastropulmonary route of colonization, which for many years has been considered to be the main pathway for pathogens that cause VAP, appears to be of limited importance. Oropharyngeal colonization as an antecedent to VAP has regained attention and several studies strongly suggest a pathogenetic role for colonization in the oropharynx. Although intestinal colonization frequently occurs in critically ill patients, secondary colonization of the respiratory tract seems infrequent. The relevance of this rectopulmonary route of colonization remains largely undetermined. In addition to these endogenous sources, some data suggest that cross-colonization from exogenous sources may be an important route of colonization, not only in epidemic situations.

Based on the presumed pathogenesis of VAP several preventive strategies have been studied. Conversely, the results of these studies helped to clarify the pathogenesis of VAP. Two guidelines have been formulated for the prevention of VAP, one by the American Thoracic Society and the other by the Centers for Disease Control and Prevention. Interestingly, a critical assessment of studies that evaluated preventive strategies revealed that selective digestive decontamination (i.e., eradication of microorganisms from intestine, stomach and oropharynx by nonabsorbable antibiotics, which are combined with systemic antibiotic prophylaxis) has proven to prevent VAP most effectively, but due to its potential side-effects and a lack of effect on secondary outcome parameters, this method of infection prevention is not recommended in either guidelines. The use of sucralfate for stress-ulcer prophylaxis is recommended in both guidelines although scientific evidence is failing.

In the first study of this thesis (**chapter 3**) the incidence of infections and indications for antibiotic use in our ICU have been studied. In our population one in every three patients has at least one infection during ICU stay. Almost all ICU-acquired infections occur in ventilated patients and the respiratory tract is by far

the most important site of infection, accounting for half of the total ICU antibiotic use. In the analysis of indications for antibiotic use, the distinction between bacteriologically proven and non-bacteriologically proven infections was helpful to identify unnecessary antibiotic use. Together with the data on antibiotic consumption and infection rates it may help to develop strategies to reduce antibiotic use. In our setting, prevention of respiratory tract infections has the greatest potential to reduce antibiotic use. The application of more specific criteria to diagnose these infections would help to rationalize antibiotic use even further. In **chapter 4** we investigated whether adding the results of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage to the generally used criteria for diagnosing VAP influences antibiotic prescription by intensive care physicians. The results of this study show that the number of patients receiving antibiotic therapy decreases by implementation of bronchoscopic techniques in the routine work-up of a clinical suspicion of VAP, without affecting recurrence rates or mortality. In addition, this implementation frequently resulted in adjustment of empiric antimicrobial therapy in patients with proven VAP, in most cases by narrowing the antibiotic coverage.

In **chapter 5** a risk factor analysis for the development of colonization of stomach, oropharynx and trachea, and the development of VAP with enteric Gram-negative bacteria and Pseudomonadaceae was performed. The duration of mechanical ventilation is an independent risk factor for acquired colonization in stomach, oropharynx and trachea and for VAP. Surgical and trauma patients and patients receiving enteral feeding tend to become colonized more frequently with enteric Gram-negative bacteria than others. In the case of Pseudomonadaceae, acquired colonization of the oropharynx is associated with preceding tracheal colonization, and vice versa. Importantly, oropharyngeal colonization with enteric Gram-negative bacteria on admission and acquired colonization of the oropharynx with Pseudomonadaceae are risk factors for VAP by these species. Acquired gastric colonization is strongly related to prior colonization of the oropharynx and trachea, but did not prove to be a risk factor for development of VAP.

The clinical presentation and outcome of staphylococcal VAP is described in **chapter 6**. Preceding colonization with *Staphylococcus aureus* in the trachea appeared to be an important risk factor for the development of staphylococcal VAP. In contrast to community-acquired pneumonia due to *S. aureus*, which particularly develops in elderly people after a viral respiratory tract infection and which is associated with high mortality, VAP caused by this pathogen is not a fulminating disease and occurs more frequently in younger patients with a short duration of hospitalization before ICU admission.

In chapters 7, 8 and 9 some microbiological and clinical aspects of *Pseudomonas aeruginosa* infections are described. Determination of similarity of isolates of *P. aeruginosa* is important when studying routes of colonization. Genotyping techniques are the methods of choice for this purpose but are expensive and

laborious. In **chapter 7** the usefulness of four methods of phenotyping (antimicrobial susceptibility patterns, serotyping, phage-typing, and outer membrane protein profile analysis) as an initial method of screening for *P. aeruginosa* is presented. Serotyping has the best discriminative properties to reduce the number of isolates that need to be genotyped.

The results of these phenotyping and genotyping methods are used in **chapter 8** to study routes of colonization with *P. aeruginosa* leading to VAP. This study shows that the upper respiratory tract is the predominant initial site of colonization with *P. aeruginosa* prior to the development of VAP, and that multiple body sites may be colonized with multiple genotypes of this species.

In **chapter 9** the influence of cross-colonization on the rates of colonization and infection with *P. aeruginosa* in an ICU where colonization with this species is endemic was assessed. It appeared that both endogenous and exogenous colonization are involved in the epidemiology of colonization and infection of the respiratory tract with this species. Moreover, cross-colonization seemed to be an important route of colonization and infection with *P. aeruginosa*, even in nonepidemic settings.

The most important conclusion of chapter 3 of this thesis was that the respiratory tract is by far the most important site of infection in mechanically ventilated ICU patients and that prevention of these infections has the greatest potential to reduce antibiotic use. The multivariate analysis in chapter 5 identified colonization of the upper respiratory tract as an independent risk factor for the development of VAP due to enteric Gram-negative bacteria and Pseudomonadaceae. Moreover, gastric colonization did not prove to be a risk factor for this infection. In addition, chapters 6, 8 and 9 provided evidence that VAP due to *S. aureus* and *P. aeruginosa* was preceded by colonization of the upper respiratory tract. According to the data from these studies and the studies reviewed in chapter 2, we hypothesized that decontamination of the oropharynx alone, without modulating gastric and intestinal colonization, and without systemic antibiotic prophylaxis, reduces the incidence of VAP in critically ill intensive care patients. In **chapter 10** this hypothesis was tested in a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Modulation of oropharyngeal colonization, indeed, effectively reduced the incidence of VAP by more than 60%. Oropharyngeal colonization proved to be of paramount importance in the pathogenesis of VAP, and a targeted approach to prevent colonization at this site is a very effective method of infection prevention.

13

Samenvatting

Samenvatting

Ernstig zieke patiënten die zijn opgenomen op een intensive care (IC) en die mechanische beademing behoeven zijn vatbaar voor het krijgen van een beademings-gerelateerde longontsteking (ook wel 'ventilator-associated pneumonia' of VAP). Deze infectie leidt tot een langere opname duur, een toename van antibiotica gebruik, extra kosten en mogelijk een lagere overlevingskans voor de patiënt. Dit proefschrift behandelt de pathogenese, diagnose en preventie van VAP.

Hoofdstuk 1 beschrijft de doelen van de diverse studies in dit proefschrift en de belangrijkste vragen die we hebben getracht te beantwoorden.

De pathogenese van VAP is zeer complex en niet volledig duidelijk. VAP wordt bijna altijd voorafgegaan door kolonisatie van de bovenste luchtwegen met micro-organismen. **Hoofdstuk 2** bestaat uit een overzicht van de pathogenese van VAP met speciale aandacht voor (endogene en exogene) kolonisatie en een bespreking van de literatuur over preventie van VAP. De gastropulmonale route van kolonisatie, die vele jaren als de belangrijkste route voor het ontstaan van VAP werd beschouwd, lijkt veel minder belangrijk dan altijd werd aangenomen. Kolonisatie van de orofarynx als antecedent van VAP is opnieuw in de belangstelling gekomen en er zijn sterke aanwijzingen dat orofaryngeale kolonisatie een belangrijke rol in de pathogenese van VAP speelt. Hoewel kolonisatie van de tractus digestivus (colon en rectum) universeel voorkomt bij mensen (gezond en ziek) lijkt verspreiding van kolonisatie naar de luchtwegen zelden plaats te vinden. De relevantie van deze rectopulmonale route van kolonisatie blijft grotendeels onbekend. Naast deze endogene bronnen suggereren sommige studies dat kruis-kolonisatie vanuit exogene bronnen (bijvoorbeeld andere patiënten) een belangrijke route van kolonisatie kan zijn, zowel in epidemische als in endemische situaties.

Op basis van deze pathogenetische modellen zijn diverse preventieve strategieën ontwikkeld en vervolgens getoetst. De resultaten van deze studies hebben vervolgens weer bijgedragen tot het ophelderen van de pathogenese van VAP. Richtlijnen voor de preventie van VAP zijn opgesteld door de 'American Thoracic Society' en door de 'Centers for Disease Control and Prevention'. Kritische beschouwing van de trials waarin de preventie van VAP werd bestudeerd suggereert dat selectieve darm decontaminatie (eliminieren van micro-organismen in de maag, darm en orofarynx met behulp van niet-resorbeerbare antibiotica, gecombineerd met systemische profylaxe) de meest effectieve manier van preventie is. Echter, door het potentiële gevaar voor selectie en inductie van antibiotica resistentie en het ontbreken van effect op mortaliteit wordt deze methode van infectie preventie niet aanbevolen. Het gebruik van sucralfaat voor stress ulcus profylaxe wordt wel door beide richtlijnen aangeraden, terwijl het wetenschappelijke bewijs hiervoor ontbreekt.

In de eerste studie van dit proefschrift (**hoofdstuk 3**) is de incidentie van infecties en indicaties voor antibiotica gebruik in IC bepaald. In onze populatie heeft één op de drie patiënten ten minste één infectie gedurende opname op de IC. Bijna alle IC verworven infecties treden op bij beademde patiënten en de luchtwegen zijn verreweg het belangrijkste focus voor infecties. Voor deze luchtweginfecties wordt de helft van alle antibiotica voorgeschreven. Het onderscheid tussen bacteriologisch bewezen en niet-bacteriologisch bewezen infecties in de analyse van de indicaties voor antibiotica gebruik bleek waardevol ter opsporing van onnodig antibiotica gebruik. Samen met de resultaten van antibiotica consumptie en de incidentie van infecties kunnen strategieën ontwikkeld worden om het antibiotica gebruik terug te dringen. Het toepassen van meer specifieke criteria om de diagnose infectie te stellen zou het antibiotica gebruik verder rationaliseren. In **hoofdstuk 4** is bestudeerd of het toevoegen van de resultaten van 'protected specimen brush' en 'bronchoalveolaire lavage' aan de doorgaans gebruikte klinische criteria voor de diagnose van VAP, het voorschrijven van antibiotica kan beïnvloeden. De resultaten tonen aan dat het aantal patiënten met antibiotica afneemt door het implementeren van de resultaten van deze bronchoscopische technieken in het diagnostisch traject van een klinische verdenking op VAP. Het aantal recidieven van VAP en de mortaliteit worden hierdoor evenwel niet beïnvloed. Bovendien leidt deze implementatie frequent tot het aanpassen van de empirische antimicrobiële behandeling bij patiënten met VAP, in de meeste gevallen door het versmallen van het antimicrobiële spectrum.

In **hoofdstuk 5** is de ontwikkeling van kolonisatie in orofarynx, trachea en maag en de ontwikkeling van VAP veroorzaakt door intestinale Gram-negatieve bacteriën en Pseudomonadaceae door middel van een risico factor analyse bestudeerd. De duur van mechanische beademing is de belangrijkste risico factor voor het verwerven van kolonisatie in de orofarynx, trachea en maag en voor VAP. Chirurgische en trauma patiënten en patiënten die enterale voeding krijgen, raken vaker gekoloniseerd met intestinale Gram-negatieve bacteriën dan andere patiënten. Voor Pseudomonadaceae geldt dat verworven kolonisatie van de orofarynx geassocieerd is met voorafgaande kolonisatie van de trachea, maar ook omgekeerd. Kolonisatie van de orofarynx met intestinale Gram-negatieve bacteriën bij opname op de IC en verworven kolonisatie van de orofarynx met Pseudomonadaceae zijn risico factoren voor VAP veroorzaakt door deze bacteriesoorten. Verworven kolonisatie in de maag is sterk gerelateerd aan voorafgaande kolonisatie van de orofarynx en trachea, maar is geen risico factor voor VAP.

De klinische presentatie en uitkomst van VAP veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* is beschreven in **hoofdstuk 6**. Voorafgaande kolonisatie in de trachea bleek een belangrijke risico factor voor *S. aureus* VAP. Een beademings-gerelateerde pneumonie ten gevolge van deze bacteriesoort is geen fulminant ziektebeeld en treedt vooral op bij jongere patiënten met een kort verblijf in het

ziekenhuis voorafgaande aan opname op de IC. Dit in tegenstelling tot een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (ook wel 'community-acquired pneumonia') veroorzaakt door *S. aureus*, die manifesteert zich met name bij oudere patiënten na een virale infectie van de luchtwegen en heeft een hoge mortaliteit.

In de hoofdstukken 7, 8 en 9 worden enkele microbiologische en klinische aspecten van infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* beschreven. Typering van *P. aeruginosa* isolaten is belangrijk bij de bestudering van routes van kolonisatie. Genotypering is voor dit doel de methode van eerste keuze maar is duur en arbeidsintensief. In **hoofdstuk 7** wordt de toepasbaarheid van vier fenotyperings methodes (antibiogram, serotypering, faagtypering en buiten-membraan-eiwit profiel) als initiële typeringsmethode voor *P. aeruginosa* beschreven. Serotypering is gelet op het hoogste onderscheidend vermogen het meest geschikt als initiële typeringsmethode. Alleen voor isolaten met hetzelfde serotype is verdere genotypering noodzakelijk.

De resultaten van deze fenotyperingen worden in **hoofdstuk 8** toegepast om de routes van kolonisatie van *P. aeruginosa* leidend tot VAP te bestuderen. Deze studie toont aan dat de bovenste luchtwegen de belangrijkste initiële plaats van kolonisatie met *P. aeruginosa* is voorafgaande aan VAP, en dat meerdere plaatsen van het lichaam gekoloniseerd kunnen zijn met meerdere genotypes van deze bacteriesoort.

In **hoofdstuk 9** is de invloed van kruis-kolonisatie op de incidentie van kolonisatie en infectie met *P. aeruginosa* bepaald op een IC waar kolonisatie met deze bacterie endemisch is. Het blijkt dat zowel endogene als exogene kolonisatie betrokken zijn bij de epidemiologie van kolonisatie en infectie van de luchtwegen. Bovendien lijkt kruis-kolonisatie, ook in niet-epidemische situaties, een belangrijke route van kolonisatie en infectie met *P. aeruginosa* te zijn.

In hoofdstuk 3 van dit proefschrift beschreven wij dat de luchtwegen verreweg het belangrijkste infectiefocus vormen bij mechanisch beademde IC patiënten en dat preventie van deze infecties de beste mogelijkheden biedt om antibiotica gebruik te verminderen. De multivariant analyse in hoofdstuk 5 identificeerde kolonisatie van de bovenste luchtwegen als onafhankelijke risico factor voor VAP veroorzaakt door intestinale Gram-negatieve bacteriën en Pseudomonadaceae. Bovendien bleek kolonisatie van de maag geen risico factor voor deze infectie te zijn. Daarnaast leverden hoofdstuk 6, 8 en 9 additioneel bewijs dat VAP veroorzaakt door *S. aureus* en *P. aeruginosa* wordt voorafgegaan door kolonisatie van de bovenste luchtwegen. Naar aanleiding van de resultaten van deze studies en de studies uit het overzicht van hoofdstuk 2 werd de hypothese geformuleerd dat decontaminatie van alleen de orofarynx, zonder modulatie van kolonisatie van maag en darm en zonder systemische profylaxe, de incidentie van VAP bij ernstig zieke IC patiënten zou reduceren. In **hoofdstuk 10** is deze hypothese getest in een prospectieve, dubbel-blind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie. Modulatie van orofaryngeale kolonisatie is een effectieve manier om de incidentie

van VAP te reduceren met meer dan 60%. Kolonisatie van de orofarynx is derhalve van cruciaal belang in de pathogenese van VAP en een gerichte benadering ter preventie van kolonisatie op deze plaats is een effectieve methode van infectie preventie.