



# Bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih COVID-19 bolesnika – iskustva PRIC KB Dubrava

## Bacterial superinfections in critically ill COVID-19 patients – experiences from University Hospital Dubrava tertiary COVID-19 center

Maja Ćurčić<sup>1</sup>, Hani Almahariq<sup>1</sup>, Sonja Hleb<sup>1</sup>, Juraj Havaš<sup>1</sup>, Danijela Kralj Husajna<sup>1</sup>, Marko Pražetina<sup>1</sup>, Hrvoje Lasić<sup>1</sup>, Emil Dolenc<sup>1</sup>, Andrea Kukoč<sup>1</sup>, Antonija Mihelčić<sup>1</sup>, Ivan Miko<sup>1</sup>, Andrea Romić<sup>1</sup>, Danijela Tipura<sup>1</sup>, Željka Drmić<sup>1</sup>, Marcela Čučković<sup>1</sup>, Vanja Blagaj<sup>1</sup>, Jasminka Peršec<sup>1,2</sup>, Andrej Šribar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>2</sup> Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Deskriptori

COVID-19; JIM; SUPERINFEKCIJA; VAP; BAKTERIJEMIJA; UROINFEKCIJA

### Descriptors

COVID-19; INTENSIVE CARE MEDICINE; ICU; VAP; BLOODSTREAM INFECTIONS; URINARY INFECTIONS

**SAŽETAK.** *Cilj istraživanja:* Utvrditi incidenciju najčešćih bakterijskih superinfekcija, distribuciju uzročnika ovisno o sjelu infekcije, demografske podatke, relevantne laboratorijske i kliničke parametre te ishode liječenja kritično oboljelih bolesnika liječenih u tertiarnom regionalnom centru specijaliziranom za liječenje COVID-19 bolesnika PRIC KB Dubrava. *Ispitanici i metode:* Provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje te su podaci skupljeni pregledom povijesti bolesti u bolničkom informacijskom sustavu (BIS, In2, Zagreb) pacijenata liječenih u jedinicama intenzivne medicine PRIC-IC KB Dubrava tijekom razdoblja od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021. Skupljeni podaci analizirani su u statističkom programskom paketu jamovi. *Rezultati:* Od ukupno 692 pacijenta, 383 je razvilo bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju. Njih 305 je razvilo pneumoniju, 133 bakterijemiju a 120 urinarnu infekciju. 66,3% pacijenata bilo je muškog spola, te su češće primani sa bolničkih odjela i JIM-ova drugih bolnica. Od 305 pacijenata sa pneumonijom 295 je bilo mehanički ventilirano te je razvilo VAP. Kod pacijenata koji nisu razvili bakterijemiju primjećen je porat omjera neutrofilii leukociti, te limfopenija i pad vrijednosti CRP-a. Urinarna infekcija češća je kod žena. U sve tri skupine, pacijenti su imali produljen period boravka u JIM-u i u bolnici. *Zaključci:* Incidencija bakterijskih superinfekcija u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata vrlo je visoka i iznosi 55,3%. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarna infekcija. Najčešći uzročni patogeni su MDR bakterije. Pacijenti sa sekundarnom infekcijom imaju dulji period boravka u JIM. Povećanje omjera neutrofilii / limfociti i progresija limfopenije povezane su sa nepovoljnim kliničkim ishodima.

**SUMMARY.** *Goal:* To determine incidence of bacterial superinfections, causative pathogens demographic data, relevant laboratory parameters and outcomes in critically ill COVID-19 patients treated in primary respiratory intensivist center (PRIC) UH Dubrava. *Patients and methods:* In this retrospective observational study, clinical and laboratory data of 692 critically ill patients treated in PRIC UH Dubrava between March 1st 2020. and February 1st 2021. was collected using the hospital information system software (BIS) and statistical analysis was performed using the jamovi statistical package. *Results:* Out of 692 patients admitted to the ICU, 383 acquired bacterial or fungal superinfections. 305 acquired pneumonia, 133 bloodstream infections and 120 urinary infections. 66.3% of patients were males, and bacterial superinfections were more common in patients admitted from hospital wards or external ICUs. Out of 305 patients with pneumonia, 295 were receiving mechanical ventilation and satisfied the criteria for ventilator associated pneumonia. Patients with bloodstream infections maintained elevated neutrophil lymphocyte ratio, lymphopenia and elevated CRP levels on day 7 compared to those without BSI. Urinary infections were more common in females, and did not have an effect on outcomes. All patients that developed superinfections had prolonged ICU and hospital stay. *Conclusion:* Incidence of bacterial superinfections in critically ill COVID-19 patients is 55.3%. Most common infections are ventilator associated pneumonia, bloodstream infections and urinary infections. Most common pathogens are multi-drug resistant pathogens. Patients with bacterial superinfections have longer ICU and hospital stay, and in these patients, persistent elevation of NLR ratio and worsening of lymphopenia are characteristic for patients with worse outcomes

U prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu u Kini zabilježeni su prvi slučajevi zaraze novim Corona virusom koji je kasnije nazvan SARS-Cov-2, a bolest koju uzrokuje COVID-19<sup>1,2</sup>. Brzo širenje bolesti COVID-19 uzrokovalo je značajno opterećenje zdravstvenih sustava širom svijeta te je Svjetska zdravstvena

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Andrej Šribar, dr.med., <https://orcid.org/0000-0002-6517-9895>  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu  
Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava;  
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: [asribar@sfzg.hr](mailto:asribar@sfzg.hr)

organizacija 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju<sup>3</sup>. Dio oboljelih od COVID-19 infekcije ima umjerenne simptome slične gripi ili nema simptoma. Procjenjuje se da oko 10% hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-a 19 zahtjeva prijem u jedinicu intenzivne medicine (JIM) zbog teškog oblika bolesti uzrokovanog nereguliranim imunskim odgovorom<sup>4</sup>. U ranoj fazi pandemije u Republici Hrvatskoj, Ministarstvo zdravstva i Stožer civilne zaštite su Kliničku bolnicu Dubrava proglasili Primarnim respiratorno – intenzivističkim centrom (PRIC). U sklopu PRIC-a formiran je Respiratorno intenzivistički centar (IC) namijenjen liječenju bolesnika s teškim simptomima COVID-19, kojima je potrebna mehanička ventilacija, primjena vazoaktivnih lijekova, kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija i drugi postupci intenzivnog liječenja<sup>5</sup>.

Kritično oboljeli pacijenti bolesti podložniji su razvoju superinfekcija nozokomijalnim patogenima<sup>6</sup>. Rizični čimbenici za razvoj superinfekcije su starija dob, imunosupresija, sustavne bolesti, mehanička ventilacija te produljena hospitalizacija i dulji boravak u JIM-u<sup>7</sup>. Povezanost COVID-19 i superinfekcija može se prepisati oštećenju pluća koje nastaje kao posljedica citokinske oluje, ali i oštećenom imunskom sustavu uslijed infekcije virusom što pacijenta može učiniti vulnerabilnim za razvoj bakterijske i gljivične infekcije. Superinfekcije se dijagnosticiraju na osnovu kliničkih znakova uz izolaciju patogena u uzorcima iz donjeg respiratornog trakta, odnosno iz uzoraka krvi i urina<sup>8</sup>.

Ciljevi ovog istraživanja su utvrditi incidenciju najčešćih bakterijskih superinfekcija i najčešće uzročne patogene, kao i analizirati demografske podatke, vrijednosti upalnih parametara, SOFA scora i Charlson Comorbidity indeksa (CCI) te ishode liječenja definirane kao stopu smrtnosti i trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine u pacijenata oboljelih od COVID-19 koji su razvili bakterijsku superinfekciju tijekom boravka u IC.

## Ispitanici i metode

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija<sup>9</sup>. Protokol istraživanja odobren je od strane etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava (ID: 2021/2309-01). Ispitanici su svi kritično oboljeli pacijenti oboljeli od COVID-19 infekcije, liječeni u jedinicama intenzivne medicine PRIC-IC KB Dubrava od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021. Podaci o bolesnicima bilježeni su iz bolničkog informatičkog sustava (BIS, In2, Zagreb) te su bilježeni osnovni demografski i klinički podaci is kojih su se računali Charlson indeks komorbiditeta (CCI), SOFA zbroj, laboratorijske varijable: leukociti (WBC,  $\times 10^9 / L$ ), postotak neutrofila i limfocita u bijeloj krvnoj slici te njihov omjer (NLR), serumski feritin ( $\mu g/L$ ), prokalcitonin (PCT,  $ng/ml$ ), C

reaktivni protein (CRP,  $mg/L$ ), interleukin 6 (IL-6,  $pg/ml$ ), trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine i stopa smrtnosti.

## Statistička analiza

Podaci su prikazani kao tablice i grafikoni. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD) ako je zadovoljen preduvjet normalnosti distribucije, ili medijan i interkvartilni raspon (IQR) ili 95% interval pouzdanosti (CI) ako distribucija nije normalna. Normalnost distribucije testirana je Shapiro Wilkovim testom. Kategorijske varijable prikazane su kao brojevi i postoci<sup>10</sup>.

Razlike između neovisnih kontinuiranih varijabli između 2 skupine testirane su na statističku značajnost Studentovim t testom ili Mann-Whitney U testom, ovisno o normalnosti distribucije. Ako je testirano više od dvije skupine korištene su dvosmjerna analiza varijance (ANOVA) ili Kruskal-Wallisov test, ovisno o distribuciji, uz post hoc usporedbu individualnih skupina Dwass-Steel-Critchlow-Fligner metodom<sup>11</sup>.

Za usporedbu između ponavljanih mjerenja, statistička značajnost testirana je dvosmjernom ANOVA (RM-ANOVA) za ponavljana mjerenja sa post-hoc Holm-Šidak korekcijom za interakcije između skupina i između mjerenja te su rezultati prikazani kao marginalna aritmetička sredina sa 95% CI.

Razlike između kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom ili Fisherovim egzaktnim testom ukoliko se radilo o 2x2 tablici<sup>12</sup>.

Vremena i vjerojatnost preživljenja prikazana su pomoću Kaplan-Meierovih krivulja, te su razlike u stopama preživljenja između skupina testirane Mantel-Cox log-rank testom te su izražene kao omjer hazarda (HR) i 95% CI.

P vrijednosti  $< 0.05$  smatraju se statistički značajnima, a za obradu podataka i statističku analizu korišteni je softverski paket jamovi v1.6.16 sa ekstenzijama survminer i finalfit<sup>13</sup>.

## Rezultati

Tijekom 11 mjeseci, od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021., 692 pacijenta je bilo zaprimljeno u PRIC – IC KB Dubrava. Od ukupnog broja pacijenata, njih 383 (55,3%) je razvilo superinfekciju sa pozitivnim bakterijskim ili gljivičnim kulturama.

Među pacijentima sa superinfekcijom, 79,6% je imalo pozitivne kulture aspirata traheje, njih 34,8% je imalo pozitivne hemokulture, a urinokultura je bila pozitivna kod 31,2% ispitanika. 11% pacijenata razvilo je pozitivne kulture u drugim uzorcima (pleuralna tekućina, cerebrospinalna tekućina, brisevi kože i mekih tkiva).

Raspodjela kultura prema podrijetlu infekcije i identificiranim patogenima navedeni su u tablici 1.

TABLICA 1. DISTRIBUCIJA PATOGENA PREMA PODRIJETLU INFEKCIJE

Mikroorganizam	BAL	BAL-2	Hemokultura	Hemokult-2	Urinokultura	Ostalo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0.7%)	–	–	–	–	–
MSSA	8 (2.7%)	9 (5.5%)	5 (4.3%)	7 (16.3%)	–	–
MRSA	31 (10.6%)	49 (30.1%)	12 (10.3%)	–	1 (0.9%)	5 (13.9%)
<i>E. Coli</i>	3 (1.0%)	3 (1.8%)	3 (2.6%)	1 (2.3%)	16 (13.9%)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (4.8%)	25 (15.3%)	8 (6.9%)	6 (14%)	10 (8.7%)	3 (8.3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	2 (0.7%)	1 (0.6%)	–	1 (2.3%)	1 (0.9%)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48	5 (1.7%)	6 (3.7%)	–	–	–	1 (2.8%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	–	4 (2.5%)	6 (5.2%)	8 (18.6%)	24 (20.9%)	4 (11.1%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.3%)	3 (1.8%)	–	1 (2.3%)	1 (0.9%)	1 (2.8%)
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	195 (66.8%)	27 (16.6%)	76 (65.5%)	4 (9.3%)	23 (20%)	11 (30.6%)
VRE	–	–	–	–	2 (1.7%)	4 (11.1%)
<i>Citrobacter Freundii</i>	1 (0.3%)	1 (0.6%)	–	–	–	–
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 (0.3%)	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (6.5%)	26 (16.6%)	1 (0.9%)	6 (14%)	3 (2.6%)	3 (8.3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.7%)	3 (1.8%)	–	–	4 (3.5%)	2 (5.6%)
<i>Candida albicans</i>	7 (2.4%)	4 (2.5%)	–	–	17 (4.8%)	–
<i>Candida non-albicans</i>	–	–	1 (0.9%)	–	3 (2.6%)	–
<i>Morganella</i> spp.	1 (0.3%)	2 (1.2%)	–	–	–	–
<i>Enterococcus faecium</i>	–	–	4 (3.4%)	9 (20.9%)	10 (8.7%)	2 (5.6%)

U ispitivanoj kohorti pacijenata sa superinfekcijom, sa medijanom dobi 72 (64–78) godina i CCI 5 (3–6), te 2/3 bolesnika (66.3%) muškog spola.. SOFA zbroj je bio 4 (2–5), bez razlike u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bakterijsku superinfekciju. Najčešći komorbidity su prisutni kod primitka u IC bili su arterijska hipertenzija (71%), šećerna bolest (34,3%), kongestivno srčano zatajenje (14,9%) te bubrežno zatajenje (14,9% od kojih je 7,5% pacijenta u terminalnoj fazi zatajenja, u programu bubrežne nadomjesne terapije)

Kod pacijenata koji su razvili bakterijsku superinfekciju stopa mortaliteta bila je 81,2%, dok je kod pacijenata bez superinfekcije bila 62,1% ( $P < 0.001$ ). Medijan preživljenja pacijenata sa superinfekcijom bio je 13 dana a za pacijente koji nisu razvili bakterijsku superinfekciju 8 dana.

#### Pacijenti sa sekundarnim bakterijskim pneumonijama – povezane sa mehaničkom ventilacijom/hospitalno stečene (VAP/HAP)

Od 305 pacijenata sa pozitivnom kulturom aspirata traheje, 295 (96.7%) je bilo mehanički ventilirano. Od ukupnog broja mehanički ventiliranih pacijenata (557), njih 262 (47,1%) nije razvilo hospitalno stečenu pneumoniju ( $P < 0.001$ ). 10 (3,3%) pacijenata imalo je

Gram pozitivne izolate, 18 (5,9%) Gram negativne izolate, 3 (1%) je imalo kombiniranu infekciju, a kod 267 (87,5%) pacijenata u aspiratu traheje su izolirane multirezistentne bakterije (MDR). 7 (2,3%) pacijenata je razvilo gljivičnu pneumoniju.

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između pacijenata koji su razvili VAP/HAP u odnosu na pacijente bez pneumonije (71, IQR 63–79 vs 72, IQR 64–78 godine,  $P=0.729$ ), niti u incidenciji pneumonije s obzirom na spol (39% žene vs 46.6% muškarci,  $P=0.061$ ). Također, nije bilo statistički značajne razlike u CCI između pacijenata sa VAP/HAP u odnosu na pacijente bez upale pluća (4, IQR 3–6 vs 5, IQR 3–7,  $P=0.062$ ).

Pacijenti sa VAP/HAP su imali značajno dulji period između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5.5, IQR 2–10 vs 4, IQR 1–8 days,  $P>0.001$ ), te su češće primani sa bolničkih odjela i iz drugih bolnica (51.6% od ukupnog broja je primljeno sa odjela, 44.8% iz drugih bolnica te 33.6% iz hitne službe,  $P<0.001$ ).

Duljina boravka u IC-u značajno je dulja kod pacijenata sa VAP/HAP u odnosu na pacijente sa sterilnim aspiratom traheje (13, IQR 9–18 vs 6 IQR 3–10 dana,  $P<0.001$ ).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnika mikroorganizma

TABLICA 2. UPALNI MARKERI PREMA VRSTI PATOGENA LRT U BOLESNIKA KOJI SU DOBILI BAKTERIJSKI HAP

	Sterilno	Gram +	Gram -	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)							0.496 <sup>1</sup>
Mean (SD)	12.3 (6.8)	12.2 (3.0)	15.9 (7.2)	7.8 (3.1)	12.4 (5.7)	13.2 (6.4)	
Raspon	1.9 – 56.6	7.8 – 16.0	7.0 – 26.4	5.4 – 11.3	2.3 – 39.2	7.8 – 23.1	
Neutrofil (%)							0.495 <sup>1</sup>
Mean (SD)	84.6 (14.9)	91.6 (4.1)	89.9 (6.2)	86.0 (8.4)	87.0 (12.3)	88.4 (8.2)	
Raspon	6.5 – 97.8	85.4 – 95.4	78.8 – 95.7	76.5 – 92.4	8.9 – 96.6	78.8 – 97.2	
Limfociti(%)							0.910 <sup>1</sup>
Mean (SD)	7.5 (7.4)	4.5 (3.6)	5.8 (4.8)	8.4 (3.9)	6.8 (9.1)	7.2 (7.4)	
Raspon	0.4 – 69.4	2.2 – 10.8	1.5 – 13.8	5.7 – 12.9	0.2 – 87.2	1.3 – 15.5	
NLR							0.432 <sup>1</sup>
Mean (SD)	20.8 (24.2)	29.0 (14.1)	29.4 (21.6)	11.9 (5.2)	24.0 (21.6)	35.0 (30.1)	
Raspon	0.4 – 235.7	7.9 – 43.4	5.7 – 62.8	5.9 – 15.6	0.2 – 173.3	5.1 – 74.8	
CRP (mg/l)							0.426 <sup>1</sup>
Mean (SD)	129.2 (88.5)	119.9 (65.3)	120.0 (49.2)	107.2 (53.7)	148.8 (94.5)	122.9 (47.4)	
Raspon	3.0 – 444.0	48.5 – 224.3	34.0 – 181.0	46.9 – 150.0	3.2 – 546.1	58.3 – 163.5	
PCT (ng/ml)							0.950 <sup>1</sup>
Mean (SD)	4.0 (14.3)	4.9 (10.2)	8.1 (13.8)	1.4 (1.7)	3.6 (11.6)	3.6 (5.2)	
Raspon	0.0 – 100.0	0.2 – 23.1	0.2 – 42.5	0.1 – 3.4	0.0 – 100.0	0.1 – 12.3	
IL-6 (pg/ml)							0.006 <sup>1</sup>
Mean (SD)	220.6 (392.3)	199.1 (259.9)	63.4 (103.3)	1011.0 (847.0)	189.0 (340.0)	113.2 (141.1)	
Raspon	0.0 – 1500.0	20.1 – 648.7	12.0 – 337.7	33.0 – 1500.0	0.1 – 1500.0	0.0 – 359.3	
Feritin (mg/l)							0.640 <sup>1</sup>
Mean (SD)	1395 (1202)	629.6 (547.4)	1264.7 (913.1)	817.7 (352.9)	1370 (1033)	1656 (1864)	
Raspon	0.0 – 4500.0	63.0 – 1305.0	33.0 – 2696.0	499.0 – 1197.0	72.0 – 4500.0	0.0 – 3746.0	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test, \*Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

kod pacijenata s HAP ili VAP prikazane su u tablici 2. Statistički značajne razlike između skupina u pogledu razine IL-6, nakon post hoc DSCF korekcije su izgubljene. 7. dana nije bilo statistički značajnih razlika u razinama upalnih markera između skupina niti u vremenskim točkama.

SOFA score kod prijema je bio 3.5 (3.2–3.9, 95% CI) za pacijente bez bakterijske pneumonije, 2.4 (0.7–4.1, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima, 4.8 (3.5–6.1, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 6.5 (3.3–9.6, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 3.9 (3.7–4.3, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima u aspiratu traheje te 4 (2.3–5.7, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom, bez statistički značajne razlike među grupama. Jedina statistički značajna razlika je u sedmom danu u odnosu na dan prijema je kod pacijenata bez pneumonije (4, IQR 2–6) i kod pacijenata sa MDR

pneumonijom (5, IQR 3–7). Bez statistički značajne razlike među grupama u SOFA skoru sedmog dana.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u aspiratu traheje prikazana je u tablici 3. Pacijenti bez VAP/HAP i pacijenti sa Gram negativnim izolatima imaju značajno niži mortalitet u usporedbi sa drugim patogenim uzročnicima.

Medijan preživljenja kod pacijenata bez pneumonije bio je 9 (8 – 9, 95% CI) dana, 12 (3 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 9 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 10 (1 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 14 (13 – 15, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima pneumonije, te 15 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom.

Uspoređujući pacijente bez pneumonije, omjer hazarda (HR) bio je 0.84 (0.40–1.79, p=0.658) kod paci-

TABLICA 3. IZOLIRANI LRT PATOGENI I STOPE MORTALITETA

BAL		JIM smrtnost		Ukupno
		D	N	
Sterilno	Zabilježeno	246	141	387
	% unutar retka	63.6 %	36.4 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	7	3	10
	% unutar retka	70.0 %	30.0 %	100.0 %
Gram -	Zabilježeno	10	8	18
	% unutar retka	55.6 %	44.4 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	3	0	3
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	231	36	267
	% unutar retka	86.5 %	13.5 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	6	1	7
	% unutar retka	85.7 %	14.3 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	503	189	692
	% unutar retka	72.7 %	27.3 %	100.0 %

$\chi^2$  43.36,  $P < 0.001$

jenata sa Gram pozitivnim izolatima, 0.88 (0.47–1.65,  $p=0.689$ ) kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 1.40 (0.45–4.37,  $p=0.565$ ) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 0.58 (0.48–0.69,  $p < 0.001$ ) kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima pneumonije te 0.46 (0.20–1.04,  $p=0.061$ ) kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom (slika 1).

### Pacijenti sa pozitivnim hemokulturama

Od 133 pacijenta sa pozitivnim hemokulturama, 26 je imalo Gram pozitivne izolate, 2 je imalo Gram negativne izolate, njih četvero je imalo kombiniranu infekciju, sa Gram pozitivnim i Gram negativnim patogenima u hemokulturama. Kod 100 pacijenata u hemokulturama su izolirane multirezistentne bakterije, kod jednog pacijenta je izolirana gljivična kultura.

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na dob između pacijenata sa pozitivnim hemokulturama u odnosu na pacijente čije su hemokulture bile sterilne, (72, IQR 64–79 vs 71, IQR 64–79 godina,  $P=0.125$ ). Također, nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji pozitivnih hemokultura s obzirom na spol (18% žene vs 19.8% muškarci,  $P=0.563$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike u CCI između pacijenata koji su imali pozitivne hemokulture u odnosu na pacijente sa sterilnim hemokulturama ( $P=0.090$ ), ali pacijenti sa MDR izolatima su imali značajno viši CCI skor u usporedbi sa pacijentima sa Gram negativnim izolatima (4, IQR 3–6 vs 4 IQR 2–2,  $P=0.001$ ).

Kod pacijenata sa pozitivnom hemokulturom nije bilo statistički značajne razlike u razdoblju između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5, IQR 2–10 vs 5, IQR 1–9 dana,  $P=0.07$ ), ali su pacijenti sa pozitivnim hemokulturama značajno češće primani u IC sa bolničkih odjela i iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica (22.2% od ukupnog broja pacijenata primljeno je sa odjela, 24.6% primljeno je iz JIM drugih bolnica i 12.2% je primljeno iz hitne službe,  $P=0.003$ ).

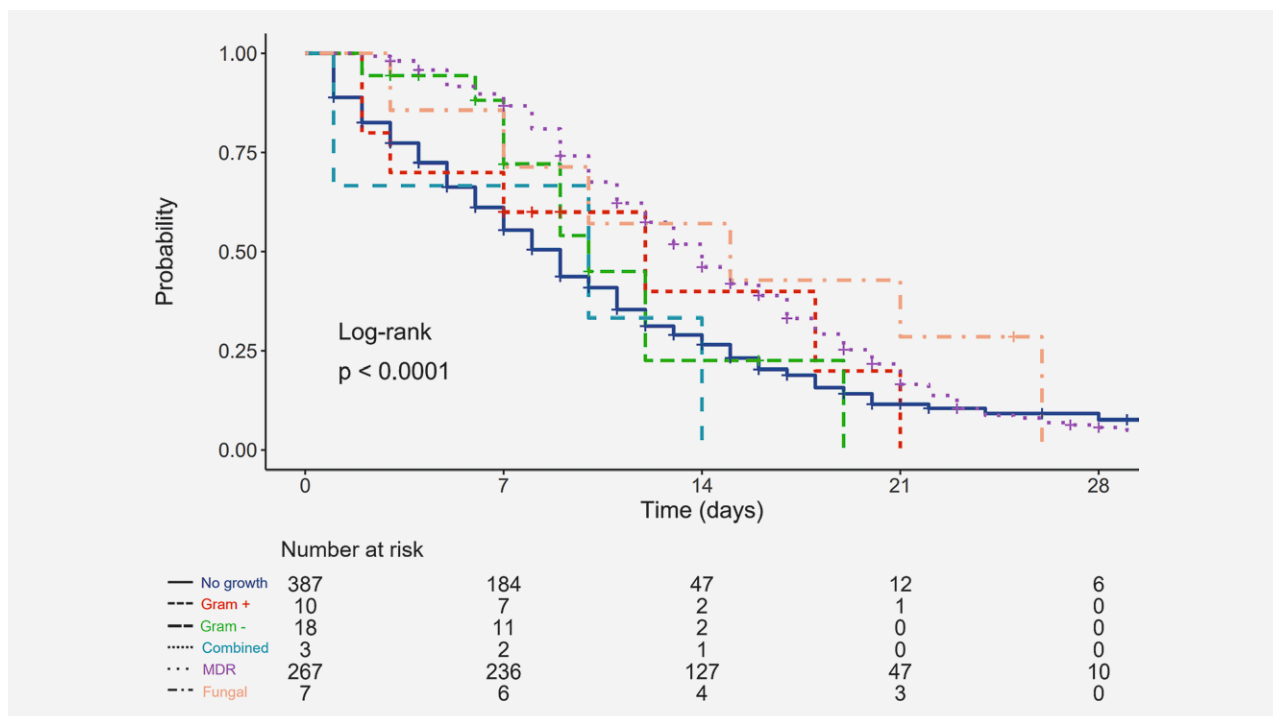
Duljina boravaka u IC-u je značajno dulja kod pacijenata sa pozitivnim hemokulturama u usporedbi sa pacijentima koji su imali sterilne hemokulture (14, IQR 9–20 vs 8 IQR 4–12 dana,  $P < 0.001$ ).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnika mikroorganizma kod pacijenata sa pozitivnim hemokulturama prikazane su u tablici 4. Statistički značajne razlike između skupina u pogledu razine prokalcitonina, nakon post hoc DSCF korekcije su izgubljene. Pri usporedbi razina upalnih parametara na dan prijema i 7. dana boravka u IC-u postojao je statistički značajan pad u broju limfocita kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama ( $P=0.032$ ) i kod pacijenata sa MDR izolatima u hemokulturi ( $P=0.026$ ), kao i povećanje omjera neutrofil/leukociti kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama ( $P=0.004$ ). Također, primjećen je značajni pad C – reaktivnog proteina (CRP) kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama ( $P < 0.001$ ), te značajno više razine IL-6 kod pacijenta sa Gram negativnim izolatima u hemokulturama u usporedbi sa drugim grupama ( $P < 0.05$  vs druge grupe).

SOFA score kod prijema je bio 3.9 (3.6–4.1, 95% CI) za pacijente sa sterilnim hemokulturama, 3.2 (2.2–4.2, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima u hemokulturi, 6.5 (3.3–9.7, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 2.3 (0–4.9, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 3.6 (3.2–4.1, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima, te 4 (0–8.5, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnim izolatima, bez statistički značajne razlike među grupama.

U usporedbi SOFA scora na dan prijema i 7. dana postojala je statistički značajna razlika kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama (4.9, 4.6–5.3 95% CI,  $P < 0.001$ ), te kod pacijenata sa MDR uzročnicima (5.3, 4.7–5.9 95% CI,  $P < 0.001$ ). Također, pacijenti sa Gram negativnim izolatima u hemokulturi su imali značajno viši SOFA score 7. dana u usporedbi sa drugim grupama, osim u usporedbi sa pacijentima sa gljivičnim izolatima u hemokulturi.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u hemokulturama prikazana je u tablici 5, nije nađena statistički značajna razlika među grupama.



SLIKA 1. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI LRT PATOGENA

Medijan preživljenja kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama bio je 10 (9 – 11, 95% CI) dana, 15 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 9.5 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 15 (5 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 15 (14 – 18, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima, te 12 (N/A – N/A, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnim izolatima u hemokulturi.

Uspoređujući pacijente sa sterilnim hemokulturama, HR je bio 0.59 (0.36–0.96,  $p=0.034$ ) kod pacijenata sa Gram pozitivnim hemokulturama, 1.59 (0.40–6.39,  $p=0.513$ ) kod pacijenata sa Gram negativnim hemokulturama, 0.66 (0.21–2.05,  $p=0.470$ ) kod pacijenata sa kombiniranim uzročnicima u hemokulturi, 0.60 (0.47–0.76,  $p<0.001$ ) kod pacijenata sa multirezistentnim patogenima u hemokulturi te 1.13 (0.16–8.03,  $p=0.905$ ) kod pacijenata sa gljivičnim izolatima u hemokulturi (slika 2).

### Pacijenti sa pozitivnim urinokulturama

Od 120 pacijenata sa pozitivnim urinokulturama, 21 je imalo Gram pozitivne izolate, 22 je imalo Gram negativne izolate, njih četvero je imalo kombiniranu infekciju, sa Gram pozitivnim i Gram negativnim patogenima u urinokulturi. Kod 51 pacijenata u urinokulturi su izolirane multirezistentne bakterije, a kod 22 pacijenta je izolirana gljivična urinokultura.

Žene, u usporedbi sa muškarcima, su statistički značajno češće razvile urinarnu infekciju (25% vs 13.6%,

$P<0.001$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji urinarnih infekcija s obzirom na dob (72, IQR 66–79 vs 72, IQR 63–68,  $P=0.667$ ).

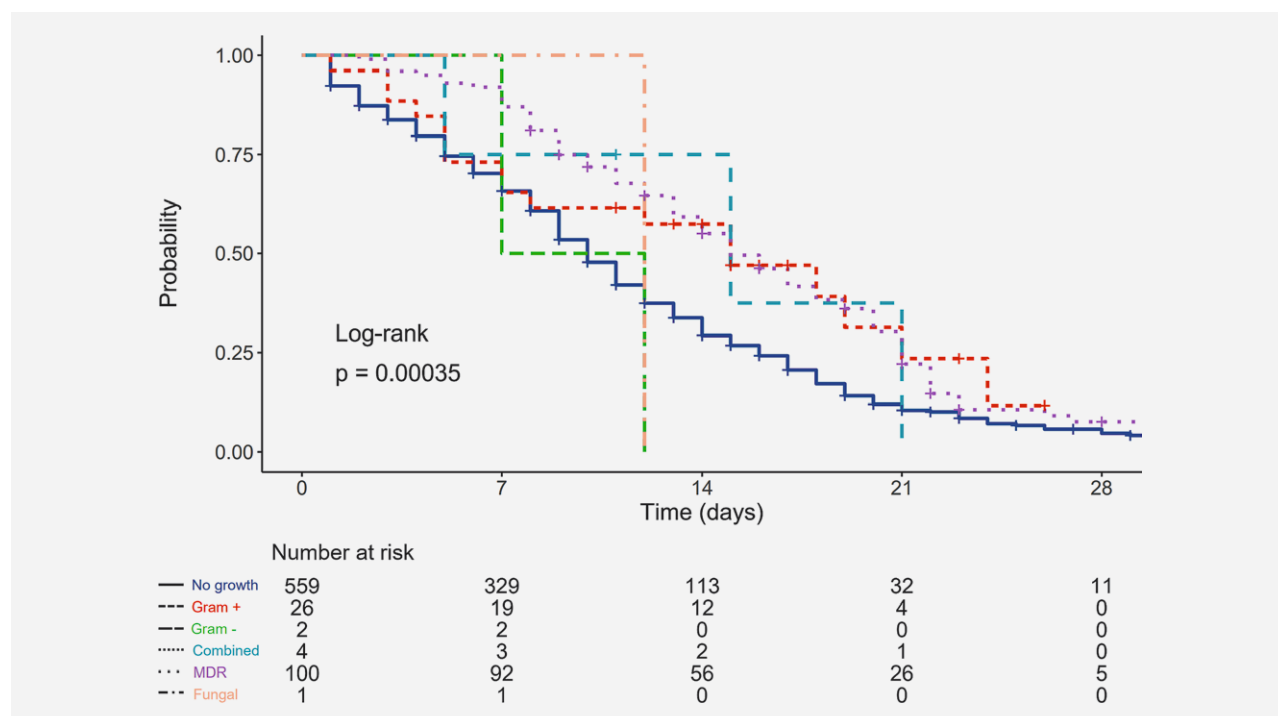
U usporedbi pacijenata sa i bez urinarne infekcije nije bilo statistički značajne razlike u CCI ( $P=0.847$ ). Također, nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima CCI s obzirom na uzročnika uroinfekcije ( $P=0.701$ ).

Pacijenti sa pozitivnim urinokulturama su imali značajno dulji period između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5, IQR 2–11 vs 5, IQR 1–9 days,  $P=0.027$ ), te su češće primani sa bolničkih odjela i iz JIM drugih bolnica (18.4% od ukupnog broja je primljeno sa odjela, 24.6% iz drugih bolnica te 11.8% iz hitne službe,  $P<0.006$ ).

Duljina boravaka u IC-u je također značajno dulja kod pacijenata sa pozitivnim urinokulturama u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije (12.5, IQR 9–18 vs 8, IQR 4–13 days,  $P<0.001$ ).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnog mikroorganizma kod pacijenata sa pozitivnim urinokulturama prikazane su u tablici 6, nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

Pacijenti bez uroinfekcije 7. dana su imali značajno povećanje broja leukocita te omjera leukociti/limfociti, kao i pad u broju limfocita ( $P<0.001$ ). Pacijenti sa MDR patogenima u urinokulturi su imali značajno više vrijednosti neutrofila u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije ( $P=0.049$ ).



SLIKA 2. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI PATOGENA IZ HEMOKULTURE

SOFA score kod prijema je bio 3.8 (3.5–4.0, 95% CI) za pacijente bez uroinfekta, 4.1 (3.0–5.3, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima u urinokulturi, 2.9 (1.8–4.1, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 2.0 (0–4.6, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom infekcijom, 3.8 (3.1–4.4, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima, te 5.5 (4.5–6.4, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnim izolatima. Statistički značajno veći SOFA score su imali pacijenti sa gljivičnim izolatima u odnosu na one sa Gram negativnim i sterilnim izolatima urinokulture.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u urinokulturama prikazana je u tablici 7, nije nađena statistički značajna razlika među grupama.

Medijan preživljenja kod pacijenata sa sterilnim urinokulturama bio je 10 (9 – 11, 95% CI) dana, 17 (12 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 13 (12 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 20 (5 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa kombiniranom infekcijom, 14 (12 – 18, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima te 13 (10 – 21, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnim izolatima u urinokulturi.

Uspoređujući pacijente bez uroinfekcije, HR je bio 0.56 (0.34–0.93,  $p=0.025$ ) kod pacijenata sa Gram pozitivnim urinokulturama, 0.75 (0.43–1.30,  $p=0.307$ ) kod pacijenata sa Gram negativnim urinokulturama, 0.54 (0.17–1.68,  $p=0.285$ ) kod pacijenata sa kombi-

ranim uzročnicima u urinokulturi, 0.71 (0.52–0.98,  $p=0.036$ ) kod pacijenata sa multirezistentnim patogenima u urinokulturi te 0.78 (0.50–1.23,  $p=0.284$ ) kod pacijenata sa gljivičnim izolatima u urinokulturi (slika 3).

## Rasprava

U ovom istraživanju analizirana je pojavnost bakterijske i gljivične superinfekcije kod kritično oboljelih pacijenata sa COVID-19 infekcijom, u razdoblju od 11 mjeseci, liječenih u PRIC-IC KB Dubrava.

Nozokomijalne infekcije, definirane kao infekcije koje pacijenti razviju tijekom hospitalizacije, nakon 48h od prijema, jedna su od najčešćih komplikacija liječenja u jedinicama intenzivne medicine. nozokomijalne infekcije povezane su sa invazivnim terapijskim postupcima kao što su endotrahealna intubacija, postavljanje centralnog venskog katetera te urinarnog katetera i glavni su uzrok povećanog morbiditeta, mortaliteta i produljenog boravka u jedinicama intenzivne medicine<sup>14</sup>. Osim toga, zbog visokih troškova liječenja predstavljaju velik financijski problem. Najčešće nozokomijalne infekcije su pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom, bakterijemija te uroinfekcija.

Od ranije je poznato da su virusne infekcije respiratornog sustava rizični faktor za bakterijsku i/ili gljivičnu superinfekciju<sup>15</sup>. Većina smrtnih slučajeva tijekom pandemije Španjolske gripe bile su posljedica bakterijskih superinfekcija a ne virusom uzrokovanog pneumonitisa<sup>16</sup>. Oštećenje mukocilijarnog aparata do kojeg

TABLICA 4. UPALNI MARKERI PREMA VRSTI PATOGENA U BOLESNIKA S POZITIVNIM HEMOKULTURAMA.

	Sterilno	Gram +	Gram –	Kombinirano	MDR	P
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)						0.304 <sup>†</sup>
Prosjeak(SD)	12.2 (6.2)	14.9 (7.5)	18.1 (8.2)	16.4 (3.0)	12.7 (6.6)	
Raspon	1.9 – 56.6	6.4 – 27.6	12.3 – 23.9	14.3 – 18.5	4.9 – 39.2	
Neutrophil (%)						0.980 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	86.2 (12.9)	85.5 (17.6)	89.8 (3.6)	88.2 (7.7)	85.3 (15.5)	
Raspon	6.5 – 97.6	29.9 – 95.4	87.3 – 92.4	82.8 – 93.7	10.6 – 97.8	
Lymphocyte (%)						0.619 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	6.9 (6.3)	10.1 (18.6)	4.0 (0.8)	7.2 (6.7)	7.8 (12.0)	
Raspon	0.2 – 69.4	1.5 – 69.1	3.5 – 4.6	2.5 – 12.0	0.5 – 87.2	
NLR						0.966 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	22.5 (23.9)	27.4 (18.3)	22.7 (5.2)	22.2 (21.6)	22.8 (19.4)	
Raspon	0.4 – 235.7	0.4 – 62.8	19.0 – 26.4	6.9 – 37.5	0.2 – 87.8	
CRP (mg/l)						0.652 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	136.3 (91.4)	115.7 (60.5)	193.2 (140.6)	107.0 (7.1)	147.6 (88.2)	
Raspon	3.0 – 546.1	25.0 – 224.3	93.8 – 292.6	101.9 – 112.0	24.2 – 455.2	
PCT (ng/ml)						0.020 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	3.0 (9.3)	3.4 (7.1)	19.7 (27.6)*	1.0 (1.0)	8.6 (24.2)*	
Raspon	0.0 – 100.0	0.1 – 23.1	0.2 – 39.2	0.3 – 1.7	0.1 – 100.0	
IL-6 (pg/ml)						0.715 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	219.3 (388.2)	133.5 (181.6)	342.0 (405.9)	80.0 (15.1)	160.4 (320.8)	
Raspon	0.0 – 1500.0	6.1 – 648.7	55.0 – 629.1	69.3 – 90.7	7.6 – 1500.0	
Ferritin (mg/l)						0.306 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	1365.7 (1157.4)	1361.1 (1083.2)	3090.5 (1993.3)	1331.5 (468.8)	1319.7 (870.9)	
Raspon	0.0 – 4500.0	146.0 – 3746.0	1681.0 – 4500.0	1000.0 – 1663.0	72.0 – 4207.0	

<sup>†</sup>Kruskal Wallis test, \*Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

dolazi tijekom virusnih respiratornih infekcija, povećava mogućnost adhezije, te dovodi pojačane kolonizacije bakterijama. Osim toga, zbog akutne upale i disregulacije imunskog sustava dolazi do oštećenja plućnog parenhima što također predisponira superinfekciju<sup>17</sup>.

Identificirano je nekoliko čimbenika rizika za razvoj teškog COVID-19, kao što su pretilost, pulmološke i kardiološke bolesti, dijabetes i starija dob. Međutim, i dalje je teško predvidjeti koji će pacijenti razviti bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju<sup>18</sup>. Više studija je pokazalo da su oboljeli od COVID-19 infekcije skloniji bakterijskim i/ili gljivičnim superinfekcijama, te da pacijenti sa superinfekcijom imaju teži tijek bolesti a samim time i veći mortalitet i lošiji ishod<sup>19,20,21</sup>.

Tijekom pandemije COVID-19 velik broj pacijenata, zbog pogoršanja kliničkog statusa zahtijevao je prijem u jedinice intenzivne medicine te su stalno pro-

širivani već postojeći kapaciteti. Pacijenti su bili podvrgnuti različitim invazivnim postupcima te su imali dulji period boravka u JIM-u. Sve to, uz manjak osoblja, pridonijelo je većoj incidenciji bakterijskih i gljivičnih superinfekcija u usporedbi sa prepandemijskim razdobljem kada je incidencija nozokomijalnih infekcija u jedinicama intenzivne medicine bila oko 20%.

U dosadašnjim studijama incidencija bakterijskih superinfekcija kod oboljelih od COVID-a 19, široko varira, od 3.7% do 47,5%<sup>22</sup>. U našem istraživanju incidencija bakterijskih i gljivičnih superinfekcija bila je 55,3% i veća je u odnosu na druge studije. Međutim, teško je napraviti usporedbu između različitih studija zbog heterogenosti proučavanih populacija i činjenice da je nekoliko autora analiziralo samo koinfekcije, te je mali broj studija proveden kod isključivo kritično bolesnih zbog čega su razlike u rezultatima velike.



TABLICA 5. PATOGENI U HEMOKULTURAMA I STOPE MORTALITETA

Hemokultura		JIM smrtnost		Ukupno
		D	N	
None	Zabilježeno	395	164	559
	% unutar retka	70.7 %	29.3 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	17	9	26
	% unutar retka	65.4 %	34.6 %	100.0 %
Gram –	Zabilježeno	2	0	2
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	3	1	4
	% unutar retka	75.0 %	25.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	85	15	100
	% unutar retka	85.0 %	15.0 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	1	0	1
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	503	189	692
	% unutar retka	72.7 %	27.3 %	100.0 %

$\chi^2$  10.62, P=0.059

Najčešće opisivane bakterijske superinfekcije kod COVID-19 kritično oboljelih bile su pneumonija sa incidencijom od 48,9% do 85%<sup>23,24,25</sup> te bakterijemija, sa incidencijom od 30% do 47%<sup>26,27</sup>, te uroinfekcija sa incidencijom od 28% do 32%<sup>28,29</sup>. U našem istraživanju, od pacijenata koji su razvili superinfekciju, 79,6% je imalo pneumoniju, 34,8% je imalo bakterijemiju a 31,2% uroinfekciju. Dobiveni rezultati su u skladu sa većinom studija koje su analizirale pojavnost superinfekcija kod pacijenata oboljelih od COVID-19 liječenih u jedinicama intenzivne medicine.

U ovom istraživanju najčešći uzročnik sekundarne pneumonije bio je *Acinetobacter* u prvom izolatu (66,8%), a MRSA u drugom izolatu (30,1%). Najčešći uzročnik bakterijemije u prvom izolatu bio je *Acinetobacter* (65,5%), dok je u drugom izolatu najčešći bio *Enterococcus faecium* (20,9%). Najčešći uzročnik uroinfekcije bio je *Enterococcus faecalis* (20,9%). U nekim studijama prikazan je sličan mikrobiološki obrazac<sup>30,31</sup>, dok u drugim glavni uzroci superinfekcija bili su *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* i *Klebsiella spp*<sup>32</sup>. Razlog vjerojatno leži u tome, što su neke studije proučavale i odjelne i intenzivističke pacijente, te se nije vodilo računa o razlici u vremenu nastanka infekcije.

Kao i u drugim studijama<sup>33,34</sup>, većina oboljelih bila je muškog spola (66,3%). Manja osjetljivost žena na virus SARS-CoV-2 mogla bi biti posljedica uloge X kromosoma i spolnih hormona u urođenom i stečenom imunitetu<sup>35</sup>.

Dulji medijan preživljenja kod pacijenata sa razvijenom superinfekcijom u usporedbi sa pacijentima bez superinfekcije govori u prilog tome da dulji boravak u jedinici intenzivne medicine predisponira razvoj nozokomijalnih infekcija. Također, ovaj nalaz može se povezati sa kortikosteroidnom i antikoagulantnom terapijom koju su pacijenti dobivali prema bolničkim smjernicama. Terapija kortikosteroidima je ublažila učinke citokinske oluje izazvane SARS-CoV-2, dok je antikoagulantna terapija prevenirala tromboembolijske incidente koji su bili jedna od najčešćih uzroka nagle smrti u raznoj fazi bolesti. Mortalitet pacijenata oboljelih od COVID-19 koji su razvili neku od nozokomijalnih infekcija izuzetno je visok, te veći u usporedbi sa mortalitetom u drugim jedinicama intenzivne medicine u Europi<sup>36,37</sup>.

Veliki broj pacijenata sa teškom kliničkom prezentacijom COVID-19, koji je priman u jedinice intenzivnog liječenja, zahtijevao je mehaničku ventilaciju<sup>38</sup>. Pored virusne infekcije, mehanička ventilacija uzrokuje dodatna oštećenja respiratornog sustava te uz protražiranu sedaciju i relaksaciju, kao i pronacijski položaj pacijenta doprinosi povećanom riziku za razvoj nozokomijalne pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (VAP) što je pokazalo i naše istraživanje sa 47,1% pacijenata koji nisu razvili VAP (P 0.001).

VAP se definira kao pneumonija koja je nastala kod pacijenta koji se mehanički ventilira dulje od 48h, a dijagnosticira se na osnovu radiografskog nalaza novih ili progresije postojećih infiltrata, kliničkih simptoma i pozitivne mikrobiološke kulture aspirata traheje, sputuma ili bronhoalveolarnog lavata<sup>39</sup>.

Ranije studije su pokazale da su mehanički ventilirani pacijenti skloniji razvoju VAP-a u usporedbi sa pacijentima koji nisu oboljeli od COVID-19, no patogeni uzročnici su slični u obje populacije<sup>40</sup>. Među studijama postoje značajne diskrepance u incidenciji VAP-a kod COVID-19 oboljelih pacijenata, govoreći u prilog nestandardiziranim definicijama. Blonz i suradnici objavili su incidenciju VAP od 48,9%, Moretti i suradnici incidenciju od 54% a Maes i suradnici incidenciju od 79%<sup>23,25,40</sup>. U našoj studiji incidencija VAP-a kod COVID-19 oboljelih bila je vrlo visoka i iznosi 77%. Uzrok razlika može se objasniti činjenicom da su podaci prikupljeni u različitim vremenskim periodima, a zbog zaštite zdravstvenih djelatnika i straha od transmisije infekcije pacijenti su rjeđe bronhoskopirani u prvom valu pandemije, te se VAP nije mogao ispravno dijagnosticirati.

Nekoliko čimbenika može objasniti visoku incidenciju VAP-a u COVID-19 pacijenata. To su dulje razdoblje ventilacije koje dovodi do većeg mehaničkog oštećenja, veći broj komorbiditet kod pacijenata oboljelih od COVID-19, učestalost ARDS-a te organizacijski čimbenici tijekom pandemije<sup>41</sup>.

TABLICA 6. UPALNI BILJEZI PREMA VRSTI PATOGENA U BOLESNIKA S POZITIVNOM URINOKULTUROM

	Sterilno	Gram +	Gram –	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)							0.984 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	12.5 (6.6)	12.3 (5.2)	11.7 (5.0)	8.8 (NA)	12.0 (5.4)	12.6 (4.1)	
Raspon	1.9 – 56.6	6.5 – 21.4	6.6 – 26.4	8.8 – 8.8	5.1 – 26.4	9.2 – 22.8	
Neutrophil (%)							0.565 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	85.4 (14.5)	88.9 (4.6)	88.8 (5.1)	78.7 (NA)	89.2 (7.1)	88.8 (5.0)	
Raspon	6.5 – 97.6	82.1 – 94.7	79.5 – 94.2	78.7 – 78.7	64.0 – 97.8	81.6 – 96.4	
Lymphocyte (%)							0.937 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	7.3 (8.7)	6.9 (4.2)	6.6 (4.5)	10.7 (NA)	5.9 (5.3)	5.8 (3.1)	
Raspon	0.2 – 87.2	2.5 – 14.3	1.5 – 15.3	10.7 – 10.7	1.2 – 20.6	1.5 – 11.9	
NLR							0.928 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	22.6 (24.0)	18.4 (11.9)	22.7 (18.1)	7.4 (NA)	26.2 (17.9)	23.0 (18.5)	
Raspon	0.2 – 235.7	5.7 – 37.5	5.3 – 62.8	7.4 – 7.4	3.1 – 68.5	6.9 – 64.3	
CRP (mg/l)							0.531 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	135.7 (90.5)	134.1 (83.2)	110.7 (68.7)	111.0 (NA)	160.1 (75.0)	164.3 (130.8)	
Raspon	3.0 – 546.1	25.0 – 244.2	4.7 – 266.8	111.0 – 111.0	24.1 – 314.0	44.9 – 455.2	
PCT (ng/ml)							0.325 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	3.9 (12.9)	2.6 (3.2)	1.6 (3.7)	0.1 (NA)	2.2 (3.6)	12.3 (29.4)	
Raspon	0.0 – 100.0	0.1 – 8.7	0.1 – 14.3	0.1 – 0.1	0.1 – 15.7	0.1 – 100.0	
IL-6 (pg/ml)							0.880 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	204.6 (363.6)	171.7 (114.3)	162.7 (363.8)	14.6 (NA)	285.1 (520.7)	185.4 (340.9)	
Raspon	0.0 – 1500.0	68.0 – 331.8	7.3 – 1391.3	14.6 – 14.6	7.4 – 1500.0	13.5 – 1202.0	
Ferritin (mg/l)							0.602 <sup>†</sup>
Prosjeak (SD)	1396.1 (1131.4)	1238.0 (1033.4)	877.4 (1183.2)	1192.0 (NA)	1471.0 (1184.6)	1149.2 (517.0)	
Raspon	0.0 – 4500.0	209.0 – 3289.0	9.0 – 4500.0	1192.0 – 1192.0	65.0 – 4500.0	206.0 – 1819.0	

<sup>†</sup>Kruskal Wallis test, <sup>\*</sup>Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

Većina studija nije pokazala značajne razlike u demografskim osobinama, niti u broju komorbiditeta kao ni u vrijednostima SOFA scorea između pacijenata koji su razvili VAP/HAP i onih koji nisu. Ipak, u nekim studijama rizičan faktor za VAP je predstavljao muški spol<sup>23,24</sup> što naša studija nije pokazala.

Kao i u ranijim studijama o kasnijem VAP-u, u ovoj studiji najveći broj izolata predstavljale su multirezistentne bakterije (87,5%) – Acinetobacter i MRSA. Incidencija MDR pneumonija je veća u odnosu na objavljen studije<sup>25</sup>, čemu uzrok može biti to što su naši pacijenti češće primani sa bolničkih odjela te iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica, gdje su zbog već produljenog liječenja skloniji superinfekcijama. Također, najčešći uzročnici “kasnog” VAP-a su MDR bakterije<sup>42</sup>, a naši pacijenti su imali znatno dulji period od prvog pozitivnog RT PCR testa do primitka u jedinicu intenzivne medicine.

Pacijenti sa MDR bakterijama imali su značajno viši SOFA score 7. dana, pri čemu SOFA score može ukazivati na teži tijek bolesti i veću stopu smrtnosti. Pacijenti sa sterilnim i Gram negativnim izolatima imali su manji mortalitet, a ukupni mortalitet pacijenata sa sekundarnom pneumonijom iznosio je 84%. Izuzetno visoka razina mortalita može se objasniti visokom incidencijom sekundarne pneumonije u našoj studiji.

U skladu sa dosadašnjim studijama, pacijenti koji su imali VAP/HAP, imali su značajno dulji period boravka u jedinici intenzivne medicine što ih je moglo predisponirati za razvoj VAP/HAP.

Nismo dokazali statistički značajne razlike u vrijednostima upalnih parametara, što govori u prilog tome da se za dobro postavljanje dijagnoze, vrijednosti trebaju interpretirati u skladu sa kliničkom slikom te ih treba kombinirati sa drugim dijagnostičkim pretraga-

TABLICA 7. PATOGENI U URINOKULTURI I STOPE MORTALITETA U JIL-U

Urinokultura		JIM smrtnost		Ukupno
		N	D	
Sterilno	Zabilježeno	163	409	572
	% unutar retka	28.5 %	71.5 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	5	16	21
	% unutar retka	23.8 %	76.2 %	100.0 %
Gram -	Zabilježeno	9	13	22
	% unutar retka	40.9 %	59.1 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	1	3	4
	% unutar retka	25.0 %	75.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	9	42	51
	% unutar retka	17.6 %	82.4 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	2	20	22
	% unutar retka	9.1 %	90.9 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	189	503	692
	% unutar retka	27.3 %	72.7 %	100.0 %

$\chi^2$  8.6722, P=0.123

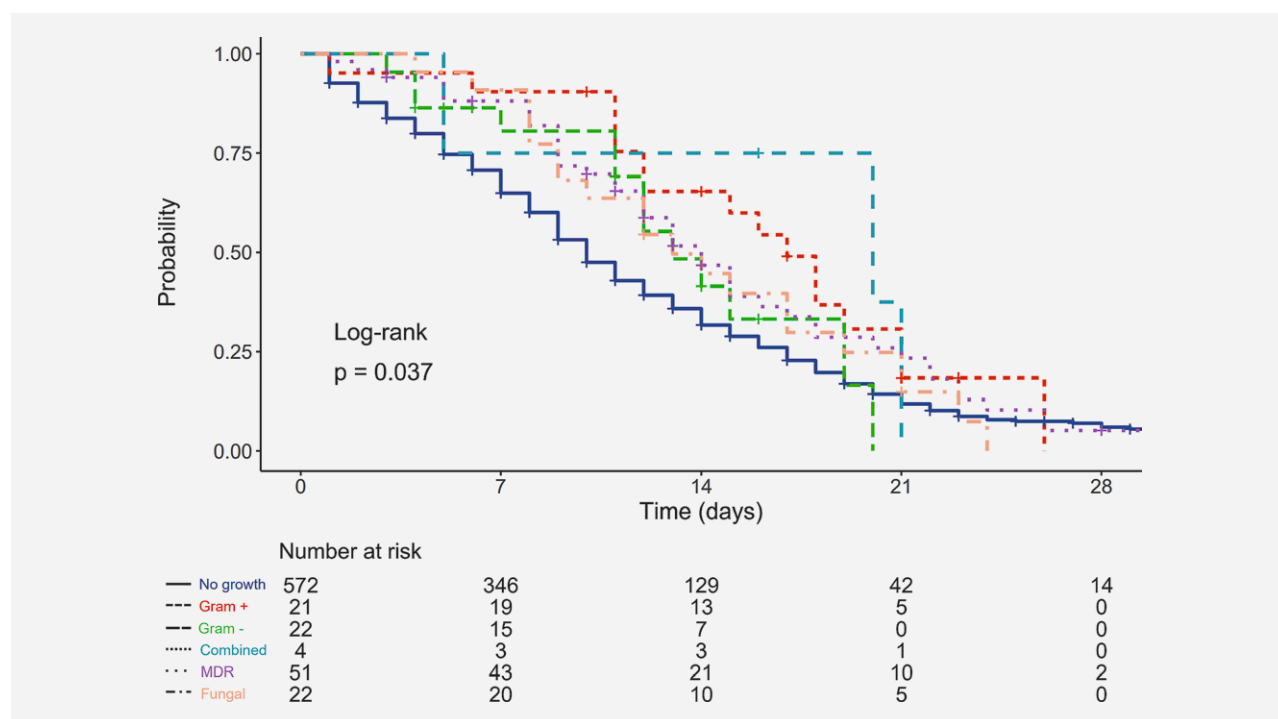
ma kao što su mikrobiološke analize kako bi se pratio tijek bolesti.

Bakterijemija, dokazana pozitivnim hemokulturama česta je komplikacija kod COVID-19 kritično obo-

ljenih pacijenata<sup>43</sup>. Kao i u dosadašnjim studijama<sup>43,44</sup>, najčešći uzročnik bakterijemije bile su MDR bakterije (75,1%), kao i *Enterococcus faecium*.

Nismo utvrdili značajne demografske podatke koji bi predstavljali rizik za razvoj sekundarne bakterijemije, kao ni razlike u SOFA skor i CC indeksu između pacijenata sa bakterijemijom i pacijenata sa sterilnim hemokulturama. Ipak, pacijenti sa MDR bakterijemijom imali su znatno viši CCI u odnosu na pacijente sa Gram negativnom bakterijemijom. Ovaj podatak govori u prilog tome da pacijenti opterećeni sa više komorbiditeta su slabijeg imunološkog odgovora te su skloniji infekcijama uzrokovanih MDR patogenima. Pacijenti kojima je dijagnosticirana bakterijemija značajno češće su primani sa bolničkih odjela iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica, što može biti jedan od uzroka visoke incidencije bakterijemija u našoj studiji, zbog već spomenutog utjecaja produljenog liječenja na razvoj superinfekcija. Također, duljina boravka u jedinici intenzivne medicine COVID-19 pacijenata sa bakterijemijom je značajno dulja u odnosu na pacijente sa sterilnim hemokulturama. To se može objasniti razvojem sepse koja zahtijeva dugotrajno liječenje, no i sam produljeni boravak u JIM-u predisponira bakterijemiju i sepsu<sup>45</sup>.

U nekim studijama COVID-19 pacijenti sa bakterijemijom su imali više razine CRP-a i prokalcitonina<sup>46</sup> što naša studija nije pokazala. Dijagnozu bakterijemije i empirijsko uvođenje antibiotika ne bi se trebalo zasnivati samo na porastu upalnih parametara, nego i na



SLIKA 3. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI PATOGENA U URINARNOJ KULTURI

osnovu kliničke slike i mikrobiološke analize hemokultura. Također, i deeskalaciju antibiotske terapije treba prilagoditi na osnovu pada upalnih parametara, ali i na osnovu kliničkog poboljšanja pacijenta.

U našoj studiji primijećen je značajan pad u broju limfocita 7. dana boravka u JIM-u, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama te pacijentima sa MDR uzročnicima bakterijemije. Također, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama 7. dana primijećen je značajan pad u razini CRP-a i porast omjera neutrofila/limfociti. Limfopenija je čest nalaz kod pacijenata oboljelih od COVID-19. Smatra se da limfopenija predstavlja neregulirani imunski odgovor na virus te govori o težini kliničke slike oboljelih od COVID-19<sup>47</sup>. CRP, reaktant akutne faze, povišen je u gotovo svim upalnim stanjima pa tako i kod pacijenata oboljelih od COVID-19, ali može biti i pokazatelj bakterijske superinfekcije. Povišene razine CRP-a, kao IL6 koreliraju sa težinom kliničke slike kod COVID-19 oboljelih<sup>48</sup>. Omjer leukocita i limfocita, dobiven iz apsolutnog broja neutrofila i limfocita također ukazuje na intenzitet upalnog odgovora i oštećenje imunskog sustava, te značajno povećanje omjera je pokazatelj progresije bolesti kod COVID-19 pacijenata. Iz navedenog da se zaključiti da pacijenti iz naše studije, iako nisu razvili bakterijemiju imaju težak oblik COVID-19 bolesti, te da bolest ima progresivan tijek. Također, značajan pad limfocita kod MDR bakterijemije 7. dana boravka u JIM-u govori u prilog progresije bolesti. Uz to, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama i MDR bakterijemijom primijećen je značajan porast SOFA scora 7. dana, što također govori u prilog progresije bolesti. Pacijenti sa Gram negativnom bakterijemijom imali su značajno više vrijednosti SOFA scora 7. dana u odnosu na ostale skupine, kao i značajan porast IL6 sedmog dana od prijema što se može tumačiti kao pogoršanje sa razvojem Gram negativne sepe.

Mortalitet u literaturi široko varira od 68% do 100%, u našem istraživanju ukupna stopa smrtnosti pacijenata sa bakterijemijom je bila 81,2%, što je u skladu sa dosadašnjim studijama.

Urinarni kateteri predstavljaju glavni rizik za razvoj urinarnih infekcija kod hospitaliziranih pacijenata<sup>49</sup>. U našoj studiji najčešći uzročnik urinarnog infekta su MDR bakterije (42,5%). U drugim studijama glavni uzročnici su *Enterococcus faecium* te *Enterococcus faecalis*<sup>44</sup> koji i u našoj studiji predstavljaju jedne od češćih uzročnika.

Žene su sklonije urinarnom infektu zbog anatomskih odnosa<sup>50</sup>, što je potvrdila i naša studija. Nismo utvrdili značajne razlike u dobi i CC indeksu.

Pacijentu sa uroinfekcijom su imali znatno dulji period od prvog PCR nalaza do primitka u JIM, znatno češće su primani sa bolničkih odjela i iz JIM-ova drugih bolnica, te su imali značajno dulji boravak u JIMu.

Kao i kod sekundarne pneumonije i bakterijemije, naši rezultati govore u prilog tome da je produljeno liječenje jedan od glavnih rizičnih faktora za razvoj superinfekcije.

Kao i kod ostalih COVID-19 oboljelih, neovisno o superinfekciji, kod pacijenata bez uroinfekcije primijećeno je značajno povećanje broja leukocita i omjera leukociti/limfociti te pad broja limfocita 7. dana boravka u JIM-u. U našoj studiji pacijenti sa MDR uroinfekcijom imali su značajno više vrijednosti neutrofila u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije što je u skladu sa literaturom, jer osim što su neutrofilni pokazatelji težine COVID-19 bolesti, također su i markeri bakterijske infekcije.

Značajno veći SOFA score imali su pacijenti sa gljivičnim uzročnikom uroinfekcije što se može objasniti većom primjenom antibiotika širokog spektra kod pacijenata sa pogoršanjem kliničke slike. Mortalitet pacijenata sa uroinfekcijom bio je 19.54%.

Visoka incidencija nozokomijalnih superinfekcija doprinosi većem mortalitetu što se očitovalo u pandemijskom razdoblju. Zbog organizacijskih problema, manjka osoblja, prenapučenosti soba i vremenskog ograničenja nošenja zaštitne opreme povećala se transmisija patogena među pacijentima. Iako su nozokomijalne superinfekcije sveprisutne, ključ je prevencija kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet pacijenata u JIM, u pandemijskom i nepandemijskom dobu.

Najznačajnije ograničenje ovog istraživanja je činjenica da su terapijske liste u IC bile u papirnatom obliku te zbog navedenog nije bilo moguće dokumentirati terapijski režim i povezanost ciljne i konkomitantne terapije sa pojavnosti bakterijskih superinfekcija.

## Zaključci

Incidencija bakterijskih superinfekcija u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata vrlo je visoka i iznosi 55,3%. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarne infekcije. Najčešći uzročni patogeni su MDR bakterije. Pacijenti sa sekundarnom infekcijom imaju dulji period boravka u JIM, uz povećanu smrtnost no kasniji nastup smrtnog ishoda. Povećanje omjera neutrofila/leukociti i razvoj limfopenije imaju prediktivnu vrijednost u procjenjivanju progresije bolesti.

## LITERATURA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i sur. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. Zhou P, Yang X lou, Wang X G, Hu B, Zhang L, i sur. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Who.int. 2022 [pristupljeno 12 April 2022]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021;16(2): 309–312.
5. Peršec J, Šribar A, Kereš T. Organizational aspects of intensive care unit resource allocation in a primary respiratory intensive care center specialized for the treatment of SARS-COV-2 patients. *Croat Med J.* 2020;61:304–5. <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.304>
6. Nag V L, Kaur N. Superinfections in COVID-19 Patients: Role of Antimicrobials. *Dubai Medical Journal,* 2021;4(2): 117–126. <https://doi.org/10.1159/000515067>
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368: m1091.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
9. Kolčić I, Vorko Jović A. *Epidemiologija.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
10. *The jamovi project.* jamovi, [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org) [Internet]. 2019. Available from: [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)
11. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using “ggplot2”. [R package] [Internet]. 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>.
12. Harrison E, Drake T, Ots R. finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling. [R package] [Internet]. 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=finalfit>
13. JASP [Internet]. JASP Team; 2020. Available from: <https://jasp-stats.org>
14. Edwardson, S., & Cairns, C. (2019). Nosocomial infections in the ICU. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 20, Issue 1, pp. 14–18). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.11.004>
15. Martin-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011; 139(3): 555–62.
16. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1193–9. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071313>.
17. Wilson R, Dowling R, Jackson A. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1523–30.; Paget C, Trottein F. Mechanisms of bacterial superinfection post-influenza: a role for unconventional T cells. *Front Immunol.* 2019;10:336.
18. Atallah N J, Warren H M, Roberts M B, Elshaboury R H, Bidell M R, i sur. (2022). Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS ONE,* 17(1 January 2022). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262342>
19. Langford B J et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and metaanalysis. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.002> (2020).
20. Zhu X et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 285, 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virus.res.2020.198005> (2020).
21. Zhang G et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Clin. Virol.* 127, 104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364> (2020).
22. Westblade L F, Simon M S, Satlin M J. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. In *Trends in Microbiology* 2021;29:930–941. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
23. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A i sur. (2021). Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Critical Care,* 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>
24. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care Lond Engl.* 2020;24:699.
25. Moretti M, van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain M L N G. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *Journal of Infection and Chemotherapy,* 2021;27(6):826–833. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>
26. de Bruyn A, Verellen S, Bruckers L, Gebeles L i sur. (2022). Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infectious Diseases,* 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07192-x>
27. Giacobbe D R, Battagliani D, Ball L, Brunetti I, Bruzzzone B i sur. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation,* 2020;50(10). <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
28. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A i sur. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: A prospective observational study. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;76:1078–1084. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>,
29. Cheng K, He M, Shu Q, Wu M, Chen C, Xue Y. Analysis of the risk factors for nosocomial bacterial infection in patients with COVID-19 in a tertiary hospital. *Risk Management and Healthcare Policy,* 2020;13:2593–2599. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S277963>
30. Musuza J S, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE,* 2021;16(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>,
31. Perez S, Innes G K, Maroya, Walters S, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D. (n.d.). MMWR, Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/transmission-based-precautions>.
32. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 0(0). <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.05.046>
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Zhib Z, i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-

- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
34. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, *i sur.* Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>
  35. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:308–21.24.
  36. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, *i sur.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>, m1985.17
  37. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez M A, March-Rosselló G A, Puente-Fuertes *i sur.* Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
  38. Goyal P *et al.* Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:2372–2374, Argenziano M G *i sur.* (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 369, m1996
  39. Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med*. 2016; 42(7): 1159–63., François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):289.
  40. Maes M *i sur.* (2021) Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care* 25, 25; Raza K *et al.* (2020) Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to coronavirus 19 disease. *Crit. Care* 24, 699
  41. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46:888–906.; Forel J-M, Voillet F, Pulina D, *et al.* Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lungprotective strategy. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16:R65.
  42. Rhodes NJ, Cruce CE, O'Donnell JN, Wunderink RG, Hauser AR, *et al.* Resistance trends and treatment options in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2019;20(2):3. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0609-x>.
  43. Pasquini Z, Barocci I, Brescini L, Candelaresi B, Castelletti S *i sur.* Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021;111:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.065>
  44. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, Castro N M, Ruiz-Garbajosa P, Pestaña D. (n.d.). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w> Published,
  45. Bhatt P J, Shiau S, Brunetti L, Xie Y *i sur.* Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients with Severe COVID-19 and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter, Case-Control Study.
  46. Palanisamy N, Vihari N, Meena D S, Kumar D *i sur.* Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>
  47. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 19. pii: [/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0240/cclm-2020-0240.xml](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240). <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
  48. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, Cao G. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Medicine* 2020;7: 1–14). *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>
  49. Nicastrì E, Leone S. Guide to infection control in the health-care setting hospital-acquired urinary tract infection. *Int Soc Infect Dis*. 2018 Feb.
  50. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643–54.)