

PŮVODNÍ PRÁCE

Pneumonie spojené se zdravotní péčí u pacientů v intenzivní péči – optimální nastavení iniciální empirické antimikrobiální terapie: výsledky multicentrické observační studie

Herkeľ T.¹, Uvřzl R.¹, Kolář M.², Htoutou Sedláková M.², Adamus M.¹, Doubravská L.¹, Gabrhelík T.³, Pudová V.², Langová K.⁴, Zazula R.⁵, Řezáč T.⁵, Moravec M.⁵, Čermák P.⁶, Ševčík P.^{7,8}, Stašek J.⁹, Ševčíková A.¹⁰, Hanslianová M.¹⁰, Turek Z.¹¹, Černý V.^{11,12}, Paterová P.¹³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

³Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati

⁴Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

⁵Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Thomayerovy nemocnice Praha

⁶Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice Praha

⁷Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

⁸Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

⁹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

¹⁰Mikrobiologický ústav, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

¹¹Centrum pro výzkum a vývoj, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

¹²Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

¹³Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Anest intenziv Med 2017;28:154–162

SOUHRN

Cíl: Studie je zaměřena na získání recentních epidemiologických údajů o „Hospital Acquired Pneumonia (HAP)“ u pacientů v intenzivní péči pro určení vhodného postupu pro empirickou antimikrobiální terapii.

Typ pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny; Anesteziologicko resuscitační oddělení.

Typ studie a metoda: Studie byla navržena jako prospektivní, multicentrická a observační. Zachycené spektrum bakteriálních původců, včetně určení citlivosti k antimikrobiálním přípravkům, bylo porovnáno s referenčním postupem iniciální empirické antibiotické terapie u časně a pozdní HAP.

Výsledky: Bylo zařazeno 317 pacientů, po zhodnocení úplnosti dat soubor obsahoval 201 pacienta, 159 mužů a 42 žen. Průměrný věk 59,9 roku let. Získáno bylo 260 validních vzorků sekretu z dolních cest dýchacích. Časná HAP byla zachycena u 26 (12,9 %), pozdní u 175 (87,1 %) pacientů. DNA analýzou byl u většiny původců HAP (74,0 %) prokázán jedinečný restriční profil. Adekvátní empirická iniciální antibiotická terapie byla zaznamenána u 59,7 % pacientů. Bylo identifikováno celkem 22 bakteriálních species jako etiologických agens, pouze u 6 z nich byla četnost záchytu vyšší než 5 % (*Klebsiella pneumoniae* – 20,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 20,0 %, *Escherichia coli* – 10,8 %, *Enterobacter* spp. – 8,1 %, *Staphylococcus aureus* – 6,2 % a *Burkholderia cepacia* komplex – 5,8 %). Převažovaly gramnegativní bakterie (86,1 %). U pacientů s časnou HAP byl významně vyšší výskyt kmenů *Staphylococcus aureus* (26,9 %) a *Haemophilus influenzae* (15,4 %). U pozdní HAP dominovaly kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (21,8 %) a *Klebsiella pneumoniae* (21,4 %).

Závěr: Referenční postup iniciální empirické antibiotické terapie časně a pozdní HAP vyhovuje zachycenému spektru bakteriálních původců a jejich citlivosti k antimikrobiálním přípravkům u sledované skupiny pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

infekce spojené se zdravotní péčí – hospital acquired pneumonia – iniciální empirická antibiotická terapie – epidemiologie – pneumonie

ABSTRACT

Herkel et al.: Healthcare associated pneumonia in intensive care patients – optimal choice of initial empirical antimicrobial therapy: Results of a multicenter, observational study

Objective: This study aimed to obtain recent epidemiological data on hospital-acquired pneumonia (HAP) in intensive care patients and to determine adequate empirical antimicrobial therapy.

Setting: Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine.

Patients and methods: The prospective, multicenter, observational study assessed the spectrum of detected bacterial pathogens and their resistance to antimicrobial agents. It was compared with a reference approach to initial antibiotic therapy in early- and late-onset HAP.

Results: Total 317 patients were included in the study. The final patient sample comprised 201 subjects (159 males and 42 females) with a mean age of 59.9 years. Total 260 valid samples of lower respiratory tract secretions were obtained. Early- and late-onset HAP was detected in 26 (12.9%) and 175 (87.1%) patients, respectively. A total of 22 bacterial species were identified as etiological agents, with detection rates higher than 5% being noted in only 6 of them (*Klebsiella pneumoniae* 20.4%, *Pseudomonas aeruginosa* 20.0%, *Escherichia coli* 10.8%, *Enterobacter* spp. 8.1%, *Staphylococcus aureus* 6.2% and *Burkholderia cepacia* complex 5.8%). Gram-negative bacteria were most prevalent (86.1%). Patients with early-onset HAP had considerably higher prevalence of strains of *Staphylococcus aureus* (26.9%) and *Haemophilus influenzae* (15.4%). In late-onset HAP, most dominant were the strains of *Pseudomonas aeruginosa* (21.8%) and *Klebsiella pneumoniae* (21.4%). Most pathogens causing HAP (74.0%) were shown to have a unique restriction profile. Adequate initial empirical antibiotic therapy was noted in 59.7% of patients.

Conclusion: The reference approach to initial empirical antibiotic therapy of early- and late-onset HAP was consistent with the spectrum of bacterial pathogens and their susceptibility to antimicrobial agents.

KEYWORDS

nosocomial infections – hospital acquired pneumonia – initial empirical antibiotic therapy – epidemiology – pneumonia

ÚVOD

Včasná a správná identifikace etiologického agens bakteriální infekce spojené se zdravotní péčí (Hospital Associated Infections – HAI) a určení jeho citlivosti či rezistence k antibiotikům je základní podmínkou racionální cílené antibiotické terapie. Stejně tak adekvátně zvolená empirická antibioterapie zvyšuje úspěšnost léčby, zkracuje ji, snižuje náklady [1, 2] a v konečném důsledku i mortalitu ve skupině nemocných s tímto typem infekce [3]. V nemocnicích členských zemí EU získá HAI průměrně každý dvacátý pacient. Podle evropské bodové prevalenční studie provedené v roce 2012 je situace ve výskytu HAI v České republice srovnatelná. Odhaduje se, že přibližně 20–30 % HAI by bylo možno zabránit jen tím, že budou zintenzivněna hygienická a protiepidemická opatření [4]. Jednou z nejčastějších HAI u pacientů v intenzivní péči (JIP) je pneumonie – Hospital Acquired Pneumonia (HAP), která tvoří 10–47 % HAI nákaz [5, 6] s udávanou mortalitou 20–60 % [7, 8, 9, 10]. HAP je nejčastěji spojena s invazivním zajištěním dýchacích cest a umělou plicní ventilací jako ventilátorová pneumonie [11]. Z epidemiologického hlediska rozlišujeme pneumonii komunitní, která vzniká mimo nemocniční prostředí nebo do 48 hodin od přijetí pacienta do nemocnice. Naproti tomu HAP je asociována s pobytem v nemocničním zařízení a je definována vznikem nejdříve 48 hodin od přijetí, nejdéle však do 14. dne od propuštění pacienta z nemocnice. Nástup klinických a laboratorních projevů časně HAP spadá do období 48–96 hodin od přijetí

a u pozdní HAP je interval posunut do období od 5. dne po přijetí do nemocnice [12]. Patogeneze HAP je závislá na množství a virulenci mikroorganismů vstupujících do dolních dýchacích cest a na reakci pacienta – mechanické, imunitní – humorální nebo buněčné. Primárním způsobem přenosu bakteriálních patogenů do dýchacích cest je nejčastěji mikroaspirace mikrobů kolonizujících orofaryngeální oblast, eventuálně horní část gastrointestinálního traktu [10], případně přenos kapénkovou infekcí z okolního prostředí.

U skupiny pacientů s HAP jsme na základě výsledků pilotní studie z roku 2011 prokázali, že převažujícími původci jsou endogenní patogeny pocházející z bakteriální mikroflóry jedince, v menší míře exogenní patogeny se zdrojem v nemocničním prostředí a s horizontálním šířením mezi pacienty. Mezi původci měly nejvyšší zachyt gramnegativní bakterie, především *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. U těchto kmenů byl zaznamenán vyšší výskyt multirezistence k antibiotikům [6].

Cílem předkládané multicentrické studie bylo popsat v širším republikovém měřítku epidemiologii patogenů HAP u pacientů JIP. Získaná data byla použita ke kritické analýze platnosti současných klinických doporučení pro empirickou antibioterapii HAP.

Dříve užívaný termín nozokomiální nákazy byl nově nahrazen termínem infekce spojené se zdravotní péčí, tak aby terminologie byla v souladu s platnou legislativní úpravou – ustanovením zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, § 15.

METODY

Studie byla navržena jako prospektivní, multicentrická a observační. Se souhlasem Etické komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci nebyl u této neinterventivní studie vyžadován informovaný souhlas osob zařazených do sledovaného souboru. Studie byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod číslem NCT02614144. Projekt byl podpořen grantem IGA MZ ČR č. NT 14263-3/2013.

Participanti. Do studie se zapojila 4 klinická centra v České republice:

1. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
2. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno
3. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
4. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let hospitalizovaní na uvedených pracovištích intenzivní péče v období od 1. 5. 2013 do 31. 12. 2014, u kterých byla naplněna kritéria HAP. Těmito kritérii byly: přítomnost nově vzniklého nebo progredujícího infiltrátu na skiagramu hrudníku zachyceného u pacienta po minimálně 48 hodinách hospitalizace + nejméně dvě další známky infektu respiračního traktu: teplota $>38^{\circ}\text{C}$, hnisavé sputum, leukocytóza $>12 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo leukopenie $<4 \times 10^3/\text{mm}^3$, zánětlivý poslechový nálezn na plicích, kašel nebo respirační insuficience s hodnotou oxymetrického indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$. Klinicky probíhající plicní zánět byl verifikován pomocí CT nebo RTG plic.

V případě invazivního zajištění dýchacích cest orotracheální nebo tracheostomickou kanylou byl vzorek endosekretu k mikrobiologické kultivaci získán necílenou aspirací z dolních dýchacích cest. U pacientů bez zajištění dýchacích cest byl vyšetřovaným materiálem vzorek sputa. Všechny vzorky byly zpracovány semikvantitativně rutinními mikrobiologickými postupy. Pro průkaz etiologického agens byl stanoven práh kultivační kvantity $\geq 10^5 \text{ CFU/ml}$. Identifikace bakteriálních izolátů byla provedena na základě hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF, Bruker Daltonics, Germany). V případě opakované kultivace stejného agens u jednoho pacienta byl do studie zařazen pouze první izolát. Citlivost k antimikrobním přípravkům byla určena standardní mikrodiluční metodou podle EUCAST [13]. Pro stanovení identity bakteriálních izolátů byla použita metoda PFGE, založená na

separaci makrorestrikčních fragmentů celogenomové DNA. Identifikovaný bakteriální kmen byl na základě restrikčního profilu považován za jedinečný, pokud byl přítomen u jediného pacienta. Jako mikroepidemie byl označen záchyt identického kmene u dvou až pěti pacientů a jako epidemie u více než pěti pacientů.

REFERENČNÍ INICIÁLNÍ EMPIRICKÁ ANTIBIOTICKÁ TERAPIE

Ze čtyř zdravotnických zařízení zúčastněných ve studii měla 2 pracoviště zpracovávat protokol empirické antibiotické léčby HAP, zbylá 2 pracoviště se řídila klinickou zkušeností. Vzhledem k absenci konsenzuálního doporučení na úrovni ČR pro iniciální antibioterapii HAP jsme na základě obecně platných doporučení [14] stanovili protokol empirického nasazení antibiotik pro jednotlivé typy HAP (tab. 1). Vytvořený protokol jsme použili jako referenční a podrobili jej kritické revizi s ohledem na získané údaje o původcích HAP a jejich citlivosti k antibiotikům.

Tab. 1 Referenční iniciální empirická antibiotická léčba hospital acquired pneumonia (HAP) včetně standardního dávkování

HAP / klinická forma	Terapie
HAP časná	amoxicilin/kyselina klavulanová 3–4krát 1,2 g i. v. (eventuálně + gentamicin 1krát 240 mg i. v.) ampicilin/sulbactam 3–4krát 1,5 g i. v. (eventuálně + gentamicin 1krát 240 mg i. v.)
HAP pozdní	piperacilin/tazobaktam 3–4krát 4,5 g i. v. + gentamicin 1krát 240 mg i. v. meropenem 3krát 1 g i. v. nebo imipenem 4krát 0,5–1 g i. v. + gentamicin 1krát 240 mg i. v. ceftazidim 3krát 2 g i. v. + gentamicin 1krát 240 mg i. v. v odůvodněných případech kolistin (parenterálně a inhalačně)
HAP související s aspirací	piperacilin/tazobaktam 3krát 4,5 g i. v. + gentamicin 1krát 240 mg i. v. meropenem 3krát 1 g i. v. nebo imipenem 4krát 0,5–1 g i. v. + gentamicin 1krát 240 mg i. v.

CÍLE

Primárním cílem byla identifikace etiologických agens HAP, určení jejich citlivosti k antibiotikům a zhodnocení účinnosti iniciální empirické antibiotické (ATB) terapie. Sekundárním cílem bylo porovnání zjištěného spektra původců HAP s protokolem referenční iniciální empirické antibiotické léčby HAP.

HODNOCENÉ VELIČINY

Typ HAP (časná/pozdní). Etiologické agens HAP a jeho citlivost k antibiotikům. Iniciální em-

pirická ATB terapie a její účinnost (adekvátnost) na zachycené etiologické agens v den zařazení pacienta do studie. Za adekvátní ATB terapii byla považována taková, kdy bylo pacientovi iničiálně podáno alespoň jedno antibiotikum, které bylo následně prokázáno jako účinné k léčbě etiologického agens HAP. Z deskriptivních dat jsme sledovali: pohlaví (mužské/ženské), věk, APACHE II skóre.

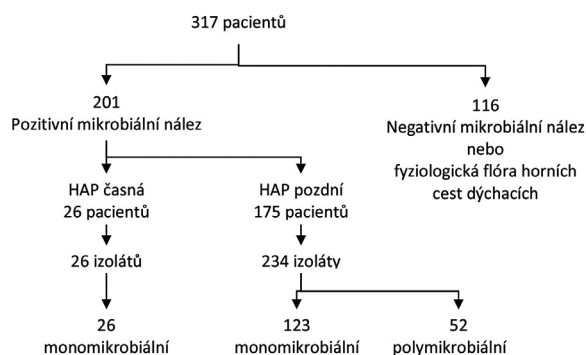
STATISTICKÉ METODY

Pacienti s neúplnými daty u klíčových proměnných byli vyloučeni z analýzy. Rozhodujícím časovým bodem byl okamžik, kdy byla splněna kritéria HAP. Abychom minimalizovali pravděpodobnost vzniku chyb změnou obsahu retrospektivních klinických záznamů, nenahrazovali jsme chybějící data nebo odlehle hodnoty. Předpoklady pro použití statistické metody byly ověřeny vizuální grafickou inspekci dat a testy normality. Primární data byla popsána ukazateli popisné statistiky a sumarizována v četnostních tabulkách; spojitě proměnné jako průměry s 95% intervaly spolehlivosti nebo medián a variační rozpětí; kategoriální proměnné byly popsány pomocí absolutních a relativních četností. Multivariantní logistická regrese byla použita kvůli adjustaci výsledků vzhledem k věku a skóre APACHE II a pro nalezení výsledného mnohorozměrného modelu. Výběr proměnných pro multivariantní model byl založen na univariantních analýzách ($p < 0,1$) a analýze redundance prediktorů. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05. Statistická analýza byla provedena pomocí software IBM SPSS v. 22.

VÝSLEDKY

PACIENTI

Vstupní kritéria HAP splnilo 317 pacientů. Následně bylo 116 vyřazeno, neboť vzorek sekretu z dolních dýchacích cest obsahoval buď negativní kultivační nález, nebo nepatogenní mikroflóru z horních cest dýchacích (viridující streptokoky, nepatogenní neisserie a koaguláza-negativní stafylokoky), případně etiologické agens nedosáhlo prahové kultivační kvantity. Hodnocený soubor obsahoval 201 pacienta, 159 mužů (79,1 %) a 42 žen (20,9 %), od kterých bylo získáno 260 izolátů etiologických agens. HAP časná byla prokázána u 26 pacientů (12,9 %) a bylo získáno 26 bakteriálních patogenů. HAP pozdní byla diagnostikována u 175 pacientů (87,1 %) s 234 etiologickými agens. Monomikrobiální etiologie HAP byla zjištěna u 149 (74,1 %) pacientů. Polymikrobiální etiologie u 52 (25,8 %) pacientů, přičemž se jednalo vždy o HAP pozdní – Flow chart obrázek 1.



Obr. 1 Zařazování pacientů v průběhu studie

DESKRIPTIVNÍ DATA

Průměrný věk pacientů byl $59,9 \pm 17,6$ let (medián 64 let), ženy $64,1 \pm 18,1$ (medián 68,5 let), muži $58,7 \pm 17,4$ (medián 63 let). Ženy byly statisticky významně starší, $p = 0,021$.

Nebyl prokázán statisticky významný vztah mezi typem HAP a pohlavím pacienta, $p = 1,000$. Podařilo se prokázat signifikantní vztah mezi typem HAP a věkem pacienta (u pacientů s časnou HAP byl věkový průměr 54,7 let a u pacientů s pozdní HAP 60,8 let), $p = 0,049$.

Průměr APACHE II skóre při přijetí byl 21 (rozmezí 8–43, medián 20,0), ženy 22,7 (rozmezí 8–43, medián 23,0), muži 20,7 (rozmezí 8–40, medián 20,0). Rozdíl mezi muži a ženami nebyl statisticky významný, $p = 0,061$. Závislost mezi hodnotou vstupního APACHE II skóre a typem pneumonie prokázána nebyla.

HLAVNÍ VÝSLEDKY

Bakteriální původci a jejich jedinečnost

Bylo identifikováno 22 bakteriálních species jako původců HAP (Appendix 1). Pouze u 6 z nich byla zaznamenána četnost záchytu vyšší než 5 % (*Klebsiella pneumoniae* – 20,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 20,0 %, *Escherichia coli* – 10,8 %, *Enterobacter* spp. – 8,1 %, *Staphylococcus aureus* – 6,2 % a *Burkholderia cepacia* komplex – 5,8 %). Gramnegativní bakterie tvořily 87,6 % izolátů.

Byl prokázán statisticky významný vztah mezi etiologickým agens a typem HAP, $p = 0,046$. Ve skupině pacientů s časnou HAP byl statisticky významně vyšší výskyt *Haemophilus influenzae* (15,4 %) a *Staphylococcus aureus* (26,9 %), naopak nižší výskyt *Pseudomonas aeruginosa* (3,8 %) a *Escherichia coli* (7,7 %). Ve skupině pacientů s pozdní HAP byl zaznamenán statisticky významně vyšší výskyt *Pseudomonas aeruginosa* (21,8 %) a *Klebsiella pneumoniae* (21,4 %), nižší výskyt *Haemophilus influenzae* (1,7 %) a *Staphylococcus aureus* (3,8 %), (tab. 2 a Appendix 1).

PŮVODNÍ PRÁCE

Tab. 2 Vztah mezi etiologickým agens a typem HAP (Etiologická agens u pacientů s monomikrobiální etiologií s četností výskytu ve sledovaném souboru nad 5 %)

		HAP		Celkem
		časná	pozdní	
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	četnost	0	7	7
	%	0,0	100,0	100,0
<i>Enterobacter</i> spp.	četnost	2	9	11
	%	18,2	81,8	100,0
<i>Escherichia coli</i>	četnost	2	13	15
	%	13,3	86,7	100,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	četnost	1	24	25
	%	4,0	96,0	100,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	četnost	1	27	28
	%	3,6	96,4	100,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	četnost	5	8	13
	%	38,5	61,5	100,0
Celkem	četnost	11	88	99
	%	11,1	88,9	100,0

Adekvátnost iniciační antibiotické terapie

K empirické antibiotické terapii bylo použito 19 různých antibiotik v monoterapii nebo v kombinaci (Appendix 2). Adekvátní iniciační antibioterapie byla zaznamenána u 120 (59,7 %) pacientů, z toho u 15 (57,7 %) pacientů s HAP časnou a u 105 (60,0 %) pacientů s HAP pozdní. V případě monomikrobiální etiologie HAP byla adekvátní iniciační antibioterapie evidována u 93 pacientů (62,4 %), $p = 0,301$, zatímco v případě polymikrobiální etiologie pouze u 23 pacientů (44,2 %), $p = 0,219$. Bylo prokázáno, že ve skupině pacientů s adekvátní empirickou antibiotickou léčbou byl statisticky významně vyšší výskyt kmenů *Escherichia coli* a *Serratia marcescens*, naopak nižší výskyt *Stenotrophomonas maltophilia* ve srovnání se skupinou pacientů bez adekvátní iniciační ATB terapie. V této skupině byl zaznamenán vyšší výskyt *Stenotrophomonas maltophilia*, naopak nižší výskyt *Escherichia coli* a *Serratia marcescens* nebyla zastižena vůbec, $p = 0,010$.

Vztah mezi etiologickým agens HAP a adekvátní iniciační antibiotickou léčbou nebyl prokázán, $p = 0,084$. Nebyl prokázán ani statisticky významný vztah mezi typem HAP a adekvátní iniciační empirickou antibioterapií jak u monomikrobiální ($p = 0,301$), tak u polymikrobiální ($p = 0,219$) etiologie. Dále nebyl prokázán vztah mezi typem HAP a mono- či polymikrobiální etiologií, $p = 0,809$.

Citlivost nejčastějších bakteriálních původců HAP k antimikrobním přípravkům

Citlivost *Klebsiella pneumoniae* k ampicilinu se sulbaktamem, cefalosporinům, fluorochinolónům, gentamicinu, ko-trimoxazolu a piperacilin/tazobaktamu nedosahuje ani 50 % (tab. 3). Na druhou stranu dobrou účinnost si zachovávají cefalosporiny 3. a 4. generace, piperacilin s tazobaktamem a gentamicin v případě *Escherichia coli*. Souhrnně z výsledků vyplývá, že dobrou citlivost si enterobakterie zachovávají pouze k meropenemu, kolistinu, amikacinu a tigecyklinu. V případě *Pseudomonas aeruginosa* jakožto druhého nejčastějšího agens je více než polovina kmenů citlivých k testovaným antibiotikům, nicméně 90% hranice byla překročena pouze u amikacinu. Nejčastějším a jediným grampozitivním species s četností nad 5 % je *Staphylococcus aureus*, který vykazuje výbornou citlivost ke všem testovaným antibiotikům. Nebyl zachycen ani jeden kmen fenotypu MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*).

Klonální šíření patogenů

Celkem 74,0 % izolátů bylo identifikováno jako jedinečných, tedy s odlišným restričním profilem DNA. Srovnání bakteriálních izolátů na základě genetické analýzy odhalilo pouze jeden kmen, který by mohl být charakterizován v lokálním měřítku jako epidemie. Konkrétně se jednalo o 7 izolátů *Pseudomonas aeruginosa* získaných od různých pacientů v jednom z center. Nicméně celkem 14 mikro-

Tab. 3 Citlivost nejčastějších bakteriálních původců HAP k antimikrobním přípravkům uvedená v procentech

Bakteriální druh	AMS	CRX	GEN	COT	COL	OFL	AZT	PPT	CTX	CTZ	CPM	MER	CIP	TIG	AMI
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25,5	43,1	35,3	23,5	98	45,1	46,7	43,1	43,1	35,3	41,2	100	41,2	92,2	96,1
<i>Escherichia coli</i>	50	80	93,3	46,7	100	70	83,3	93,3	100	90	96,7	100	66,7	100	96,7
<i>Enterobacter</i> spp.	17,4	26,1	82,6	73,9	95,5	90,9	43,5	60,9	43,5	43,5	69,6	100	82,6	95,7	91,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NT	NT	73,6	NT	100	NT	NT	60,4	NT	71,7	55,8	50	58,5	NT	92,5
	OXA	CMP	TET	COT	ERY	CLI	CIP	TEI	VAN	GEN					
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	100	100	81	100	100	100	100	100	100					

Legenda: AMS – ampicilin/sulbaktam, CRX – cefuroxim, GEN – gentamicin, COT – ko-trimoxazol, COL – kolistin, OFL – ofloxacin, AZT – aztreonam, PPT – piperacilin/tazobaktam, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, CPM – cefepim, MER – meropenem, CIP – ciprofloxacín, TIG – tigecyklin, AMI – amikacin, OXA – oxacilin, CMP – chloramfenikol, TET – tetracyklin, ERY – erytromycin, CLI – klindamycin, TEI – teikoplanin, VAN – vankomycin, NT – netestováno

epidemií bylo zaznamenáno ve všech zúčastněných centrech, kde byly prokázány totožné izoláty od dvou až pěti pacientů současně. Počty HAP mikroepidemií a epidemie způsobené totožnými nebo velmi podobnými izoláty uvádí tabulka 4.

Tab. 4 Počty identických izolátů jako zdroje epidemie a mikroepidemií

Agens	Počet identických izolátů
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	2 + 5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 + 3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 + 4 + 2 + 4 + 2 + 3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 + 3 + 7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Enterobacter</i> spp.	4

DISKUSE

Prezentovaná studie je příspěvkem k zajištění Programu prevence a kontroly infekcí ve zdravotnických zařízeních poskytovatelů akutní lůžkové péče tak, jak jej formuluje metodický pokyn MZ ČR [15]. Studie jako první přináší multicentricky získaná data o epidemiologii HAP v České republice a zabývá se klinickým impaktem třech základních oblastí ovlivňování rizika vzniku HAI:

1. zajištění základních hygienických požadavků pro provoz zdravotnického zařízení,
2. zajištění standardních opatření k eliminaci rizika přenosu infekčních agens při poskytování zdravotní péče a
3. provádění cílené, klinicky orientované prevence a kontroly infekcí.

První hodnocenou oblastí studie bylo spektrum původců HAP. Výsledky naší studie dokazují, že většina HAP je pozdních (87 %) a je způsobena gramnegativními bakteriemi (88 %), především enterobakteriemi a kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* komplex a *Stenotrophomonas maltophilia*. Obdobnou incidenci referuje více studií [16–20], asijská studie Chung et al. se zapojením 73 JIP dokumentuje 82% incidenci gramnegativních bakterií [21] a studie Forrel et al. 78% [22]. V naší studii byla *Pseudomonas aeruginosa* v 98 % svého zachytu identifikována jako původce pozdní HAP a ve srovnání s jinými patogeny je u tohoto patogenu dokumentováno vysoké procento selhání antibioterapie z důvodu rezistence. V předkládané studii byla terapie hodnocena jako neadekvátní v 54 % případů HAP s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa*. Záchyt *Klebsiella pneumoniae* jako etiologického agens pozdní HAP činil v naší studii 21,4 %, a je tedy vyšší v porovnání s publikovanými údaji, které uvádí 4–12 % [2, 22, 23]. Role grampozitivních bakterií, zejména *Staphylococcus aureus*, je v etiologii HAP v České republice na rozdíl od studií s vyšší incidencí methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus*

MRSA [24] méně významná. V naší studii bylo zastoupení grampozitivních bakterií pouze 12 % a z toho *Staphylococcus aureus* v 7 % případů. Zajímavým zjištěním je, že tato bakterie byla ve 100 % citlivá na methicilin. Zastoupení *Staphylococcus aureus* v etiologii pozdní HAP je signifikantně nižší ve srovnání s gramnegativními bakteriemi. SENTRY program (1997–2008) dokumentoval prevalenci *Staphylococcus aureus* v etiologii HAP ve 28 % a práce Ionas et al. uvedla 16% podíl methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* [2, 25].

Druhou hodnocenou oblastí byla adekvátnost iniciální empirické antibiotické terapie HAP. V prezentované studii bylo neadekvátně léčeno 40 % pacientů. Vyšší záchyt neadekvátní terapie jsme zaznamenali v nemocnicích, kde nebylo k dispozici lokální metodické doporučení pro iniciální empirickou antibioterapii HAP. Procento neadekvátní léčby považujeme za vysoké, i když se liší v závislosti na jednotlivých pracovištích. Nicméně např. Luna et al. ve studii z roku 2006 uvádí neadekvátní iniciální antibiotickou léčbu až v 68 % [26]. Španělská studie Alvarez-Lerma et al., která prospektivně zhodnotila 244 kriticky nemocných pacientů na 24 JIP, referovala o neadekvátní iniciální empirické antibioterapii jen u 14 % pacientů (mortalita 28%) a adekvátní iniciální antibioterapii u 39 % pacientů (mortalita 19%), avšak etiologické agens HAP se nepodařilo prokázat u 47 % pacientů [27].

Třetí hodnocenou oblastí byl popis eventuálního horizontálního šíření identických bakteriálních kmenů v rámci jednotlivých pracovišť. Většina izolátů (74 %) byla identifikována jako jedinečná a původ většiny epizod HAP lze tedy považovat za endogenní. Přesto byla v rámci 4 center zaznamenána jedna epidemie HAP s identickým etiologickým agens (7 pacientů) a čtrnáct mikroepidemií (2–5 pacientů). V těchto případech byl prokázán přenos identické bakterie mezi pacienty a tedy exogenní zdroj HAP. Zjištěná skutečnost potvrzuje nutnost důsledného dodržování protiepidemických opatření v průběhu ošetrovatelského procesu.

Čtvrtou a zásadní hodnocenou oblastí bylo určení optimálního schématu pro iniciální empirickou antibiotickou terapii HAP. Ta by měla vycházet ze znalosti aktuální epidemiologické situace pracoviště [28] a respektovat incidenci rizikových bakteriálních kmenů nejen v rámci oddělení či nemocnice, ale i v rámci regionu. V řadě Evropských zemí přesto existují národní doporučení pro iniciální empirickou terapii HAP, Healthcare-associated pneumonia (HCAP) nebo VAP [29–31]. V iniciální fázi terapie, v době, kdy není k dispozici stanovení etiologického agens, informace o jeho kvantitě a citlivosti k antibiotikům, je nutné zvolit k empirické léčbě antibiotikum s předpokládaným spektrem citlivosti vůči pravděpodobnému původci HAP. Významnou

úlohou ve volbě primární empirické ATB terapie hraje délka pacientova pobytu v nemocnici (časná/ pozdní HAP), a tedy eventuální riziko přítomnosti multirezistentních kmenů [27, 29–31]. Úspěšnost antibiotické léčby je dále podmíněna nejen včasností jejího zahájení – antibiotikum je nutné nasadit ihned po zjištění diagnózy, v případě ventilátorových pneumonií do 1 hodiny, ale také optimálním dávkováním. Doporučení ATS (American Thoracic Society) z roku 2004 doporučuje v případě pozdní HAP nebo při riziku přítomnosti MDR (Multi Drug Resistance) kmenů širokospektrou terapii s aplikací antipseudomonádového cefalosporinu (cefepim, ceftazidim), karbapenemu (imipenem, meropenem) nebo širokospektrého penicilinu s inhibitorem betalaktamáz (piperacilin/tazobactam) v kombinaci s fluorochinolonom (ciprofloxacin, levofloxacin) nebo aminoglykosidem (amikacin, gentamicin, tobramycin) a v kombinaci s linezolidem nebo vancomycinem. V případě časně HAP doporučuje antibioterapii s limitovaným spektrem [29]. Guideline v UK z roku 2008 považuje za dostačující u časně HAP bez předešlé antibiotické terapie monoterapii aminopenicilinem s inhibitorem betalaktamáz nebo cefalosporinem druhé generace (cefuroxim). U pozdní HAP, případně s rizikem MDR etiologie doporučuje cefalosporin třetí generace (cefotaxim, ceftriaxon), fluorochinolon nebo piperacilin/tazobactam [30].

Doporučení Německé společnosti anesteziologie a intenzivní péče z roku 2012 uvádí u časných HAP bez rizika přítomnosti multirezistentních bakterií monoterapii založenou na použití cefalosporinu 3. generace, aminopenicilinu s inhibitorem betalaktamáz, ertapenemu nebo fluorochinolonu. V případě rizika MDR etiologie je doporučován piperacilin/tazobactam, karbapenem nebo cefalosporin 3. generace v kombinaci s fluorochinolonom nebo aminoglykosidem. V případě pozdní HAP by se měla zohlednit epidemiologická situace jednotlivých pracovišť a u pacienta s vyšším rizikem MDR etiologie nebo u septického šoku zahájit kombinovanou antibioterapii. Po uplynutí 48–72 hodin je doporučeno zhodnocení a eventuální deeskalace na monoterapii podle primokultivace [29, 31].

Většina zdravotnických zařízení v ČR postupuje v empirické antibioterapii nejčastějších typů infekcí na základě metodických pokynů či doporučených postupů, eventuálně lokálních standardů zpracovaných právě s ohledem na regionální mikrobiologickou situaci. Některá zdravotnická zařízení takové standardy nemají a lékaři postupují na základě vlastních znalostí a klinických zkušeností. Přesto však je možno na základě naší studie definovat obecná doporučení u HAP, která mohou být nápomocná v prvních hodinách či dnech před určením etiologického agens a zahájením cílené antibioterapie (viz tab. 1). Navržené režimy jsou platné pro iniciační antibiotic-

kou léčbu, kdy nejsou k dispozici výsledky stanovení etiologického agens a jeho citlivosti/rezistence k antimikrobním přípravkům. Pokud jsou tyto údaje stanoveny, je nutná cílená antibiotická léčba. V případě efektu a v souladu s mikrobiologickým vyšetřením je vhodné realizovat deeskalační terapii, tedy cílenou léčbu na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antimikrobním přípravkům [29, 31]. Tento postup snižuje riziko vývoje bakteriální rezistence a současně snižuje ekonomické náklady. Celková délka antibiotické léčby se obvykle pohybuje v rozmezí 7–10 dní. Delší antibiotická léčba výrazně zvyšuje možnost selekce rezistentních bakteriálních kmenů, a je tedy riziková [14].

Nedostatkem předkládané studie je absence protokolu empirické ATB terapie ve všech centrech participujících na studii.

ZÁVĚR

Nejčastějšími etiologickými agens časně HAP byly *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Haemophilus influenzae*, pozdní HAP způsobily především kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Uvedený referenční postup iniciační empirické antibiotické terapie časně a pozdní HAP vyhovuje zachycenému spektru bakteriálních původců a jejich citlivosti k antimikrobiálním přípravkům u sledované skupiny pacientů v intenzivní péči.

LITERATURA

1. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med* 2010;21:360–369.
2. Jones RN Microbial etiologies of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:81–87.
3. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1645–1549.
4. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Pages/index.aspx
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;273–30,274:639–644.
6. Uvzl R, Hanulík V, Husicková V, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155:373–378.
7. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *Respir Care* 1994;39:1191.
8. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hos-

- pital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388.
9. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:939.
 10. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172 Suppl:42.
 11. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117:1434-1442.
 12. Langer M, Cigada M, Mandelli M et al. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342-346.
 13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.
 14. Standard iniciální antibiotické terapie HAP ve FN Olomouc. <https://altus.fnol.loc/Default.aspx?page=p831750607> Směrnice č. Sm-L034.
 15. http://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/program-prevence-a-kontroly-infekci-v-zdravotnickych-zarizenich_2917_5.html.
 16. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1533-1539.
 17. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, et al. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1597-1601.
 18. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. The European Study Group of Nosocomial Infections, the European Work Group of Cardiothoracic Intensivists. *Crit Care* 2009;13:80.
 19. Lambiase A, Rossano F, Piazza O, et al. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with VAP in an intensive care unit. *New Microbiol* 2009;32:277-283.
 20. Pravin ChMV, Easow JM, Joseph NM, et al. Role of Appropriate Therapy in Combating Mortality among the Ventilated Patients. *J Clin Diagn Res* 2014;8:DC01-DC03.
 21. Chung RD, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multi-drug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;184:1409-1417.
 22. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012;16:65.
 23. Crouch Brewer S, Jones CB, Leeper KV, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1029.
 24. Valle's J, Martin-Loeches I, Torres A. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med* 2014;40:572-581.
 25. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* 2003;22:876-882.
 26. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Grupo Argentino de Estudio de la Pneumonia Asociada al Respirador group. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:158-164.
 27. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10:78.
 28. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016, in press.
 29. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
 30. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial chemotherapy *J Antimicrob Chemother* 2008.
 31. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Pneumologie* 2012;66:707-765.

Appendix 1 Četnost etiologických agens HAP (mono- i polymikrobiální etiologie)

Etiologická agens	Časná HAP	Pozdní HAP	Celkem [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	50	20,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	51	20,0
<i>Escherichia coli</i>	2	26	10,8
<i>Enterobacter</i> spp.	2	19	8,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	9	6,2
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	0	15	5,8
<i>Serratia marcescens</i>	1	12	5,0
<i>Enterococcus</i> spp.	0	13	5,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	11	4,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	4	3,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	6	2,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4	1,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3	1,5
<i>Proteus mirabilis</i>	0	4	1,5
<i>Pseudomonas</i> spp.	0	2	0,8
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	0,4
<i>Morganella morganii</i>	0	1	0,4
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0	0,4
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	0,4
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	1	0,4
<i>Prevotella nigrescens</i>	0	1	0,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	0,4
Celkem	26	234	100,0

PŮVODNÍ PRÁCE

Appendix 2 Četnost podání antibiotik v iniciační empirické terapii (monoterapie nebo kombinace)

Antibiotikum	Četnost podání
piperacilin/tazobaktam	59
metronidazol	32
ampicilin/sulbaktam	26
gentamicin	30
amikacin	25
sulfametoxazol/trimetoprim	23
cefotaxim	19
klaritromycin	18
meropenem	16
cefuroxim	14
amoxicilin / kys. klavulanová	13
vankomycin	12
ciprofloxacin	11
kolistin	9
ampicilin	8
cefepim	8
imipenem	8
tigecyklin	4
pefloxacin	3

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR NT 14263-3/2013)

Do redakce došlo dne 20. 7. 2016.

Do tisku přijato dne 28. 12. 2016.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Radovan Uvzl, Ph.D.

e-mail: radovan.uvzl@seznam.cz