
Novinky v oblasti prevence, diagnostiky a léčby nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných

Dostál P.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Výsledky klinických studií a metaanalýz publikovaných v letech 2006 a 2007 s tématem nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných (VAP) ukazují, že dostupné metody prevence vzniku VAP jsou efektivní především při použití ve formě balíčků praktických opatření; jejich zavedení může redukovat výskyt VAP o 31–57 %. V oblasti medicínských technologií se pro prevenci VAP jeví jako slibné použití tracheální rourky s tenkostěnnou polyuretanovou manžetou a odsáváním ze subglotického prostoru. Invazivní kvantitativní techniky pro stanovení diagnózy VAP, ačkoliv nejsou s jistotou spojeny s příznivým vlivem na klinických výsledcích léčby nemocných s VAP, umožňují častěji realizovat bezpečnou deeskalaci antibiotické terapie. Stanovení solubilního spouštěcího receptoru exprimovaného myeloidními buňkami (sTREM-1) v tekutině získané bronchoalveolární laváží (BAL) sice vyžaduje další studium, ale přesto je nadějnou diagnostickou metodou umožňující rychle stanovit přítomnost VAP. V terapii VAP je kriticky důležitá správná iniciační antibiotická léčba, jejíž pravděpodobnost je vyšší při použití kombinované terapie. Deeskalace na monoterapii je bezpečná i při infekcích vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa*. Terapie panrezisteních původců VAP parenterálně aplikovaným colistinem ve vyšším dávkování se jeví jako efektivní a bezpečná. **Klíčová slova:** nozokomiální pneumonie – umělá plicní ventilace – bronchoalveolární laváž – antibiotická terapie – colistin

Abstract

Advances in the prevention, diagnostics and therapy of ventilator associated pneumonia

Results of recently published trials and meta-analyses on ventilator-associated pneumonia (VAP) suggest that the use of multi-module programmes may lead to a substantial reduction of VAP of between 31 and 57%. The use of an endotracheal tube with a polyurethane cuff and subglottic secretion drainage helps to prevent early and late-onset VAP and seems to be a promising method for VAP prevention. Invasive quantitative cultures of the broncho-alveolar lavage fluid enable higher de-escalation therapy rates that seem safe in patients with effective treatment of VAP. The combined measurement of serum procalcitonin (PCT) and BAL soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) concentrations could be of interest in detecting the presence of nosocomial sepsis and in discriminating VAP versus extra-pulmonary infection. Initial adequate antibiotic therapy is a critically important determinant of the outcome of VAP. The use of combination therapy significantly reduces the likelihood of inappropriate therapy, which is associated with a higher risk of death. However, the administration of only one effective antimicrobial or combination therapy provides similar outcomes, suggesting that switching to monotherapy once the susceptibility has been established is feasible and safe. Recent data suggest that colistin can be a safe and effective option in the treatment of VAP caused by multiresistant *Ps. aeruginosa* or *A. baumannii*.

Keywords: ventilator-associated pneumonia – mechanical ventilation – broncho-alveolar lavage – antibiotic therapy – colistin

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 19–22.

Úvod

Nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných – ventilator-associated pneumonia (VAP) je považována za nejčastější nozokomiální infekci nemocných vyžadujících umělou plicní ventilaci. Téma prevence, diagnostiky a léčby VAP je významné svým klinickým i ekonomickým dopadem. Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled aktuálních novinek v oblasti prevence, diagnostiky a léčby; základní přehled problematiky je uveden jinde [1–4].

Prevence VAP

V roce 2007 byla publikována analýza nejvýznamnějších klinických studií s tématem prevence VAP zveřejněných od roku 2004 [5], kdy byla vydána posled-

ní institucionální doporučení v oblasti prevence VAP [6]. Výsledkem analýzy je podpora příznivého efektu lokální péče o dutinu ústní roztokem s chlorhexidinem na výskyt VAP a potvrzení možnosti oddálit rozvoj VAP použitím subglotické drenáže sekretu. Ostatní sledované intervence potvrdily závěry předchozích studií a jejich výsledky byly v souladu s platnými doporučeními. Byly analyzovány také studie hodnotící dopad tzv. multimodálních programů, zahrnujících jednoduché intervence, počínaje zavedením edukačního programu zaměřeného na ošetrovatelský personál až po použití specifických preventivních balíčků, které zahrnovaly např. ošetřování v polosedě, profylaxi stresového krvácení, mytí rukou, ústní hygienu, časnou mobilizaci nemocných, použití chlorhexidinových

koupelí, orogastrické zavedení žaludečních sond a těsnou kontrolu glykémie. Použití těchto postupů v rámci určitých balíčků vede k významnému snížení výskytu VAP v o 31–57 %.

Vliv hloubky sedace na výskyt VAP potvrdila studie srovnávající sedaci řízenou ošetřujícím lékařem a protokolizovanou sedaci řízenou sestrou [7]. Použití protokolizované sedace bylo spojeno s kratší dobou umělé plicní ventilace, nižším výskytem poextubačního respiračního selhání a nižším výskytem VAP.

Relativně novějším tématem v oblasti prevence VAP je využití probiotik. Přehled studií z let 1996–2006 [8] potvrdil efekt probiotik v prevenci postantibiotických průjmů, ale konstatoval, že nejsou k dispozici důkazy, že by použití probiotik snížilo výskyt nozokomiální pneumonie. Ke stejným závěrům dospěla i další analýza jiného kolektivu autorů [9].

Vzhledem k obecně přijatému konceptu orotracheálních mikroaspirací v patogenezi VAP je trvale věnována pozornost péči o adekvátní funkci těsnicí manžety tracheální rourky. Jedním ze studovaných přístupů je automatizace kontroly a udržování hodnoty tlaku v manžetě tracheální rourky. Použití validizovaného zařízení udržujícího tlak v manžetě tracheální rourky nad úrovní 20 cm H₂O sice v prospektivní randomizované studii [10] snížilo výskyt epizod s nedostatečnou hodnotou tlaku v manžetě tracheální rourky, ale nevedlo ke snížení výskytu VAP. Na základě výsledků této studie nelze rutinní použití obdobných zařízení doporučit. Naopak, použití tracheálních rourek s ultratenkou těsnicí manžetou vyrobenou z polyuretanu s odsávacím kanálem ze subglotického prostoru [11] bylo – ve srovnání s použitím standardní tracheální rourky s manžetou z polyvinylchloridu bez možnosti odsávání ze subglotického prostoru – spojeno se signifikantním snížením výskytu VAP z 22,1 % na 7,9 % ($p = 0,001$). Příznivý efekt na výskyt VAP byl, na rozdíl od studií používajících pouze subglotické odsávání, vyjádřen jak u časně, tak u pozdní VAP.

Diagnostika VAP

Nesprávná iniciální antibiotická terapie nebo její opožděné zahájení jsou považovány za hlavní determinanty určující prognózu nemocných s VAP. Hlavním tématem v oblasti diagnostiky je proto potřeba rychlého a dostatečně senzitivního a specifického diagnostického testu. Nadále pokračuje diskuse o významu kvantitativních invazivních technik v diagnostice a léčbě VAP.

V roce 2006 byly publikovány výsledky rozsáhlé kanadské multicentrické studie [12], jejímž cílem bylo zhodnotit význam použití kvantitativní analýzy vzorku získaného bronchoskopickou bronchoalveolární laváží (BAL) ve srovnání s kvalitativním vyšetřením tracheálního aspirátu (TA). Protokol byl založen na předpokladu, že použití kvantitativní analýzy BAL může díky vyšší specifitě metody snížit spotřebu antibiotik a příznivě ovlivnit prognózu nemocných s VAP. Do studie bylo zahrneno 740 nemocných. Použití kvantitativní analýzy BAL nevedlo ke snížení smrtnosti, ovlivnění stupně orgánových dysfunkcí, a ani k redukci spotřeby antibiotik. Au-

toři vysvětlují absenci rozdílu mezi oběma skupinami stejným podílem nemocných s neadekvátní iniciální antibiotickou terapií díky použití protokolizované antibiotické terapie v rámci studie. Metodika studie a její výsledky vyvolaly rozsáhlou diskusi. Metodika studie byla kritizována [13], neboť ze studie byli vyřazeni nemocní se známou kolonizací kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a methicillin-rezistentního *Staphylococcus aureus*, vysoké procento nemocných mělo v okamžiku provedení BAL nově nasazená antibiotika, což potenciálně snižuje výpovědní hodnotu metody, a rozhodnutí léčit antibiotiky a pokračovat v léčbě po 72 h bylo založeno především na klinickém zhodnocení stavu nemocného a nikoliv na výsledcích vyšetření TA nebo kvantitativního vyšetření BAL. Studie tedy již ve své metodice popřela hlavní princip teoretické přednosti kvantitativního vyšetření BAL – nepodání antibiotik u nemocných bez bakteriální infekce.

Možnost snížení expozice nemocných vůči podávaným antibiotikům při použití kvantitativního vyšetření tekutiny získané BAL naopak prokázala monocentrická studie [14], při které bylo toto vyšetření porovnáváno s kvantitativním vyšetřením tracheálního aspirátu. Deeskalace iniciální antibiotické terapie byla možná u 17 z 81 (21 %) nemocných s VAP diagnostikovanou na základě kvantitativního vyšetření tracheálního aspirátu. Tito nemocní měli ve srovnání se skupinou bez možné deeskalace nižší smrtnost k 15. dni od zahájení léčby (5,1 % vs 31,7 %). Ve skupině s VAP diagnostikovanou kvantitativním vyšetřením tekutiny získané BAL byla deeskalace možná u 41 z 62 (66,1 %) se smrtností k 15. dni od zahájení léčby 4,8 % vs 23,8 % ve skupině, kde deeskalace nebyla možná.

Nadějnou metodou rychlé diagnostiky VAP zůstává vyšetření solubilního spouštěcího receptoru exprimovaného myeloidními buňkami – soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1). V prospektivní studii [15] byla sledována možnost využití sérové hodnoty prokalcitoninu (PCT) a koncentrace sTREM-1 v tekutině získané BAL u 50 nemocných s nozokomiální sepsí. VAP byla jako příčina sepse diagnostikována u 31 nemocných a mimoplicní zdroj sepse u 19 nemocných. Zvýšení sérové koncentrace prokalcitoninu (nad 0,15 ng/ml) bylo zjištěno u 88 % nemocných a bylo vyšší u nemocných s mimoplicním zdrojem sepse. Vyšetření koncentrace sTREM-1 v tekutině BAL umožnilo klasifikovat plicní vs mimoplicní zdroj sepse správně ve 41 ze 44 případů (93 %). Autoři studie považují vyšetření koncentrace sTREM-1 v tekutině získané BAL za rychlou a spolehlivou metodu diagnostiky VAP.

Aktuální doporučení pro zahájení léčby VAP navrhuje při nedostupnosti jiných rychlých metod diagnostiky VAP použít mikroskopické vyšetření sputa po barvení podle Grama vzhledem k udávané vysoké negativní prediktivní schopnosti tohoto vyšetření. Spolehlivost tohoto vyšetření k vyloučení VAP byla v nedávno publikované studii [16] zpochybněna, neboť u 10 ze 45 nemocných s negativním nálezem při mikroskopickém vyšetření sputa po barvení podle Grama byl zjištěn sig-

nifikanční růst potenciálně patogenních bakterií po kulturačním vyšetření vzorku tekutiny získané BAL. Autoři studie doporučují zahájit antibiotickou terapii kombinací antibiotik bez ohledu na výsledek mikroskopického vyšetření sputa a pokračovat v jeho podávání do definitivních výsledků vyšetření BAL.

Terapie VAP

Adekvátní iniciální antibiotická terapie představuje hlavní téma řady studií s tématem terapie VAP. Ve studii zaměřené na zjištění rizikových faktorů pro neadekvátní iniciální empirickou terapii [17] byla hodnocena adekvátnost terapie u 151 nemocného s klinickou diagnózou VAP. Metodou mnohočetné logistické regresní analýzy byly jako rizikové faktory pro neadekvátní iniciální antibiotickou terapii identifikovány: pozdní VAP – odds ratio (OR): 2,93; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,30–6,64; $p = 0,01$; patogeny rezistentní na více antibiotik – OR: 3,07; 95% CI 1,29–7,30; $p = 0,01$ a polymikrobiální etiologie VAP – OR: 3,67; 95% CI 1,21–11,12; $p = 0,02$. Také v této studii byla zjištěna vyšší smrtnost nemocných s iniciální neadekvátní antibiotickou terapií.

Po zahájení terapie suspektní VAP je adekvátnost iniciální empirické terapie obvykle potvrzena až kulturačními výsledky, které jsou k dispozici za 72 i více hodin. Možnost využít sledování dynamiky hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) k predikci adekvátnosti zahájené antibiotické terapie byla studována v nedávno publikované prospektivní studii [18]. V této studii byl při adekvátní antibiotické terapii pozorován pokles hodnoty CRP stanoveného za 96 h od zahájení terapie. Poměr vstupní hodnoty CRP a hodnoty CRP za 96 h byl $0,58 \pm 0,32$ vs $1,36 \pm 1,11$ ve skupině s neadekvátní terapií, $p < 0,05$. Poměr vstupní hodnoty CRP a hodnoty CRP za 96 h od zahájení léčby antibiotikou pod 0,8 byl vyhodnocen jako nejvýhodnější indikátor adekvátnosti terapie (senzitivita 77%; specifická 87%; plocha pod ROC křivkou 0,86, 95% CI 0,75–0,96).

Ve sledovaném období bylo publikováno několik studií a metaanalýza studií srovnávajících různé antibiotické režimy pro iniciální terapii. Přestože výsledky těchto studií jsou nutně ovlivněny lokální epidemiologickou situací pracovišť, na kterých byly prováděny, a proto je nelze v řadě případů zobecnit, uvádím vybrané informace z těchto studií.

Metaanalýza studií srovnávajících konkrétní antibiotické režimy a monoterapii s kombinací terapií analyzovala data z 41 klinických studií. Nebyly zjištěny rozdíly z hlediska smrtnosti mezi analyzovanými antibiotickými režimy. Z hlediska pravděpodobnosti selhání léčby bylo vyhodnoceno zvýšené riziko při použití kombinace ceftazidim/aminoglykosid ve srovnání s použitím karbapenemu. Nebyly zjištěny rozdíly mezi režimy založenými na kombinaci léčby nebo na monoterapii.

Téma terapie monoterapií nebo kombinací antibiotik je zvláště aktuální při léčbě VAP vyvolané *Pseudomonas aeruginosa*. V retrospektivní analýze 183 nemocných s monobakteriální epizodou VAP [20] vyvolanou *Pseudomonas aeruginosa* bylo použití monoterapie v rámci

iniciální terapie VAP spojeno se signifikantně nižší pravděpodobností adekvátní terapie ve srovnání se skupinou léčenou kombinací antibiotik (56,7 % vs 90,5 %, $p < 0,001$). Nemocní s neadekvátní antibiotickou terapií měli signifikantně vyšší nemocniční smrtnost ve srovnání s nemocnými, u kterých byl původce citlivý alespoň k jednomu antibiotiku (72,5% vs 23,1%, $p < 0,05$). Pokud bylo antibiotikum použito v monoterapii účinné, nebyl pozorován rozdíl mezi monoterapií a kombinací antibiotik. Použití kombinace je proto vhodné při zahájení antibiotické terapie s cílem zajistit správnou iniciální antibiotickou terapii. Po zjištění citlivosti může být léčba i v případě infekcí způsobených pseudomonádami pravděpodobně bezpečně deeskalována na monoterapii antibiotikem, vůči kterému je patogen citlivý.

Závažným problémem na některých pracovištích intenzivní péče mohou být VAP vyvolané tzv. panrezistentními kmeny mikroorganismů, především *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. V některých případech je jedinou terapeutickou možností podávání colimycinu (colistin, polymyxin E), o kterém se v minulosti předpokládalo, že je pro terapii VAP parenterální aplikací málo vhodný. Autoři retrospektivní studie [21] srovnali výsledky léčby 60 nemocných s VAP vyvolanou *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii* citlivými na imipenem s výsledky léčby 60 nemocných s VAP vyvolanou shodnými původci, kteří byli citliví pouze vůči colimycinu. Příznivá klinická odpověď na léčbu byla pozorována u 75 % nemocných ve skupině léčených colimycinem a u 71 % nemocných léčených imipenemem. Dávkovací schéma použité při léčbě colimycinem bylo 6 milionů jednotek na den rozdělených do 3 dávek po 8 hodinách. Ve srovnání s terapií imipenemem nebyl také pozorován nefrotoxický efekt colimycinu. Tato studie potvrzuje svými výsledky recentní návrat colimycinu a polymyxinu B do širšího použití v praxi pro terapii vhodných panrezistentních patogenů.

Závěry

Dostupné metody prevence vzniku VAP jsou efektivní především při použití ve formě balíčků praktických opatření, jejich zavedení může redukovat výskyt VAP o 31–57 %. V oblasti medicínských technologií se pro prevenci VAP jeví jako slibné tracheální rourky s tenkostěnnou polyuretanovou manžetou a odsáváním ze subglotického prostoru. Použití invazivních kvantitativních technik pro stanovení diagnózy VAP, ačkoliv není s jistotou spojeno s příznivým vlivem na klinický výsledek léčby nemocných s VAP, umožňuje častěji realizovat bezpečnou deeskalaci antibiotické terapie. Stanovení solubilního spouštěcího receptoru exprimovaného myeloidními buňkami (sTREM-1) v tekutině získané bronchoalveolární laváží (BAL), přestože vyžaduje další studium, je nadále nadějnou diagnostickou metodou umožňující rychle stanovit diagnózu VAP. Při terapii VAP je kriticky důležitá správná iniciální antibiotická terapie, jejíž pravděpodobnost je vyšší při použití kombinované terapie. Deeskalace na monoterapii je bezpečná i při infekcích vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa*. Terapie panrezistentních původců VAP paren-

terálně aplikovaným colistinem ve vyšším dávkování se jeví jako efektivní a bezpečná.

Literatura

1. **Davis, K. A.** Ventilator-associated pneumonia: a review. *J. Intensive Care Med.*, 2006, 21, p. 211–226.
2. **Hunter, J. D.** Ventilator associated pneumonia. *Postgrad. Med. J.*, 2006, 82, p. 172–178.
3. **Niederman, M. S., Craven, S. E. et al.** American Thoracic Society documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care associated pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 388–416.
4. **Dostál, P.** *Pneumonie ventilovaných nemocných.* In Dostál P. a kol. *Základy umělé plicní ventilace.* 2. vydání, Praha : Maxdorf 2005, s. 258–275.
5. **Gastmeier, P., Geffers, C.** Prevention of ventilator-associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. *J. Hosp. Infect.*, 2007, 67, p. 1–8.
6. **Dodek, P., Keenan, S., Cook, D., et al.** Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, p. 305–313.
7. **Quenot, J. P., Ladoire, S., Devoucoux, F. et al.** Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2031–2036.
8. **Isakow, W., Morrow, L. E., Kollef, M. H.** Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations. *Chest*, 2007, 132, p. 286–294.
9. **Watkinson, P. J., Barber, V. S., Dark, P., Young, J. D.** The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: systematic review. *Clin. Nutr.*, 2007, 26, p. 182–192.
10. **Valencia, M., Ferrer, M., Farre, R. et al.** Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 1543–1549.
11. **Lorente, L., Lecuona, M., Jimenez, A., Mora, M. L., Sier, A.** Influence of an Endotracheal Tube with Polyurethane Cuff and Subglottic Drainage on Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, Oct 18, [Epub ahead of print].
12. **Canadian Critical Care Trials Group** A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, p. 2619–2630.
13. **Fagon, J. Y., Chastre, J., Rouby, J. J.** Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care*, 2007, 11, p. 123.
14. **Giantsou, E., Liratzopoulos, N., Efrimidou, E. et al.** De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.*, 2007, 33, p. 1533–1540.
15. **Gibot, S., Cravoisy, A., Dupays, R. et al.** Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2007, 39, p. 604–608.
16. **Raghavendran, K., Wang, J., Belber, C. et al.** Predictive value of sputum gram stain for the determination of appropriate antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia. *J. Trauma*, 2007, 62, p. 1377–1382.
17. **Teixeira, P. J., Seligman, R., Hertz, F. T., Cruz, D. B., Fachel, J. M.** Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J. Hosp. Infect.*, 2007, 65, p. 361–367.
18. **Lisboa, T., Seligman, R., Diaz, E. et al.** C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.*, 2007 Nov 13, [Epub ahead of print].
19. **Aarts, M. A., Hancock, J. N., Heyland, D., McLeod, R. S., Marshall, J. C.** Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2007 Nov 13, [Epub ahead of print].
20. **Garnacho-Montero, J., Sa-Borges, M., Sole-Violan, J. et al.** Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 1888–1895.
21. **Kallel, H., Hergafi, L., Bahloul, M. et al.** Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med.*, 2007, 33, p. 1162–1167.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: dostal@fnhk.cz