

Bolničke pneumonije

Hospital Pneumonia

HRVOJE PURETIĆ, ERVIN ŽULJEVIĆ, MARKO JAKOPOVIĆ

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Klinički bolnički centar Zagreb,
10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK Prema smjernicama Američkoga torakalnog društva (ATS) i Američkog društva za zarazne bolesti (IDSA) iz 2005. godine, razlikujemo tri tipa bolničkih pneumonija: bolnička pneumonija u užem smislu (HAP), pneumonija povezana s respiratorom (VAP) i pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (HCAP). HAP nosi najveću smrtnost među bolničkim infekcijama. Rizik od nastanka pneumonije povećava se boravkom u jedinicama intenzivnog liječenja. Infekcija nastaje mikroaspiracijom bakterija iz koloniziranog orofaringealnog trakta i može biti polimikrobna te multirezistentna na lijekove (MDR). MDR je rezistencija bakterije na dva ili više antibiotika koji se uobičajeno rabe u njezinu liječenju. Infekcija MDR-mikroorganizmima očekuje se u bolesnika s određenim čimbenicima rizika: nedavna upotreba antibiotika, nedavni ili produljeni boravak u bolnici, komorbiditet, kritično stanje bolesnika te izloženost lokalnoj mikrobiološkoj flori. Osim kliničkih parametara (naglo nastala vrućica, purulentna traheobronhalna sekrecija, respiratorno urušavanje) za dijagnozu HAP-a, VAP-a i HCAP-a potrebno je pouzdano mikrobiološko uzorkovanje s analizom kulture uz radiološki nalaz novog ili progredirajućeg infiltrata na plućima. S obzirom na visok mortalitet, liječenje suspektnog HAP-a, VAP-a i HCAP-a ne smije se odgađati te empirijski treba primijeniti antibiotik širokog spektra. Ako su odsutni čimbenici rizika od MDR-infekcije, empirijski se koristimo monoterapijom (beta-laktamima ili fluorokinolonima). Pri sumnji na infekciju MDR-uzročnikom izbor je empirijskog liječenja kombinacija lijekova. „Prekrajnjem“ početno širokog antibiotskog liječenja prema nalazu testa osjetljivosti (deeskalacija) te kraćom primjenom antibiotika smanjuje se rizik od nove multirezistencije, toksičnosti kombiniranog liječenja i bolničke smrtnosti.

KLJUČNE RIJEČI: HAP, VAP, HCAP, MDR-uzročnici, antibiotici

SUMMARY Three types of hospital pneumonia are recognised by the 2005 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) guidelines: Hospital-acquired pneumonia (HAP), Ventilator-associated pneumonia (VAP) and healthcare-associated pneumonia (HCAP). Among all the hospital-acquired infections HAP is responsible for highest mortality rate. The stay in intensive care units increases the risk of pneumonia. Infection develops through microaspiration of bacteria from colonized oropharyngeal tract and may be polymicrobial and caused by multidrug resistant (MDR) pathogens. MDR is defined as resistance of bacteria to two or more antibiotics ordinarily used to treat this microorganism. MDR infection is expected in patients with certain risk factors: recent antibiotic use, recent or prolonged hospital stay, comorbidity, critical illness and exposure to local microbial flora. Besides clinical features (sudden onset fever, purulent tracheobronchial secretions, respiratory deterioration), the diagnosis of HAP, VAP and HCAP is made upon reliable microbiologic sampling and culture analysis in relation to the chest radiograph findings of new or progressive infiltrate. Considering a high mortality rate, the treatment of suspected HAP, VAP and HCAP should not be delayed and empiric broad spectrum antibiotic should be instituted. Empiric antibiotic monotherapy (beta-lactams or fluoroquinolones) is used in the absence of known risk factors for MDR infection. When MDR infection is suspected, empiric combination of drugs is the choice. Tailoring the broad spectrum therapy after susceptibility tests (de-escalation) and shortening the therapy duration reduces the risk of additional drug-resistance, toxicity of combination therapy and in-hospital mortality.

KEY WORDS: HAP, VAP, HCAP, MDR pathogens, antibiotic therapy



Uvod

Prema smjernicama Američkoga torakalnog društva (*American Thoracic Society*, ATS) i Američkog društva za zarazne bolesti (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) iz 2005., razlikujemo tri tipa bolničkih pneumonija: bolnička pneumonija u užem smislu (*Hospital-acquired pneumonia*, HAP), pneumonija povezana s respiratorom (*Ventilator-associated pneumonia*, VAP) i pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (*Healthcare-associated pneumonia*, HCAP). HAP je pneumonija koja nastaje ≥ 48 h nakon prijma u bolnicu te nije bila u inkubaciji kod prijma. VAP-om se smatra pneumonija

koja je nastala u intubiranog bolesnika ≥ 48 h nakon započete mehaničke ventilacije. HCAP nastaje u izvanbolničkih bolesnika izloženih široj zdravstvenoj skrbi: intravenskoj terapiji ili kemoterapiji u posljednjih 30 dana, boravku u ustanovama kroničnog tipa, akutnoj hospitalizaciji trajanja ≥ 2 dana u posljednjih 90 dana, posjetima bolnici ili odlasku na hemodijalizu u posljednjih 30 dana (1).

Definicija HCAP-a, koji se stavlja pod zajednički nazivnik bolničkih pneumonija, izaziva najviše prijepora jer neki autoriteti, poglavito europski, smatraju da takav tip pneumonije ne mora nužno biti prouzročen (multi)rezistentnim mikroorganizmima i time obvezatno liječen antibioticima širokog spektra (2).

Epidemiologija

HAP najčešće nastaje izvan jedinica intenzivne skrbi (JIL), no najveći rizik od poboljšavanja postoji kod mehanički ventiliranih bolesnika (VAP) s incidencijom od 10 do 25%. HAP je vodeći uzrok smrti među bolničkim infekcijama. Ukupna smrtnost povezana s HAP-om procjenjuje se na 20 – 50% (1, 3), dok se neposredna smrtnost od HAP-a (VAP-a) procjenjuje na 13 – 33% (4, 5).

Patogeneza

Za nastanak bolničke pneumonije odgovorna je neravnoteža između količine i patogenosti mikroorganizma, s jedne strane, i obrambenih (mehaničkih, staničnih i humoralnih) sposobnosti bolesnika, s druge strane. Aspiracija tijekom spavanja događa se kod gotovo polovice zdravih osoba, no znatno češće kod teških bolesnika. Čak tri četvrtine teških bolesnika kolonizirane su mikroorganizmima iz neposredne okoline već u prvih 48 sati hospitalizacije te HAP (VAP) najčešće nastaje mikroaspiracijom flore iz koloniziranog orofarinksa ili eventualno gastrointestinalnog trakta (6). Rjeđe nastaje inhalacijom kontaminiranog aerosola ili bakterijemijom iz udaljenog žarišta. Iako endotrahealni tubus kod mehanički ventiliranih bolesnika štiti dišne putove od aspiracije sekreta iz orofarinksa ili iz želuca, ta „zaštita“ nije potpuna i do mikroaspiracije ipak dolazi. Tubus i dijelovi respiratora (cijevi respiratora i vodeni spremnici) podložni su kontaminaciji pri neposrednom kontaktu medicinskog osoblja iako se poštuju stroga pravila održavanja čistoće (7). Smanjenje želučane kiselosti, npr. preučestalom upotrebom inhibitora protonske pumpe u svrhu gastroprotekcije, također pridonosi kolonizaciji gastrointestinalnog trakta raznim uzročnicima i time nastanku bolničke pneumonije.

Mikrobiologija

Uzročnici su bolničkih pneumonija razni, mogu biti (multi) rezistentni, a može se raditi i o polimikrobnim infekcijama. Važni gram-negativni bacili jesu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. Važni gram-pozitivni koki jesu: *Streptococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*, uključujući stafilokok rezistentan na meticilin (MRSA). Anaerobi su rjeđi i manje bitni uzročnici VAP-a, što pokazuju i istraživanja pa neki eksperti smatraju da liječenje VAP-a ne treba nužno sadržavati antibiotike protiv anaeroba (8). Ostale vrste uzročnika, poput virusa i gljiva, uobičajenije su u imunokompromitiranih bolesnika.

Na pitanje razlikuju li se uzročnici koji izazivaju VAP od onih koji izazivaju HAP i treba li tomu prilagoditi empirijsko antimikrobno liječenje, odgovor daju brojne studije iz Sjedinjenih Američkih Država i Europe. Američka studija provedena na bolesnicima hospitaliziranim u jednom centru tijekom četiri godine pokazala je da su u skupini od 327 bolesnika s potvrđenim VAP-om najčešće dijagnosticirani MRSA (18%), *P. aeruginosa* (18%), *S. aureus* (9%), *Acinetobacter* spp. (8%) i *Stenotrophomonas maltophilia* (7%), a u skupini od 261 bole-

snika s HAP-om MRSA (20%), *S. aureus* (13%), *P. aeruginosa* (9%), *Acinetobacter* spp. (3%) i *S. maltophilia* (1%) (9). Iako su vrste uzročnika između dvije skupine podudarne, gram-negativne bakterije bile su češće u bolesnika s VAP-om. Slična vrsta i učestalost mikroorganizama kod VAP-a ustanovljene su i u američkoj studiji koja je uključila 8474 bolesnika s VAP-om (podaci registra Centra za kontrolu i prevenciju bolesti u periodu od 2009. do 2010.): *S. aureus* 24%, *P. aeruginosa* 17%, *Klebsiella* spp. 10%, *Enterobacter* spp. 9%, *A. baumannii* 7% i *E. coli* 6% (10).

Na pitanje je li HCAP, s obzirom na vrstu uzročnika, „podudarniji“ s drugim tipovima bolničkih pneumonija (HAP-om i VAP-om) nego izvanbolničkom pneumonijom (*Community-acquired pneumonia*, CAP), daje odgovor velika američka studija koja je kod 4543 bolesnika s pneumonijom hospitalizirana u dvogodišnjem periodu ustanovila podjednako visoku učestalost *S. aureusa* kod HAP-a i HCAP-a od 47% u odnosu prema CAP-u od svega 26%, MRSA-e kod HCAP-a od 27% i HAP-a od 23% nasuprot CAP-u od svega 9%. *P. aeruginosa* također je češće dijagnosticiran kod HCAP-a (25%) (2). Prema rezultatima ove studije, opravdano je svrstavanje HCAP-a u bolničke pneumonije.

U odnosu prema američkima europski se podaci o etiologiji i učestalosti uzročnika bolničkih (HCAP) i izvanbolničkih pneumonija (CAP) razlikuju. Španjolska je studija s uključenih 727 bolesnika s pneumonijom (126 HCAP, 601 CAP) ustanovila da je *S. pneumoniae* najčešća bakterija u obje skupine, no kod HCAP-a sojevi su bili terapijski rezistentniji; gram-negativni bacili i *S. aureus* bili su češći kod HCAP-a, a *Legionella* češća kod CAP-a (11). Druga španjolska studija s 476 bolesnika dala je slične rezultate što se tiče etiologije uzročnika HCAP-a i CAP-a: *S. pneumoniae* bio je najčešći u obje skupine (51% vs. 55%), gram-negativne bakterije podjednako rijetke (5% vs. 4%), *Pseudomonas* također rijedak, ali češći kod HCAP-a nego CAP-a (4% vs. 1%), *Legionella* rjeđa kod HCAP-a nego kod CAP-a (4% vs. 9%) (12). Unatoč podudarnosti vrste uzročnika među skupinama HCAP je bio povezan s češćim prethodnim uzimanjem antibiotika, većim komorbiditetom te većom 30-dnevnom smrtnošću u odnosu prema CAP-u (12% vs. 5%). Talijanska studija potvrdila je da se HCAP u odnosu prema CAP-u komplicirao duljom hospitalizacijom (19% vs. 15%) i većom smrtnošću (18% vs. 7%) (13).

Imajući na umu navedene uzročnike bolničkih pneumonija i pitanje potrebe za empirijskim liječenjem antibioticima širokog spektra, dolazimo do pojma multirezistencije i panrezistencije. **Multirezistencija** gram-negativne bakterije na lijekove (engl. *multidrug resistance*, MDR) podrazumijeva otpornost uzročnika na dva ili više uobičajenih antibiotika koji se primjenjuju za njegovo liječenje (14). **Panrezistencija** je otpornost uzročnika na sve antibiotike koji se primjenjuju za empirijsko liječenje VAP-a (piperacilin-tazobaktam, cefalosporini 3. i 4. generacije, fluorokinoloni, karbapenemi).

Kod odluke o empirijskom liječenju bolničke pneumonije, bez obzira na tip (HAP, VAP, HCAP), potrebno je ustanoviti jesu li prisutni čimbenici rizika od MDR-infekcije. To su: primjena antibiotika u posljednjih 90 dana, aktualna hospitalizacija trajanja ≥ 5 dana ili hospitalizacija u posljednjih 90 dana trajanja ≥ 2 dana, lokalna bolnička (odjel, JIL) i izvanbolnička rezistencija uzročnika na antibiotike, imunosupresijska bolest i/ili liječenje, težina bolesti (septički šok) i loš funkcionalni status (15).

Klinička slika

Na nastanak bolničke pneumonije, odnosno pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom posumnjat ćemo u bolesnika s radiološki novonastalim ili progredirajućim infiltratom/infiltratima na plućima, uz kliničke parametre: febrilitet (> 38 °C), leukocitozu/leukopeniju, stvaranje purulentnoga traheobronhalnog sekreta i pad oksigenacije. Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji uočavamo pokazatelje nedostatne dotadašnje ventilacije (smanjenje dišnog volumena, porast frekvencije disanja, povećanje minutnog volumena), odnosno javlja se potreba za povećanom oksigenacijom (povećanim FiO_2) i povećanom tlačnom/volumnom potporom disanju. Osim navedenoga kod septičnih bolesnika može doći i do poremećaja svijesti (sve do kome), osobito kod bolesnika starije životne dobi.

Dijagnostika

Da bismo potvrdili dijagnozu HAP-a (VAP-a), nužne su radiološka obrada i mikrobiološka potvrda uzročnika.

Rendgenogram srca i pluća indicira se kod svakog bolesnika sa sumnjom na bolničku pneumoniju, tipičan je nalaz zračnog bronhograma i alveolarnih infiltrata. Rendgenogram toraksa ne služi samo u dijagnostičke svrhe već i u procjeni težine bolesti (lobarna ili multilobarna pneumonija) i otkrivanju komplikacija pneumonije (pleuralni izljev, destrukcija parenhima itd.). Diferencijalna dijagnoza radiološkog i kliničkog nalaza bolničke pneumonije široka je, no treba je imati na umu da ne bismo zamijenili jedno stanje s drugim i time neadekvatno liječili bolesnika. Bolnička pneumonija tako može nalikovati: sindromu akutnoga respiratornog distresa (ARDS), plućnoj emboliji s infarkt, plućnom krvarenju, plućnoj kontuziji, aspiracijskom (kemijskom) pneumonitisu, atelektazi različita podrijetla, infiltrirajućem tumoru, postiradijacijskom pneumonitisu, kriptogenoj organizirajućoj pneumoniji i reakciji na lijek. Studije su pokazale da slika VAP-a kod živog bolesnika ne mora odgovarati obdukcijom nalazu (16).

Svim bolesnicima sa sumnjom na bolničku pneumoniju potrebno je uzeti uzorke iz donjih dišnih putova za **mikrobiološku analizu**. I kod intubiranih i kod odjelnih bolesnika uzorci se mogu uzeti ciljano bronhoskopski (minilavati ili obrisak zaštićenom četkicom, Protected specimen brush, PSB) ili kod intubiranih bolesnika kateterom naslijepo (traheobronhalni

aspirat). Bronhoskopski je način precizno i ciljano uzimanje materijala za analizu uz istodobnu mogućnost temeljite bronhotoaleta, no potreban je iskusan liječnik bronhoskopičar. S druge pak strane, uzimanje materijala i toaletu većih dišnih putova kateterom naslijepo mogu ponavljano izvoditi educirana medicinska sestra ili tehničar. Bronhoskopsko uzorkovanje u odnosu prema nebronhoskopskomu nije pokazalo, prema brojnim studijama, znatniji utjecaj na opću prognozu bolesnika, nego na pouzdanost mikrobiološkog nalaza i mogućnost ograničenja spektra antibiotika čime se izbjegava pojava rezistencije na antibiotike (17). Uzorke je bitno uzeti prije započinjanja antibiotske terapije i prije promjene postojeće antibiotske terapije!

TABLICA 1. Klinički pokazatelj plućne infekcije (*Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS*) (18). Inicijalno bodovanje uključuje prvih pet parametara, a 2. ili 3. dan procjenjuju se posljednja dva

Temperatura	
$\geq 36,5$ ili $\leq 38,4$	= 0 bodova
$\geq 38,5$ ili $\leq 38,9$	= 1 bod
≥ 39 ili $\leq 36,5$	= 2 boda
Leukociti u krvi	
≥ 4 ili ≤ 11	= 0 bodova
< 4 ili ≥ 11	= 1 bod
Nezreli oblici $> 50\%$	= dodaj 1 bod
Trahealna sekrecija	
Nije prisutna	= 0 bodova
Prisutna nepurulentna sekrecija	= 1 bod
Prisutna purulentna sekrecija	= 2 boda
Oksigenacija	
$PaO_2/FiO_2 > 240$ ili ARDS	= 0 bodova
$PaO_2/FiO_2 \leq 240$, bez ARDS-a	= 2 boda
Rendgenogram pluća	
Nema infiltrata	= 0 bodova
Difuzni (mrljasti) infiltrat	= 1 bod
Ograničeni infiltrat	= 2 boda
Progresija plućnog infiltrata	
Nema radiološke progresije	= 0 bodova
Radiološka progresija (isključeni kardijalna dekompenzacija i ARDS)	= 2 boda
Kultura aspirata traheje	
Patogena bakterija porasla u malom broju ili nema rasta	= 0 bodova
Patogena bakterija porasla umjereno ili u velikom broju	= 1 bod
Porast iste patogene bakterije viđene kod bojenja prema Gramu	= dodaj 1 bod
Ukupni zbroj bodova > 6 upućuje na pneumoniju	

Uzorak za mikrobiološku analizu obrađuje se mikroskopski bojenjem prema Gramu (prikaz morfologije bakterija i semikvantificiranje neutrofila) te u kulturi kvantitativno (prag za razlikovanje bakterijske infekcije od kolonizacije iz materijala traheobronhalnog aspirata iznosi 10^6 Cfu (*Colony forming units*)/mL, bronhoskopskog minilavata 10^4 Cfu/mL, PSB-a 10^3 Cfu/mL) ili semikvantitativno (velik, umjeren, malen rast ili nema rasta) (1).

Biomarker **prokalcitonin** odgovor je parenhimnih stanica na bakterijske toksine i upotrebljava se za razlikovanje bakterijske pneumonije od nebakterijske (pozitivan nalaz > 3,0 ng/mL), no kao inicijalna vrijednost nije se pokazao pouzdanim. Ima ga smisla pratiti kod već potvrđenog VAP-a zbog odluke o obustavi (pad vrijednosti prokalcitonina) ili nastavku/promjeni antibiotske terapije (porast vrijednosti kao navješćivač septičkog šoka i smrti).

Klinički pokazatelj plućne infekcije (*Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS*) – brožani je rezultat koji predviđa vjerojatnost VAP-a kombiniranjem kliničkih, fizioloških, radioloških i mikrobioloških podataka (zbroj > 6 upućivao bi na VAP) (tablica 1.) (18). Usprkos obećavajućim početnim procjenama validnost mu se u kasnijim studijama nije pokazala zadovoljavajućom.

Molekularni dijagnostički testovi služe za bržu identifikaciju uzročnika i njihove rezistencije (19). Većina ih je u razvoju, no nameću se problemi razlikovanja kolonizacije od infekcije, cijene, dostupnosti. Buduće studije tek trebaju pokazati njihovu vrijednost.

Liječenje – osnovne postavke

Odgovarajuća antibiotska terapija poboljšava preživljenje bolesnika s bolničkim pneumonijama, no, s druge strane, „pretjerivanje“ u ordiniranju antibiotika širokog spektra dovodi do nuspojava i toksičnosti lijekova te nastanka superinfekcije (rezistentne bakterijske ili gljivične infekcije). Pri izboru empirijskog antibiotika potrebno je procijeniti postoje li rizici od infekcije multirezistentnim uzročnikom (vidi detaljnije gore), poput nedavnog uzimanja antibiotika, poznate „domaće“ bolničke flore, prisutnosti komorbiditeta te rezultata mikrobioloških kultura (20).

Da adekvatna empirijska antibiotska terapija širokog spektra, u skladu sa smjernicama ATS/IDSA (1), poboljšava klinički odgovor i preživljenje bolesnika, potvrdile su brojne studije (13, 21 – 23). No, „prekranje“ (ograničavanje) široke empirijske antibiotske terapije prema nalazu testa osjetljivosti kulture uzročnika (deeskalacija) pokazalo se također bitnim za preživljenje bolesnika (24, 25). Od slijepog pridržavanja općih smjernica za liječenje bolničkih pneumonija (npr. ATS/IDSA) katkad je bitnije poznavanje vlastite „domaće“ bolničke flore i sukladno tomu donošenje vlastitih smjernica za empirijsko liječenje (26).

Liječenje – mikrobiološke i antibiotske specifičnosti

Iz raznih se razloga bolničke pneumonije sa sumnjivim ili dokazanim **gram-negativnim** uzročnikom (osobito *Pseudomonas*) češće liječe dvojnomo antibiotskom terapijom nego monoterapijski. „Opravdani“ razlozi za takvo razmišljanje bili bi široko rasprostranjena sumnja na MDR-uzročnika svuda oko nas (što najčešće ne odgovara realnoj situaciji) te uvijek poželjno sinergističko djelovanje antibiotika ($1+1 > 2$). Metaanalize i randomizirane studije (u bolesnika s VAP-om) ne nalaze dovoljno dokaza u prilog navedenom razmišljanju, dapače, sugeriraju podjednaku učinkovitost i monoterapije i dvojne terapije na gram-negativne bakterije (27, 28, 29). No, prednost monoterapije pred kombiniranom nalazi se u manjoj pojavnosti antibiotske multirezistencije i nuspojava/toksičnosti kombiniranog liječenja.

Valja napomenuti da kod monoterapijskog liječenja **gram-negativnih ESBL** (*extended-spectrum beta-lactamase*) sojeva enterobakterijacea (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*) prednost treba dati karbapenemima, a ne cefalosporinima, jer potonji izazivaju rezistenciju.

Za **S. aureus** lijek izbora su oksacilin/flukloksacilin (penicilinski) ili cefazolin (cefalosporinski antibiotik). Što se tiče liječenja **MRSA-e**, razne studije i metaanalize uspoređivale su linezolid s vankomicinom. Neke nisu ustanovile prednost jednog antibiotika pred drugim glede kliničke učinkovitosti, mikrobiološke eradikacije i preživljenja (30, 31), dok su druge pokazale superiornost linezolida glede djelotvornosti, ali podjednaku glede preživljenja (32). Kod procjene učinkovitosti ovih dvaju antibiotika treba naglasiti i ovu činjenicu: da bi vankomicin bio jednak linezolidu, potrebno je primijeniti više doze vankomicina (15 – 20 mg/kg stvarne TM 2 – 3 puta na dan) nego uobičajeno, s ciljanom vrijednošću serumske (*trough*) koncentracije od 15 do 20 mg/L. Takvo kontrolirano doziranje vankomicina nije praktično niti raspoloživo u uobičajenim bolničkim uvjetima. Možemo zaključiti da bez obzira na ambivalentnost istraživanja, linezolid je lijek izbora kod renalne insuficijencije, rijetka je rezistencija na njega, a može se primijeniti i *per os*. Nove opcije koje se naziru u perspektivi liječenja MRSA-e jesu: telavancin (kontraindiciran kod bubrežne insuficijencije!), ceftarolin (za sada neodobren od mjerodavnih tijela), ceftobiprol (odobren u EU-u za liječenje HAP-a i CAP-a, no ne i VAP-a), tigeciklin (inferioran prema vankomicinu, veća smrtnost).

Legionella se susreće kod bolesnika s komorbiditetima te izloženih bolničkim vodnim sustavima (klimatizacijski uređaji, isparivači zraka) – tada pneumonija može poprimiti epidemijske razmjere. Liječi se azitromicinom ili fluorokinolonima.

Anaerobe možemo zateći kod aspiracije sekreta i abdominalnih operacija. Liječe se klindamicinom, metronidazolom, piperacilin-tazobaktamom ili karbapenemima.

Godinama se već istražuje protuupalni učinak makrolida, neovisno o njegovu antibiotskome učinku. Randomizirana kontrolirana studija grupe istraživača pokazala je: kad se bolesnicima s VAP-om i sepsom standardnim antibioticima doda klaritromicin, dovodi do bržeg oporavka te skupine bolesnika i bržeg odvajanja od respiratora u odnosu prema kontrolnoj skupini bez klaritromicina, a kod umrlih od sepse smrtni je ishod u makrolidne skupine nastupio kasnije (33). Potrebne su dodatne studije da bi navedeno postalo preporuka za liječenje VAP-a.

TABLICA 2. Preporuke za empirijsko liječenje bolničkih pneumonija – modificirano prema smjernicama ATS/IDSA iz 2005. godine (1)

Čimbenici rizika od multirezistentne infekcije odsutni (monoterapija)	Čimbenici rizika od multirezistentne infekcije prisutni (najčešće trojna kombinacija)
moksifloksacin (1 x 400 mg iv.) / levofloksacin (1 x 500 – 750 mg iv.) ili	piperacilin-tazobaktam (3 – 4 x 4,5 g iv.) ili
ceftriakson (1 x 2 g iv.) ili	cefepim (3 x 2 g iv.) / ceftazidim (3 x 2 g iv.) ili
ampicilin-sulbaktam (4 x 3 g iv.) ili	imipenem (4 x 500 – 1000 mg iv.) / meropenem (3 x 1 – 2 g iv.) plus
ertapenem (1 x 1 g iv.)	ciprofloksacin (2 – 3 x 400 mg iv.) / levofloksacin (1 x 500 – 750 mg iv.) ili
u slučaju sumnje na pseudomonasnu infekciju	gentamicin (1 x 7 mg/kg iv.) / amikacin (1 x 20 mg/kg iv.) ili
piperacilin-tazobaktam (3 – 4 x 4,5 g iv.) ili	kolistin (3 x 3 mil. ij. iv. +/- u inhalaciji) plus
cefepim (3 x 2 g iv.) / ceftazidim (3 x 2 g iv.) ili	linezolid (2 x 600 mg iv.) / vankomicin (2 x 1 g iv.)
imipenem (4 x 500 – 1000 mg iv.) / meropenem (3 x 1 – 2 g iv.)	

Za navedene preporuke (tablica 2.) vrijedi pravilo da ako smo u dosadašnjem liječenju već davali antibiotik iz jedne skupine, preporučuje se zamijeniti ga antibiotikom iz druge skupine – radi izbjegavanja selekcije/rezistencije sojeva na antibiotike iste skupine.

Osobitosti liječenja multirezistentnih uzročnika

Kod liječenja bolničke pneumonije prouzročene multirezistentnom bakterijom ili sojem koji u antibiogramu pokazuje smanjenu osjetljivost, bolji učinak antibiotika može se postići na razne načine. U slučaju antibiotika čija baktericidnost ovisi o koncentraciji, poput fluorokinolona i aminoglikozida, navedeno se postiže povišenjem doze. U slučaju beta-laktama (piperacilin-tazobaktam, cefepim, meropenem) baktericidnost ovisi o duljini izloženosti bakterije antibiotiku pa nam je cilj što dulje održati razinu lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (*minimal inhibitory concentration*, MIC) za pojedinog uzročnika.

To možemo postići tako da pojedinu dozu antibiotika, umjesto u uobičajenim kratkotrajnim infuzijama (30 – 60 min) dajemo u produljenim infuzijama (3 – 4 h) ili kontinuiranim (24 h) (34, 35). Primjenom lijeka u produljenoj ili kontinuiranoj infuziji poboljšavaju se farmakodinamska i farmakokinetička svojstva antibiotika te sprečava nastanak rezistencije na lijek, a navedeno može biti korisno osobito kod bolesnika u kritičnom stanju te kod infekcije gram-negativnim uzročnikom s povišenim MIC-om. Učinkovitost produljenih/kontinuiranih infuzija beta-laktamskih antibiotika u odnosu prema uobičajenima kratkotrajnim ispitivana je u brojnim studijama. Tako se, prema farmakokinetičkim/farmakodinamskim modelima, preporučuje pojedinu dozu piperacilin-tazobaktama (režim davanja 3 puta na dan) infundirati 4 h, isto tako i cefepima (režim davanja također 3 puta na dan).

Infuziju pojedine doze meropenema (režim davanja 3 puta na dan) preporučuje se davati 3 h. Opisani intervali doziranja i trajanje infuzije pojedine doze vrijede za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Metaanalize i randomizirane kontrolirane studije uglavnom su pokazale da davanje beta-laktamskih antibiotika (osobito piperacilin-tazobaktama) u produljenim/kontinuiranim infuzijama smanjuje smrtnost kritičnih bolesnika bez obzira na kliničko izlječenje (35 – 37). Postoje i studije koje takvu superiornost opovrgavaju (38).

Kao dodatno liječenje multirezistentnih gram-negativnih bakterija ili bakterija s visokim MIC-om u antibiogramu možemo uzeti u obzir antibiotike koji se primjenjuju u obliku inhalacija, poput polimiksina (kolistin) i aminoglikozida (tobramicin) i koji bi uz istodobne sistemske antibiotike doveli do povišenja koncentracije lijeka i antimikrobnog učinka u plućima. U prilog tomu govori randomizirana studija u kojoj se kombinirana (sistemska + inhalacijska) primjena

antibiotika u liječenju multirezistentnih VAP-ova (*Acinetobacter/Pseudomonas*) pokazala superiornom prema samo sistemskoj glede mikrobiološke eradikacije, no usprkos postignutomu klinički ishod nije bio različit (39). Metaanaliza grčkih autora također je pokazala trend u korist kombinirane primjene antibiotika (kolistin intravenski + inhalacijski) pred samo sistemskom (kolistin intravenski), no bez jakih dokaza (40). Prema jednoj maloj studiji, slično vrijedi i za antipseudomonasne antibiotike (ceftazidim i amikacin) koji su, primijenjeni zajedno u inhalaciji, pokazali veću uspješnost od zajedničke sistemske primjene (41).

Liječenje – „prekrajanje“ antibiotskog liječenja i duljina liječenja

Jednom kad je pouzdanim mikrobiološkim uzorkovanjem i analizom kulture izoliran uzročnik bolničke pneumonije (a bez naznaka prisutnosti drugih uzročnika) potrebno je široku empirijsku antibiotsku terapiju „prekrojiti“ i ciljano je prilagoditi antibiogramu tog uzročnika, deeskalirati ju (24, 42). Deeskalacijom se smanjuje pojavnost nove rezistencije uzročnika, smanjuju nuspojave i toksičnost kombiniranog antibiotskog liječenja i time poboljšava ishod liječenja. Također se preporučuje intravensku terapiju promijeniti u peroralnu (*switch*) čim za to sazru uvjeti: prestanak febriliteta, poboljšanje stanja bolesnika, sposobnost prehrane na usta itd. Navedenim se mjerama postiže i farmakoekonomska racionalizacija u zdravstvu.

Koliko dugo treba liječiti bolničku pneumoniju pitanje je koje muči kliničare otkako je liječenja antibioticima, a odgovor na to pokušavaju dati brojne studije. Prema novijim studijama, rutinsko dugotrajno davanje antibiotika (2 – 3 tjedna) nema smisla, preporučuju se kratkotrajniji režimi. Tako su npr. studije koje su uspoređivale liječenje VAP-a antibioticima tijekom 8 dana nasuprot 15-dnevnomu pokazale da nema razlike u recidivu infekcije i smrtnosti među skupinama osim kod *Pseudomonasa* gdje je recidiv bio češći u kraće liječenih (43). Za razliku od *Pseudomonasa*, *S. aureus*/MRSA nije češće recidivirao pri kraćem režimu liječenja (44). Metaanalize također potvrđuju korist kratkotrajnijeg režima liječenja VAP-a (7 – 8 dana) u odnosu prema dugotrajnijem (10 – 15 dana), bez povećanja recidiva infekcije (osim kod gram-negativnih nefermentora, uglavnom *Pseudomonasa*) i bez povećanja 28-dnevne smrtnosti (45, 46).

Pri odluci koliko dugo davati antibiotik mogli bi nam pomoći CPIS i prokalcitonin. Studija koja je za navedenu procjenu uključivala CPIS pokazala je da ako rezultat CPIS-a nakon trodnevnog empirijskog liječenja novonastalogu plućnog infiltrata i dalje bude miran (< 6), antibiotik se može obustaviti bez rizika za bolesnika. Poraste li rezultat na > 6, potrebno je nastaviti s antibiotskom terapijom (empirijskom ili prema naknadnom antibiogramu) (18). Slično se pokazalo i za prokalcitonin (45).

Liječenje – preporuke za inicijalno postupanje i reevaluaciju stanja

modificirano prema smjernicama ATS/IDSA iz 2005. godine (1)

Nakon 48 – 72 h empirijske terapije potrebno je provesti kliničku i mikrobiološku reevaluaciju stanja:

- u slučaju poboljšanja stanja i izoliranog uzročnika potrebna je deeskalacija liječenja, odnosno završetak nakon ukupno 7 – 8 dana u nekomplikiranih slučajeva (pri odluci mogu pomoći serijska praćenja CPIS-a i prokalcitonina)
- u slučaju poboljšanja stanja, a uzročnik nije izoliran preporučuje se deeskalacija, odnosno obustava liječenja za *Pseudomonas* i *MRSA*-u
- ako nema poboljšanja stanja, a izoliran je rezistentni uzročnik, potrebna je promjena empirijskog liječenja u ciljano prema antibiogramu
- ako nema poboljšanja, a uzročnik nije izoliran nakon 72 h, potrebno je tragati za drugim patogenima, drugim žarištima infekcije, infektivnim komplikacijama ili drugim dijagnozama.

Prognoza

Ukupna smrtnost u bolesnika s HAP-om i VAP-om visoka je i iznosi 33 – 50% (1) jer većina bolesnika u kritičnom stanju umire od svoje osnovne bolesti, a ne pneumonije. Direktna smrtnost od VAP-a procjenjuje se, prema rezultatima randomiziranih studija, na oko 9% (3 – 17%) (47).

Prema podacima velike američke retrospektivne kohortne studije, smrtnost je hospitaliziranih bolesnika za CAP iznosila 10%, za HAP 19%, za HCAP 20% i VAP 29% (2). Da je smrtnost hospitaliziranih bolesnika veća kod HCAP-a nego CAP-a, potvrdili su i podaci studije talijanskih autora (13).

Brojna istraživanja koja su se bavila ishodom bolničkih pneumonija pokazala su da se povećana smrtnost može očekivati kod teške kliničke slike u vrijeme postavljene dijagnoze (respiratorno zatajenje, ARDS, šok, koma, visok APACHE II skor – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), opsežnog komorbiditeta, bakteriemije, multirezistentne infekcije, opsežnog/progredirajućeg zahvaćanja plućnog parenhima, kašnjenja s adekvatnom antimikrobnom terapijom.

APACHE II skor rabi se kao standardni navješćivač rizika od smrti kod VAP-a. Kako je taj bodovni sustav relativno zahtjevan za ispunjavanje, razvijani su za istu namjenu drugi, pojednostavnjeni, poput IBMP-10 (immunodeficiency, blood pressure < 90 mmHg systolic, multilobar infiltrates, platelet count < 100; > 10 days in hospital prior to onset of VAP). Kod IBMP-10 svaki se parametar boduje jednim bodom: kod 0 bodova rizik od smrti iznosi do 2%, kod 1 prisutnog boda do 9%, kod 2 boda do 24%, kod 3 boda do 50%, dok kod 4 boda rizik od smrti iznosi do 67%. Grupa autora koja je razvila IBMP-10 validirala ga je i pokazala da je usporediv s APACHE II skorom u predviđanju rizika od smrti (48).

ZAKLJUČAK

Bolničke pneumonije odgovorne su za visoku smrtnost hospitaliziranih bolesnika, zahtjevne za liječenje, a ekonomski znatno opterećuju cijelo društvo. Stoga su kod opravdane sumnje na bolničku pneumoniju bitni brza i pouzdana mikrobiološka i radiološka dijagnostika te rano empirijsko uvođenje antibiotika i njihovih kombinacija – osobito kod sumnje na multirezistentnog uzročnika. Jednako je bitno

ograničiti antibiotsku širinu prema nalazu pristiglog antibiograma te provoditi kratkotrajnije liječenje – osim u određenim slučajevima. Time se smanjuju pojavnost nove rezistencije uzročnika, nuspojave antibiotskog liječenja i smrtnost bolesnika. Dijagnostičke metode (poput raznih bodovnih sustava) i općeprihvaćene smjernice liječenja pomažu nam u kliničkom rasuđivanju, no ne zamjenjuju ga. Individualan pristup bolesniku, uz poznavanje lokalne mikrobiološke situacije, može biti presudan za prognozu bolesnika s bolničkom pneumonijom.

LITERATURA

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
2. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP i sur. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854–62.
3. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:939–62.
4. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ i sur. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281–8.
5. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH i sur. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665–71.
6. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G i sur. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647–55.
7. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P i sur. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483–9.
8. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:178–83.
9. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE i sur. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:825–31.
10. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR i sur. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1–14.
11. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N i sur. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393–9.
12. Polverino E, Torres A, Menendez R i sur. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax* 2013;68:1007–14.
13. Venditti M, Falcone M, Corrao S i sur. Outcomes of patients

- hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;150:19–26.
14. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2:S43–8.
 15. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:316–25.
 16. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J i sur. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458–63.
 17. Estella A, Alvarez-Lerma F. [Should the diagnosis of ventilator associated pneumonia be improved?]. *Med Intensiva* 2011;35:578–82.
 18. Singh N, Rogers P, Atwood CW i sur. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505–11.
 19. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC i sur. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 3:S139–70.
 20. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M i sur. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57:1373–83.
 21. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST i sur. Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest* 2008;134:963–8.
 22. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M i sur. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2010;50:945–52.
 23. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S i sur. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:159–66.
 24. Ewig S. Nosocomial pneumonia: de-escalation is what matters. *Lancet Infect Dis* 2011;11:155–7.
 25. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS i sur. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210–8.
 26. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW i sur. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130:787–93.
 27. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D i sur. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008;36:108–17.
 28. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J i sur. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:737–44.
 29. Magnotti LJ, Schroepel TJ, Clement LP i sur. Efficacy of monotherapy in the treatment of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia in patients with trauma. *J Trauma* 2009;66:1052–8; Discussion 1058–9.
 30. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003912.
 31. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139:1148–55.
 32. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH i sur. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621–9.
 33. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsis C i sur. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1157–64.
 34. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 2:ii25–31.
 35. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272–82.
 36. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:403–11.
 37. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS i sur. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236–44.
 38. Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP i sur. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013;47:170–80.
 39. Rattanaumpawan P, Lorsuththitham J, Ungprasert P i sur. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645–9.
 40. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015;43:527–33.
 41. Lu Q, Yang J, Liu Z i sur. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:106–15.
 42. Niederman MS, Souloountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med* 2011;32:517–34.

43. Chastre J, Wolff M, Fagon JY i sur. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–98.
44. Combes A, Luyt CE, Fagon JY i sur. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:786–92.
45. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD007577.
46. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA i sur. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1759–67.
47. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011;39:2736–42.
48. Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA, Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009;49:72–7.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prim. Hrvoje Puretić, dr. med.
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
Klinički bolnički centar Zagreb
Jordanovac 104, Zagreb
tel.: 01/2385 330
e-mail: hpuretic@net.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. 3. 2016. / March 14, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 3. 2016. / March 18, 2016

