Le Congrès
Infirmiers. Infirmier(e)s de réanimation
© 2012 Sfar. Tous droits réservés.

PRÉVENTION DES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MÉCANIQUE : LES FONDAMENTAUX.

P. Seguin*, K. Herve

Département d'anesthésie-réanimation. Hôpital de Pontchaillou. Réanimation Chirurgicale. 2, rue Henri Le Guilloux. 35033 Rennes Cedex 9.

*Auteur correspondant : Philippe Seguin (philippe.seguin@chu-rennes.fr)

POINTS ESSENTIELS

- Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation.
- La colonisation des voies aériennes supérieures joue un rôle prépondérant dans la genèse des PAVM. L'étanchéité imparfaite des ballonnets des sondes d'intubations favorisent le passage de sécrétions contaminées qui font le lit de l'infection pulmonaire.
- Les grands principes de prévention des infections nosocomiales, notamment le lavage des mains par un soluté hydroalcoolique, prévalent.
- Il faut diminuer l'exposition au risque que constitue l'intubation en privilégiant la ventilation non invasive dans ses indications reconnues et appliquer un algorithme de sédation – analgésie qui intègre un objectif clair de vigilance précoce permettant un sevrage de la ventilation mécanique
- Des moyens simples permettent de réduire l'incidence des PAVM : position demi-assise, maintien d'une pression minimale au sein du ballonnet de la sonde d'intubation, soins de bouche, lutte contre les extubations accidentelles.
- La forme et qualité des matériaux composant le ballonnet de la sonde d'intubation restent à évaluer alors que les sondes avec système d'aspiration sous-glottique sont recommandées.
- Parmi les moyens médicamenteux, la décontamination oropharyngée seule ou digestive par antibiotiques non absorbables est efficace, mais des interrogations persistent quant à l'émergence de bactéries multirésistantes.
- La mise en place d'un protocole de prévention des PAVM en collaboration avec les acteurs de soins, sa diffusion au sein d'un programme d'éducation des personnels puis son application a démontré son efficacité pour réduire l'incidence des PAVM.

INTRODUCTION

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation et l'incidence rapportée de 10 à 20 %, peut, dans certaines circonstances pathologiques, indépendamment des conditions du diagnostic, atteindre plus de 50 % [1-3]. Au-delà de ce constat, elles représentent 50 % des antibiothérapies prescrites, génèrent des durées d'hospitalisations prolongées et un surcoût [2,4]. Enfin, la mortalité attribuable, bien que diversement rapportée, peut atteindre dans certaines séries 50 % [2]. Dans un tel contexte, de nombreuses stratégies ont été proposées pour prévenir la survenue de ces PAVM. Le plus souvent regroupées sous ce que les anglo-saxons appellent « *bundle* », ces mesures ont démontré leur efficacité aboutissant à des réductions drastiques de PAVM. Finalement, à l'image des infections liées aux cathéters, les PAVM reflètent, au moins en partie, la qualité des soins d'un service et dans cette optique l'objectif du « zéro incidence » doit être à l'esprit de tous les soignants.

PHYSIOPATHOLOGIE

Complexe et non univoque, sa compréhension est nécessaire afin de développer les stratégies de prévention les plus pertinentes. La colonisation des voies aériennes supérieures et digestives par des germes pathogènes, provenant du patient lui-même (endogène) ou d'un autre patient par transmission croisée (exogène), est le mécanisme initiateur largement prédominant [5,6]. Favorisée par la présence de matériel étranger (sondes d'intubation et nasogastrique) et/ou la pathologie du patient, elle est à l'origine de la colonisation trachéale en lien avec les micro-inhalations résultante du passage des sécrétions autour du ballonnet de la sonde d'intubation faisant ainsi le lit de la PAVM [6,7]. Dans cette approche, la colonisation oropharyngée est déterminante qu'elle soit primitive ou secondaire au reflux gastrique (voie gastropulmonaire).

Pour le reste, du fait des progrès des matériaux utilisés, les techniques de ventilation et les protocoles de décontamination, les PAVM liées à la contamination du circuit du respirateur et/ou l'utilisation d'aérosols colonisés et/ou l'utilisation de fibroscopes contaminés sont devenues rares [5], comme celles d'origine hématogène ou celles développées à partir d'un foyer contigu (pleural par exemple).

MESURES NON SPÉCIFIQUES DE PRÉVENTION

Les moyens de lutte mis en œuvre contre les infections nosocomiales en général, ne seront pas abordés. Elles concernent des domaines aussi variés que l'architecture des locaux ou le contrôle de l'utilisation de l'antibiothérapie. Elles intègrent les mesures d'hygiène de base (précautions « standards ») avec la désinfection des mains en premier lieu. Ces mesures peuvent s'enrichir de mesures additionnelles lorsqu'il existe un risque particulier de transmission d'agents infectieux (tuberculose par exemple). Parallèlement, le recueil du nombre de jours de ventilation/intubation pour le calcul des densités d'incidence des

pneumopathies nosocomiales est utile au suivi et à l'évaluation de l'impact de mesures correctrices.

MESURES SPÉCIFIQUES DE PRÉVENTION NON MÉDICAMENTEUSES.

Limiter l'agression

Ventilation non-invasive

La présence de la sonde d'intubation étant un facteur de risque, la ventilation non invasive (VNI) pourrait être une alternative séduisante. En effet, elle réduit l'incidence des infections nosocomiales notamment les pneumopathies nosocomiales [8]. Ce bénéfice est clairement démontré chez les patients en décompensation de broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO) où la VNI réduit le recours à l'intubation et la mortalité. Ces résultats ne doivent pas occulter les risques potentiels de cette technique lorsqu'elle est appliquée en dehors des indications clairement authentifiées. Il n'est pas ainsi clairement démontré que la VNI diminue l'incidence des pneumopathies nosocomiales ou dans les autres circonstances cliniques notamment l'œdème pulmonaire cardiogénique ou chez l'immunodéprimé [9,10]. Néanmoins, la prévention des infections nosocomiales en général ou des pneumopathies en particulier n'est généralement pas le critère de jugement principal de ces travaux.

Durée de ventilation

Si l'intubation et la durée de ventilation mécanique sont parmi les facteurs de risque les plus reconnus de PAVM, les premiers jours de ventilation sont les plus à risques [11]. Dès lors, le sevrage du respirateur et l'extubation doivent être envisagés dès que la situation clinique le permet. Une sédation-analgésie excessive allonge la durée de ventilation mécanique. L'application d'un algorithme de sédation-analgésie intégrant un objectif clair de vigilance précoce est souhaitable. Mais si cette approche réduit la durée de ventilation mécanique, les résultats sur la réduction de l'incidence des PAVM sont controversés [12,13]. A contrario, l'échec du sevrage conduisant à la réintubation est identifié comme un facteur de risque de pneumopathie nosocomiale, notamment en cas d'extubation accidentelle [14].

Oropharynx

Intubation orale/nasale.

Si l'intubation nasotrachéale est associée à un risque accru de sinusite [15], le lien chronologique entre sinusite et PAVM n'est pas clairement démontré [16]. Cependant, il est préférable, même si les arguments ne sont pas formels, de recourir à l'intubation orotrachéale.

Ballonnet

Le maintien d'une pression suffisante dans le ballonnet de la sonde d'intubation est fondamental. Idéalement, il est recommandé qu'elle soit maintenue dans des limites étroites entre 20 et 30 mmHg. En deçà, le risque est l'inhalation et au-delà celui d'ischémie de la muqueuse trachéale. Il est ainsi montré qu'une pression régulièrement inférieure à 20 mmHg est un facteur de risque indépendant de survenue de PAVM [7]. S'il est donc recommandé de

vérifier régulièrement la pression du ballonnet, le rythme de surveillance n'est pas clairement déterminé. À cet effet, des résultats discordants existent quant à l'intérêt du maintien d'une pression constante au sein du ballonnet par un système automatisé comparé à une surveillance régulière par les infirmières [17,18]. Au-delà de la pression appliquée dans le ballonnet, la qualité et la forme des matériaux peuvent influencer l'importance des micro-inhalations [19-21].

Aspiration sous-glottique

L'aspiration sous-glottique, par l'intermédiaire d'un orifice situé sur sa face postérieure de la sonde d'intubation, au-dessus du ballonnet, est d'évaluation assez récente. Une méta-analyse, regroupant 13 études, montre une diminution de 45 % du risque de développer une PAVM [22]. C'est pour l'essentiel l'incidence des PAVM précoces avec parallèlement une diminution des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation qui sont réduits. Par contre la mortalité n'est pas modifiée. Cette technique, recommandée par plusieurs revues centrées sur la prévention des PAVM, reste pourtant peu utilisée. Plusieurs éléments peuvent expliquer en partie cet état de fait :

- la difficulté à sélectionner, a priori, les patients qui vont devoir bénéficier d'une ventilation de longue durée ;
- des potentiels effets secondaires locaux, avec œdème laryngé conduisant à la réintubation ; ainsi, chez l'animal, des lésions trachéales parfois sévères sont décrites lors d'aspiration continue ;
- les échecs à l'aspiration décrits dans 34 à 48 % de cas et en grande partie liés à un effet de succion de la muqueuse trachéale ;
- l'absence d'uniformisation des modalités d'aspiration.

Trachéotomie

La trachéotomie peut être proposée aux patients nécessitant une ventilation prolongée, notamment pour des raisons de confort et de facilitation des soins ; sa réalisation précoce (< 7e jour) étant pour certains un moyen de prévenir les PAVM. Mais, si une méta-analyse récente, regroupant 5 études avec un collectif de 406 patients met en évidence une diminution significative des durées de ventilation et de séjour en réanimation, il n'existe aucune réduction des PAVM ni de la mortalité [23]. Plus récemment, il est montré dans une étude multicentrique française que la trachéotomie précoce (< 4e jour) ne diminue ni l'incidence des PAVM ni la durée de ventilation comparée à l'intubation prolongée [24]. De même, la réalisation d'une trachéotomie précoce n'apporte pas de bénéfice sur l'incidence des PAVM comparée à la trachéotomie tardive [25].

Soins du carrefour

Longtemps négligés, les soins de bouche font désormais partie intégrante des recommandations de prévention des PAVM [26]. L'application locale, le plus souvent d'une solution à base d'antiseptique, a pour but de réduire la flore locale dont la responsabilité dans les PAVM est clairement démontrée. Une méta-analyse récente confirme l'intérêt d'une

stratégie de soins basée sur l'utilisation d'antiseptique, notamment la chlorhexidine à 2 %, alors que les données concernant l'usage de povidone iodée restent insuffisantes [27]. Néanmoins, les modalités d'application et les objectifs de soins sont éminemment variables d'une étude à l'autre. En effet, certaines études sont ciblées sur la plaque dentaire, considérée comme un réservoir d'agents pathogènes responsables de PAVM, alors que d'autres le sont sur une décontamination oropharyngée par application d'une solution intra buccale. Par ailleurs, le rythme de soins varie considérablement, de 1 fois par jour à toutes les 4 heures. Enfin, si l'usage de la brosse à dents est recommandé par certains, deux études récentes de bonne qualité méthodologique montrent que son usage ne modifie pas l'incidence des PAVM.

Sonde gastrique

La présence d'une sonde gastrique compromet la fermeture du sphincter oesophagien inférieur, augmente le risque de reflux et d'inhalation surtout s'il existe une surdistention gastrique ; mais l'intérêt, dans ce contexte d'une alimentation plus distale, en aval du pylore, n'est pas démontré. De façon générale, de par ses effets bénéfiques sur la muqueuse intestinale, la réduction du risque infectieux voire la mortalité, la nutrition entérale, notamment lorsqu'elle est débutée précocement, est fortement recommandée.

Respirateur

Humidification du circuit du respirateur.
Le réchauffement et l'humification des voies aériennes, primordiaux chez le patient intubé, sont assurés par un dispositif externe, les humidificateurs chauffants (HC) ou les filtres échangeurs de chaleur et d'humidité (FECH). Avec l'utilisation d'HC, le risque de condensation et d'accumulation d'eau contaminée dans les tuyaux du respirateur est désormais limité par la présence de fils chauffants dans les branches inspiratoire et expiratoire.
La méta-analyse publiée en 2007 (11 études et un collectif de 2580 patients) montre une équivalence entre les deux modalités de réchauffement et d'humidification. L'absence de risque d'obstruction aiguë et un coût moindre sont en faveur des FECH [28].
Le changement périodique et systématique des circuits du respirateur n'est actuellement plus recommandé ; il doit être changé « à la demande » si le circuit est souillé. Ceci est également vrai lorsqu'un FECH est utilisé. En effet, une étude réalisée chez 304 patients, dont la durée de ventilation est > 72 heures, compare le changement sur demande à un changement de FECH toutes les 48 heures. Le changement systématique ne réduit pas la colonisation trachéobronchique ni l'incidence des pneumopathies [29].

Aspiration trachéale
L'aspiration trachéale peut être réalisée par deux techniques différentes. Seule l'aspiration en circuit ouvert nécessite la déconnexion du respirateur. La méta-analyse publiée en 2007, ne retrouve pas de supériorité du système clos pour la prévention des PAVM [30]. De plus, son

coût d'utilisation journalier est supérieur à celui en circuit ouvert, sauf s'il est changé à la demande et non systématiquement comme recommandé par les constructeurs.

Patient

Positionnement

L'application d'une position demi-assise repose sur le concept de reflux gastrique (voie gastro pulmonaire). Son intérêt dans l'apparition d'une PAVM est évalué dans 2 études. L'étude princeps, randomisée, de Drakulovic et al. [31] compare le décubitus dorsal strict à la position demi-assise (objectif 45°). Les auteurs montrent une réduction significative des pneumopathies que le diagnostic soit clinique (8 *vs* 34 %) ou microbiologique (5 *vs* 23 %). Mais si la position demi-assise protège de la survenue d'une PAVM, des interrogations persistent. En effet, dans ce travail, 50 % des patients ont une nutrition entérale et sont en décubitus dorsal strict ce qui n'est pas, en dehors d'indication ciblée, la position de référence en réanimation. C'est ainsi qu'une étude prospective multicentrique compare la position demi-assise (objectif 45°) à une position qualifiée de « standard » [32]. Malgré un contrôle pluriquotidien par un personnel dédié, l'objectif de 45° n'est atteint que chez 15 % des patients et *in fine* une position demi-assise moyenne de 28° à une position à 10° est comparée. Dans ces conditions cliniques l'incidence des PAVM n'est pas différente d'un groupe à l'autre. Il apparaît donc que si le principe d'une position proclive reste recommandé le niveau d'élévation à atteindre reste indéterminé ; un objectif de 45°, est difficile à obtenir en pratique, et une élévation comprise entre 30°et 45° parait plus raisonnable.

Lits rotatifs

L'immobilité favorise la survenue de dysventilation avec risque PAVM. L'usage des lits rotatifs, en permettant de mobiliser les patients dans l'axe longitudinal avec un angle total variant selon les études de 51° à 124°, pourrait paraître séduisant. Si deux méta-analyses récentes retrouvent une réduction significative de l'incidence des PAVM avec l'emploi de cette technique, ces résultats sont à tempérer par d'absence d'effet observé sur les durées de ventilation, de séjour hospitalier et de mortalité [33,34]. Par ailleurs, les études sont de qualité médiocre avec de nombreux biais méthodologiques (pas de randomisation, pas d'analyse en intention de traiter, pas de contrôle des autres mesures de prévention, faible effectif). De plus, un certain nombre d'effets secondaires sont rapportés : ablation intempestive de cathéters, de drains, trouble du rythme voire arrêt cardiaque, intolérance aux modifications de positions pouvant atteindre 25 %. Enfin le coût est non négligeable.

MESURES DE PRÉVENTION MÉDICAMENTEUSES

Antibiothérapie systémique

Dans l'analyse des facteurs de risques de PAVM, une antibiothérapie, qu'elle que soit son indication, est retrouvé comme ayant un effet protecteur [7]. De même, il est montré qu'une antibiothérapie « prophylactique », dans l'objectif de réduire l'incidence des PAVM, administrée au moment ou au décours immédiat de l'intubation et éventuellement poursuivie

sur les premiers jours, réduit le risque de survenue d'une PAVM [1,35]. Mais, l'administration d'antibiotique dans cette indication n'est pas anodine et soulève fortement le risque de développement de résistance bactérienne secondaire.

Décontamination digestive sélective

Il s'agit d'une stratégie de contrôle des infections basée sur la décontamination de l'oropharynx et du tube digestif par des antibiotiques non absorbables, une antibiothérapie systémique étant conjointement administrée ou non les premiers jours. Ce concept, proposé en 1984 dans une population de polytraumatisés, permettait d'obtenir une réduction drastique de l'ensemble des infections nosocomiales dont les infections pulmonaires. Depuis lors, cette technique très controversée a généré largement plus de 50 études prospectives et plus de 10 méta-analyses. Les résultats de celle de la Cochrane database, à partir d'un collectif de 6922 patients, montre que la DDS associée à une antibiothérapie systémique, diminue à la fois l'incidence des pneumopathies nosocomiales acquises en réanimation et la mortalité alors que la DDS seule réduit uniquement l'incidence des infections pulmonaires [36]. L'étude la plus récente avec un large collectif de patients de réanimation et retrouve une réduction de la mortalité, la décontamination de l'oropharynx seule étant cependant aussi efficace qu'une décontamination digestive sélective [37]. Malgré ces résultats intéressants, cette méthode de prévention n'est utilisée que de façon marginale et n'est pas retenue dans les recommandations les plus récentes. La réticence la plus forte vient du fait du risque écologique avec l'émergence potentielle de bactéries multirésistantes. L'hétérogénéité dans la qualité des études publiées, la variabilité des populations étudiées et des protocoles de décontamination utilisés, les divergences de résultats d'un travail à un autre, l'impact contesté sur certains indices pronostiques importants (durées de ventilation, de séjour..) sont autant de facteurs qui contribuent à la circonspection.

Antiulcéreux

La prévention des ulcères de stress, basée sur l'analyse des facteurs de risque, concerne les patients de réanimation. Mais, l'augmentation de pH induite par les anti-H_2, en majorant la colonisation microbienne gastrique pourrait de ce fait favoriser la survenue des PAVM. Néanmoins, dans une large étude multicentrique, randomisée en double aveugle, l'incidence des PAVM est identique entre un pansement gastrique, le sucralfate et la ranitidine (anti-H_2), [38]. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) d'introduction plus récente en réanimation sont de plus en plus utilisés. Une étude multicentrique compare en double aveugle, la cimétidine (anti-H_2) à l'oméprazole (IPP) ; l'incidence des PAVM est similaire dans les deux groupes (IPP = 11 % *vs* anti-H_2 = 9 %) en dépit d'un pH significativement plus élevé sous IPP [39].

CONCLUSION

Des moyens simples, peu onéreux, faciles en mettre en œuvre, ont montré leur efficacité dans la prévention des PAVM. L'élaboration d'un protocole de prévention des PAVM en

collaboration avec les acteurs de soins, sa diffusion au sein d'un programme d'éducation des personnels puis son application doit prévaloir. Il est ainsi clairement démontré dans la littérature qu'une telle stratégie au sein de laquelle les moyens non médicamenteux de prévention prennent une large place permet de réduire de façon drastique l'incidence des PAVM avec un effet sur le long terme, mais aussi de diminuer la consommation d'antibiotiques et de fait les coûts d'hospitalisation [40].

RÉFÉRENCES

1. Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. Intensive Care Med 2005, 31:510-6.
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005, 33:2184-93.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006, 34:344-53.
4. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. J Antimicrob Chemother 1997, 39:527-35.
5. Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. Respir Care 2005, 50:813-36; discussion 836-8.
6. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 1999, 340:627-34.
7. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. Am J Respir Crit Care Med 1996, 154:111-5.
8. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA 2000, 284:2361-7.
9. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001, 344:481-7.
10. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic edema. N Engl J Med 2008; 359: 142-51.
11. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998, 129:433-40.
12. Blackwood B, Alderdice F, Burns KEA, Caerwell CR, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342:c7237

13. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. Rodriguez P, Maggiore S et al: A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2006, 174:894-900.
14. de Lassence A, Alberti C, Azoulay E, Le Miere E, Cheval C, Vincent F, et al. Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit: a prospective multicenter study. Anesthesiology 2002, 97:148-56.
15. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. Am J Respir Crit Care Med 1994, 150:776-83.
16. Souweine B, Mom T, Traore O, Aublet-Cuvelier B, Bret L, Sirot J, et al. Ventilator-associated sinusitis: microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics. Anesthesiology 2000, 93:1255-60.
17. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Dirocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. Am J respir crit Care Med 2011; 184: 1041-7.
18. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. Crit Care Med 2007, 35:1543-9
19. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007, 176:1079-83.
20. Lucangelo U, Zin WA, Antonaglia V, Petrucci L, Viviani M, Buscema G, et al. Effect of positive expiratory pressure and type of tracheal cuff on the incidence of aspiration in mechanically ventilated patients in an intensive care unit. Crit Care Med 2008, 36:409-13.
21. Dave MH, Frotzler A, Weiss M. Closed tracheal suction and fluid aspiration past the tracheal tube. Impact of tube cuff and airway pressure. Minerva Anesthesiol 2011; 77: 166-71.
22. Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland D. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Crit Crae Med 2011; 39: 1985-91.
23. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ 2005, 330:1243.
24. Blot F, Similowski T, Trouillet JL, Chardon P, Korach JM, Costa MA, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. Intensive Care Med 2008; 34: 1779-87
25. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial.JAMA 2010; 303: 1483-9.
26. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton T, the VAP Care Bundle Contributors. A European bundle for prevention of ventilator-assiated pneumonia. Intensive Care Med 2010; 36: 773-30.

27. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011;11:845-54
28. Siempos, II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med 2007, 35:2843-51.
29. Lorente L, Lecuona M, Galvan R, Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Periodically changing ventilator circuits is not necessary to prevent ventilator-associated pneumonia when a heat and moisture exchanger is used. Infect Control Hosp Epidemiol 2004, 25:1077-82.
30. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. Crit Care Med 2007, 35:260-70.
31. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet 1999, 35:1851-58.
32. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. Crit Care Med 2006, 34:396-402.
33. Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2006, 10:R70.
34. Goldhill DR, Imhoff M, McLean B, Waldmann C. Rotational bed therapy to prevent and treat respiratory complications: a review and meta-analysis. Am J Crit Care 2007, 16:50-61; quiz 62.
35. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. Am J Respir Crit Care Med 1997, 155:1729-34.
36. Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD000022.
37. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med 2009; 360: 20-31
38. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1998, 338:791-7.
39. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 2005, 33:760-5.

40. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everinham K, McCulloch C, McNulty J, et al. Reducing ventilator associated pneumonia in intensive care: Impact of implementing a care bundle. Cri Care Med 2011; 39: 2218-24.