

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---

**KLINIKA ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE A INTENZIVNÍ MEDICÍNY**

**MUDr. LENKA DOUBRAVSKÁ**

**DETEKCE PŮVODCŮ NOZOKOMIÁLNÍCH PNEUMONIÍ – POROVNÁNÍ VALIDITY  
RŮZNÝCH TYPŮ ODBĚRŮ BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**ŠKOLITELKA: MUDr. OLGA KLEMENTOVÁ, Ph.D.**

**STUDIJNÍ OBOR: CHIRURGIE**

**OLMOUC 2018**

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškerou literaturu a jiné prameny.

Tato práce byla podporována grantem IGA MZ ČR NS14382.

V Olomouci 30. 3. 2018

MUDr. Lenka Doubravská

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji mojí školitelce MUDr. Olze Klementové, Ph.D. za její podporu a odborné vedení během postgraduálního studia. Velké díky patří MUDr. Radovanu Uvízlovi, Ph.D. za velkou pomoc při zpracování výsledů a za rady při přípravě dizertační práce. Poděkování patří i prof. MUDr. Milanu Kolářovi, Ph.D. za nesmírnou podporu při studiu, cenné rady nejen při zpracování výsledků a jejich prezentaci. Děkuji Mgr. Kateřině Langové za trpělivost a za zpracování statistických výsledků. Poděkovat chci také paní Lence Prokopové za její podporu a pomoc s grafickými úpravami dizertační práce, dále paní Ing. Helze Hromádkové za ochotu a podporu v průběhu celého studia. Na závěr chci vyslovit poděkování mým nejbližším za podporu, trpělivost a vytvoření podmínek k práci.

## **ANOTACE**

Diagnostika nozokomiálních pneumonií je obtížná. Dosud se opíráme o klinické vyšetření v kombinaci s radiologickým nálezem. Lze využít i skórovacích systémů. Tyto metody odhalí nozokomiální pneumonii správně u přibližně 75 % pacientů. Ke správnému nastavení léčby je nutné znát etiologické agens. Běžně užívané mikrobiologické metody však poskytnou výsledek až s určitým časovým odstupem a ne vždy jimi dokážeme etiologické agens prokázat. Obvykle je problém odlišit infekci od kolonizace pacienta. K izolaci a identifikaci bakteriálních původců nozokomiální pneumonie se nejčastěji používá odběr sputa a aspirát z dýchacích cest – endotracheální aspirát. Za nejvíce cílenou a specifickou metodu odběru biologického materiálu v diagnostice pneumonie je považovaná metoda bronchoskopického odběru pomocí chráněného kartáčku. Práce porovnává tři běžné typy mikrobiologických odběrů ke „zlatému standardu“ v diagnostice pneumonií – metodě chráněného kartáčku.

Klíčová slova: nozokomiální pneumonie, ventilátorová pneumonie, odběr endotracheálního aspirátu, výtěr z orofaryngu, žaludeční obsah, metoda chráněného kartáčku, bakteriální původci

Key words: Hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, endotracheal aspirate, orotracheal swab, gastric aspirate, protected specimen brushing, bacterial pathogens

# OBSAH

<b>1. TEORETICKÝ ÚVOD.....</b>	<b>7</b>
1.1. Úvod do problematiky.....	7
1.1.1. Infekce spojené se zdravotní péčí .....	7
1.1.2. HAI jako legislativní pojem .....	7
1.1.3. Současná situace ve výskytu nozokomiálních nákaz .....	8
1.1.4. Faktory přispívající ke vzniku HAI .....	8
1.2. Nozokomiální pneumonie .....	9
1.2.1. Definice a vymezení pojmů .....	10
1.2.1.1. Pneumonie .....	10
1.2.1.2. Nozokomiální pneumonie .....	10
1.2.1.3. Ventilátorová pneumonie .....	11
1.2.1.4. Ventilátorová tracheobronchitida.....	11
1.2.1.5. Pneumonie spojená se zdravotní péčí a současný pohled na tuto entitu.....	12
1.2.1.6. Další pojmy z literatury.....	12
1.2.1.7. Multirezistentní kmeny .....	15
1.2.1.8. Kolonizace.....	15
1.2.2. Nozokomiální pneumonie časná a pozdní a aktuální stav poznání.....	16
1.2.3. Aktuální epidemiologická data HAP .....	17
1.2.4. Epidemiologie a incidence ventilátorových pneumonií .....	19
1.3. Aktuální doporučené postupy pro léčbu nozokomiálních pneumonií.....	20
1.4. Patogeneze nozokomiálních pneumonií .....	22
1.4.1. Aspirace .....	23
1.4.2. Inhalace .....	24
1.4.3. Hematogenní rozsev.....	24
1.4.4. Translokace bakterií .....	25
1.5. Rizikové faktory .....	25
1.5.1. Rizikové faktory HAP .....	25
1.5.2. Rizikové faktory VAP.....	26
1.5.3. Rizikové faktory pro vznik MDR pneumonií .....	27
1.6. Etiologická agens HAP/VAP .....	29
1.7. Diagnostika nozokomiálních pneumonií .....	29
1.7.1. Zobrazovací metody .....	30
1.7.2. Klinická kritéria .....	31
1.7.3. Skórovací systémy .....	32
1.7.4. Mikrobiologické odběry.....	34

1.7.4.1.	Neinvazivní metody .....	35
1.7.4.2.	Invazivní metody .....	35
1.7.4.3.	Technika chráněného kartáčku .....	36
1.7.5.	Biochemické markery .....	39
1.8.	Léčba.....	39
1.9.	Prevence .....	41
1.9.1.	Nefarmakologické postupy prevence.....	42
1.9.10.	Farmakologické postupy prevence.....	44
<b>2.</b>	<b>CÍLE PRÁCE.....</b>	<b>46</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIÁL A METODIKA .....</b>	<b>47</b>
3.1	Design studie .....	47
3.2	Pacienti .....	47
3.3	Sběr vzorků .....	48
3.4	Zpracování vzorků .....	52
3.5	Definice pozitivivity nálezů .....	52
3.6	Stanovení podobnosti izolátů.....	52
3.7	Hodnocení iniciální terapie.....	53
3.8	Statistická analýza .....	53
<b>4.</b>	<b>VÝSLEDKY .....</b>	<b>54</b>
4.1	Pacienti .....	54
4.2	Popisná statistika souboru .....	55
4.3	Výsledky porovnání validity jednotlivých odběrů .....	56
4.3.1	Jednotlivé typy odběrů – citlivost proti klinickým známkám HAP .....	56
4.3.2	Senzitivita a specificita jednotlivých metod proti průkazu etiologického agens .....	58
4.3.3	Porovnání metod vůči PSB .....	60
4.3.4	Porovnání metod ve schopnosti zachytit jednotlivá agens.....	61
4.4	Bakteriální kmeny.....	62
4.5	Adekvátnost iniciální empirické antibioterapie a 30denní mortalita.....	65
4.6	Podobnost izolátů.....	66
<b>5.</b>	<b>DISKUZE.....</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>72</b>
<b>7.</b>	<b>SOUHRN .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>REFERENCE .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA.....</b>	<b>101</b>

# 1. TEORETICKÝ ÚVOD

## 1.1. Úvod do problematiky

### 1.1.1. Infekce spojené se zdravotní péčí

Infekce spojené se zdravotní péčí (hospital-associated infections – HAI) jsou průvodním nežádoucím jevem ústavní zdravotní péče 21. století [1]. Představují celosvětový závažný zdravotní a ekonomický problém, který výrazně ovlivňuje morbiditu a mortalitu hospitalizovaných pacientů [2]. Prevenci vzniku HAI je věnováno mnoho úsilí. Ačkoli máme k dispozici celou paletu opatření, jejichž důsledným dodržováním dokážeme incidenci HAI významně snížit, není možné je zcela vymýtit. HAI jsou považované za důležitý indikátor kvality poskytované péče.

Riziko HAI je několikanásobně vyšší u pacientů, kteří jsou hospitalizováni na odděleních anesteziologicko-resuscitačních (ARO) a na jednotkách intenzivní péče (JIP). Na pracovištích intenzivní péče je hospitalizováno asi 5-10 % pacientů, ale vyskytuje se u nich až 25 % všech nozokomiálních infekcí [3]. Riziko vyplývá z náročnosti provozu, vysoké zátěže pacientů invazivními zákroky a z expozice pacientů velkému množství antibiotik a chemoterapeutik, což úzce souvisí s kolonizací pacientů rezistentními až polyrezistentními mikroorganismy a rozvojem onemocnění. Navíc jsou tito pacienti často oslabení základním onemocněním, pro které byli přijati do nemocnice [2].

### 1.1.2. HAI jako legislativní pojem

Současná definice infekce spojené se zdravotní péčí – dříve nozokomiální nákazy: (dle zákona č. 258/2000 Sb., § 15 odst. 1) „Infekcí spojenou se zdravotní péčí se rozumí nemoc nebo patologický stav vzniklý v souvislosti s přítomností původce infekce nebo jeho produktů ve spojitosti s pobytem, nebo výkony prováděnými osobou poskytující péči ve zdravotnickém zařízení, v týdenním stacionáři, domově pro osoby se zdravotním postižením, domově pro seniory nebo v domově se zvláštním režimem, v příslušné inkubační době.“

### **1.1.3. Současná situace ve výskytu nozokomiálních nákaz**

Dle dokumentu – Závěry kulatého stolu ke koncepci národní surveillance infekcí spojených se zdravotní péčí v České republice ze dne 20. 2. 2013 – zasahují infekce spojené se zdravotní péčí 5-7 % pacientů přijatých k hospitalizaci (zdroj: Závěry kulatého stolu ke koncepci národní surveillance infekcí spojených se zdravotní péčí v České republice (2013), citováno 7. 2. 2018: <https://www.mzcr.cz/Soubor.ashx?souborID=17666&typ=application/pdf>).

Celosvětově jsou nejčastějším typem nozokomiální nákaz infekce močových cest (urinary tract infections – UTI), avšak na jednotkách intenzivní péče tvoří největší podíl infekcí nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP) [4], [5]. Podle recentní celostátní studie Magilla et al [6] jsou s 22% podílem nozokomiální pneumonie druhou nejčastější nozokomiální infekcí a představují vedoucí příčinu úmrtí u kriticky nemocných pacientů. Evropská průřezová prevalenční studie z roku 2013 uvádí jako nejčastější typy HAI infekce respiračního traktu (pneumonie 19,4 % a infekce dolních cest dýchacích 4,1 %) [7].

Výskyt nozokomiálních infekcí na odděleních intenzivní péče je až 10krát vyšší než na standardních odděleních [8]. Pacienti na JIP na jednu stranu profitují z pečlivého dohledu, monitorace vitálních funkcí a invazivních vstupů (umělá plicní ventilace, permanentní močový katétr, centrální žilní katétr), ale toto invazivní zajištění je spojeno i s řadou komplikací včetně infekčních [8].

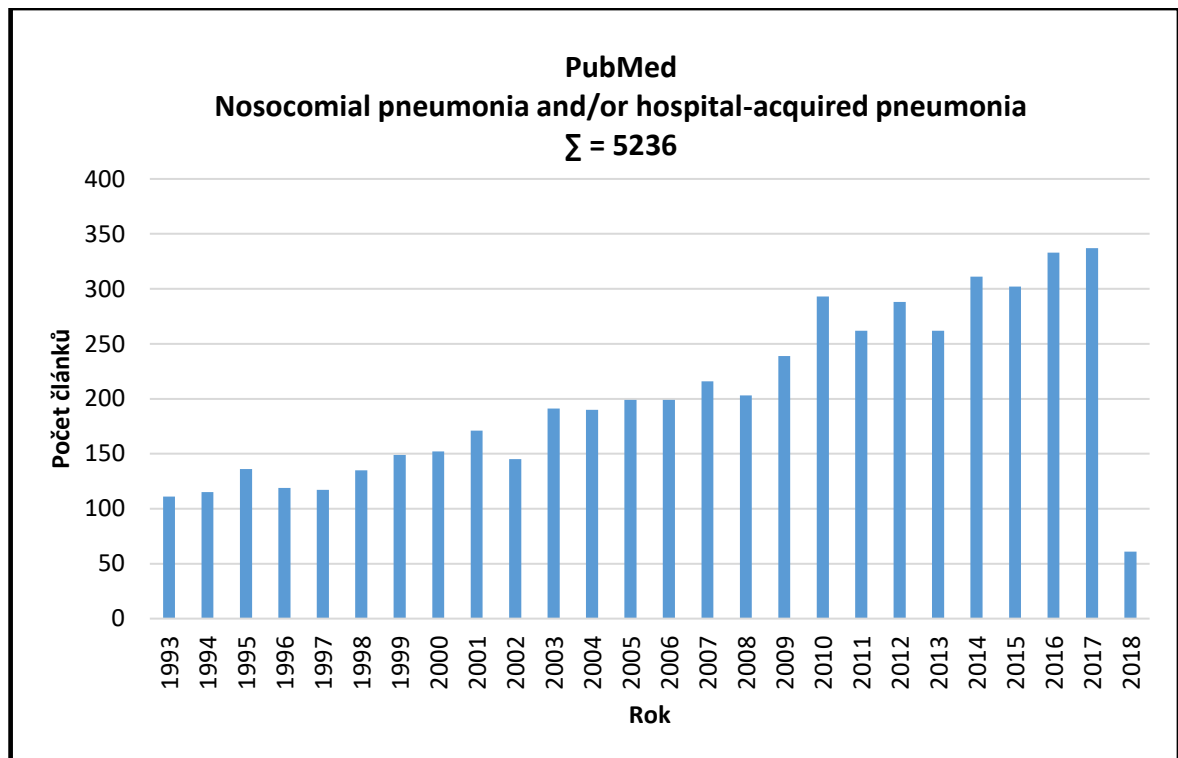
### **1.1.4. Faktory přispívající ke vzniku HAI**

Tři základní faktory vytvářejí předpoklady pro vznik infekčního procesu v souvislosti s diagnostickým, terapeutickým nebo ošetrovacím postupem ve zdravotnickém zařízení. Jsou jimi organismus pacienta oslabený nemocí, popřípadě i imunodeficitem, invazivní výkony a přítomná mikrobiální flóra [1].



## 1.2. Nozokomiální pneumonie

Nozokomiální pneumonie již mnoho let zůstávají aktuálním tématem nejen v intenzivní medicíně. Zájem o toto téma dále stoupá. Při zadání klíčových slov „nosocomial pneumonia and/or hospital-acquired pneumonia“ do databáze PubMed získáme seznam čítající přes pět tisíc článků (graf č. 1).



Graf č. 1: Nárůst počtu článků o nozokomiálních pneumoniích v čase.

I přes pokroky v diagnostice, léčbě a poznání patofyziologických principů vzniku a přenosu zůstává správný management a prevence nozokomiálních pneumonií velkou výzvou. Problematika nozokomiálních infekcí, pneumonie nevyjímaje, se navíc dále prohlubuje s nárůstem rezistence bakterií na antibiotika, ale také proto, že přežívá stále více rizikových pacientů. Dle Torrese et al nás alarmující celosvětový nárůst rezistence mikrobů nutí předefinovat strategie cílené a efektivní antimikrobní léčby [9].

Správná diagnostika a včasné nasazení účinné antibiotické léčby zkracují délku hospitalizace, omezují vznik dalších komplikací [10] a snižují náklady na léčbu pacienta [11]. Opožděná a neadekvátní antibioterapie zvyšuje mortalitu [12], [13]. V klinické praxi

představuje problém především správná identifikace etiologického agens nozokomiální pneumonie [14].

Hlavním cílem naší práce bylo přispět k debatě o přesnější diagnostice nozokomiálních pneumonií porovnáním validity běžně prováděných odběrů, jelikož optimální metoda získání vzorku biologického materiálu k určení etiologického agens stále není známá.

### **1.2.1. Definice a vymezení pojmů**

#### **1.2.1.1. Pneumonie**

Pneumonie je akutně nebo chronicky probíhající zánět plicních alveolů, respiračních bronchiolů a přilehlé intersticiální tkáň. Nejčastější původ pneumonie je infekční, ale příčinou může být i alergická, fyzikální nebo chemická noxa [15]. Další text bude pojednávat o infekčním zánětu plic.

Rozvoj pneumonie je podmíněn složitým procesem, počínajícím prvním kontaktem s patogenním mikroorganismem a kulminujícím v invazi dolních cest dýchacích. Tuto infekci lze získat v komunitě nebo v nemocničním prostředí a může být přenášena aspirovanými nebo inhalovanými mikroorganismy. Infekční zánět plic může mít etiologii bakteriální, virovou či mykotickou, avšak bakteriální původ převažuje.

Pokud mluvíme o pneumonii, která vznikla mimo nemocniční prostředí, jedná se o tzv. pneumonii komunitní (community-acquired pneumonia – CAP). Podrobnější diagnostická kritéria a terapie jsou uvedeny v příslušných guidelines a jsou nad rámec tohoto textu [16], [17].

#### **1.2.1.2. Nozokomiální pneumonie**

Nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia – HAP) je infekce plicního parenchymu způsobená patogeny, které jsou přítomny v nemocničním prostředí. Příznaky nozokomiální pneumonie se rozvíjejí u pacientů přijatých do nemocnice až po více než 48 hodinách, a obvyklá inkubační doba je nejméně dva dny. Současně musí být splněna podmínka, že v době přijetí pacienta do nemocnice pneumonie přítomna nebyla, ani se nerozvíjela. Může se také jednat o intubované pacienty [18], [19]. Pneumonie, které se projeví

dříve, řadíme mezi komunitní. Za HAP je považovaná i pneumonie vzniklá až 14 dnů od propuštění z nemocnice [20].

#### **1.2.1.3. Ventilátorová pneumonie**

Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia – VAP) je podskupinou HAP postihující pacienty na jednotkách intenzivní péče, kteří jsou na umělé plicní ventilaci (UPV) alespoň 48-72 hodin [21], [22], [4]. Pacienti s těžkou nozokomiální pneumonií, kteří v průběhu léčby této infekce dospějí do respirační insuficience s nutností UPV, kritéria pro VAP nesplňují [19].

Jelikož jsou v publikacích citována data z velké řady studií pocházejících nejen z Evropy, ale z celého světa, považuji za důležité upozornit na rozdíly v definicích HAP a VAP mezi evropskými a americkými doporučeními. Různý pohled expertů na problematiku vymezení pojmů byl nakonec jedním z hlavních důvodů pro vydání evropských doporučení. Tyto rozdíly je nutné mít na paměti při hodnocení závěrů studií.

V posledních doporučených postupech Infectious Diseases Society of America (IDSA) z roku 2016 je termín „hospital-acquired pneumonia“ – HAP vyhrazen pro epizody pneumonie, které nejsou spojeny s nutností umělé plicní ventilace. HAP a VAP jsou považované za dvě odlišné podskupiny nemocničních pneumonií [13]. Naproti tomu aktuální evropské guidelines považují VAP stále za podskupinu HAP [19].

#### **1.2.1.4. Ventilátorová tracheobronchitida**

Ventilátorová tracheobronchitida (ventilator-associated tracheobronchitis – VAT) vzniká u pacientů na JIP, kteří jsou na umělé plicní ventilaci alespoň 48 hodin a je charakterizovaná tím, že jsou přítomny příznaky respiračního infektu, avšak chybí radiologické známky tj. přítomnost nových infiltrátů na RTG snímku plic [23], [19]. Tato infekce je považována za intermediární proces mezi kolonizací a VAP [24]. Histologické studie odhalily kontinuum mezi těmito dvěma infekcemi.

#### **1.2.1.5. Pneumonie spojená se zdravotní péčí a současný pohled na tuto entitu**

V obou doporučeních stejně jako v další literatuře narazíme ještě na další pojem – pneumonie spojená se zdravotní péčí (healthcare-associated pneumonia – HCAP) postihující nehospitalizované pacienty, kteří jsou v kontaktu se zdravotnickým systémem. U těchto pacientů bylo zjištěno více rizik pro kolonizaci multirezistentními patogeny (multidrug-resistant pathogens – MDR). Jako rizikové faktory pro vznik HCAP byly označeny dvou a více denní hospitalizace v předchozích 90 dnech, pobyt v pečovatelském domě nebo jiném zařízení s rozšířenou péčí, domácí infúzoterapie, chronická dialýza, péče o chronické rány a kontakt s osobou, která je kolonizovaná MDR patogeny. Tento koncept byl diskutován zejména v doporučeních American Thoracic Society (ATS)/IDSA z roku 2005, ve verzi z roku 2016 byl již odstraněn, jelikož narostl počet důkazů o tom, že ve skutečnosti nemají HCAP pacienti zvýšené riziko onemocnění MDR kmeny, a také proto, že není dobrým prediktorem toho, kdo bude mít infekci organismu MDR. Interakce se systémem zdravotní péče je potenciálně rizikovým faktorem pro MDR patogeny, ale základní charakteristiky pacientů jsou dalšími významnými nezávislými determinanty rizika MDR patogenů a mortality [25]. V evropských doporučeních nebyla HCAP nikdy přijata. Evropští experti považovali důkazy za protichůdné, respektive nesprávně interpretované [26], [27] a v dalších studiích se HCAP z hlediska etiologie opět spíše podobaly komunitním pneumoniím [28].

#### **1.2.1.6. Další pojmy z literatury**

Jedním z nejčastějších stesků autorů publikací o HAP a VAP míří na samotnou definici těchto nozologických jednotek, zejména VAP. Definice není užívaná jednotně a navíc obsahuje několik parametrů podléhajících subjektivnímu hodnocení. To je jednou z příčin velkých rozdílů ve výsledcích jednotlivých studií. Navíc není vhodná pro potřeby surveillance [29].

V roce 2011 vytvořilo Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) pracovní skupinu, která měla za cíl vytvořit definici, vhodnou pro surveillance a hlášení incidence výskytu VAP. Výstupem této aktivity je, že od roku 2013 jsou pro účely sledování výskytu zaznamenávány tzv. události spojené s UPV (Ventilator-associated event – VAE). Byl vypracován několikastupňový VAE algoritmus pro účely surveillance, který však není určen k použití v klinické praxi pro léčbu pacientů. Tento

algoritmus pokrývá všechny komplikace pacientů spojené s umělou plicní ventilací (UPV). Každá nežádoucí příhoda u pacienta na UPV je hlášena do systému Národní zdravotní bezpečnosti (National Healthcare Safety system – NHSN) jako VAE. Dle vytvořeného algoritmu jsou definované tyto stupně VAE: (Zpracováno dle oficiálního dokumentu – shrnutí [executive summary] pracovní skupiny CDC [30]):

**Stav spojený s UPV (ventilator-associated condition – VAC)** je situace, kdy po nejméně dvou dnech stability nebo zlepšování dechových funkcí (hodnoceno výškou potřebného end-expiračního tlaku – PEEP, nebo inspirační frakcí kyslíku – FiO<sub>2</sub>) dojde k opětovnému zhoršení oxygenace po dobu nejméně dvou dnů.

**Stav spojený s infekční komplikací UPV (infection-related ventilator-associated complication – IVAC)** vzniká, pokud během dvou dnů před zhoršením, během třetího dne zhoršení, nebo dva dny po něm pacient navíc naplní tato dvě kritéria:

- teplota nad 38°C nebo pod 36°C, NEBO má leukocytózu  $\geq 12 \times 10^3$  nebo  $\leq 4 \times 10^3$

#### A ZÁROVEŇ

- byla zahájena nová antimikrobiální léčba, která trvala  $\geq 4$  dny.

Tento stav se dále v algoritmu rozdělí na:

**a) Možnou ventilátorovou pneumonii (possible ventilator-associated pneumonia)** pokud je během výše uvedeného období splněno jedno z těchto kritérií:

1. Purulentní sekrece z dýchacích cest (z jednoho nebo více odběrů materiálu) – definovaná jako sekrece z plic, bronchů, nebo trachey obsahující  $\geq 25$  neutrofilů a  $\leq 10$  buněk dlaždicového epitelu v malém zvětšení (100×) nebo odpovídající semi-quantitativní výsledky.
2. Pozitivní kultivační nález (kvalitativní, semikvantitativní nebo kvantitativní) ve sputu\*, endotracheálním aspirátu (ETA)\*, bronchoalveolární laváži (BAL)\*, plicní tkáni nebo při odběru metodou chráněného kartáčku (PSB)\*.

\* S výjimkou:

- Kultivačního nálezu normální flóry horních cest dýchacích (HCD)/dutiny ústní (DÚ), smíšená flóra HCD/DÚ nebo ekvivalent.
- *Candida* spp. a další neurčené kvasinky.

- Koaguláza-negativní *Staphylococcus* spp.
- *Enterococcus* spp.

**b) Pravděpodobnou ventilátorovou pneumonií (probable ventilator-associated pneumonia),** pokud je během výše uvedeného období splněno jedno kritérium z následujících:

1. Purulentní sekrece z dýchacích cest (z jednoho nebo více odběrů materiálu) – definovaná stejně jako u možné ventilátorové pneumonie.

A ZÁROVEŇ jedno z následujících:

- Pozitivní kultivační nález v ETA\*, tj.  $\geq 10^5$  CFU/ml nebo ekvivalent semikvantitativního výsledku, kde jedna CFU (colony forming unit) odpovídá jedné živé bakterii [31].
- Pozitivní kultivační nález v BAL\*, tj.  $\geq 10^4$  CFU/ml nebo ekvivalent semikvantitativního výsledku.
- Pozitivní kultivační nález v plicní tkáni, tj.  $\geq 10^4$  CFU/g nebo ekvivalent semikvantitativního výsledku.
- Pozitivní kultivační nález v PSB\*, tj.  $\geq 10^3$  CFU/ml nebo ekvivalent semikvantitativního výsledku.

\* S výjimkami jako u možné VAP.

2. Jedno z následujících (bez požadavku na nález hnisavé sekrece z dýchacích cest):

- Pozitivní kultivační nález z pleurální tekutiny (kdy vzorek byl odebraný při torakocentéze nebo při zavedení hrudního drénu, ale NE z již zavedeného hrudního drénu)
- Pozitivní výsledek histopatologického vyšetření plíce
- Pozitivní diagnostický test na *Legionella* spp.
- Pozitivní diagnostický test sekretu z dýchacích cest na chřipkové viry, respirační syncytiální virus, adenoviry, viry parainfluenzy, rhinovirus, koronaviry a lidský metapneumovirus.

### 1.2.1.7. Multirezistentní kmeny

V literatuře se setkáme s několika pojmy označujícími míru bakteriální rezistence. Na základě společné iniciativy expertů, které se účastnilo Evropské centrum pro prevenci nemocí (ECDC) i Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC), byla vytvořena jednotná standardizovaná mezinárodní terminologie multirezistentních kmenů (multidrug-resistant – MDR), vysoce rezistentních kmenů (extensively drug-resistant – XDR) a panrezistentních kmenů (pandrug-resistant – PDR) bakterií, díky níž lze popsat získané profily rezistence u nejdůležitějších původců infekcí spojených se zdravotní péčí náchylných k multirezistenci, tj. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (kromě salmonel a shigel), *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. Pro každou bakterii byly sestaveny epidemiologicky významné antimikrobiální kategorie. Seznamy antimikrobiálních kategorií navržených pro testování citlivosti na antimikrobiální látky byly vytvořeny s použitím dokumentů a mezních hodnot Institutu pro klinické laboratorní standardy (Clinical Laboratory Standards Institute – CLSI), Evropským výborem pro zkoušení citlivosti antimikrobiálních látek (EUCAST) a americkým Food and Drug Administration (FDA). MDR byla definována jako získaná necitlivost k alespoň jedné látce ve třech nebo více antimikrobiálních kategoriích, XDR byla definována jako necitlivost alespoň k jedné látce ve všech, kromě dvou nebo méně antimikrobiálních kategorií (tj. bakteriální izoláty zůstávají citlivé pouze na jednu nebo dvě kategorie) a PDR byla definována jako necitlivost na všechny látky ve všech antimikrobiálních kategoriích. Aby byla zajištěna správná aplikace těchto definic, bakteriální izoláty by měly být testovány proti všem nebo téměř všem antimikrobiálním látkám v rámci antimikrobiálních kategorií [32].

Na JIP po celém světě dochází trvale k nárůstu frekvence výskytu i rezistence některých patogenů zejména *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* a ESBL-pozitivních gramnegativních enterobakterií [33]. VAP způsobená *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii* má vyšší úmrtnost [34], [35].

### 1.2.1.8. Kolonizace

Mnoho patogenů má potenciál jak ke kolonizaci hostitele, tak ke způsobení infekce. Rozlišení mezi kolonizací a infekcí může být v praxi velmi obtížné. Kolonizace znamená, že bakteriální patogen je součástí primární či sekundární mikroflóry. Na rozdíl od kontaminace,

kdy patogen nebyl přítomen v místě, kde došlo k jeho detekci a byl do vzorku zavlečen odjinud. Obvykle je pacient kolonizován více bakteriálními druhy a je těžké rozhodnout, který je původcem pneumonie. Usnadňujícími faktory kolonizace jsou antibiotická léčba, zavedení nazogastrické sondy a lokální změny ve faryngu (pH, množství mucinu a další poškození místních obranných mechanismů) [36].

### 1.2.2. Nozokomiální pneumonie časně a pozdní a aktuální stav poznání

Dle časového hlediska se stále setkáváme s rozdělením pneumonií na nozokomiální pneumonie časně (early-onset) a pozdní (late-onset) [37], [38], [39]. Racionální podklad pro tuto klasifikaci představuje rozdíl ve spektru etiologických agens mezi těmito skupinami [40] [37] s tím, že u časně formy převládají komunitní kmeny bakterií a u pozdních případů nozokomiálních pneumonií je vyšší zastoupení MDR kmenů [38], [39], [41], [42]. Jako časně nozokomiální pneumonie jsou označovány ty, které se rozvinou do 4 dnů po přijetí do nemocnice. Za pozdní nozokomiální pneumonie jsou označeny případy vzniklé za dobu delší než 4 dny od přijetí do nemocnice [43], [37], [44]. Mezi experty se vedly diskuze o tom, kdy vlastně dochází ke zvýšení rizika pro infekci MDR kmeny. Některé práce se přiklonily k názoru, že je to dokonce až později po 5 nebo i 7 dnech [45], [38], [39], [46], [47], [48], [49].

U pacientů s časnou formou HAP, kteří zatím nebyli léčeni antibiotiky, jsou často zachycena jako etiologická agens *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* citlivý na methicilin. Pacienti, kteří již byli vystaveni antibiotické léčbě před vznikem HAP, jsou náchylnější kromě výše uvedených ještě k enterobakteriím (*Serratia*, *Proteus* spp). U pozdních HAP se setkáváme s MDR kmeny např. *Pseudomonas aeruginosa*, methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* a *Enterobacteriaceae* s produkcí širokospektrých beta-laktamáz (ESBL a AmpC). U pozdních HAP je také vyšší incidence polymikrobiální etiologie [50].

Nair et al i další ale udávají, že epidemiologie VAP se mění a v poslední době dochází k setření hranice mezi časnou a pozdní VAP. To znamená, že i u pacientů s časnou VAP jsou zachycovány rezistentní kmeny, a naopak kmeny dobře citlivé lze zaznamenat jak u tzv. časně, tak i pozdní VAP. Varuje, že volba antibiotické terapie dle časového faktoru vzniku VAP může vést jak k nadbytečné, tak i nedostatečné léčbě širokospektrými antibiotiky [51], [49]. Navíc



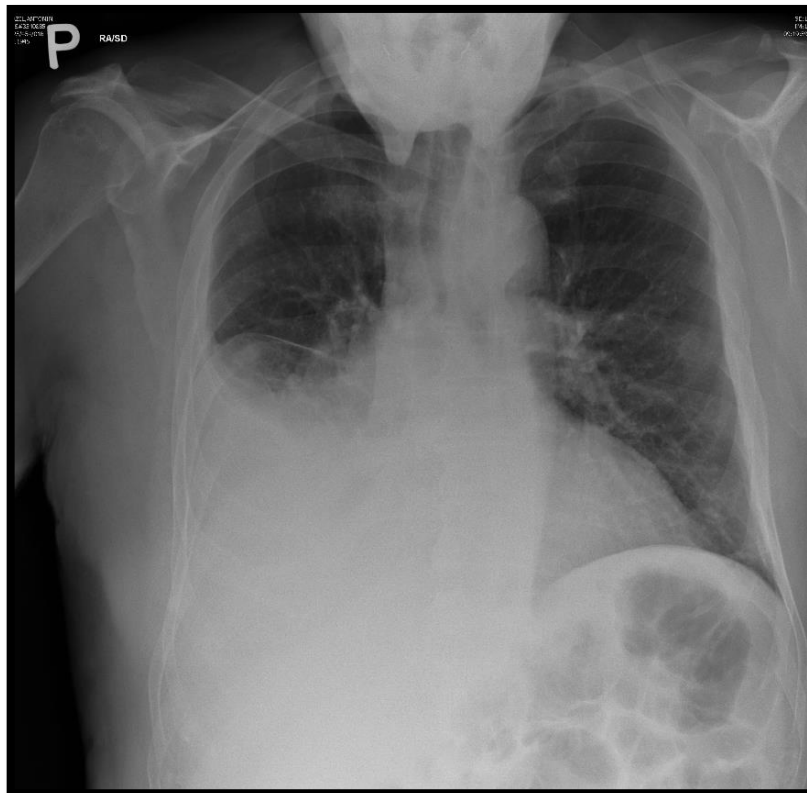
výskyt MDR kmenů souvisí i s celkovým stavem pacienta a jeho dalšími rizikovými faktory. V amerických IDSA doporučeních 2016 na toto rozdělení pneumonií není brán zřetel.

Aktuální evropská doporučení uvádějí, že čas nástupu nozokomiální pneumonie ovlivňuje možnou etiologii, empirickou antimikrobiální léčbu a výsledek [19], [52]. Dle Trouilleta et al má infekce MDR patogeny silný vztah k určitým specifickým rizikovým faktorům: trvání umělé plicní ventilace  $\geq 7$  dní, předchozí užívání antibiotik, zejména širokospektrých. Některé práce našly podobné spektrum etiologických agens jak u pacientů s časnou, tak pozdní VAP [24], [53], [54], [47]. Možnou příčinou může být celosvětový nárůst MDR patogenů. Zdá se, že hlavním rizikovým faktorem nezávislým na délce intubace je lokální mikrobiologická situace na JIP. Dalším významným rizikovým faktorem bez ohledu na dobu vzniku je tíže HAP nebo VAP. Těžká HAP nebo VAP (například pokud je přítomna sepse) je vždy silným rizikovým faktorem pro přítomnost MDR kmenů.

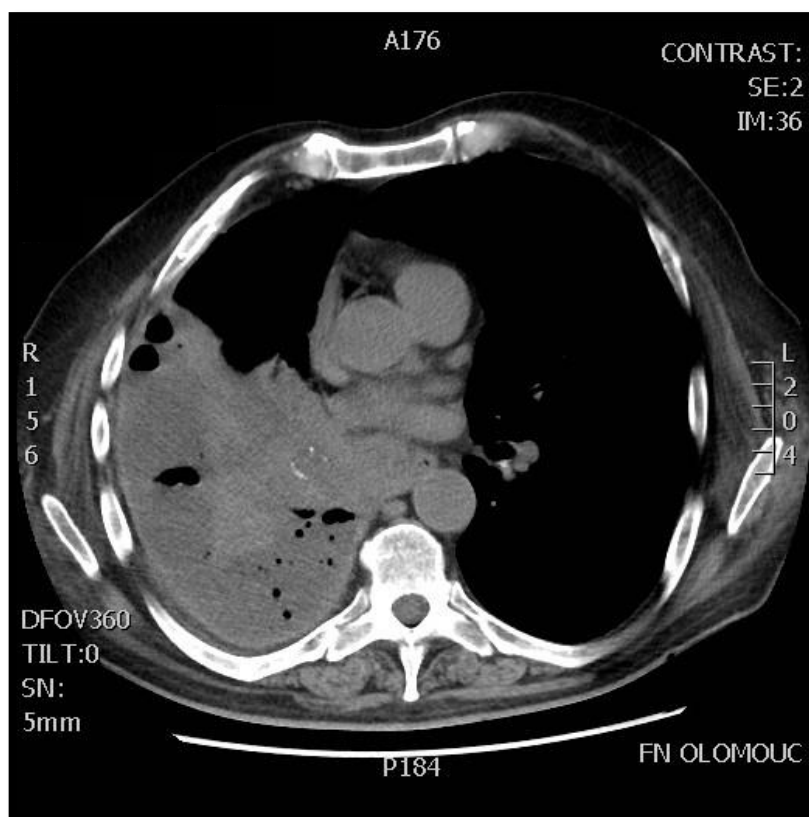
### **1.2.3. Aktuální epidemiologická data HAP**

Incidence HAP se pohybuje od 5 do 20 případů na 1000 přijetí do nemocnice [37]. Nejvyšší výskyt je popisován u imunokompromitovaných, chirurgických pacientů a u pacientů vyšších věkových kategorií. Podle dohledové zprávy Annual Epidemiological Report for 2015 ECDC publikované v roce 2017 mělo 8,3 % pacientů hospitalizovaných na JIP více než dva dny alespoň jednu HAI – infekci získanou na JIP (pneumonii, infekci krevního řečiště nebo infekci močových cest). 6 % pacientů, kteří strávili na JIP více než 2 dny, mělo pneumonii a 97,4 % těchto pneumonií souviselo s intubací [55]. Tato data jsou podobná předchozí surveillance studii Suetense et al, který zaznamenal 7,2% výskyt nozokomiální pneumonie, z čehož bylo 90 % v souvislosti s intubací pacientů [56]. Prevalenční studie nozokomiálních infekcí (NI) v České republice v roce 2009 na odděleních ARO a JIP s invazivní umělou plicní ventilací udává prevalenci nozokomiálních infekcí 30,5 % u 22,8 % pacientů (někteří pacienti měli více než jednu infekci) [2]. Tato studie navíc zjistila významný rozdíl v riziku vzniku NI na odděleních ARO a JIP s invazivní umělou plicní ventilací. Průměrná prevalence NI na odděleních ARO činila 35,4 %, na odděleních JIP 17,1 %. Největší podíl infekcí na těchto odděleních tvořily pneumonie (33,9 %) a infekce dolních cest dýchacích (13,6 %) – dohromady 47,5 %, močové infekce tvořily 18,3 % a laboratorně potvrzené infekce krevního řečiště 14,2 % z celkového počtu NI. Pacienti vystavení intubaci nebo tracheostomii onemocněli pneumonií téměř 10krát

častěji než pacienti bez intubace nebo tracheostomie [2]. Tyto závěry jsou konkordantní s mezinárodní studií „The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care“ (EPIC II) Vincenta et al z roku 2009 [4] i s dohledovou zprávou ECDC za rok 2015 [55]. Recentní prospektivní observační studie Koulentiho et al z roku 2016 EU-VAP/CAP [57], která sbírala data z 27 JIP devíti zemí Evropské Unie, udává, že 44,7 % pacientů bylo přijato na JIP s pneumonií nebo se u nich pneumonie vyvinula. Z nich 75,9 % nemocných trpělo nozokomiální pneumonií a 24,1 % komunitní pneumonií. Ačkoli je HAP obecně považovaná za méně závažné onemocnění v porovnání s VAP, u asi 50 % procent pacientů se vyskytnou závažné komplikace [58], včetně respirační insuficience, pleurálních výpotků (obrázek č. 1), empyému (obrázek č. 2), septického šoku a renálního selhání. Tento trend je vyjádřen zejména u pacientů s HAP hospitalizovaných na JIP, kde je úmrtnost srovnatelná s VAP [58], [22].



**Obrázek č. 1:** RTG hrudníku s empyémem vpravo.



**Obrázek č. 2:** CT empyému hrudníku vpravo.

#### **1.2.4. Epidemiologie a incidence ventilátorových pneumonií**

Ventilátorová pneumonie je nejčastější komplikací u pacientů léčených na ventilovaných jednotkách intenzivní péče, tvoří 1/3 všech nozokomiálních infekcí na JIP [59]. Postihuje okolo 10 % pacientů na umělé plicní ventilaci [60]. Díky své závažnosti a zároveň snadnému získání adekvátních mikrobiologických vzorků jde o nejlépe prostudovanou nozologickou jednotkou. Incidence VAP je velmi závislá na studované populaci i použitých diagnostických kritériích [61]. Udává se mezi 5-67 % [62], [52], [56] a 10-15 případy na 1000 ventilovaných dnů [63]. Hrubá mortalita spojená s VAP se pohybuje mezi 24-50 % [62], [8], [52]. Přičitatelná mortalita je udávaná mezi 8,4 % [64] a 13 % [65]. Výskyt VAP narůstá o 3 % denně prvních 5 dnů UPV, o 2 % denně 6.-10. den UPV a o 1 % denně od 11. dne UPV [37]. VAP prodlužuje délku hospitalizace o 11,5 až 13,1 dne, délku umělé plicní ventilace o 7,6 až 11,5 dne [66] a zvyšuje náklady na léčbu asi o 40,000 \$ [62], [67], [52], [68].

Preventivní opatření, jejich zavedení a sledování, jak jsou dodržována, mohou být jednou z příčin poklesu prevalence VAP ve Spojených státech amerických zaznamenaném v posledních desetiletích [19], [69]. Ne všechny studie tento trend potvrzují. Práce analyzující

data z období 2005-2014 získána ze systému „Medicare Patient Safety Monitoring System“, který sbírá data z náhodně vybraných nemocnic po celých Spojených státech amerických, naopak ukazují, že četnost VAP v posledním desetiletí neklesala [60].

### **1.3. Aktuální doporučené postupy pro léčbu nozokomiálních pneumonií**

V roce 2017 byl publikován nový doporučený postup evropských odborných společností European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Management (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a za spolupráce Latinsko-americké hrudní společnosti (ALAT) „International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia“, který je založen na důkazech (evidence-based). Jak uvádějí autoři, poslední evropské doporučené postupy k léčbě nozokomiální a ventilátorové pneumonie byly publikovány před 10 lety.

Jen o rok dříve, v roce 2016, vyšla druhá aktualizace doporučení IDSA a ATS „Management of Adult With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society“.

Obě doporučení mají podobný formát. Využívají metodologie Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) a systému otázek PICO (population-intervention-comparison-outcome). Systém GRADE rozlišuje čtyři úrovně důkazu: vysokou, střední, nízkou a velmi nízkou. Doporučení jsou pomocí nich rozdělená na silná a slabá a berou v úvahu několik faktorů. Hodnotí nejen kvalitu důkazu, ale i to, zda pozitivní efekt intervence vyváží její potenciálně negativní účinky, jak významné jsou důsledky intervence a zda je efekt úměrný vynaloženým nákladům [70], [71].

Původní dokument vydaný ATS v roce 1996 [72] se v době vydání stal hlavním pilířem pokroku v léčbě HAP, neboť pokrýval široké spektrum otázek souvisejících s HAP i VAP a poskytl klinicky užitečný rámec pro stanovení lokálních diagnostických, terapeutických a preventivních strategií [9]. Torres dále uvádí, že na aktualizované verzi z roku 2005 se podílelo i několik evropských expertů, takže tato doporučení poskytovala poměrně vyrovnaný pohled na problematiku jak z pohledu amerického, tak i evropského. I přesto byla na

evropském kontinentu snaha vydat doporučení, která by lépe vyhovovala našim podmínkám. Nejprve v roce 2010 vydala evropská pracovní skupina doplňující zprávu k IDSA/ATS doporučením. Tento dokument byl sepsán zástupci European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases a European Society of Intensive Care Medicine a vyšel v časopise Intensive Care Medicine [73]. Pokrýval kapitoly, které dle evropských expertů v doporučeních IDSA/ATS chyběly, dále řešil problematiku některých kontroverzních záležitostí, a věnoval se mimo jiné i rozdílným názvoslovím nozokomiálních pneumonií. V roce 2011 byla ERS vydaná monografie „Nosocomial and Ventilator-associated Pneumonia“ editovaná Torresem a Ewigem jako souhrn nejnovějších informací, poznatků a důkazů o etiopatogenezi, epidemiologii, diagnostice (včetně biochemických markerů) a léčbě.

Autoři nových evropských doporučení vysvětlují potřebu jejich vydání nejen množstvím nových informací a důkazů, ale také rozdílným pohledem na problematiku HAP/VAP na obou kontinentech, zejména v některých oblastech.

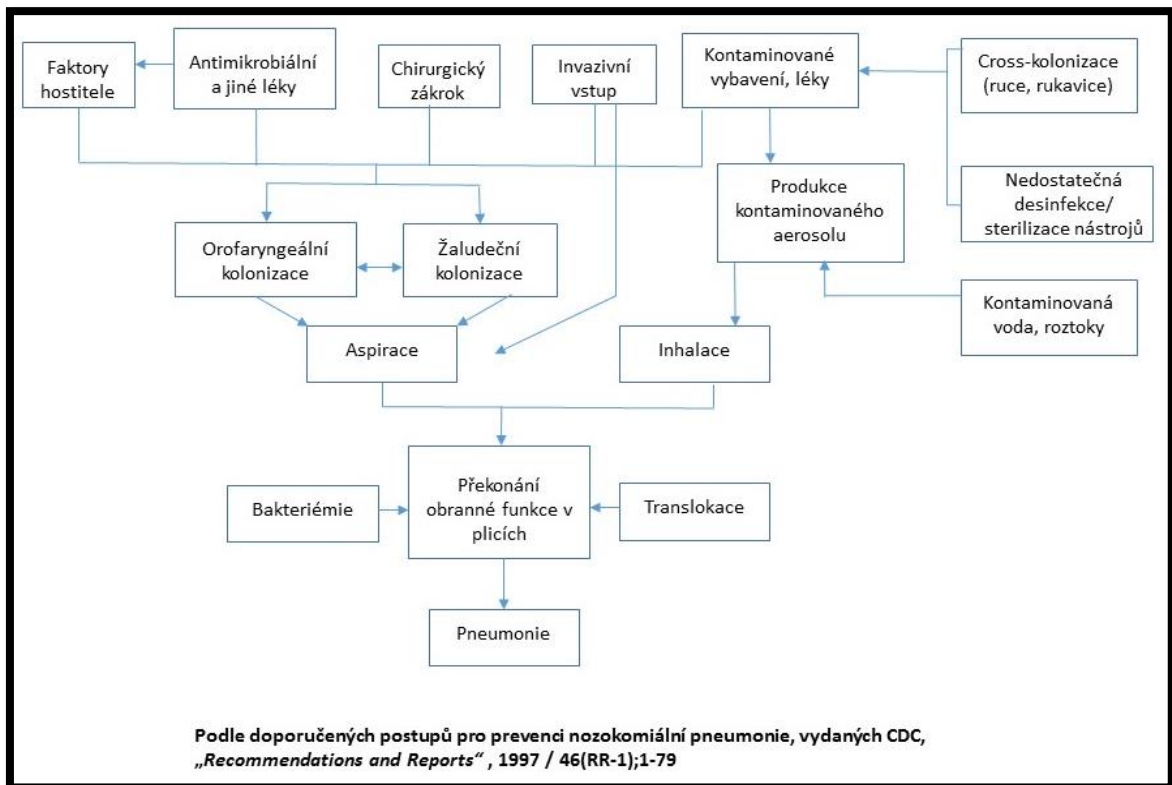
Klíčová témata, ve kterých se pohled expertů z obou kontinentů liší, jsou tato [19]:

1. Použití termínu zavedeného Centrem pro kontrolu nemocí (CDC), a to „komplikace související s ventilátorem“ (ventilator-associated complication – VAC) jako náhradního měřítka VAP pro účely srovnání. Nicméně kvůli nedostatku jeho citlivosti a specifičnosti nebyl v Evropě akceptován a zaveden.
2. Existují rozdíly v definicích HAP a VAP.
3. Diagnostika HAP a VAP je stále sporná, zejména pokud jde o kvantitativní hodnocení bakteriálních patogenů. V Evropě se uplatňují přístupy odlišné od USA [37], [13].
4. Účinnost některých antibiotik se v různých geografických oblastech značně liší, stejně jako frekvence MDR patogenů [24].
5. Značně se liší postoje k optimální prevenci vzniku pneumonie, včetně použití selektivní dekontaminace trávicího traktu (SDD). To je způsobeno především významnými rozdíly v incidenci VAP mezi Evropou a USA [13], [74]. V USA je v poslední dekádě dokumentován v systému „National Healthcare Safety Network“, který CDC sleduje, pokles incidence VAP po rozsáhlé implementaci tzv. ventilátorových balíčků (ventilatory bundles) [75], [76], [77]. Avšak celonárodních surveillance šetření využívající data „Medicare Patient Safety Monitoring System“ tento pokles nezaznamenala [60], [78]. I přesto, že implementace ventilátorových balíčků vede k poklesu incidence VAP i na

evropských pracovištích, zůstává incidence VAP na některých JIP v Evropě stále vysoká [69]. Je to způsobeno i tím, že definice VAP není příliš objektivní, například hodnocení infiltrátů na RTG hrudníku nebo klinické hodnocení purulence sputa. Pod tlakem institucí sledující indikátory kvality péče, mezi něž je incidence VAP řazena, se potom centra (zejména v USA) snaží dosáhnout co nejlepších výsledků [79]. Ego et al prezentovali, jak lze dosáhnout aplikací různých diagnostických kritérií na stejnou populaci pacientů velké variace v incidenci VAP [61]. I když ve studii Bouadma et al došlo ke snížení incidence VAP, nijak se to neprojeвило na mortalitě pacientů [69], [79].

#### **1.4. Patogeneze nozokomiálních pneumonií**

Patogeneze HAP a VAP závisí na počtu a virulenci mikroorganismů, které proniknou do dolních cest dýchacích, a na reakci pacienta – mechanické (ciliární epitel a hlen), humorální (protilátky a komplement) a buněčné (polymorfonukleáry, leukocyty, makrofágy, lymfocyty) [62], [80], [81] (obrázek č. 3). Vyvolávající mikroorganismus u nozokomiální pneumonie může pocházet z vlastní flóry nemocného (endogenní původ), od nemocničního personálu, od ostatních pacientů, ze zdravotnického materiálu a přístrojů (tracheální rourky, odsávací cévky, bronchoskopy), nebo ze vzduchu a vody (exogenní původ) [50], [20]. Porucha jednoho nebo více obranných mechanismů respiračního traktu, ať už následkem vlastního onemocnění nebo léčebným zákrokem, usnadňuje vznik nozokomiální pneumonie.



**Obrázek č. 3:** Patogeneze HAP.

Nejčastěji je iniciálním krokem kolonizace orofaryngu a gastrické mukózy, potom následuje translokace bakterií do dolních cest dýchacích [82]. Je popsáno několik mechanismů průniku bakterií do plic.

#### 1.4.1. Aspirace

U pacientů na JIP je nejčastějším mechanismem vzniku pneumonie mikroaspirace organismů z oblasti nazofaryngu, orofaryngu nebo ze žaludku, přičemž dolní cesty dýchací mohou být kontaminovány již před přijetím na JIP. Během spánku dochází k aspiraci obsahu dutiny ústní a orofaryngu do dolních cest dýchacích u 45 % zdravých jedinců, u 70 % nemocných s útlumem vědomí (pooperační stavy) a téměř u 90 % ventilovaných pacientů [20]. Mikroflóra orofaryngu a dutiny ústní se mění již během 48 hodin po přijetí na JIP. Dochází ke kolonizaci fakultativně anaerobními a aerobními gramnegativními tyčinkami [20]. Rizikovými faktory pro kolonizaci orofaryngu jsou porucha vědomí, malnutrice, urémie, abúzus alkoholu, diabetes mellitus, tracheální intubace, nazogastrická sonda, alkalické pH žaludečního obsahu a antibiotická léčba [83]. Také žaludek a dutiny jsou významným rezervoárem gramnegativních

bacilů. Mikroorganismy mohou mechanismem drobné regurgitace stoupat ze žaludku, respektive zatékat z paranazálních dutin (zejména okolo nazogastrické sondy) a poté se dostanou až do trachey a kolonizují dolní cesty dýchací [44]. Studie uvádějí, že pacienti léčení inhibitory protonové pumpy mají signifikantně zvýšené riziko vzniku HAP oproti terapii H<sub>2</sub> antagonisty [84], [85]. Přítomnost tracheální rourky snižuje odolnost respiračního traktu vůči infekci, poškozuje výstelku průdušnice vyvolává její zánět a zvyšuje pravděpodobnost aspirace z orofaryngu. Navíc dochází k hromadění sekretu nad obturační manžetou tracheální rourky, odkud potom dochází k zatékání sekretu do dýchacích cest. Rourku krátce po zavedení pokrývá vrstva tzv. biofilmu, mikrobiálního společenství uloženého v mezibuněčné hmotě (exopolysacharidy) a pevně adherujícího k povrchu. Mechanickými zásahy (např. odsáváním sekretu z rourky, při bronchoskopii) se mohou částice biofilmu odloupnout a po jejich aspiraci se stávají vyvolávajícím faktorem plicní infekce [83], [86] (obrázek č. 4).



**Obrázek č. 4:** Orotracheální rourka pokrytá biofilmem.

#### **1.4.2. Inhalace**

Druhý nejčastější způsob vzniku HAP je inhalace patogenu, respektive kontaminovaného aerosolu. Primárně se inhalační pneumonie rozvíjí, pokud se patogen vyhne obranným mechanismům dýchacích cest, nebo když pacient vdechne aerobní gramnegativní patogen, který kolonizuje horní cesty dýchací nebo přístrojové vybavení u pacienta.

#### **1.4.3. Hematogenní rozsev**

Další možností je přenos hematogenní cestou. Hematogenně získané infekce začínají v infekčním fokusu na vzdáleném místě a do plic se dostanou jako septické emboly krevním



oběhem [44]. Příkladem může být zavlečení infekčního agens během katérové sepse nebo při infekci chirurgické rány.

#### **1.4.4. Translokace bakterií**

Aby byl výčet kompletní, je ještě popisován mechanismus translokace bakterií přes sliznici zažívacího traktu do mezenterálních lymfatických uzlin, odtud do krve a plic nebo přímo z dutiny břišní do hrudníku. Tyto cesty přenosu infekce se mohou uplatnit například při těžké hypoperfúzi organismu během šoku. V literatuře se ještě setkáme s přímou penetrací bakterií při pronikajícím poranění nebo invazivních výkonech v oblasti hrudníku [83].

### **1.5. Rizikové faktory**

Identifikace rizikových faktorů umožňuje včasné stanovení diagnózy, upozorní na možnou přítomnost MDR kmenů. V jednotlivých studiích se setkáme s některými odlišnými rizikovými faktory.

#### **1.5.1. Rizikové faktory HAP**

Rizikové faktory rozvoje HAP mohou být rozděleny na ty, jež souvisejí s pacientem (neovlivnitelné) a faktory, související s poskytováním nemocniční péče (ovlivnitelné) [85]. Za nejdůležitější nemodifikovatelné faktory zvyšující riziko rozvoje HAP označují ve své práci Uvitzl et al multiorgánové selhání, koronární syndrom a chronické renální selhání (nižší úroveň statistické významnosti). V dalších recentních publikacích jsou uváděny ještě chronická onemocnění obecně, fibrilace síní, diabetes mellitus, jaterní cirhóza, chronická plicní onemocnění [87], pokročilý věk, imunosuprese a operační výkony v oblasti hrudníku a horní části břicha. Co se týká modifikovatelných faktorů, jmenuje recentní Uvitzlova studie intoleranci enterální výživy, urgentní tracheální intubaci, nutnost reintubace a bronchoskopii (tu s nižší úrovní statistické významnosti) [85].

### 1.5.2. Rizikové faktory VAP

Nejdůležitějšími rizikovými faktory pro vznik VAP jsou samotná intubace, přítomnost endotracheální či tracheostomické kanyly [10] a umělá plicní ventilace [88]. Ve své práci Timsit et al uvádějí tyto rizikové faktory VAP (tabulka č. 1).

Faktory pacienta (neovlivnitelné)	Faktory intervenční – nemocniční (ovlivnitelné)
Orofaryngeální kolonizace	Urgentní intubace
Kolonizace žaludku	Opakovaná intubace
Popáleniny	Tracheostomie
Traumata	Bronchoskopie
Chirurgické výkony	Nazogastrická sonda
Zhoršené vědomí	Délka hospitalizace/pobytu na JIP
Imunosuprese	Opakované zavedení centrálního venózního katétru
Orgánové selhávání	Sedativa
Sinusitida	Profylaxe stresového vředu
Těžké primární onemocnění	Předchozí antibiotická léčba nebo naopak bez profylaxe antibiotiky
Vyšší věk (nad 60 let)	Imunosupresiva (kortikosteroidy)
Přítomnost přidružených onemocnění	Poloha vleže na zádech

**Tabulka č. 1:** Rizikové faktory VAP – ovlivnitelné a neovlivnitelné.

Dalšími rizikovými faktory, které vyšly z multivariačních analýz jsou chronická plicní onemocnění, aspirace, hrudní operace, transport z JIP k diagnostickým nebo terapeutickým úkonům, hospitalizace během podzimu a zimy, častá výměna dýchacího okruhu a užití svalových relaxancií.

### 1.5.3. Rizikové faktory pro vznik MDR pneumonií

Díky tomu, že rizikové faktory nejsou dobře definovány, je zde vysoké riziko, že nebudou ani správně interpretovány. Pacienti s infekcí způsobenou MDR patogeny, o nichž nevíme, mají často nasazenou neadekvátní léčbu, což může negativně ovlivnit výsledek jejich terapie i prognózu [89]. Podle současných evropských doporučení jsou za vysoce rizikové HAP/VAP pacienty z hlediska výskytu MDR pneumonií považováni ti nemocní, kteří mají HAP/VAP a zároveň buď septický šok a/nebo rizikové faktory pro přítomnost potenciálně rezistentních mikroorganismů uvedené v tabulce č. 2.

Nemocniční prostředí s vysokým záchytem MDR patogenů
Předchozí antibiotická léčba
Nedávná hospitalizace v nemocnici (pobyt delší 5 dnů)
Předchozí kolonizace MDR patogeny

**Tabulka č. 2:** Rizikové faktory pro přítomnost potenciálně MDR mikroorganismů dle evropských guidelines [19].

IDSA/ATS doporučení Kalila et al z roku 2016 uvádějí rizikové faktory pro infekci MDR organismy uvedené v následující tabulce č. 3.

Typ patogena	Rizikové faktory	
	HAP	VAP
<b>MDR bakterie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenózní (i. v.) podávání antibiotik v předchozích 90 dnech</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i. v. podávání antibiotik v předchozích 90 dnech</li> <li>• septický šok během VAP</li> <li>• akutní respirační distress syndrom před vznikem VAP</li> <li>• 5 a více denní hospitalizace před vznikem VAP</li> <li>• akutní dialýza před vznikem VAP</li> </ul>
<b>Methicilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> nebo MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i. v. podávání antibiotik v předchozích 90 dnech</li> <li>• potřeba ventilační podpory kvůli septickému šoku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i. v. podávání antibiotik v předchozích 90 dnech</li> </ul>

**Tabulka č. 3:** Rizikové faktory pro infekci MDR organismy dle Doporučení IDSA/ATS 2016 [13].

Kalil et al uvádějí v doporučeních i rizikové faktory vyšší mortality. Jsou jimi: potřeba ventilační podpory u HAP a septický šok [13].

## 1.6. Etiologická agens HAP/VAP

Znalost patogenů spojených s HAP je krucální pro stanovení optimální empirické terapie. Většina dat týkajících se mikrobiální etiologie HAP jsou získané od pacientů s VAP a je otázkou, do jaké míry lze tyto informace extrapolovat na celou populaci pacientů s HAP. Důkazů o etiologii nozokomiálních pneumonií u neventilovaných HAP pacientů a HAP pacientů mimo JIP je k dispozici velmi málo. HAP a VAP mohou být způsobeny širokým spektrem patogenů a často jsou polymikrobiální [90], [91]. Dokonce až u 30-70 % případů VAP je zjištěn více než jeden patogen [92], [93]. Combes et al demonstrovali, že epidemiologie a výsledky pacientů s monomikrobiální etiologií a polymikrobiální etiologií VAP se signifikantně neliší [93]. Častými patogeny jsou gramnegativní fakultativně anaerobní bakterie z čeledi Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), gramnegativní nefermentující tyčky (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia multivorans*, *Stenotrophomonas maltophilia*) a grampozitivní koky (např. *Staphylococcus aureus*, včetně methicilin-rezistentních kmenů *S. aureus* [MRSA], *Streptococcus* spp. [94], [95]. Gramnegativní patogeny jsou zodpovědné za přibližně 50-80 % případů HAP a grampozitivní bakterie za přibližně 20-30 % HAP [96]. U časných forem se uplatňují spíše *Streptococcus* spp., zejména *Streptococcus pneumoniae*. Viry a houby se jako původci nozokomiálních pneumonií vyskytují mnohem méně často a postihují především imunokompromitované pacienty [97].

Riziko infekce MDR kmeny je zvýšené zejména u pacientů s VAP, u kterých byly izolovány přibližně v 50 procentech [98], [99].

## 1.7. Diagnostika nozokomiálních pneumonií

Diagnostika nozokomiální pneumonie je komplikovaná a klinicky náročná, zejména u ventilovaných pacientů [50]. Při stanovení diagnózy HAP a VAP vycházíme z definice [37], [19] a hodnotíme tedy klinické známky, včetně nálezu získaného zobrazovacími technikami, dále z výsledků mikrobiologických odběrů a eventuálně hladin biochemických markerů odpovědi hostitele. Tento postup je i obsahem amerických i evropských doporučení. Nelze opomenout anamnézu, i když její odběr hraje důležitější roli při diagnostice CAP. V klinické praxi může být obtížné odlišit pneumonii od neinfekčních příčin zhoršení respiračních funkcí. Například pacient trpící městnavou srdeční slabostí může mít podobné změny na RTG snímku

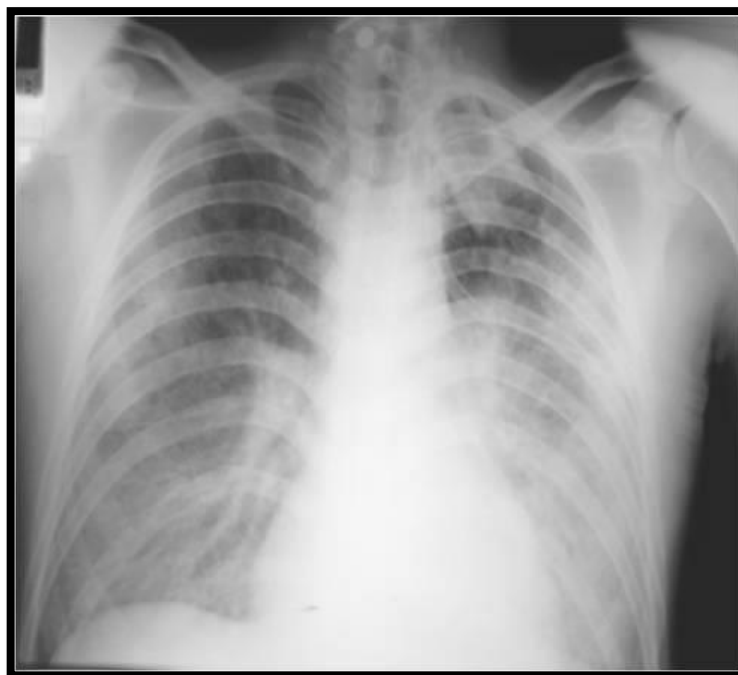
hrudníku. V tomto terénu bude i pro zkušeného radiologa obtížné potvrdit nebo vyloučit přítomnost infiltrátů.

### **1.7.1. Zobrazovací metody**

„Zlatým standardem“ zůstává RTG snímek hrudníku doplněn v indikovaných případech vyšetřením computed tomography/high-resolution computed tomography (CT/HRCT) hrudníku. Sonografie hrudníku je zatím užívaná méně a zcela na okraji stojí magnetická rezonance [100], [42]. RTG hrudníku by měl být proveden u všech pacientů s podezřením na VAP [13].

Přesto je nutné zmínit, že radiologický důkaz pneumonie u ventilovaných pacientů je v mnoha případech notoricky nepřesný. Ve studii, kde byla VAP potvrzena při pitvě, to byly pouze air bronchogramy, které korelovaly s nálezem pneumonie a nebyly nalezeny žádné radiologické známky korelující s pneumonií u pacientů se syndromem dechové tísně dospělých (Adult respiratory distress syndrome – ARDS) [82]. Diferenciální diagnóza VAP založená na radiologickém obrazu zahrnuje ARDS, městnavé srdeční selhání, atelektázu, plicní embolii a neoplastickou infiltraci [101].

Ačkoli je dosud RTG snímek plic považován za „zlatý standard“ v diagnostice pneumonie, stále více se debatuje o využití ultrazvuku, neboť se jedná o tzv. „bed-side“ metodu, která poskytne rychlý výsledek. V porovnání s klasickým rentgenovým snímkem a CT vyšetřením není závislá na radiologickém asistentovi a nezatěžuje pacienta zářením. U CT se navíc vyhneme transportu kriticky nemocného pacienta na vyšetřovnu. V současnosti se již mladí lékaři – intenzivisté školí ve využití ultrazvuku, včetně vyšetření hrudníku. Zdá se, že hrudní ultrasonografie má stran diagnostiky pneumonie vysokou prediktivní hodnotu [102]. Dosud však nebylo použití ultrazvuku začleněno do doporučených postupů (obrázek č. 5 a 6).



**Obrázek č. 5:** RTG snímek oboustranné HAP.



**Obrázek č. 6:** CT sken oboustranné HAP.

### **1.7.2. Klinická kritéria**

Kritéria, která jsou v zásadě dodnes užívaná pro klinické stanovení diagnózy respirační infekce, vycházejí z práce publikované již v roce 1972 Johansonem et al [103]. Jedná se o přítomnost nově vzniklého nebo progredujícího infiltrátu na RTG hrudníku a nejméně další dva příznaky z následujících: horečka, hnisavé sputum, leukocytóza nebo leukopenie.

Další známkou je kašel a/nebo respirační insuficience s poklesem hypoxemického indexu [13].

U HAP musí být tento nálezn zaznamenan po více než 48 nebo více hodinách od přijetí, u VAP po 48-72 hodinách po intubaci, zde je navíc uvedena pozitivní kultivace tracheálního aspirátu v koncentraci nad  $10^6$ /ml .

Přesnost diagnostiky pomocí klinických známek byla mnohokrát testovaná oproti pitevním nálezům, výsledkům odběrů metodou chráněného kartáčku nebo bronchoalveolární laváže [104], [105], [106], [107]. Při použití RTG nálezů infiltrátu a jedné klinické známky získáme vysokou senzitivitu, ale nízkou specifitu. Kombinací symptomů se specifita zvyšuje.

Fabregas et al, kteří ve své práci použili jako referenční standard histologický nálezn a zároveň pozitivní mikrobiologické kultury ze vzorků plic odebraných okamžitě post mortem zjistili, že kombinace přítomnosti nového nebo progresivního infiltrátu na RTG snímku spolu s alespoň dvěma ze tří klinických známek měla pro pneumonii senzitivitu 69 % a specifitu 75 % [108].

### **1.7.3. Skórovací systémy**

K usnadnění klinické diagnostiky a managementu VAP na JIP navrhl Pugin et al tzv. klinické skóre plicní infekce (Clinical pulmonary infection score – CPIS), založené na hodnocení šesti proměnných [109]. Kombinuje klinická data (teplota, počet leukocytů, objem a purulence tracheální sekrece) s radiologickými (infiltráty), fyziologickými ( $PaO_2/FiO_2$ ) a mikrobiologickými (odběr tracheálního aspirátu a jeho semikvantitativní zhodnocení; tabulka č. 4). Skóre nabývá hodnot 0-12 bodů. Pokud CPIS přesáhne 6 bodů, existuje dobrá korelace s přítomností pneumonie, diagnostikované pomocí odběru BAL. Fartough et al uvádějí senzitivitu CPIS 93 % a specifitu 100 % pokud je brán jako referenční standard „bakteriální index“ BAL [110] . Při srovnání s histologií a okamžitým posmrtným odběrem plicní tkáně na kultivaci jako referenční metodou byla senzitivita 77 % a specifita 42 % [108]. CPIS skóre tedy není nadřazené konvenčním klinickým kritériím [108], [111], přesto se s ním můžeme v literatuře a klinické praxi setkat [112], [113], [114]. Shan et al publikovali meta-analýzu, kde senzitivita a specifita CPIS vychází 63 % respektive 64 % [115].



	0 bodů	1 bod	2 body
Teplota, °C	≥ 36,5 – ≤ 38,4	≥ 38,4 – ≤ 38,9	≥ 39,0 nebo ≤ 36,0
Počet leukocytů, mm <sup>3</sup>	≥ 4,000 – ≤ 11,000	< 4,000 – > 11,000	< 4,000 nebo > 11,000 > 50 % nezralých forem
Tracheální sekrece	není	nepurulentní tracheální sekrece	purulentní tracheální sekrece
Oxygenace: p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , mm Hg	> 240 nebo ARDS	-	≤ 240 a není přítomno ARDS
RTG hrudníku	bez infiltrátů	difúzní infiltráty	lokalizované infiltráty

Tabulka č. 4: CPIS skóre.

Originální CPIS využívá hypoxemického (Horowitzova) indexu. Ten je sice jednoduše změřitelný, ale jeho užitečnost je u pacientů na umělé plicní ventilaci limitovaná tím, že je ovlivněn rozpětím alveolů a tedy středním tlakem v dýchacích cestách [102]. Nyní je spíše doporučeno užití oxygenačního indexu, jehož rovnice zahrnuje také střední tlak v dýchacích cestách [116] (tabulka č. 5).

Hypoxemický index (Horowitzův); PF-index (PF <sub>i</sub> , index tlak-frakce)	Oxygenační index, OI <ul style="list-style-type: none"> <li>• postihuje i tlakové změny</li> </ul>
$PF_i = p_aO_2 / F_iO_2$	$OI = (F_iO_2 \times P_{maw}) / p_aO_2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> je parciální tlak O<sub>2</sub> v arteriální krvi (mm Hg), je podíl (frakce) O<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu (vyjádřená desetinným číslem)</li> <li>• Normální hodnoty jsou ≈ 500</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> se při výpočtu OI uvádí v procentech</li> <li>• P<sub>maw</sub> (v cm H<sub>2</sub>O) je střední tlak v dýchacích cestách (mean airway pressure), významný např. při tlakově řízených ventilačních režimech (PCV, pressure-controlled ventilation)</li> <li>• Normální hodnoty OI jsou menší než 5</li> </ul>

Tabulka č. 5: Hypoxemický a oxygenační index.

Zagli et al navrhnul nové skóre založené na hodnotě prokalcitoninu a hrudní sonografii s cílem zlepšit diagnostiku VAP: The Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS) [102]. CEPPIS využívá hodnoty prokalcitoninu (tabulka č. 6). Dále využívá echokardiografické vyšetření hrudníku.

Parametr	0 bodů	1 bod	2body
Tracheální sekrece	nepurulentní	-	purulentní
Prokalcitonin (ng/ml)	< 0,5	≥ 0,5 a < 1	≥ 1
Kultivace ETA	negativní	-	pozitivní
Teplota °C	≥ 36 a < 38,4	≥ 38,5 a < 38,9	< 36 nebo ≥ 39
Infiltráty na ultrazvukové vyšetření hrudníku	nejsou přítomny	-	jsou přítomny
Oxygenace: $p_aO_2/F_iO_2$ , mm Hg	> 240 nebo ARDS	-	≤ 240 a nejsou známky ARDS

Tabulka č. 6: CEPPIS skóre.

Ego et al prokázali stejně jako mnozí před nimi, že jednou z příčin velkého rozptylu v incidenci VAP je užívání různých diagnostických kritérií různými autory. Bylo dokázáno, že správnou kombinací sledovaných faktorů dokonce můžeme snížit incidenci VAP na 0 % [61].

#### 1.7.4. Mikrobiologické odběry

Mikrobiologické vyšetření má odhalit původce infekce. Etiologické agens lze prokazovat přímo či nepřímo. Nepřímý důkaz je založen na průkazu protilátek. Přímý průkaz infekce spočívá v nález mikroba nebo jeho složek ve vyšetřovaném materiálu [117], [20]. K metodám přímého průkazu patří zejména mikroskopie a kultivace.

Mikroskopické vyšetření je rychlé, levné a snadno dostupné. Standardně se provádí barvení dle Grama. Hodnotí se přítomnost hlenových vláken a polymorfonukleárů pro stanovení přítomnosti a aktivity zánětu. Nepřítomnost polymorfonukleárů pravděpodobnost diagnózy významně snižuje. Hodnocení mikroskopického vyšetření je semikvantitativní [118].

Nedílnou součástí kultivace je identifikace mikroba a stanovení jeho citlivosti na antibiotika [117], [20]. Kultivační nález je obvykle dostupný za 48 hodin včetně citlivosti. Hodnocení je nejčastěji kvalitativní nebo semikvantitativní.

Metody odběru lze dělit na necílené (tzn. nebronchoskopické – „blind“) a cílené (bronchoskopické), které jsou prováděné s vizuální endoskopickou kontrolou za použití

bronchoskopu. Cílené i necílené odběry lze provádět tzv. chráněným způsobem, jehož účelem je snížit riziko kontaminace odebíraného vzorku.

Je nutné zdůraznit, že v literatuře je vysledovatelný postupný odklon od invazivních technik a aktuálně jsou preferované semikvantitativní metody hodnocení vzorků [13], [119].

Důkazy, které jsou dosud k dispozici, naznačují, že výsledky léčby jsou podobné, ať už jsou použity jakékoli vzorky materiálu invazivně či neinvazivně získané a tyto jsou hodnoceny kvantitativně či semikvantitativně [13]. Torres et al v nových guidelines doporučují odebrání vzorku z dolních cest dýchacích a preferují kvantitativní zpracování [19].

#### **1.7.4.1. Neinvazivní metody**

Nejjednoduššími necílenými metodami jsou odběr sputa a indukovaného sputa. Častým původcem pneumonie bývají bakterie kolonizující horní respirační trakt. Antibiotická léčba a hospitalizace mění kolonizující flóru, dochází ke zvýšení počtu aerobních a fakultativně-anaerobních gramnegativních bakterií. Tyto faktory ovlivňují citlivost a specificitu kultivace sputa jako diagnostického vyšetření a výsledky musí být vždy interpretovány ve světle klinických informací. Validita tohoto vyšetření je také ovlivněná spoluprací pacienta. Může dojít ke kontaminaci vzorku bakteriemi z horních cest dýchacích. V podmínkách intenzivní péče se navíc často jedná o těžce nemocné pacienty, kteří ani spolupracovat nemohou nebo jsou intubováni. U neventilovaných pacientů lze provést nazotracheální odsátí materiálu. U pacientů, kteří jsou intubováni, nejčastěji používáme odběr endotracheálního aspirátu (ETA).

#### **1.7.4.2. Invazivní metody**

Jedná se o necílené metody odsátí z bronchů (blind bronchial suction – BBS), necílená bronchoalveolární laváž (blind BAL), necílený odběr krytým kartáčkem (blind protected specimen brushing, blind PSB), necílená chráněná bronchoalveolární laváž (blind pBAL, mini-BAL), necílený sběr teleskopickým katétrem (blind plugged telescopic catheter, blind PTC). Cílenými metodami jsou BAL, protektivní BAL (pBAL), PTC a PSB [81].

Odběry materiálu z dolních cest dýchacích by měly být provedeny ještě před podáním antibiotik [120], [13].

### 1.7.4.3. Technika chráněného kartáčku

Za „zlatý standard“ – nejvíce cílenou a specifickou metodu je považována technika chráněného kartáčku (protected specimen brush – PSB). Tento nástroj je složen z dvojitého teleskopického katétru obsahujícího ve vnitřním tubusu kartáček. Je nutné dodržet správnou metodologii odběru jak při provádění bronchoskopie, tak při samotném odběru pomocí techniky PSB. U pacientů na umělé plicní ventilaci je fibrooptická bronchoskopie prováděna přes endotracheální rourku. Je třeba zkontrolovat její velikost, aby byl její vnitřní průměr dostatečně široký pro průchod bronchoskopu. Pacienta je nutné hluboce sedovat a eventuálně i podat svalová relaxancia, aby jej bylo možné dostatečně ventilovat. U sedovaných pacientů lokální anestetika do trachey neaplikujeme. Další doplňující doporučení pro provádění bronchoskopie u pacienta na UPV jsou uvedena v tabulce 7 (podle Ionase et al) [121].

1. Umístí konektor pro zavedení bronchoskopu mezi endotracheální rourku a dýchací okruh ventilátoru.
2. Nastav inspirační frakci kyslíku na ventilátoru na 100 % a odejmi pozitivní end-expirační tlak (PEEP), s výjimkou velmi těžkého respiračního selhání.
3. Zvyš dechovou frekvenci a sniž dechový objem. Prodluž inspirační čas.
4. Dostatečně nalubrikuj bronchoskop, abys usnadnil průchod endotracheální rourkou.
5. Po skončení procedury vrať nastavení ventilátoru na původní hodnoty.

**Tabulka č. 7:** Metodologie provedení bronchoskopie u pacienta na UPV [121].

Metodologie provádění odběru PSB u pacienta na UPV je uvedena v tabulce č. 8. Podle Ionase et al [121].

1. Umístí konec bronchoskopu do blízkosti segmentu, který koresponduje s radiologickým obrazem infiltrátů.
2. Vysuň PSB o 3 cm ven z konce bronchoskopu.
3. Stlač vnitřní kanylu PSB, aby byla vytlačena polyethylenglykolová zátka.
4. Kartáček zasun do oblasti subsegmentálního bronchu nebo do sekretu, pokud je viditelný.
5. Kartáček zatáhni zpět do vnitřní kanyly. Tu zasun zpět do vnější kanyly. Celý PSB poté vytáhni z pracovního kanálu bronchoskopu.
6. Jakmile PSB vytáhneš, jeho distální část vnitřní kanyly omyj 70% alkoholovým roztokem.
7. Poté kartáček vysuň a odstříhni sterilními nůžkami do zkumavky s 1 ml sterilního fyziologického roztoku.
8. Zkumavka musí být okamžitě odevzdána k mikrobiologickému zpracování (do 30 minut).

**Tabulka č. 8:** Metodologie provedení odběru PSB u pacienta na UPV.

Senzitivita a specifická ETA, BAL i PSB se většinou pohybuje v rozmezí 70-80 %, ale rozpětí udávané v literatuře je mnohem širší [41], [122], [81]. Výsledek kultivace je vždy ovlivněn předchozí antibiotickou terapií. Je nutné odlišit infekci od kolonizace či kontaminace vzorku. Klinicky manifestní plicní infekce je definovaná přítomností  $10^6$  CFU/ml u endotracheálního aspirátu, v případě BAL  $10^4$  CFU/ml, při odběru metodou chráněného kartáčku je signifikantní množství  $10^3$  CFU/ml.

Rozpětí senzitivit a specifit ETA, BAL a PSB jsou uvedeny v tabulce č. 9 (dle Ionase et al) [121].

	ETA	PSB	BAL
<b>Senzitivita %</b>	38-100	33-100	42-93
<b>Specifická %</b>	14-100	50-100	45-100

**Tabulka č. 9:** Rozpětí senzitivit a specifit metod.

Řada autorů uvádí, že nebronchoskopické a bronchoskopické metody mají porovnatelnou validitu v diagnostice HAP [81], [123], [124].

V ATS/ISDA guidelines z roku 2005 je doporučeno odebrat vzorky hemokultur od pacientů s podezřením na VAP [37]. Toto vyšetření může pomoci odlišit pneumonii od jiného zdroje infekce. Senzitivita tohoto vyšetření pro diagnostiku HAP a VAP je ale nízká [35]. Nová americká ani evropská doporučení se o odběru hemokultur nezmiňují.

V nejnovějších evropských guidelines je uvedeno, že u intubovaných pacientů s podezřením na VAP je doporučeno odebrat kvantitativní vzorky z dolních cest dýchacích (distal quantitative samples) před zahájením antibioterapie. Snahou je omezení expozice antibiotikům u stabilních pacientů a zvýšení přesnosti výsledků. Je doporučeno odebrat vzorek z dolních cest dýchacích k zacílení a zúžení iniciální léčby.

Současný postoj evropských expertů vychází z toho, že invazivní techniky odběru jsou náročné na školený personál, mohou u pacienta zhoršit výměnu plynů během výkonu a mohou být spojeny s vyššími náklady, přičemž pozitivní vliv na celkovou mortalitu se nepodařilo prokázat. [19]. Na druhou stranu neinvazivní diagnostické metody (např. odběr endotracheálního aspirátu) nesou riziko nadměrné identifikace bakterií, a tím pádem zbytečné antibioterapie. Výsledky randomizovaných studií porovnávající přínos invazivních a neinvazivních metod odběru jsou protichůdné.

IDSA doporučení z roku 2016 odlišují diagnostiku u HAP a VAP, neboť je považují za dvě různé entity – podskupiny pneumonií. U HAP je doporučeno získat vzorek neinvazivně, například spontánní expektorací, indukci sputa, u intubovaných s HAP nazotracheálním odsátím či ETA, než aby byl pacient léčen pouze empiricky. U VAP je doporučen neinvazivní odběr se semikvantitativní kultivací. V každém případě je nutné vzorky odebrat před zahájením antibiotické léčby.

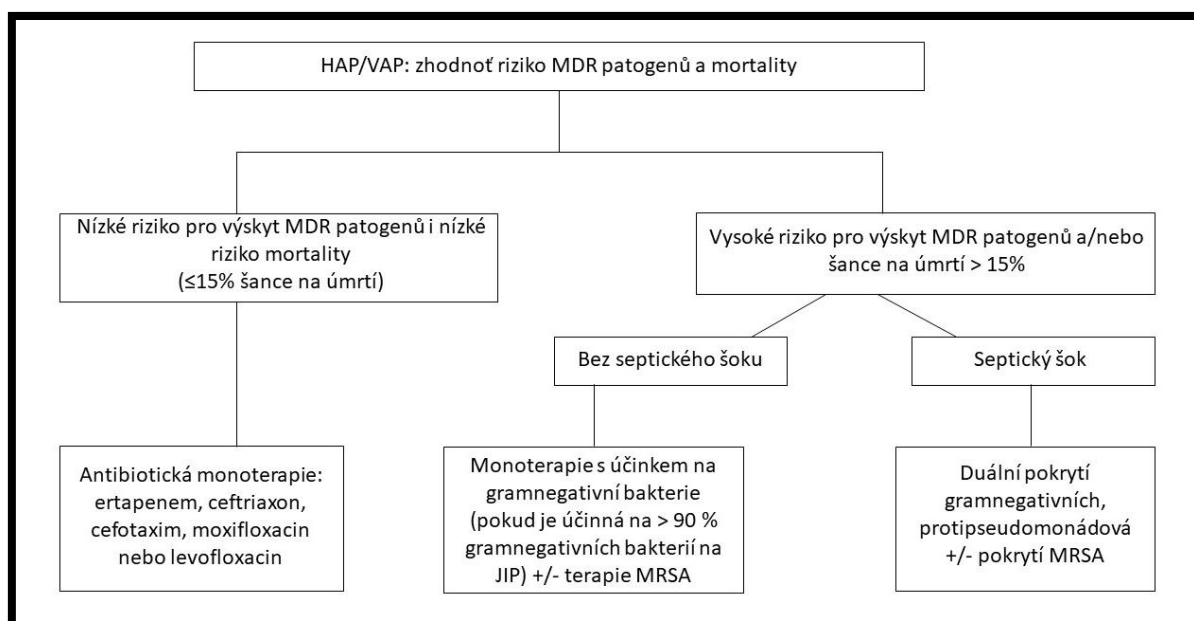
Jsou vyvíjeny rychlejší mikrobiologické metody identifikace etiologických agens, včetně polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) a hmotnostní spektrofotometrie s elektrosprejovou ionizací nebo bez elektrosprejové ionizace [125]. Zavádění těchto nových postupů do běžné klinické praxe je pomalé [126].

### 1.7.5. Biochemické markery

Role prokalcitoninu a dalších biochemických markerů (C-reaktivní protein – CRP, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells – sTREM-1, Clara cell protein 10 – CC-10 v BAL) při diagnostice HAP a VAP není zatím dostatečně podložena [127], [128], [82]. Není doporučeno ani jejich užití při monitoraci léčby a predikci klinické odpovědi na léčbu [19].

### 1.8. Léčba

Základem léčby HAP a VAP je včasná a adekvátní antibiotická léčba, která by měla být při klinickém podezření zahájena co nejdříve [13]. Neadekvátní nebo opožděná iniciální léčba je spojena se zvýšenou mortalitou [12], [129], [90], [130]. Algoritmus rozhodování o iniciální antibiotické léčbě je uveden na obrázku č. 7.



**Obrázek č. 7:** Algoritmus empirické antibiotické léčby dle Torrese et al. [19].

U pacientů, kde předpokládáme nízké riziko rezistence a časnou HAP/VAP je doporučeno podávat antibiotika s užším spektrem účinku. Toto rozhodnutí je ale vždy třeba zvážit vzhledem ke klinickému stavu pacienta, a také k prevalenci rezistentních patogenů na daném oddělení. Při výskytu MDR kmenů nad 25 % považujeme toto za vysokou míru rizika, což je také nutné vzít v úvahu [19].

Širokospektrá empirická antibioterapie cílící na *Pseudomonas aeruginosa* a ESBL-pozitivní enterobakterie je doporučena u pacientů s časnou formou HAP/VAP, kteří jsou v septickém šoku, nebo na oddělení s vysokým výskytem rezistentních patogenů, a u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro MDR infekci, a také v prostředí s vysokou prevalencí *Acinetobacter* spp. [19].

U vysoce rizikových pacientů je doporučeno pokrýt gramnegativní bakterie a zahrnout pokrytí MRSA pouze tam, kde lze očekávat riziko. Kritéria pro riziko MDR infekci jsou uvedena výše (kapitola 1.5.3., str. 27) [19].

Délka antibiotické terapie by měla být 7-8 dní. To platí pro pacienty bez imunodeficitu, cystické fibrózy, empyému, plicního abscesu, kavitací nebo nekrotizující pneumonie a dobrou klinickou odpovědí na léčbu [19].

Delší doba léčení bude třeba, pokud byla iniciální terapie nesprávná. Délka léčby musí být přísně individualizovaná podle klinické odpovědi pacienta na léčbu, eventuálně dle trendových hodnot prokalcitoninu společně s klinickým nálezem ve vybraných případech (v přítomnosti MDR kmenů a tam, kde využíváme druhé linie antibiotické léčby) [19].

Pacienti, u kterých není krátkodobá antibioterapie vhodná, a u kterých je nutné délku léčby přísně individualizovat: dle Evropských guidelines Torres et al z roku 2017 [19]
V případě nesprávné iniciální antibioterapie
U těžce imunokompromitovaných pacientů (neutropenie, stav po transplantaci kostní dřeně)
Pokud jsou přítomny velmi rezistentní patogeny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• Karbapenem-rezistentní <i>Acinetobacter</i> spp.</li> <li>• Karbapenem-rezistentní <i>Enterobacteriaceae</i></li> </ul>
Pokud jsou nasazena antibiotika druhé linie (např. kolistin, tigecyklin)

**Tabulka č. 10:** Kategorie pacientů, u kterých je třeba léčbu přísně individualizovat.

Po zjištění etiologického agens je nutné situaci přehodnotit a rozhodnout o eventuální de-eskalaci léčby [131].



Rezistence bakteriálních původců HAP vůči antibiotikům se výrazně liší nejen mezi jednotlivými zeměmi, regiony, ale i mezi nemocnicemi a jednotlivými odděleními. Proto je kladen důraz na vytvoření doporučených postupů léčby jednotlivých typů pneumonií, včetně VAP, pro konkrétní zdravotnické zařízení. Tato doporučení musejí být pravidelně revidována podle aktuální epidemiologické situace [13], [132]. Jako příklad zde uvádím doporučení iniciální empirické antibioterapie HAP v našem zdravotnickém zařízení (tabulka č. 11).

Nozokomiální pneumonie	
Typ infekce	Antibiotická léčba
Nozokomiální pneumonie časná	amoxicilin/kys. klavulanová (event. + gentamicin) ampicilin/sulbactam (event. + gentamicin) cefuroxim (event. + gentamicin)
Nozokomiální pneumonie pozdní	piperacilin/tazobactam + gentamicin meropenem + gentamicin imipenem + gentamicin ceftazidim + gentamicin tigecyklin v odůvodněných případech kolistin (parenterálně a inhalačně)

**Tabulka č. 11:** Příklad doporučení iniciální empirické antibioterapie nozokomiálních pneumonií v našem zdravotnickém zařízení.

## 1.9. Prevence

Možnosti preventivních opatření u pacientů s HAP, kteří nejsou ventilováni, jsou omezené. Důvodem je nedostatek dat [7], jelikož většina studií na toto téma byla prováděná u intubovaných pacientů.

Obecně doporučované preventivní postupy proti HAP a VAP u pacientů na UPV se zaměřují zejména na implementaci hygieny rukou (umývání a desinfekce), mikrobiologickou surveillance situace, omezení délky UPV a ponechání dalších invazivních postupů, snižování množství předepsaných antibiotik, udržování semi-rekumbentní polohy a snahu vyhnout se ovlivnitelným rizikovým faktorům jakými jsou tracheostomie, reintubace a kontaminace dýchacího okruhu [63], [133]. Pro usnadnění implementace do denní praxe, zlepšení

spolupráce zdravotnického personálu a za účelem monitorace jsou často zaváděny tzv. ventilátorové balíčky. Jsou to vlastně seznamy (checklisty) opatření – postupů, které mají za cíl zamezit vzniku HAP/VAP.

Tyto postupy lze obecně rozdělit na farmakologické a nefarmakologické.

### **1.9.1. Nefarmakologické postupy prevence**

Aktuální evropská doporučení [19] se nefarmakologickým technikám prevence nevěnují. Nejnovější americká guidelines [13] přímo konstatují, že tuto kapitolu záměrně vynechávají s tím, že jsou v platnosti aktualizovaná doporučení Klompase et al z roku 2014 „Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update“ [74]. Z evropských autorů je potom citován Torres et al „Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective“ [63].

### **1.9.2. Hygiena rukou**

Ruce zdravotníků jsou nejčastějším transportním prostředkem pro přenos mikroorganismů mezi pacienty i v rámci nemocničního prostředí. Studie prokázaly vztah mezi zlepšením hygieny rukou a četností infekčních onemocnění [134]. Speciální přípravky pro hygienu rukou, jako např. pěny nebo gely s obsahem alkoholu, mohou být v desinfekci rukou efektivnější než mýdlo a voda [135], [136]. Hygiena rukou musí být provedena vždy před i po kontaktu s pacientem. Dalším důležitým bodem v prevenci VAP je používání jednorázových rukavic [137].

### **1.9.3. Polohování u intubovaných pacientů**

Je doporučeno polohovat intubované pacienty do semi-rekumbentní polohy (30° až 45°) než aby byli v supinální poloze. Cílem je omezení aspirace, zejména u pacientů živených enterálně [63], [133].

#### **1.9.4. Transport pacienta mimo jednotku intenzivní péče**

Kollef et al demonstrovali, že transport pacienta mimo JIP je spojen se zvýšením rizika VAP [138].

#### **1.9.5. Omezit dobu intubace, umělé plicní ventilace a vyhnout se re-intubaci**

Endotracheální intubace a nutnost re-intubace zvyšuje incidenci VAP potencováním rizika aspirace bakterií [63], [139]. Orotracheální intubace a orogastrické sondy by měly být preferovány oproti nazotracheální intubaci a zavedení nazogastrické sondy. Tím se redukuje riziko vzniku nozokomiální sinusitidy a tedy i VAP [140].

#### **1.9.6. Odsávání ze subglotického prostoru**

Kumulace sekretu z orofaryngu nad endotracheální rourkou může přispívat k riziku aspirace, odsávání těchto sekretů může toto riziko omezit [63]. Udržování tlaku v endotracheálním těsnícím balonku na přibližně 20 cm H<sub>2</sub>O může snížit průnik bakterií okolo balonku do dýchacích cest [141].

#### **1.9.7. Péče o dýchací okruh**

Okruh ventilátoru se velmi rychle kolonizuje a kondenzační tekutiny mohou obsahovat velké množství bakterií [63]. Manipulace a výměna okruhu ventilátoru může zvyšovat výskyt VAP [142], [143].

#### **1.9.8. Rotující postel**

Kontinuálně rotující postele u kriticky nemocných mohou snížit výskyt VAP. Staudinger et al prezentoval, že kontinuální laterální rotace snížila incidenci mikrobiologicky potvrzené VAP. Tato metoda by měla být zvažovaná u pacientů s prodlouženou dobou imobilizace a respirační infekcí [144].

### **1.9.9. Edukace zdravotního personálu na JIP**

Ačkoli u některých intervencí již existuje dostatek důkazů o tom, že incidenci VAP snižují, jejich přenesení do praxe zůstává výzvou. Dvě evropská šetření zjistila, že 37 % lékařů JIP [145] a 22,3 % sester [146] nedodržovalo doporučení pro prevenci VAP. V souhlase s výše uvedeným i recentní práce jordánských kolegů z roku 2018 zjistila dodržování guidelines u 81,3 % zdravotních sester, přičemž míra dodržování doporučení korelovala se znalostmi guidelines [147].

### **1.9.10. Farmakologické postupy prevence**

V zásadě existují dva hlavní postupy farmakologické prevence VAP. Selektivní orofaryngeální dekontaminace (selective oropharyngeal decontamination – SOD) a selektivní dekontaminace zažívacího traktu (selective digestive decontamination – SDD). Dle současných znalostí je SDD spojená s nižší mortalitou, zkrácením pobytu na JIP a nižší incidencí bakteriémie a kandidémie získané na JIP [148], [149], [150].

### **1.9.11. Selektivní dekontaminace zažívacího traktu**

Přístup SDD spočívá v prevenci sekundární kolonizace gramnegativními bakteriemi, *Staphylococcus aureus* a kvasinkami aplikací neabsorbovatelných antimikrobiálních látek do orofaryngu a gastrointestinálního traktu. Dále preventivním zaléčením možných infekcí způsobených komenzálními bakteriemi dýchacího traktu systémovým podáním cefalosporinů během prvních 4 dnů pobytu pacienta na JIP a udržováním anaerobní střevní flóry selektivním použitím antibiotik bez antianaerobní aktivity (podávaných jak lokálně, tak systémově). Navzdory příznivým účinkům SDD na incidenci infekcí, většina studií postrádá dostatečnou statistickou sílu k odhalení vlivu na přežití.

Selektivní dekontaminace střeva antibiotiky zatím obecně doporučena není. Nový pohled do této problematiky by mohla přinést aktuálně probíhající randomizovaná multicentrická studie „Ecological Effects of Decolonization Strategies in Intensive Care (RGNOSIS)“, (ClinicalTrials.gov identifier NCT02208154), u které nyní probíhá náběr pacientů v šesti evropských zemích [150].

### **1.9.12. Selektivní orofaryngeální dekontaminace**

Aplikace lokálních antibiotik byla navržena jako alternativa k SDD při prevenci VAP. Přestože několik studií identifikovalo klíčovou roli kolonizace orofaryngu v patogenezi VAP a zdá se, že účinnost SOD při prevenci VAP je podobná jako u SDD, je zapotřebí dalšího srovnání obou strategií. Některé randomizované studie prokázaly snížení incidence VAP, ale neprokázaly rozdíl v mortalitě, délce UPV nebo pobytu na JIP [151]. Další práce naopak snížení mortality prokázaly [152]. V současné době zůstává rutinní použití SDD a SOD kontroverzní a nebylo doporučeno v mezinárodních guidelines.

V současné době se k SOD nejvíce používá chlorhexidin. Kvůli nedostatku dat není zřejmé, zda převažují výhody, resp. snížení výskytu pneumonie či nežádoucí účinky související s poškozením plic při mikroaspiraci, provázené zvýšením mortality. Recentní aktualizovaná meta-analýza zaměřená na hodnocení dvojité zaslepených studií u nekardiochirurgických pacientů ukázala, že užití chlorhexidinu v péči o dutinu ústní nemá žádný statisticky významný vliv na výskyt VAP, trvání umělé plicní ventilace či délku pobytu na JIP [153]. Snížení incidence VAP přinesla studie s užitím chlorhexidinu ve spojení s čištěním zubů zubním kartáčkem [154]. Práce Marina et al zase poukazuje na důležitost správné péče o dutinu ústní, neboť mikrobiom z dentálního plaku se velice podobá bakteriální flóře odebrané necíleným BAL i ETA. Dutina ústní je tedy významným zdrojem bakterií, které jsou aspirovány do dýchacích cest [155].

## 2. CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem práce bylo porovnání validity běžně prováděných odběrů (endotracheální aspirát, žaludeční obsah, stěr z orofaryngu) pro rutinní stanovení etiologického agens nozokomiálních pneumonií u kriticky nemocných pacientů s bronchoskopickým odběrem metodou krytého kartáčku.

Vedlejšími cíli práce bylo zjištění nejčastějších etiologických agens u pacientů s HAP, zjištění podílu atypických a mykotických patogenů vyvolávajících HAP, zhodnocení stávající klinické praxe na našem oddělení a stanovení 30denní mortality.

### 3. MATERIÁL A METODIKA

#### 3.1 Design studie

Tato studie byla designovaná jako prospektivní, observační. Dne 25. 6. 2012 ji schválila etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci pod referenčním číslem 98/12 a je registrovaná v databázi Clinicaltrials.gov (ID: NCT03039998). Studie byla prováděna na pacientech v bezvědomí a z toho důvodu nebylo možné získat informovaný souhlas pacientů před zařazením do studie. Pokud to bylo možné, byl informovaný souhlas získán od účastníků poté, co nabyli normálního stavu vědomí.

#### 3.2 Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizováni na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) FN a LF UP v Olomouci v období 1. 3. 2013 – 31. 12. 2014, u nichž došlo ke klinické manifestaci HAP. Diagnostická kritéria HAP pro zařazení do studie zahrnovala: nově vzniklý nebo progredující infiltrát na RTG hrudníku nebo CT hrudníku u pacienta hospitalizovaného minimálně 48 hodin plus nejméně dvě další známky infektu respiračního traktu, jimiž jsou vzestup tělesné teploty nad 38°C, přítomnost hnisavého sputa, leukocytóza  $> 12 \times 10^3/\text{mm}^3$  nebo leukopenie  $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , zánětlivý poslechový nález na plicích, kašel a/nebo respirační insuficience s hodnotou hypoxemického (Horowitzova) indexu  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ , nebo zvýšení laboratorních známek zánětu (CRP  $\geq 50 \text{ mg/L}$  nebo PCT  $\geq 5 \text{ mg/L}$ ). Podmínkou pro zařazení pacientů byla nutnost umělé plicní ventilace.

Byly sledovány údaje: pohlaví (muž/žena), věk při zařazení do studie (roky), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skóre a 30denní mortalita. Zaznamenali jsme iniciální empirickou antibiotickou terapii v den splnění kritérií pro zařazení do studie a adekvátnost této terapie s ohledem na citlivost etiologických agens HAP k podávané antibioterapii. Sledovali jsme záchyt konkrétních bakteriálních kmenů ve čtyřech typech odběrů biologického materiálu, kvantitu kultivačního nálezu a genetickou ne/identitu izolovaných bakteriálních kmenů.

Do studie byli zařazeni všichni pacienti interní i chirurgičtí, bez ohledu na to, zda se jednalo o akutní nebo chronické onemocnění. Rozhodujícími kritérii byla pouze délka

hospitalizace a splnění klinických známek HAP. Délka hospitalizace ve studii byla vždy více než 48 hod, aby byla splněna kritéria alespoň pro časnou HAP. V době zařazení do studie byli všichni pacienti na umělé plicní ventilaci. Délka umělé plicní ventilace do zařazení do studie nebyla monitorována, protože soubor nebyl rozdělen na pacienty s HAP a VAP. U všech pacientů byla po zjištění diagnózy HAP zahájena iniciální antibiotická terapie. Ta byla vedená empiricky a respektovala aktuální metodický pokyn vypracovaný Ústavem mikrobiologie FNOL a LF UP „Iniciální antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií“.

### 3.3 Sběr vzorků

Po zařazení pacientů do studie jsme u nich provedli čtyři typy odběrů biologického materiálu v pořadí 1-4 bezprostředně po sobě do 24 hodin od nástupu klinických známek HAP.

1. **Stěr ze sliznice orofaryngu (OS)** – Odběry byly provedeny za aseptických kautel stěrem ze zadní stěny orofaryngu pomocí komerčně dostupné odběrové sady s transportním médiem (Copan Diagnostics) (obrázek č. 8).



Obrázek č. 8: Pomůcky pro stěr z orofaryngu.

2. **Aspirát obsahu žaludku (GA)** – Deset mililitrů žaludečního obsahu bylo aspirováno přes nazogastrickou sondu pomocí výplachové stříkačky Janett do sterilní odběrové zkumavky na konci intervalu pro podání enterální výživy, těsně před podáním další porce (obrázek č. 9).





**Obrázek č. 9:** Pomůcky pro odběr aspirátu ze žaludku.

- 3. Odběr endotracheálního sekretu (ETA)** – Odběr endotracheálního sekretu byl proveden odsátím přes orotracheální kanylu s použitím sterilního uzavřeného odsávacího systému s následným proplachem odsávací cévky 10 ml sterilního fyziologického roztoku a uzavřením zkumavky sterilní zátkou (obrázek č. 10).



**Obrázek č. 10:** Zkumavka pro odběr endotracheálního aspirátu přes uzavřený systém odsávání.

**4. Krytý kartáček (PSB)** – Flexibilní bronchoskop byl zaveden k ústí příslušného segmentálního bronchu s největším nálezem opacit detekovaných HRCT (obrázek č. 11). Pokud byl v subsegmentálním bronchu viditelný sekret (obrázek č. 12), PSB katétr byl zaveden do tohoto sekretu, zde byl otevřen krytý kartáček (obrázek č. 13) a sekret byl odebrán z této oblasti. Pokud sekret nebyl bronchoskopicky viditelný, celý PSB katétr byl zaveden o 2-3 cm hlouběji od konce bronchoskopu, a poté byl krytý kartáček zasunut další 2-4 cm do příslušného subsegmentálního bronchu. Následně bylo kartáčkem opakovaně posunováno dopředu a dozadu a také rotováno. Poté byl kartáček zasunutý zpět (obrázek č. 14) do PSB katétru a ten byl vytažen z bronchoskopu (obrázek č. 15). Koncová část uzavřeného PSB byla omyta v 70% alkoholu a následně odstřižena sterilními nůžkami do 1 ml sterilního fyziologického roztoku.



**Obrázek č. 11:** Bronchoskopie u lůžka.



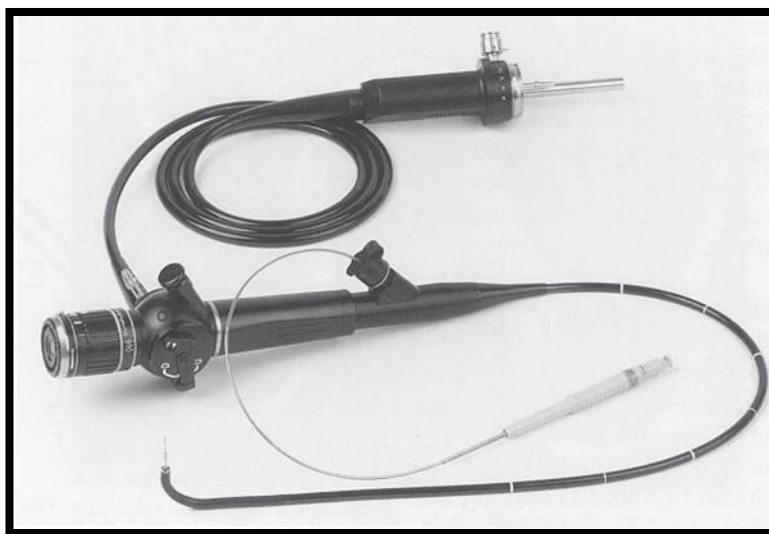
**Obrázek č. 12:** Sekret v subsegmentálním bronchu.



**Obrázek č. 13:** Kartáček vysunut.



**Obrázek č. 14:** Kartáček zasunut.



**Obrázek č. 15:** Bronchoskop se zavedeným chráněným kartáčkem.

Odběr vzorků byl proveden ve dvou kolech. První kolo odběrů bylo provedeno co nejčasněji po zařazení pacienta do studie (limitací byla dostupnost bronchologa pro odběr PSB) nejdéle do 24 hodin, druhé kolo po uplynutí 72 hodin. Pacienti, kteří byli v průběhu úvodních 72 hodin od zařazení extubováni, nebyli zařazeni do druhého kola odběrů pro nemožnost provedení PSB.

### **3.4 Zpracování vzorků**

Doba od provedení odběru materiálu do jeho zpracování v mikrobiologické laboratoři nepřesáhla 30 minut. Transportní teplota byla v rozmezí 18-26°C. Každý vzorek byl zpracován semikvantitativní technikou založenou na křížovém roztěru s užitím kalibrované kličky a kvantita izolovaných mikroorganismů byla stanovena v rozmezí  $10^2$ - $10^{11}$  CFU/ml. Izolace a identifikace všech izolátů probíhala dle laboratorních standardů za využití automatizovaného systému MALDI-TOF (Bruker Daltonics). Paralelně s bakteriologickou kultivací byl soupravou Anyplex II RB5 Detection (Seegene) proveden průkaz DNA pro *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydomphila pneumoniae*. U všech bakteriálních izolátů byla stanovena citlivost na vybrané antimikrobní přípravky v souladu s doporučení EUCAST [156].

### **3.5 Definice positivity nálezů**

Za relevantní průkaz etiologického agens jsme považovali jeho kultivaci ve vzorku endotracheálního sekretu v kvantitě  $> 10^5$  CFU/ml, u bronchoalveolární laváže  $> 10^4$  CFU/ml a v případě vzorků odebraných z dolních cest dýchacích metodou chráněného kartáčku v kvantitě  $> 10^3$  CFU/ml) [157], [10]. Pro stěr ze stěny orofaryngu a aspirát žaludečního obsahu nejsou stanoveny mezní hodnoty, protože to nejsou metody uznané pro diagnostiku pneumonie. Pozitivní nález v těchto odběrech nebyl považován za průkaz etiologického agens.

### **3.6 Stanovení podobnosti izolátů**

Abychom zjistili, zda bakteriální patogeny detekované různými typy odběrů byly unikátní nebo ne, byly porovnány DNA profily tří nejčastěji vykultivovaných patogenů (*Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia multivorans* a *Pseudomonas aeruginosa*). U kmenů

*Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* byla příbuznost a/nebo identita určena metodou pulzní gelové elektroforézy (PFGE) podle Husičkové et al [158]. Podobnost izolátů byla určena v souladu s interpretačními kritérii dle Tenovera et al [159]. Pro typizaci izolátů *Burkholderia multivorans* byla použita metoda náhodné amplifikace polymorfní DNA (RAPD) podle postupu autorů Mahentherlingam et al [160].

### **3.7 Hodnocení iniciální terapie**

Za adekvátní iniciální terapii byla považována aplikace alespoň jednoho antibiotického přípravku (vhodného k léčbě pneumonií), který vykazoval in vitro účinnost na izolovaného původce.

### **3.8 Statistická analýza**

Pacienti s neúplnými údaji byli z analýzy vyloučeni. Statistické výpočty byly provedeny pomocí vizuální kontroly dat a testů normality. Standardní popisné statistiky byly použity pro souhrn primárních dat; spojité proměnné ke stanovení intervalu spolehlivosti, mediánu a rozsahu; kategorické proměnné ke stanovení absolutních a relativních četností. Vícerozměrná logistická regrese byla použita k úpravě jednorozměrných výsledků pro věk a skóre APACHE II. Třicetidenní mortalita byla statisticky vyhodnocena pomocí Fisherova exaktního testu. Byly počítány charakteristiky screeningových testů (senzitivita, specifická, falešná pozitivita, falešná negativita, prediktivní hodnoty pozitivního a negativního testu) a byla hodnocena shoda metod koeficientem AC1 a Cohenovým kappa testem, ke kterému byly počítány i 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) a hodnota statistické významnosti (p). Jako software byl použit program SPSS 21 (IBM Corporation, 2012).

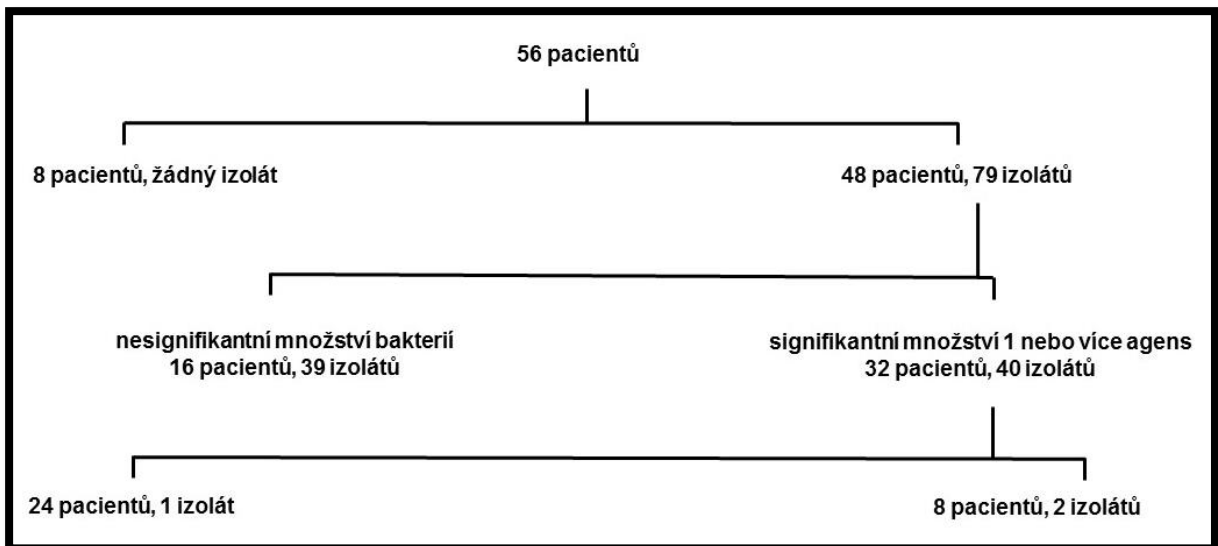
## 4. VÝSLEDKY

### 4.1 Pacienti

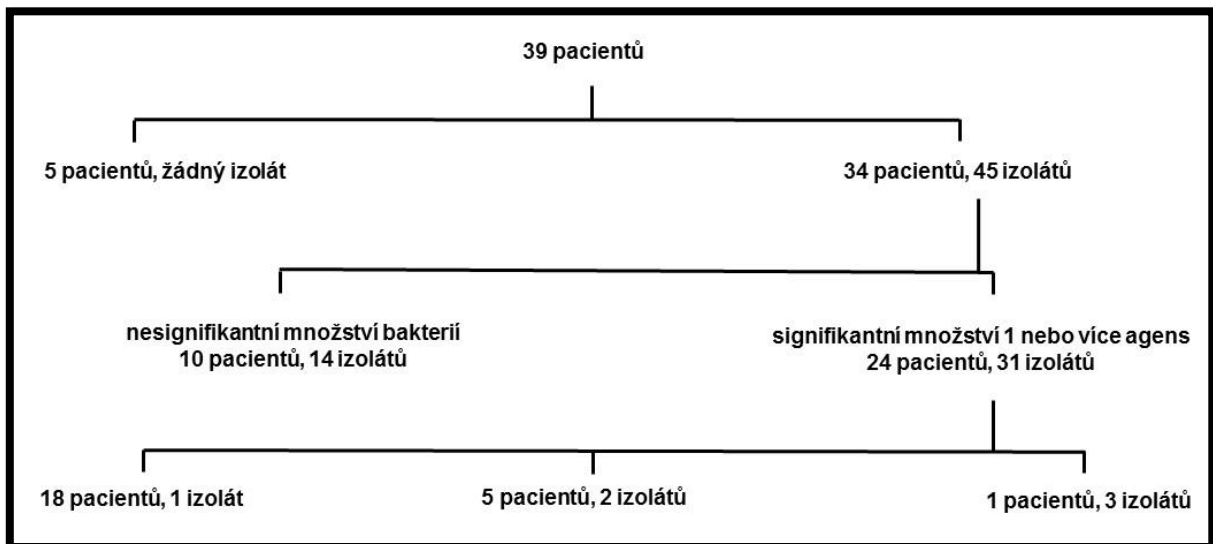
Byl realizován dvoukolový systém odběru mikrobiologického materiálu. Do kola A studie bylo zařazeno 56 pacientů, u kterých bylo identifikováno celkem 79 bakteriálních izolátů. U osmi nemocných (14,3 %) nebyl zachycen žádný kultivační nález v žádném z odebraných vzorků biologického materiálu. U 16 pacientů (28,6 %) nebyl z ETA nebo PSB izolován bakteriální patogen v definované kvantitě. To znamená, že u 42,9 % pacientů nebylo zjištěno žádné etiologické agens svědčící pro pneumonii. V kole A kohortu pacientů s pozitivním mikrobiologickým nálezem původce pneumonie tvořilo 32 pacientů, od nichž bylo v prvním kole odběrů (A) získáno 40 pozitivních kultivačních vzorků. Iničiální kultivační nálezy zahrnovaly 10 bakteriálních species. U 24 pacientů bylo identifikováno jedno etiologické agens a u 8 pacientů byla vykultivována dvě bakteriální agens (obrázek č. 16). Dále jsme v kole A zaznamenali i dva druhy *Candida* v celkem 8 vzorcích. V pěti případech, a to pouze v ETA, byla kvantita dostatečná, aby splnila kritéria pro označení za etiologické agens (4× *C. albicans* a 1× *C. tropicalis*). Naším hlavním cílem však bylo zhodnotit metody ve vztahu k zachytu bakteriálních kmenů, proto se hodnocení výskytu kandid v této práci dále nevěnujeme.

Mezi kolem A a kolem B dva pacienti zemřeli a 15 pacientů bylo extubováno. Do druhého kola (B) bylo zahrnuto 39 pacientů, od nichž bylo získáno 45 izolátů bakterií. U 5 pacientů byl kultivační nález z dolních cest dýchacích, orofaryngu i žaludku negativní. U 10 pacientů nedosáhla kvantita zachycených agens mezního prahu v ETA či PSB, nebo byla bakterie zachycená pouze v OS a/nebo GA. U 24 pacientů byl nález signifikantní pro pneumonii ve vzorcích z ETA a/nebo PSB a bylo získáno celkem 31 izolátů. 18 pacientů mělo detekováno 1 původce, u 5 pacientů byla prokázána 2 etiologická agens a u 1 pacienta tři (obrázek č. 17).

U žádného z pacientů v kole A ani B, včetně těch, u kterých nebylo izolováno žádné bakteriální agens, nebyly prokázány *Mycoplasma pneumoniae* ani *Chlamydophila pneumoniae*.



Obrázek č. 16: Vývojový diagram kola A.



Obrázek č. 17: Vývojový diagram kola B.

#### 4.2 Popisná statistika souboru

V souboru bylo 56 pacientů ve věku 25 až 91 let. Věkový průměr se směrodatnou odchylkou byl  $67,2 \pm 14,8$  let, hodnota mediánu byla 70 let. V souboru bylo 41 (73,2 %) mužů a 15 (26,8 %) žen.

Průměrné BMI se směrodatnou odchylkou bylo  $29,6 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>, rozmezí 18,4-44,1 kg/m<sup>2</sup>, hodnota mediánu 28,5 kg/m<sup>2</sup>.

Průměrné APACHEII se směrodatnou odchylkou bylo 24,2±6, rozmezí 12-40, hodnota mediánu 25 (tabulka č. 12).

	APACHEII	BMI	Věk
Mean	24,2	29,6	67,2
Std. Deviation	6,0	6,2	14,8
Median	25,0	28,5	70,0
Minimum	12	18,4	25,0
Maximum	40	44,1	91,0

**Tabulka č. 12:** Popisná statistika.

### 4.3 Výsledky porovnání validity jednotlivých odběrů

#### 4.3.1 Jednotlivé typy odběrů – citlivost proti klinickým známkám HAP

ETA odhalila původce HAP v kole A u 31 pacientů (55,4 %), metoda PSB označila pouze 11 pacientů (19,6 %), bakterie byly nalezeny v OS u 30 pacientů (53,6 %) a v GA u 28 (50,0 %), v kole B označila ETA za HAP pozitivní 21 pacientů (53,8 %), metoda PSB 9 pacientů (23,1 %), nález bakterií byl přítomný v OS u 15 (38,5 %) a GA u 11 pacientů (28,2 %) s klinickými známkami pneumonie a nálezem nového infiltrátu na RTG.

V součtu obou kol měla ETA senzitivitu záchytu pacientů proti klinickým známkám 54,7 % pacientů a PSB 21,1 %. Odběr OS by měl jako diagnostická metoda senzitivitu 47,4 % a GA 41,1 %. Kombinací metod OS a GA senzitivita klesla na 36,8 %.

Je zde statisticky významný rozdíl mezi ETA, PSB a OS nebo GA. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen mezi OS a GA (tabulka č. 13).



ETA	HAP klinika		celkem
	HAP+	HAP-	
ETA+	52	0	52
ETA-	43	0	43
celkem	95	0	95
<b>SE</b>	<b>54,7%</b>		
<b>95%CI</b>	<b>(44,2-65,0)</b>		

PSB	HAP klinika		celkem
	HAP+	HAP-	
PSB+	20	0	20
PSB-	75	0	75
celkem	95	0	95
<b>SE</b>	<b>21,1%</b>		
<b>95%CI</b>	<b>(13,4-30,6)</b>		

OS	HAP klinika		celkem
	HAP+	HAP-	
OS+	45	0	45
OS-	50	0	50
celkem	95	0	95
<b>SE</b>	<b>47,4%</b>		
<b>95%CI</b>	<b>(37,0-57,9)</b>		

GA	HAP klinika		celkem
	HAP+	HAP-	
GA+	39	0	39
GA-	56	0	56
celkem	95	0	95
<b>SE</b>	<b>41,1%</b>		
<b>95%CI</b>	<b>(31,1-51,6)</b>		

OS+GA	HAP klinika		celkem
	HAP+	HAP-	
OS+GA +	35	0	
OS+GA -	60	0	
celkem	95	0	
<b>SE</b>	<b>36,8%</b>		
<b>95%CI</b>	<b>(27,2-47,4)</b>		

**Tabulka č. 13:** Senzitivita v kolech A+B pro jednotlivé metody vůči klinickým známkám HAP.

#### **4.3.2 Senzitivita a specificita jednotlivých metod proti průkazu etiologického agens**

Senzitivita a specificita jednotlivých metod v součtu kola A a B proti průkazu etiologického agens (dostatečná kvantita v ETA nebo PSB) byly tyto:

Nejvyšší senzitivitu měla ETA 92,9 %, PSB měl senzitivitu 35,7 %, OS 67,9 % a GA 57,1 %. Kombinace pozitivního záchytu bakterií současně v OS a GA měla senzitivitu 67,6 %. Specificita ETI a PSB byla 100 %, pro OS 69,2 %, pro GA 64,1 %, kombinace OS a GA 68,8 % (tabulka č. 14).

ETA	ETI agens		celkem
	ETI+	ETI-	
ETA+	52	0	52
ETA-	4	39	43
celkem	56	39	95
<b>SE</b>	<b>92,9%</b>	<b>SP</b>	<b>100,0%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(82,7-98,0)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(92,6-100,0)</b>

PSB	ETI agens		celkem
	ETI+	ETI-	
PSB+	20	0	20
PSB-	36	39	75
celkem	56	39	95
<b>SE</b>	<b>35,7%</b>	<b>SP</b>	<b>100,0%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(23,4-49,6)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(92,6-100,0)</b>

OS	ETI agens		celkem
	ETI+	ETI-	
OS+	38	12	50
OS-	18	27	45
celkem	56	39	95
<b>SE</b>	<b>67,9%</b>	<b>SP</b>	<b>69,2%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(54,0-79,7)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(52,4-83,0)</b>

GA	ETI agens		celkem
	ETI+	ETI-	
GA+	32	14	46
GA-	24	25	49
celkem	56	39	95
<b>SE</b>	<b>57,1%</b>	<b>SP</b>	<b>64,1%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(43,2-70,3)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(47,2-78,8)</b>

OS+GA	ETI agens		celkem
	ETI+	ETI-	
OS+GA +	25	10	35
OS+GA -	12	22	34
celkem	37	32	69
<b>SE</b>	<b>67,6%</b>	<b>SP</b>	<b>68,8%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(50,2-82,0)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(50,0-83,9)</b>

**Tabulka č. 14:** Senzitivita a specificita v kolech A+B pro jednotlivé metody vůči prokázanému etiologickému agens.

### **4.3.3 Porovnání metod vůči PSB**

Při porovnání ETA, OS a GA (jako screeningových metod) proti „zlatému standardu“ PSB byla jejich senzitivita a specificita u ETA 81,0 % a 52,7 %, pro OS 71,4 % a 52,7 %, pro GA 52,4 % a 52,7 %. Senzitivita a specificita pro kombinaci metod OS+GA byla 47,6 % a 36,2 % (tabulka č. 15).

ETA	PSB		celkem
	PSB+	PSB-	
ETA+	17	35	52
ETA-	4	39	43
celkem	21	74	95
<b>SE</b>	<b>81,0%</b>	<b>SP</b>	<b>52,7%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(58,1-94,6)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(40,8-64,4)</b>

OS	PSB		celkem
	PSB+	PSB-	
OS+	15	35	50
OS-	6	39	45
celkem	21	74	95
<b>SE</b>	<b>71,4%</b>	<b>SP</b>	<b>52,7%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(47,8-88,7)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(40,8-64,4)</b>

GA	PSB		celkem
	PSB+	PSB-	
GA+	11	35	46
GA-	10	39	49
celkem	21	74	95
<b>SE</b>	<b>52,4%</b>	<b>SP</b>	<b>52,7%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(29,8-74,3)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(40,8-64,4)</b>

OS+GA	PSB		celkem
	PSB+	PSB-	
OS+GA +	10	25	35
OS+GA -	5	29	34
celkem	21	74	95
<b>SE</b>	<b>47,6%</b>	<b>SP</b>	<b>39,2%</b>
<b>95%CI</b>	<b>(25,7-70,2)</b>	<b>95%CI</b>	<b>(28,0-51,2)</b>

**Tabulka č. 15:** Senzitivita a specificita v kolech A+B pro jednotlivé metody vůči PSB.

#### 4.3.4 Porovnání metod ve schopnosti zachytit jednotlivá agens

U pacientů, kteří měli potvrzenou HAP pomocí ETA nebo PSB byla schopnost metod zachytit jednotlivá agens následující:

V kole A bylo ETA zachyceno 97,5 % bakteriálních izolátů, v kole B 87,1 %, celkově v obou kolech ETA zachytila 93,0 % etiologických agens. PSB metodou bylo detekováno v kole A 35,0 % pozitivních nálezů a 35,4 % v kole B, celkově tedy PSB metoda zachytila 35,2 % izolátů.

Identická agens byla v kole A nalezena současně v odběru OS v 70,0 % a v kole B v 64,5 %, v souhrnu obou kol 67,6 %. V odběru GA byl současný záchyt identického agens v 70,0 % v kole A a ve 41,9 % v kole B, v souhrnu obou kol v 57,7 %.

#### 4.4 Bakteriální kmeny

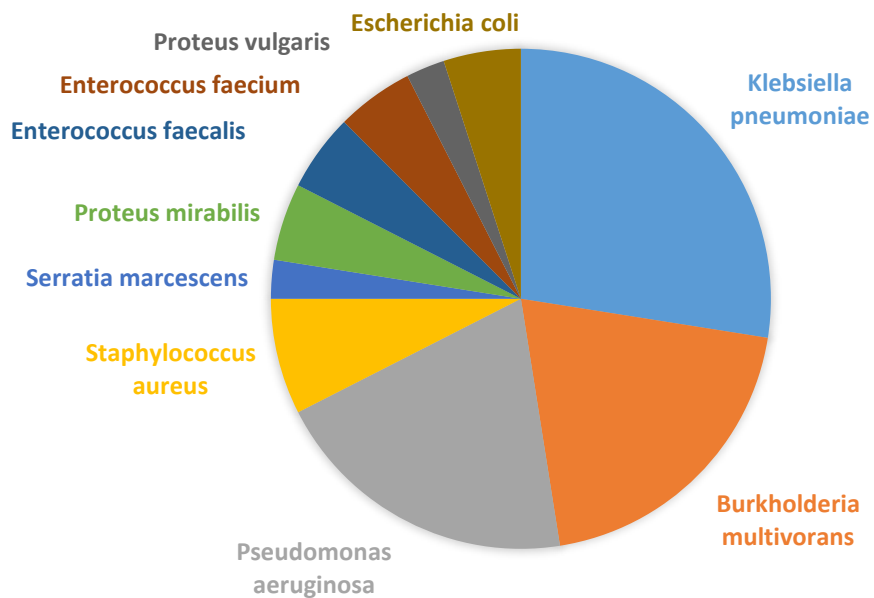
Celkem bylo v obou kolech zachyceno 12 různých bakteriálních species (tabulka č. 16).

<b>Etiologická agens</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>Celkem</b>	<b>%</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	7	18	25,4
<i>Burkholderia multivorans</i>	8	8	16	22,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	4	12	16,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	4	5,6
<i>Serratia marcescens</i>	1	4	5	7,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	3	4,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	3	4,2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	3	4,2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2	3	4,2
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	2,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	1,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	1	1,4
<b>Celkem</b>	<b>40</b>	<b>31</b>	<b>71</b>	<b>100,0</b>

**Tabulka č. 16:** Četnost bakteriálních kmenů – etiologických agens HAP (A – kolo A, B – kolo B).

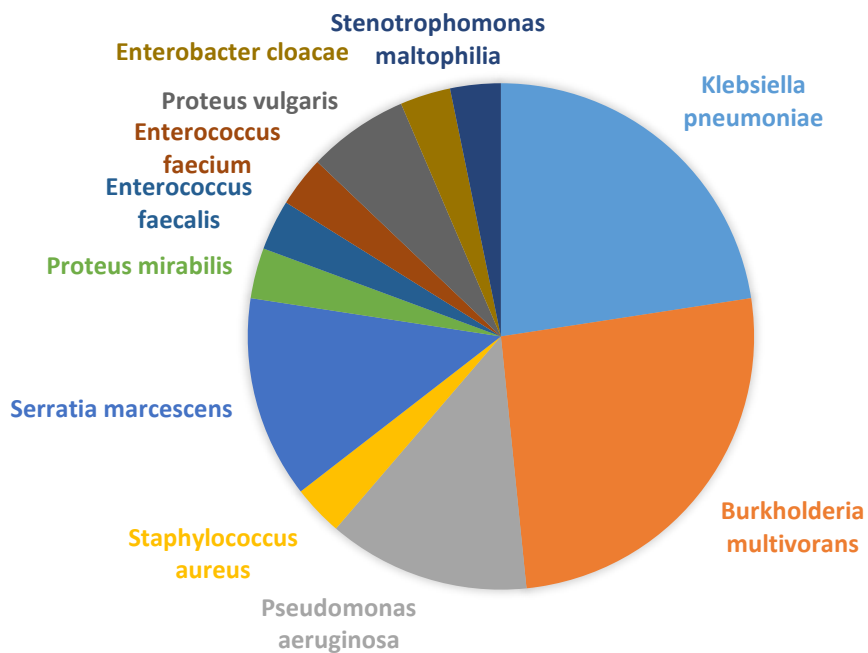
V grafech je uvedeno porovnání procentuálního zastoupení etiologických agens v kolech A a B.

### KOLO A: ETIOLOGICKÁ AGENS



Graf č. 2: Procentuální zastoupení etiologických agens v kole A.

### KOLO B: ETIOLOGICKÁ AGENS



Graf č. 3: Procentuální podíl etiologických agens v kole B.

Ve vzorcích biologického materiálu z dolních cest dýchacích byly nejčastěji identifikovány kmeny *Klebsiella pneumoniae* (25,4 %), *Burkholderia multivorans* (22,5 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (16,9 %). Tato tři species tvořila 65,2 % agens prokázaných ve vzorcích ETA, 56,0 % ve vzorcích PSB, 64,6 % agens v OS a 70,7 % ve vzorcích GA (tabulka č. 17).

Etiologická agens	ETA			PSB			OS			GA		
	A	B	Celkem	A	B	Celkem	A	B	Celkem	A	B	Celkem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	5	15	4	3	7	9	3	12	9	6	15
<i>Burkholderia multivorans</i>	8	8	16	2	1	3	5	6	11	4	2	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	4	12	2	2	4	5	3	8	6	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	4	3	1	4	1	0	1	1	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	3	4	0	1	1	0	3	3	0	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	3	2	1	3	2	0	2	2	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	3	1	0	1	2	1	3	2	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	3	0	0	0	1	1	2	2	0	2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2	3	0	1	1	1	2	3	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	0	0	0	2	0	2	2	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Celkem	39	27	66	14	11	25	28	20	48	28	13	41

**Tabulka č. 17:** Pozitivní nálezy získané ETA, PSB, OS a GA v kolech A i B.

Ve skupině pacientů, u nichž byla *Klebsiella pneumoniae* prokázána jako etiologické agens HAP byl identický kmen nalezen společně v ETA + GA u 12 pacientů (66,7 %), v ETA + OS u 10 pacientů (55,6 %), v ETA + PSB u 4 pacientů (22,2 %), v PSB + GA u 5 pacientů (27,8 %) a v PSB + OS u 4 pacientů (22,2 %).

V případě *Pseudomonas aeruginosa* byl identický kmen prokázán společně v ETA + GA u 8 pacientů (66,7 %), v ETA + OS u 8 pacientů (66,7 %), v ETA + PSB u 4 pacientů (33,3 %), u PSB + GA u 2 pacientů (16,7 %) a v PSB + OS u 2 pacientů (16,7 %).

V případě *Burkholderia multivorans* byl identický kmen prokázán společně v ETA + GA u 6 pacientů (37,5 %), v ETA + OS u 11 pacientů (68,8 %), v ETA + PSB u 3 pacientů (18,8 %), v PSB + GA u žádného pacienta (0 %) a v PSB + OS u 2 pacientů (12,5 %) (tabulka č. 18).



A+B				A				B			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (18)				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (11)				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (7)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	4	4	5	PSB	3	2	3	PSB	1	2	2
ETA	x	10	12	ETA	x	8	8	ETA	x	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12)				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8)				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	4	2	2	PSB	2	1	1	PSB	2	1	1
ETA	x	8	8	ETA	x	5	6	ETA	x	3	2
<i>Burkholderia multivorans</i> (16)				<i>Burkholderia multivorans</i> (8)				<i>Burkholderia multivorans</i> (8)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	3	2	0	PSB	2	1	0	PSB	1	1	0
ETA	x	11	6	ETA	x	5	4	ETA	x	6	2

**Tabulka č. 18:** Současný záchyt identického etiologického agens HAP v kolech A a B.

Z 24 pacientů s nálezem signifikantního etiologického agens v kole B (po 72 hodinách) mělo 16 pacientů (66,7 %) detekován identický patogen – etiologické agens v dolních cestách dýchacích v ETA nebo PSB i v kole A.

#### 4.5 Adekvátnost iniciální empirické antibioterapie a 30denní mortalita

Antibioterapii a 30denní mortalitu jsme hodnotili v souboru 32 pacientů, kteří byli zařazeni v prvním kole (A) odběrů. Správná iniciální ATB terapie byla zjištěna u 21 pacientů (65,6 %), z nichž 7 pacientů (21,9 %) zemřelo.

Neadekvátní iniciální empirická antibiotická terapie byla zaznamenána u 11 pacientů (34,4%). Z 11 neadekvátně empiricky zaléčených pacientů zemřeli čtyři (12,5 %). Rozdíl v mortalitě mezi skupinou adekvátně/neadekvátně iniciálně antibioticky léčených pacientů nedosáhl hladiny statistické významnosti,  $p=1.000$ .

#### 4.6 Podobnost izolátů

Určení podobnosti izolátů bylo realizováno Ústavem mikrobiologie FNOL a LF UP.

U 4 pacientů z 32 v prvním kole (A), u kterých jsme zachytili etiologické agens, byl nalezen odlišný izolát. Ve třech případech byl nalezen v orofaryngu (2× *Klebsiella pneumoniae*, 1× *Enterococcus faecalis*) a jedenkrát v žaludku (*Pseudomonas aeruginosa*) (tabulka č. 19).

Pacient č.	Kmen	OS	GA	ETA	PSB
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	x	x	x	x
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			x	x
2	<i>Staphylococcus aureus</i>			x	x
3	<i>Staphylococcus aureus</i>			x	x
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	x	x	x	x
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	y	x		x
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	x	x	x	
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	y	x	x	x
7	<i>Enterococcus faecalis</i>	y	x	x	x
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		x	x	x
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	x	x	x	
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			x	
10	<i>Enterococcus faecalis</i>	x	x	x	
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	x	x	x	
19	<i>Escherichia coli</i>	x	x	x	
20	<i>Burkholderia multivorans</i>	x	x	x	
22	<i>Burkholderia multivorans</i>			x	x
24	<i>Enterococcus faecium</i>	x	x	x	
26	<i>Burkholderia multivorans</i>		x	x	

Pacient č.	Kmen	OS	GA	ETA	PSB
29	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
29	<i>Proteus mirabilis</i>	x	x	x	x
31	<i>Burkholderia multivorans</i>	x		x	x
32	<i>Burkholderia multivorans</i>			x	
34	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
36	<i>Escherichia coli</i>	x	x	x	
37	<i>Serratia marcescens</i>			x	
37	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		y	x	
39	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
40	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x		x	
46	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	x	x	x	
46	<i>Burkholderia multivorans</i>	x	x	x	
49	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	x	x	x	
50	<i>Burkholderia multivorans</i>	x		x	
51	<i>Proteus mirabilis</i>	x	x	x	x
52	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			x	x
54	<i>Proteus vulgaris</i>	x		x	
55	<i>Enterococcus faecium</i>	x	x	x	

**Tabulka č. 19:** Srovnání identity izolátů. Legenda: x – identita potvrzena, y – identita vyloučena.

## 5. DISKUZE

Prezentovaná studie přináší údaje porovnávající senzitivitu a specifitu běžně dostupných a technicky nenáročných tzv. screeningových odběrů biologického materiálu s instrumentálně, časově a finančně náročnější referenční metodou odběru PSB, považovanou za standard („zlatý standard“). Odběry OS a GA se běžně ke stanovení etiologického agens pneumonie nepoužívají, detekuje se jimi kolonizace pacienta. Odběr ETA je obecně považován za nedostatečně validní, neschopný zachytit etiologické původce plicního zánětu s dostatečnou senzitivitou [59]. Naopak u odběru PSB je referována senzitivita 33-100% a specifita 50-100% [161], [108], [157], [162], [163]. Výsledky předkládané studie však s tímto závěrem nekorespondují. Naopak ukazují, že právě odběr ETA má výrazně vyšší četnost záchytu patogenů (93 %) ve srovnání nejen se stěrem ze sliznice orofaryngu (68 %) a žaludečním aspirátem (57 %), ale zejména s PSB (35 %). Přestože PSB díky své cílenosti téměř vylučuje možnost kontaminace vzorku mikroflórou HCD a je považován za etalon v metodách identifikujících patogeny dolních cest dýchacích [157], z technických, časových a ekonomických důvodů se v běžné praxi téměř neprovádí. To odpovídá aktuálním doporučením pro diagnostiku HAP a VAP jak evropským, tak americkým [19], [13], kdy zaznamenáváme odklon od invazivních vyšetření a příklon k méně invazivním postupům. Invazivní techniky vyžadují přítomnost kvalifikovaného personálu, jsou pro pacienta zatěžující a mohou vést až ke zhoršení dechových funkcí. Jsou také finančně náročnější [164], [165], [166], [167]. Souhrnná analýza pěti randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs) neprokázala rozdíl v celkové mortalitě ani ve výsledku léčby pacientů s VAP, kteří byli diagnostikováni invazivními metodami oproti těm, jež byli diagnostikováni metodami neinvazivními [164].

U tří nejčastěji izolovaných bakteriálních kmenů *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia multivorans* a *Pseudomonas aeruginosa* byl identický patogen prokázán společně v nejvíce případech u ETA+GA a u ETA+OS. Výsledky jsou v souladu s úvahou, že HAP často vzniká translokací primární či sekundární mikroflóry pacienta do dolních cest dýchacích [50], [83]. Mikrobiologické vyšetření OS a GA mohou doplnit vyšetření ETA a pomoci tak při identifikaci bakteriálního původce HAP/VAP. Poměrně nízká senzitivita i specifita těchto metod je diskvalifikuje z primární role v průkazu HAP a nález bakterií v těchto vzorcích často svědčí pouze pro kolonizaci. Nicméně informace o tom, jaký typ patogenů je v orofaryngu a žaludku přítomen, může být užitečná v situaci, kdy pneumonie progreduje, ale mikrobiologické nálezy

z dolních cest dýchacích jsou negativní nebo nejsou dostupné. Máme za to, že v těchto případech by mohly tyto neinvazivní doplňkové metody pomoci odhalit původce.

U našich pacientů byl zřejmý trend, kdy patogeny zachycené v prvním kole pouze v OS a/nebo GA případně v ETA a/nebo PSB, ale v nedostatečném množství, byly již jednoznačně označeny za původce HAP v kole druhém. To odpovídá popisovanému mechanismu kolonizace pacienta a šíření bakterií do dolních cest dýchacích. Vzhledem k malému vzorku pacientů však nebyly tyto počty statisticky signifikantní.

Typ screeningových odběrů byl v prezentované studii zvolen s ohledem na předpoklad, že původci HAP pochází z bakteriální mikroflóry pacienta (především sekundární) [168]. Dosud však není jednoznačná shoda v tom, zda se přenos děje cestou horních cest dýchacích nebo z gastrointestinálního traktu [169]. Výsledky naší práce ukazují, že ETA je pro klinickou praxi ideální „screeningovou“ metodou k detekci etiologického agens HAP. Za předpokladu, že PSB je „standard“ v diagnostice HAP a ETA „screeningový“ test, pak senzitivita ETA byla 81 % a specifita 53 %. Pozitivní prediktivní hodnota testu dosáhla 32 %, negativní prediktivní hodnota 90 %. Při porovnání výsledků ETA a PSB s klinickými známkami onemocnění (všichni pacienti trpěli plicním bakteriálním onemocněním dle uznávaných diagnostických postupů) dosáhla senzitivita ETA 55 %, zatímco PSB pouze 21 %. Při porovnání těchto výsledků s literaturou je zajímavá zejména nízká senzitivita metody PSB. Je však popisováno, že HAP může způsobovat vícečetné postižení menších okrsků plicní tkáně, a pak i přesto, že bude odběr proveden z místa největšího postižení dle CT či RTG plic, může být výsledek neprůkazný. Výtěžnost radiologických metod v diagnostice HAP je nízká. Fabregas et al udávají senzitivitu snímku hrudníku 92 %, ale specifitu pouze 33 %. Popisují zároveň, že 52 % pacientů mělo na snímku popsáno lokalizované a 28 % difúzní infiltráty [108].

Z hlediska použité techniky lze metody získání vzorku biologického materiálu rozdělit na odběry necílené (tzv. „blind“) a cílené, prováděné pod bronchoskopickou kontrolou. Necílené i cílené odběry mohou být prováděny tzv. protektivním (chráněným) způsobem, který snižuje riziko kontaminace. V klinické praxi jsou rutinně k izolaci a identifikaci bakteriálních původců HAP používány necílené odběry, jejichž senzitivita a specifita kolísají u ETA v rozmezí 38-87 % respektive 31-92 %, a u blind PSB v rozmezí 58-96 % respektive 71-100 % [122]. U neventilovaných pacientů je to zejména odběr sputa, avšak validita tohoto odběru naráží na nedostatek společný všem necíleným typům odběrů. Tím je možná

kontaminace vzorku bakteriemi primárně či sekundárně kolonizujícími horní cesty dýchací, a tedy možnost falešné positivity nálezu. U těchto pacientů by rovněž metody OS a GA mohly být nápomocny při odhalení původce HAP. Při odběru sputa je hlavním problémem kvalita odběru a míra spolupráce ze strany pacienta. Nemocní nejsou zejména schopni dostatečně vykašlat a mikrobiologický nález ve sputu tak nemusí vypovídat o situaci v dolních cestách dýchacích a v plicním parenchymu [20]. Podle současných studií se nepodaří ve sputu prokázat etiologické agens u 50 % nemocných s pneumonií a je dokonce uváděno, že v rutinní praxi se etiologické agens podaří prokázat pouze u 25 % pacientů s pneumonií [20]. Problém často spočívá v rychlosti transportu sputa do laboratoře, dále v tom, že některá agens jsou nezachytitelná při běžné kultivaci [20]. Obsahem klinických doporučení je i provedení kultivačního vyšetření krve u febrilních pacientů s příznaky pneumonie, avšak senzitivita tohoto vyšetření vzhledem k etiologickým agens HAP je nízká [35]. Udává se, že pozitivita hemokultur u HAP je méně než 25 % [37], ale pokud vyjdou pozitivně, znamená to ve většině případů, že bakterie pocházejí ze zdroje mimo plíce [170].

Kromě ETA jsou k odběru materiálu z dolních cest dýchacích využívány další necílené techniky, jako je odsátí z bronchů (Blind Bronchial Suction, BBS), bronchoalveolární laváž (blind BAL), necílený odběr krytým kartáčkem (blind Protected Specimen Brushing, blind PSB), necílená protektivní bronchoalveolární laváž (blind pBAL, mini-BAL) nebo necílený odběr chráněným teleskopickým katétrem (blind PTC). Použití těchto typů odběrů ale není, s výjimkou ETA, v rutinní praxi u intubovaných pacientů rozšířeno. Některé práce uvádí, že nebronchoskopické metody mají porovnatelnou výtěžnost jako bronchoskopické [124], [123], i když bronchoskopické metody zaznamenávají vyšší kvantitativní množství mikrobiologických vyšetření. Shoda mezi nebronchoskopickými a bronchoskopickými metodami je přibližně 80 %. Část nebronchoskopických vyšetření přináší falešně negativní výsledky, zvláště při postižení levé plíce [120]. Toto však naše práce nepotvrdila, stejně jako další závěr Chastre et al, že bronchoskopické metody jsou schopny identifikovat 80 % všech bakterií v plicích s výraznou korelací s vyšetřením bioptované plicní tkáně [120]. Existují práce, které ve shodě s výsledky prezentované studie zpochybňují účelnost cílených odběrů, neboť výsledky PSB odběru z místa infiltrace dle rentgenového nálezu a současného blind PSB odběru z kontralaterální plíce byly shodné v 53 % případů [171]. Jiná práce referovala výsledek opakované BAL z identické lokality plic shodný v 75 % případů [172]. Rutinně však nejsou v klinické praxi

rozšířeny ani cílené diagnostické odběry, kterými jsou kromě PSB i bronchoskopicky navigovaná BAL, pBAL a PTC. Bronchoskopicky navigované metody navíc představují pro pacienta větší zátěž a ani výsledek těchto vyšetření nemusí být jednoznačný [90]. Meta-analýza z roku 2005 neprokázala vliv využití bronchoskopických metod na snížení mortality [122].

Limitem prezentované studie je nevelký soubor pacientů. I přesto, že studijní tým byl veden snahou o důsledné zařazení všech konsekutivně zachycených pacientů, kteří ve sledovaném období splnili daná kritéria, tento cíl se nepodařilo splnit. Důvodem byla horší dostupnost bronchoskopie mimo obvyklou pracovní dobu a v průběhu víkendu. Avšak to, že odběry vzorků metodou PSB prováděli výhradně zkušení bronchoskopisté, kteří tuto metodu rutinně používají, výrazně snížilo možnost chybně provedeného odběru a tím možnost falešně negativních výsledků zachytu agens metodou PSB. Ve sledovaném souboru byl relativně vysoký počet pacientů, u nichž nebyl v žádném ze vzorků zachycen bakteriální patogen v dostatečné kvantitě. Důvodem mohlo být to, že vyšetření bylo provedeno buď v časně době infekce s malou bakteriální kvantitou, nebo naopak mohlo jít o falešně negativní výsledky v důsledku eradikace patogena ještě před randomizací pacienta při časném podání adekvátní iniciální antibioterapie. Dále mohl být důvodem odběr z nepostížené části plic při ETA, nepravidelná distribuce patogena v sekretu DCD nebo získání malého množství materiálu při PSB.

Významná část odběrů z GA a OS byla kultivačně pozitivní i u pacientů s negativním nálezem v ETA či PSB. Pozitivita nálezů naznačovala možného původce pneumonie u pacientů, kteří klinicky vykazovali známky plicního zánětu, avšak tyto izoláty nebylo možno označit za původce HAP. Výsledky naší práce považujeme za příspěvek do diskuze o tom, zda je vhodné a účelné v diagnostice patogenů HAP brát v úvahu případné pozitivní kultivační nálezy vzorků OS a GA v situaci, kdy pacient vykazuje klinické známky plicního infektu, zatímco patogen nebyl zachycen ve vzorku PSB či ETA, nebo nebylo možno takový vzorek odebrat u pacienta bez zajištěných dýchacích cest. Výsledky ukazují, že vysoká míra shody nálezů ETA/PSB a OS/GA hovoří ve prospěch této úvahy.

## 6. ZÁVĚR

Studie prokázala, že necíleně odebraný aspirát tracheálního sekretu se u intubovaných pacientů jeví jako optimální metoda pro získání vzorku biologického materiálu k identifikaci etiologického agens HAP. Metoda ETA je nejen technicky nenáročná a v klinické praxi snadno proveditelná, ale je i dostatečně senzitivní. U vzorků ETA byl zaznamenán výrazně častější záchyt mikrobiálního etiologického agens HAP než u PSB. V případě sporných nebo negativních výsledků lze přistoupit k odběru vzorků ze stěru z orofaryngu a/nebo vzorku aspirátu žaludečního obsahu, které v četnosti záchytu etiologických agens následovaly ETA. U PSB byla zaznamenána nejnižší úspěšnost záchytu etiologických agens HAP ze všech čtyř porovnávaných typů odběru biologických vzorků.



## 7. SOUHRN

**Východiska:** Stále nemáme dostatek důkazů k určení optimální metody odběru biologického materiálu pro určení bakteriálního patogena způsobujícího nozokomiální pneumonii (HAP). Bylo vynaloženo velké úsilí k nalezení jednoduchého a validního postupu, který by mohl být použit v klinické praxi.

**Metody:** Primárním cílem této prospektivní observační studie bylo stanovení prediktivní hodnoty orofaryngeálního stěru (OS) a žaludečního aspirátu (GA) jako jednoduchých a neinvazivních metod pro diagnostiku HAP. Jejich výtěžnost byla porovnána s endotracheálním aspirátem (ETA) a metodou chráněného kartáčku (PSB) jež jsou standardními metodami schválenými pro diagnostiku HAP.

**Výsledky:** Na začátku bylo do studie zařazeno 56 pacientů. Signifikantní množství bakteriálních patogenů bylo zjištěno u 32 pacientů (40 izolátů) v kole A a u 24 pacientů (31 izolátů) v kole B (po 72 hodinách).

Citlivost pro detekci pacientů s etiologickým agens byla pro ETA 92,9 %, PSB 35,7 %, OS 67,9 % a GA 57,1 %, specificita pro ETA a PSB 100 %, pro OS 69,2 % a pro GA 64,1 %. Kombinace metod OS+GA měla senzitivitu 67,6 % a specificitu 68,8 %.

Ve vzorcích bylo identifikováno 12 bakteriálních species. Třemi nejčastějšími etiologickými agens (počítáno v obou kolech) byly *Klebsiella pneumoniae* (23,7 %), *Burkholderia multivorans* (21,1 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (15,8 %).

Schopnost detekce jednotlivých izolátů byla následující: ETA zachytila 93,0 % pozitivních izolátů, PSB 35,2 % izolátů, OS detekovat 67,6 % a GA 57,7 % izolátů, které byly etiologickými agens.

**Závěry:** Necílený odběr ETA je optimální metodou pro získání biologických vzorků pro identifikaci etiologických látek způsobujících HAP u pacientů na UPV. Mikrobiální etiologická agens byla častěji detekována ve vzorcích ETA než v PSB. Pokud jsou výsledky ETA a/nebo PSB negativní, mohou být užitečné výsledky odběrů OS nebo GA. Tyto techniky se co do schopnosti detekce bakteriálních kmenů od ETA statisticky významně nelišily.

## 8. SUMMARY

**Background.** There is still a lack of evidence as to which method of biological sample collection is optimal for identifying bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia (HAP). Much effort has been made to find an easy and valid approach to be used in clinical practice.

**Methods.** The primary endpoint of this prospective, observational study was to determine the predictive value of oropharyngeal swab (OS) and gastric aspiration (GA) as simple and non-invasive methods for diagnosing HAP. Their efficacy was compared to endotracheal aspiration (ETA) and protected specimen brushing (PSB), the standard methods approved for HAP diagnosis.

**Results.** Initially, 56 patients were enrolled into study. Significant amount of bacterial pathogens was detected in 32 patients (40 isolates) in Round A and in 24 patients (31 isolates) in Round B (after 72 hours). Sensitivity to detect the patients who have positive finding of etiological agents was as follows: for ETA 92.9%, PSB 35.7%, OS 67.9% and GA 57.1%, specificity was 100.0% for ETA and PSB, 69.2% for OS and 64.1% for GA. Combination of both methods OS+GA led to sensitivity of 67.6% and specificity of 68.8%.

Strains of 12 bacterial species were identified in the samples. The three most common etiological agents (both rounds together) were *Klebsiella pneumoniae* (23.7%), *Burkholderia multivorans* (21.1%) and *Pseudomonas aeruginosa* (15.8%).

Ability of the methods to detect individual isolates was as follows: ETA detected 93.0% of positive isolates, PSB 35.2%, OS detected 67.6% and GA 57.7% bacterial strains that were identified as etiological agents of HAP.

**Conclusions.** Blind ETA is an optimum method for obtaining biological samples for identification of etiological agents causing HAP in intubated patients. Microbial etiological agents were more frequently detected in ETA samples than in those collected by PSB. If ETA/PSB results are negative, samples may be collected by OS and/or GA as these techniques followed ETA in terms of the frequency of pathogen detection. There was not statistically significant difference between them.

## 9. SEZNAM ZKRATEK

ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
ARO	anesteziologicko-resuscitačních oddělení
ATB	antibiotika
ATS	American Thoracic Society
BAL	bronchoalveolární laváž
BBS	blind bronchial suction
CAP	community-acquired pneumonia; komunitní pneumonie komunitní
CC-10	Clara cell protein 10
CDC	Centers for Disease Control and Prevention; Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí
CEPPIS	The Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score
CI	confidence interval
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CPIS	Clinical pulmonary infection score
CRP	C-reaktivní protein
CT	computed tomography
DÚ	dutina ústní
ECDC	Evropské centrum pro prevenci nemocí
EPIC II	The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II
ERS	European Respiratory Society
ESBL	extended-spectrum $\beta$ -lactamases; širokospektré $\beta$ -laktamázy
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ETA	endotracheální aspirát
EUCAST	Evropský výbor pro zkoušení citlivosti antimikrobiálních látek (EUCAST)
FDA	Food and Drug Administration
FiO <sub>2</sub>	inspirační frakce kyslíku
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
GA	aspirát obsahu žaludku
GRADE	Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HAI	hospital-associated infections; infekce spojené se zdravotní péčí
HAP	hospital-acquired pneumonia; infekcí nozokomiální pneumonie
HCAP	healthcare-associated pneumonia; pneumonie spojená se zdravotní péčí
HCD	horních cesty dýchací
HRCT	high-resolution computed tomography
IDSA	Infectious Diseases Society of America
i. v.	intravenózní
IVAC	infection-related ventilator-associated complication; stav spojený s infekční komplikací UPV
JIP	jednotka intenzivní péče
LF UP	Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
MDR	multidrug-resistance, multirezistence
NHSN	National Healthcare Safety systém; systému národní zdravotní bezpečnosti
NI	studie nozokomiálních infekcí
OS	stěr ze sliznice orofaryngu
pBAL	protektivní BAL
PCR	polymerase chain reaction

PDR	pandrug-resistant; panrezistence k antibiotikům
PEEP	pozitivním end-expirační tlak
PFGE	pulzní gelová elektroforéza
PICO	population-intervention-comparison-outcome
PSB	protected specimen brushing; metoda chráněného kartáčku
PTC	plugged telescopic catheter
RAPD	Random Amplification of Polymorphic DNA; náhodné amplifikace polymorfní DNA
RCT	randomized controlled trial; randomizovaná kontrolovaná studie
RTG	rentgen
SDD	selective digestive decontamination; selektivní dekontaminace trávicího traktu
SOD	selective oropharyngeal decontamination; selektivní orofaryngeální dekontaminace
sTREM-1	soluble triggering receptor expressed on myeloid cells
UPV	umělá plicní ventilace
UTI	urinary tract infections; infekce močových cest
VAC	ventilator-associated condition; nežádoucí událost spojená s UPV
VAE	ventilator-associated event.; události spojené s UPV
VAP	ventilator-associated pneumonia; ventilátorová pneumonie
VAT	ventilator-associated tracheobronchitis; ventilátorová tracheobronchitida
XDR	extensively drug-resistant; vysoce rezistentní

## 10. REFERENCE

- [1] MAĎAR, Rastislav, Renata PODSTATOVÁ a Jarmila ŘEHOŘOVÁ. Prevence nozokomiálních nákaz v klinické praxi. MAĎAR, Rastislav, Renata PODSTATOVÁ a Jarmila ŘEHOŘOVÁ. *Prevence nozokomiálních nákaz v klinické praxi* [online]. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006, s. 15 [cit. 2018-03-19]. ISBN 80-247-1673-9.
- [2] SCHREINEROVÁ, Miroslava, Helena ŠRÁMOVÁ, Helena ŠEBESTOVÁ, Bohumír PROCHÁZKA a Vladimír ČERNÝ. Prevalenční studie nozokomiálních infekcí v České republice v r. 2009 na odděleních ARO a JIP s invazivní umělou plicní ventilací. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*. 2011, **20**(8), 280-290. ISSN 1804-8676.
- [3] SÁŠ, Igor. Nozokomiální infekce a infekce multirezistentními organismy v podmínkách intenzivní péče. *Postgraduální medicína*. 2010, **12**(9), 1079-1087. ISSN 1212-4184.
- [4] VINCENT, Jean-Louis. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009, **302**(21), 2323-9. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. ISSN 0098-7484. Dostupné také z:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1754>
- [5] MAGILL, Shelley, Jonathan EDWARDS, Wendy BAMBERG et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *New England Journal of Medicine*. 2014a, **370**(13), 1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801. ISSN 0028-4793. Dostupné také z:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306801>
- [6] MAGILL, Shelley S., Jonathan R. EDWARDS, Wendy BAMBERG et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014b, **370**(13), 2542-3. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801. Dostupné také z:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306801>
- [7] PÁSSARO, Leonor, Stephan HARBARTH a Caroline LANDELLE. Prevention of hospital-acquired pneumonia in non-ventilated adult patients: a narrative review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016, **5**, 43. DOI: 10.1186/s13756-016-0150-3. Dostupné také z:  
<http://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-016-0150-3>

- [8] FAGON, Jean-Yves. Nosocomial Pneumonia and Mortality Among Patients in Intensive Care Units. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996, **275**(11), 866-869. DOI: 10.1001/jama.1996.03530350048033. ISSN 0098-7484. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03530350048033>
- [9] TORRES, A., S. EWIG, H. LODE a J. CARLET. Hospital-acquired pneumonia in Europe. *European Respiratory Journal*. 2009a, **33**(5), 951-952. DOI: 10.1183/09031936.00004509. ISSN 0903-1936. Dostupné také z: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00004509>
- [10] JOSEPH, Noyal, Sujatha SISTLA, Tarun DUTTA, Ashok BADHE a Subhash PARIJA. Ventilator-associated pneumonia: A review. *Eur J Intern Med*. 2010, **21**, 360-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.006. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620510001469>
- [11] RELLO, J, A TORRES, M RICART, J VALLES, J GONZALEZ, A ARTIGAS a R RODRIGUEZ-ROISIN. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, **150**(61), 1545-9. DOI: 10.1164/ajrccm.150.6.7952612. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.6.7952612>
- [12] IREGUI, Manuel, Suzanne WARD, Glenda SHERMAN, Victoria FRASER a Marin KOLLEF. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2002a, **122**(1), 262-268. DOI: 10.1378/chest.122.1.262. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216463099>
- [13] KALIL, Andre, Mark METERSKY, Michael KLOMPAS 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2016, **63**(5), 61-111. DOI: 10.1093/cid/ciw353. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw353>
- [14] GABRHELÍK, Tomáš, Vojtěch HANULÍK, Petr JAKUBEC et al. Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. 2015, **21**(1), 4-9. Dostupné také z: <http://www.medvik.cz/link/bmc15021971>
- [15] KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-726-2430-X.

- [16] MANDELL, Lionel, Richard WUNDERINK, Antonio ANZUETO et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007, **44**(2), 27-72. DOI: 10.1086/511159. ISSN 1537-6591. Dostupné také z: [http://academic.oup.com/cid/article/44/Supplement\\_2/S27/372079/Infectious-Diseases-Society-of-AmericaAmerican](http://academic.oup.com/cid/article/44/Supplement_2/S27/372079/Infectious-Diseases-Society-of-AmericaAmerican)
- [17] ATHLIN, Simon, Christer LIDMAN, Anders LUNDQVIST, Pontus NAUCLER, Anna NILSSON, Carl SPINDLER, Kristoffer STRÅLIN a Jonas HEDLUND. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)*. [Epub ahead of print], 2017, (9), 1-26. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316. Dostupné také z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1399316>
- [18] Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005, **171**(4), 388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST. ISSN 1073-449x. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200405-644ST>
- [19] TORRES, Antoni, Michael NIEDERMAN, Jean CHASTRE et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2017, **50**(3), 1-26. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017. Dostupné také z: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00582-2017>
- [20] SKŘIČKOVÁ, Jana. Nozokomiální pneumonie. *Vnitřní lékařství*. 2017, **63**(7-8), 518-526.
- [21] RICHARDS, Michael, Jonathan EDWARDS, David CULVER a Robert GAYNES. Nosocomial Infections in Combined Medical-Surgical Intensive Care Units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000, **21**(8), 510-515. DOI: 10.1086/501795. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700043137/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700043137/type/journal_article)
- [22] ESPERATTI, Mariano, Miquel FERRER, Anna THEESSEN et al. Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Acquired by Mechanically Ventilated versus Nonventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010, **182**(12), 1533-1539. DOI: 10.1164/rccm.201001-0094OC. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201001-0094OC>



- [23] NSEIR, Saad a Ignacio MARTIN-LOECHES. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now?. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014, **26**(3), 212-214. DOI: 10.5935/0103-507X.20140033. Dostupné také z: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20140033>
- [24] MARTIN-LOECHES, Ignacio, Antonio TORRES, Mariano RINAUDO et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*. 2015, **70**(3), 213-222. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.10.004. ISSN 01634453. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445314003107>
- [25] LOPEZ, Alejandra, Rosanel AMARO a Eva POLVERINO. Does health care associated pneumonia really exist?. *European Journal of Internal Medicine*. 2012, **23**(5), 407-411. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.05.006. ISSN 09536205. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095362051200129X>
- [26] EWIG, Santiago, Tobias WELTE, Jean CHASTRE a Antoni TORRES. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010, **10**(4), 279-287. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70032-3. ISSN 14733099. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309910700323>
- [27] YAP, Vanessa, Debapriya DATTA a Mark METERSKY. Is the Present Definition of Health Care–Associated Pneumonia the Best Way to Define Risk of Infection with Antibiotic-Resistant Pathogens?. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2013, **27**(1), 1-18. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.002. ISSN 08915520. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552012001183>
- [28] POLVERINO, Eva, Antoni TORRES, Rosario MENENDEZ et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case–control study. *Thorax*. 2013, **68**(11), 1007-1014. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203828. ISSN 0040-6376. Dostupné také z: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2013-203828>
- [29] KLOMPAS, Michael, Deverick ANDERSON, William TRICK et al. The Preventability of Ventilator-associated Events. The CDC Prevention Epicenters Wake Up and Breathe Collaborative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015, **191**(3), 292-301. DOI: 10.1164/rccm.201407-1394OC. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201407-1394OC>

- [30] MAGILL, S. S., M. KLOMPAS, R. BALK et al. Developing a New, National Approach to Surveillance for Ventilator-Associated Events. *Am J Crit Care*. 2013, **22**(6), 469-473. DOI: 10.4037/ajcc2013893. Dostupné také z: <http://ajcc.aacnjournals.org/cgi/doi/10.4037/ajcc2013893>
- [31] MEDURI, G. a Jean CHASTRE. The Standardization of Bronchoscopic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 1992, **102**(5), 557-64. DOI: 10.1378/chest.102.5\_Supplement\_1.557S. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921634870X>
- [32] MAGIORAKOS, A.-P., A. SRINIVASAN, R.B. CAREY et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012, **18**(3), 268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14616323>
- [33] GOOSSENS, H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group† †The Meropenem Yearly Susceptibility Test information Collection. *Clin Microbiol Infect*. 2003, **9**(9), 980-983. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00690.x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14630524>
- [34] FAGON, Jean-Yves, Jean CHASTRE, Allan HANCE, Philippe MONTRAVERS, Ana NOVARA a Claude GIBERT. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 3, 1993, **94**(3), 281-8. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90060-3. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934393900603>
- [35] FUJITANI, Shigeki, Hsin-Yun SUN, Victor YU a Jeremy WEINGARTEN. Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*. *CHEST*. 2011, **139**(4), 909-919. DOI: 10.1378/chest.10-0166. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369211601943>
- [36] ROBINSON, Joan. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know?: What do we know?. *Paediatrics & Child Health*. Pulsus Group Inc, 2004, **9**(1), 21-24. ISSN 1205-7088. Dostupné také z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2719511/>
- [37] NIEDERMAN, MS, D CRAVEN, MJ BONTEN et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir*

- Crit Care Med.* 2005, **171**(4), 388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
- [38] TORRES, Antonio a Santiago EWIG. *Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia*. European Respiratory Society, 2011. DOI: 10.1183/1025448x.erm5310. ISBN 9781849840156.
- [39] KALANURIA, Atul, Wendy ZAI a Marek MIRSKI. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2014, **18**(2), 208. DOI: 10.1186/cc13775. ISSN 13648535. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1186/cc13775>
- [40] DI PASQUALE, Marta, Stefano ALIBERTI, Marco MANTERO, Sonia BIANCHINI a Francesco BLASI. Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016, **17**(12), 287-. DOI: 10.3390/ijms17030287. ISSN 1422-0067. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/3/287>
- [41] AMANULLAH, Shakel. Ventilator-Associated Pneumonia Overview of Nosocomial Pneumonias. *Medscape* [online]. 2015 [cit. 2018-02-17].
- [42] GAMACHE, Justina. Bacterial pneumonia. *Medscape* [online]. 2017 [cit. 2018-02-17].
- [43] LANGER, M., M. CIGADA, M. MANDELLI, P. MOSCONI a G. TOGNONI. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Medicine*. 1987, **13**(5), 342-6. DOI: 10.1007/BF00255791. ISSN 0342-4642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF00255791>
- [44] CUNHA, Burke. Hospital-Acquired Pneumonia (Nosocomial Pneumonia) and Ventilator-Associated Pneumonia. *Medscape* [online]. 2017, , 1-17 [cit. 2018-02-14]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/>
- [45] NICE, , Catherine BADEN-DAINTREE, ed. *NICE; Pneumonia in adults: diagnosis and management*. 2014. ISBN 978-1-4731-0864-6.
- [46] COOK, D., S. WALTER, R. COOK, L. GRIFFITH, G. GUYATT, D. LEASA, R. JAESCHKE a C. BRUN-BUISSON. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Int Med*. 1998a, **129**. DOI: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002. Dostupné také z: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002>
- [47] RESTREPO, M., J. PETERSON, J. FERNANDEZ, Z. QIN, A. FISHER a S. NICHOLSON. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respiratory Care*. 2013, **58**(7), 1220-1225. DOI:

10.4187/respcare.02173. ISSN 0020-1324. Dostupné také z:

<http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02173>

- [48] GIANTSOU, Elpis, Nikolaos LIRATZOPOULOS, Eleni EFRAIMIDOU et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Medicine*. 2005, **31**(11), 1488-1494. DOI: 10.1007/s00134-005-2697-y. ISSN 0342-4642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-005-2697-y>
- [49] GASTMEIER, P., D. SOHR, C. GEFFERS, H. RUDEN, R.-P. VONBERG a T. WELTE. Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification?. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009, **53**(7), 2714-2718. DOI: 10.1128/AAC.01070-08. ISSN 0066-4804. Dostupné také z: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01070-08>
- [50] TORRES, Antoni a Catia CILLÓNIZ. *Clinical Management of Bacterial Pneumonia*. Switzerland, Cham: Adis, 2015b. ISBN 978-3-319-22061-1.
- [51] NAIR, Girish a Michael NIEDERMAN. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Medicine*. 2015, **41**(1), 34-48. DOI: 10.1007/s00134-014-3564-5. ISSN 0342-4642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-014-3564-5>
- [52] SAFDAR, Nasia, Cameron DEZFULIAN, Harold COLLARD a Sanjay SAINT. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Critical Care Medicine*. 2005, **33**(10), 2184-2193. DOI: 10.1097/01.CCM.0000181731.53912.D9. ISSN 0090-3493.
- [53] MARTIN-LOECHES, I., M. DEJA, D. KOULENTI, G. DIMOPOULOS, B. MARSH, A. TORRES, M. NIDERMAN a J. RELLO. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia:: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013, **39**(4), 672-81. DOI: 10.1007/s00134-012-2808-5. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2808-5>
- [54] FERRER, Miquel, Adamantia LIAPIKOU, Mauricio VALENCIA, Mariano ESPERATTI, Anna THEESSEN, Jose ANTONIO MARTINEZ, Jose MENSA a Antoni TORRES. Validation of the American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America Guidelines for Hospital-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **50**(7), 945-952. DOI: 10.1086/651075. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/651075>

- [55] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, . Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC, . *Annual Epidemiological Report for 2015* [online]. Stockholm: ECDC, 2017 [cit. 2018-02-15].
- [56] SUETENS, C., I. MORALES, A. SAVEY et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *Journal of Hospital Infection*. 2007, **65**, 171-173. DOI: 10.1016/S0195-6701(07)60038-3. ISSN 01956701. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670107600383>
- [57] KOULENTI, D., E. TSIGOU a J. RELLO. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017, **36**(11), 1999-2006. DOI: 10.1007/s10096-016-2703-z. ISSN 0934-9723. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2703-z>
- [58] SOPENA, Nieves a Miquel SABRIÀ. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients. *Chest*. 2005, **127**(1), 213-219. DOI: 10.1378/chest.127.1.213. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215323953>
- [59] JAKUBEC, Petr, Vítězslav KOLEK a Milan KOLÁŘ. Jakubec P, Kolek V, Kolář M. : Diagnostika a léčba těžké pneumonie. In: Kole V. et al. Doporučené postupy v pneumologii,. KOLEK ET AL., Vítězslav. *Doporučené postupy v pneumologii*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2016, s. 145-60. ISBN 978-80-7345-507-1.
- [60] WANG, Yun, Noel ELDRIDGE, Mark METERSKY et al. National Trends in Patient Safety for Four Common Conditions, 2005–2011. *New England Journal of Medicine*. 2014, **370**(4), 341-351. DOI: 10.1056/NEJMsa1300991. ISSN 0028-4793. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1300991>
- [61] EGO, Amédée, Jean-Charles PREISER a Jean-Louis VINCENT. Impact of Diagnostic Criteria on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2015, **147**(2), 347-355. DOI: 10.1378/chest.14-0610. ISSN 00123692. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215301677>
- [62] CHASTRE, Jean a Jean-Yves FAGON. Ventilator-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, **165**(7), 867-903. DOI: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078. ISSN 1073-449x. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>

- [63] TORRES, Antoni, Santiago EWIG, Harmut LODE a Jean CARLET. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Medicine*. 2009b, **35**, 9-29. DOI: 10.1007/s00134-008-1336-9. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1336-9>
- [64] OLIVIERI, Armando, Daniele DEL MONTE, Luca BENACCHIO, Daniele BONVICINI, Marco BAIOCCHI a et ALLEGRI. An Observational Veneto research on Ventilator Associated Pneumonia (OVeRVAP): attributable mortality and cumulative incidence of ventilator-associated pneumonia. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* [online]. [Epub ahead of print], 2017 [cit. 2018-03-19]. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12198-X.
- [65] MELSEN, W., M. ROVERS, R. GROENWOLD et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet infect Dis*. 2013, **13**(8), 665-71. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1. Dostupné také z: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1)
- [66] MUSCEDERE, John G., Andrew DAY a Daren K. HEYLAND. Mortality, Attributable Mortality, and Clinical Events as End Points for Clinical Trials of Ventilator-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(1), 120-125. DOI: 10.1086/653060. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653060>
- [67] RELLO, J., D. OLLENDORF, G. OSTER, M. VERA-LLONCH, L. BELLM, R. REDMAN a M. KOLLEF. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002a, **122**. DOI: 10.1378/chest.122.6.2115. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2115>
- [68] KOLLEF, Marin, Cindy HAMILTON a Frank ERNST. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2012, **33**(03), 250-256. DOI: 10.1086/664049. ISSN 0899-823x. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700030812/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700030812/type/journal_article)
- [69] BOUADMA, Lila, Emmanuelle DESLANDES, Isabelle LOLOM et al. Long-Term Impact of a Multifaceted Prevention Program on Ventilator-Associated Pneumonia in a Medical Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(10), 1115-1122. DOI: 10.1086/656737. ISSN

- 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656737>
- [70] GUYATT, G., A. OXMAN, G. VIST, R. KUNZ, Y. FALCK-YTTER, P. ALONSO-COELLO a H. SCHUNEMANN. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*. 2008, **336**(7650), 924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. Dostupné také z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- [71] BROŽEK, J., E. AKL, P. ALONSO-COELLO et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. *Allergy*. 2009, **64**(5), 669-677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x. ISSN 01054538. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x>
- [72] Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996, **153**(3), 1711-25. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630626. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.153.5.8630626>
- [73] TORRES, Antoni, Miquel FERRER a Joan Ramón BADIA. Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(1), 49-53. DOI: 10.1086/653049. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653049>
- [74] KLOMPAS, Michael, Ken KLEINMAN a Michael MURPHY. Descriptive Epidemiology and Attributable Morbidity of Ventilator-Associated Events. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014a, **35**(05), 502-510. DOI: 10.1086/675834. ISSN 0899-823x. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X0019169X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X0019169X/type/journal_article)
- [75] EDWARDS, Jonathan, Kelly PETERSON, Mary ANDRUS et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *American Journal of Infection Control*. 2007, **35**(5), 290-301. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.04.001. ISSN 01966553. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655307001472>
- [76] DUDECK, M., T. HORAN, K. PETERSON, K. ALLEN-BRIDSON, G. MORRELL, D. POLLOCK a J. EDWARDS. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010 device-

- associated module. *Am J Infect Control*. 2011, **39**, 349-67. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.10.001.  
Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.10.001>
- [77] DUDECK, Margaret, Lindsey WEINER, Katherine ALLEN-BRIDSON, Paul MALPIEDI, Kelly PETERSON, Daniel POLLOCK, Dawn SIEVERT a Jonathan EDWARDS. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013, **41**, 1148-66. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019665531301153X>
- [78] METERSKY, Mark, Yun WANG, Michael KLOMPAS, Sheila ECKENRODE, Anila BAKULLARI a Noel ELDRIDGE. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA*. 2016, **316**(22), 2427-2429. DOI: 10.1001/jama.2016.16226. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.16226>
- [79] KLOMPAS, Michael. Ventilator-Associated Pneumonia: Is Zero Possible?. *Clin Infect Dis*. 2010, **51**(10), 1123–1126. DOI: 10.1086/656738. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656738>
- [80] CRAVEN, DE a KA STEGER. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Seminars in respiratory infections*. Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston City Hospital Division of Infectious Diseases, Thorndike Memorial Laboratory, MA, USA, 1996, **11**(1), 32-53. ISSN 0882-0546. Dostupné také z: <http://europepmc.org/abstract/MED/8885061>
- [81] JAKUBEC, Petr, Aneta KŘENKOVÁ a Vítězslav KOLEK. Nozokomiální pneumonie. *Vnitř Lék*. 2017, **63**(11), 776-785.
- [82] GOEL, Varun, Savita GUPTA a Tarun GOEL. Ventilator-associated pneumonia: A review of the clinically relevant challenges in diagnosis and prevention. *BJMP*. 2016, **9**(2), 910.
- [83] CHYTRA, Ivan, Pavel ŠEVČÍK a Václav ZVONÍČEK. Patogeneze, patofyziologie a rizikové faktory nozokomiální pneumonie. ŠEVČÍK, Pavel, Jana SKŘIČKOVÁ a Vladimír ŠRÁMEK. *Záněty plic v intenzivní medicíně*. 2004. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-7262-278-1.
- [84] HERZIG, Shoshana. Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2009, **301**(20), 2120-8. DOI: 10.1001/jama.2009.722. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.722>



- [85] UVIZL, Radovan, Milan KOLAR, Tomas HERKEL, Michaela VOBROVA a Katerina LANGOVA. Possibilities for modifying risk factors for the development of hospital-acquired pneumonia in intensive care patients: results of a retrospective, observational study. *Biomedical papers*. 2017, **161**(3), 303-9. DOI: 10.5507/bp.2017.019. Dostupné také z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2017.019.html>
- [86] NSEIR, S., C. DI POMPEO, E. JOZEFOWICZ, B. CAVESTRI, H. BRISSON, M. NYUNGA, S. SOUBRIER a A. DUROCHER. Relationship between tracheotomy and ventilator-associated pneumonia: a case control study. *Eur Respir J*. 2007, **30**(2), 314-320. DOI: 10.1183/09031936.06.00024906. Dostupné také z: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.06.00024906>
- [87] WU, Huang-Pin, Chien-Ming CHU, Chun-Yao LIN, Chung-Chieh YU, Chung-Ching HUA, Teng-Jen YU a Yu-Chih LIU. Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus Are Risk Factors for Staphylococcus aureus Infection in Patients with Healthcare-Associated or Hospital-Acquired Pneumonia. *Pulmonary Medicine*. 2016, **2016**, 1-6. DOI: 10.1155/2016/4706150. ISSN 2090-1836. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/pm/2016/4706150/>
- [88] FILE, Jr.,. *Risk factors and prevention of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults* [online]. Wolters Kluwer, 2016a, , 1-11 [cit. 2018-03-06]. Dostupné z: [www.uptodate.org](http://www.uptodate.org)
- [89] VACAS-CÓRDOBA, Miguel, Celia CARDOZO-ESPINOLA, Pedro PUERTA-ALCALDE, Cati CILLONIZ, Antoni TORRES a Carolina GARCIA-VIDAL. Empirical treatment of adults with hospital-acquired pneumonia: lights and shadows of the 2016 Clinical Practice ATS/IDSA Guidelines. *Rev Esp Quimioter*. 2017, **30**(1), 30-33.
- [90] PORZECANSKI, Ilana a David BOWTON. Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2006, **130**(2), 597-604. DOI: 10.1378/chest.130.2.597. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215518825>
- [91] FERRER, Miquel, Leonardo DIFRANCESCO, Adamantia LIAPIKOU, Mariano RINAUDO, Marco CARBONARA, Gianluigi LI BASSI, Albert GABARRUS a Antoni TORRES. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Crit Care*. 2015, **19**(450), 1-10. DOI: 10.1186/s13054-015-1165-5. Dostupné také z: <http://ccforum.com/content/19/1/450>
- [92] TORRES, Antonio a Jean CARLET. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001, **17**(5), 1034-1045.

- [93] COMBES, Alain, Corinne FIGLIOLINI, Jean-Louis TROUILLET, Najibi KASSIS, Michel WOLFF, Claude GIBERT a Jean CHASTRE. Incidence and Outcome of Polymicrobial Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2002, **121**(5), 1618-1623.
- [94] JONES, Ronald N. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(1), 81-87. DOI: 10.1086/653053. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653053>
- [95] SIEVERT, Dawn, Philip RICKS, Jonathan EDWARDS et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013, **34**(1), 1-14. DOI: 10.1086/668770. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700031921/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700031921/type/journal_article)
- [96] TORRES, Antoni a Catia CILLÓNIZ. Pathology and clinical features of pneumonia. *Clinical Management of Bacterial Pneumonia*. Cham: Springer International Publishing, 2015a, , 29-37. DOI: 10.1007/978-3-319-22062-8\_3. ISBN 978-3-319-22061-1. Dostupné také z: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22062-8\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22062-8_3)
- [97] FILE, Jr.,. *Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults* [online]. In: . Wolters Kluwer, 2016b, s. 1-7 [cit. 2018-02-14].
- [98] DI PASQUALE, Marta, Miquel FERRER, Mariano ESPERATTI et al. Assessment of Severity of ICU-Acquired Pneumonia and Association With Etiology. *Crit Care Med*. 2014, **42**(2), 303-312. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a272a2. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201402000-00009>
- [99] BLOT, Stijn, Despoina KOULENTI, George DIMOPOULOS et al. Prevalence, Risk Factors, and Mortality for Ventilator-Associated Pneumonia in Middle-Aged, Old, and Very Old Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*. 2014, **42**(3), 601-609. DOI: 10.1097/01.ccm.0000435665.07446.50. ISSN 0090-3493. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201403000-00013>
- [100] NEBESKÝ, Tomáš. Zobrazovací metody v diagnostice pneumonií. ŠEVČÍK, Pavel, Jana SKŘIČKOVÁ a Vladimír ŠRÁMEK ET AL. *Záněty plic v intenzivní medicíně*. 1. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-7262-278-1.

- [101] RELLO, Jordi. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care Lond Engl.* 2005, **9**(3), 259-65. DOI: 10.1186/cc3014. Dostupné také z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc3014>
- [102] ZAGLI, Giovanni, Morena COZZOLINO, Alessandro TERRENI, Tiziana BIAGIOLI, Anna CALDINI a Adriano PERIS. Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2014, **146**(6), 1578-1585. DOI: 10.1378/chest.13-2922. ISSN 00123692. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215515286>
- [103] JOHANSON, W., A. PIERCE, J. SANFORD a G. THOMAS. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann int Med.* 1972, **77**(5), 701-706. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-701. Dostupné také z: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-5-701>
- [104] MARQUETTE, Charles, Frederic HERENGT, Daniel MATHIEU, Fabienne SAULNIER, René COURCOL a Philippe RAMON. Diagnosis of Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients: Repeatability of the Protected Specimen Brush. *Am Rev Respir Dis.* 1, 1993, (147), 211-4. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.211. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/147.1.211>
- [105] MICHAUD, Sophie, Sadao SUZUKI a Stephan HARBARTH. Effect of Design-related Bias in Studies of Diagnostic Tests for Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, **166**(10), 1320-5. DOI: 10.1164/rccm.200202-130CP. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200202-130CP>
- [106] CHASTRE, J a J FAGON. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150**(2), 570-4. DOI: 10.1164/ajrccm.150.2.8049850. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.2.8049850>
- [107] TORRES, A, M EL-EBIARY, L PADRÓ et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Crit Care Med.* 1994, **149**(21), 324-331. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306025. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.149.2.8306025>
- [108] FABREGAS, N., S. EWIG, A. TORRES, M. AL-ABIARY, J. RAMIREZ, J. DE LA BELLACASA, T. BAUER a H. CABELLO. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies: comparative validation using

- immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999, **54**(10), 867-873. DOI: 10.1136/thx.54.10.867. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1136/thx.54.10.867>
- [109] PUGIN, J., R. AUCKENTHALER, N. MILI, J. JANSSENS, P. LEW a P. SUTER. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am RevRespirDis*. 1991, **143**.
- [110] FARTOUKH, Muriel, Bernard MAÎTRE, Stéphanie HONORÉ, Charles CERF, Jean-Ralph ZAHAR a Christian BRUN-BUISSON. Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, **168**(2), 173-9. DOI: 10.1164/rccm.200212-1449OC. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200212-1449OC>
- [111] LAUZIER, François, Annie RUEST, Deborah COOK et al. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Journal of Critical Care*. 2008, **23**(1), 50-57. DOI: 10.1016/j.jcrc.2008.01.006. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394410800021X>
- [112] ZILBERBERG, M. a A. SHORR. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin infect Dis*. 2010, **1**. DOI: 10.1086/653062. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1086/653062>
- [113] PARKS, Nancy, Louis MAGNOTTI, Jordan WEINBERG, Ben ZARZAUR, Thomas SCHROEPPPEL, Joseph SWANSON, Timothy FABIAN a Martin CROCE. Use of the clinical pulmonary infection score to guide therapy for ventilator-associated pneumonia risks antibiotic overexposure in patients with trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012, **73**(1), 52-8. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ac37b.
- [114] ZHOU, Xiao-Yu, Su-Qin BEN, Hong-Lin CHEN a Song-Shi NI. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015, **30**(1), 144-147. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.11.005. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214016877>
- [115] SHAN, J., H. L. CHEN a J. H. ZHU. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis: a meta-analysis. *Respir Care*. 2011, **56**. DOI: 10.4187/respcare.01097. Dostupné také z: <https://doi.org/10.4187/respcare.01097>

- [116] PATRONITI, Nicolò, Alberto ZANGRILLO, Federico PAPPALARDO et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Medicine*. 2011, **37**(9), 1447-1457. DOI: 10.1007/s00134-011-2301-6. ISSN 0342-4642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011-2301-6>
- [117] VOTAVA, Miroslav a Vlastimil JINDRÁK. ŠEVČÍK, Pavel, Jana SKŘIČKOVÁ a Vladimír ŠRÁMEK. *Záněty plic v intenzivní medicíně*. 1. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-7262-278-1.
- [118] CHYTRA, Ivan a Tamara BERGEROVÁ. Léčba ventilátorové pneumonie - spolupráce intenzivisty a mikrobiologa. *Docplayer.cz* [online]. 2010 [cit. 2018-03-07]. Dostupné z: <http://docplayer.cz/5229525-Lecba-ventilatorove-pneumonie-spoluprace-intenzivisty-a-mikrobiologa.html>
- [119] METERSKY, Mark a Andre KALIL. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017, **23**(3), 211-217. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000367. ISSN 1070-5287. Dostupné také z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00063198-201705000-00005>
- [120] CHASTRE, Jean, Alain COMBES a Charles-Edourd LUYT. The Invasive (Quantitative) Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care*. 2005, **50**(6), 797-807.
- [121] IONAS, M, R FERRER, J ANGRILL, M FERRER a A TORRES. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2001, **17**, 791-801.
- [122] CAMPBELL JR, GD. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000, **117**(42), 207-211.
- [123] CLEC'H, Christophe, Françoise JAURÉGUY, Lilia HAMZA et al. Agreement Between Quantitative Cultures of Postintubation Tracheal Aspiration and Plugged Telescoping Catheter, Protected Specimen Brush, or BAL for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia. *Chest*. 2006, **130**(4), 956-961. DOI: 10.1378/chest.130.4.956. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215511264>
- [124] KOWALCZYK, W., Z. RYBICKI a D. TOMASZEWSKI. The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Anestezjol Intens Ter*. 2011, **43**(2), 74-79.

- [125] VINCENT, Jean-Louis, Matteo BASSETTI, Bruno FRANÇOIS et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016, **20**(133), 11-13. DOI: 10.1186/s13054-016-1285-6. Dostupné také z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1285-6>
- [126] DOUGLAS, Ivor. Pulmonary infections in critical/intensive care – rapid diagnosis and optimizing antimicrobial usage. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017, **23**(3), 198-203. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000366. ISSN 1070-5287. Dostupné také z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00063198-201705000-00003>
- [127] FAGON, Jean-Yves. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011, **15**(2), 130. DOI: 10.1186/cc10050. Dostupné také z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc10050>
- [128] VANSPAUWEN, Marijke, Catharina LINSSEN, Cathrien BRUGGEMAN, Jan JACOBS, Marjolein DRENT, Dennis BERGMANS a Walther VAN MOOK. Clara cell protein in bronchoalveolar lavage fluid: a predictor of ventilator-associated pneumonia?. *Crit Care*. 2011, **15**(1), 14. DOI: 10.1186/cc9418. Dostupné také z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9418>
- [129] MOINE, Pierre, Jean-François TIMSIT, Arnaud DE LASSENCE, Gilles TROCHÉ, Jean-Philippe FOSSE a Corrine ALBERTI. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2002, **28**(2), 154-163. DOI: 10.1007/s00134-001-1172-7. ISSN 0342-4642.
- [130] ZAHAR, Jean-Ralph, Jean-Francois TIMSIT, Maïté GARROUSTE-ORGEAS et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011, **39**(8), 1886-95. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821b827c. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201108000-00005>
- [131] RELLO, Jordi, Thiago LISBOA a Despoina KOULENTI. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014, **2**(9), 764-774. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70171-7. ISSN 22132600. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260014701717>
- [132] DALHOFF, Klaus a Santiago EWIG. Adult Patients With Nosocomial Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013, **110**(38), 634-640. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0634.

- [133] KLOMPAS, Michael, Richard BRANSON, Eric EICHENWALD et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014b, **35**(8), 915-36. DOI: 10.1086/677144. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00192487/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00192487/type/journal_article)
- [134] AIELLO, Allison a Elaine LARSON. What is the evidence for a causal link between hygiene and infections?. *The Lancet.* 2002, **2**(2), 103–110. DOI: 10.1016/S1473-3099(02)00184-6. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309902001846>
- [135] GIROU, E. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ.* 2002, **325**(7360), 362-362. DOI: 10.1136/bmj.325.7360.362. ISSN 09598138. Dostupné také z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.325.7360.362>
- [136] KAMPF, G., R. JAROSCH a H. RÜDEN. [Effectiveness of alcoholic hand disinfectants against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*]. [Article in German]. *Chirurg.* 1997, **68**(3), 264-8.
- [137] IREGUI, Manuel, William VAUGHAN a Marin KOLLEF. Nonpharmacological Prevention of Hospital-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002b, **23**(5), 489-96. DOI: 10.1055/s-2002-35720. Dostupné také z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-35720>
- [138] KOLLEF, Marin, Steven SHAPIRO, Benjamin VON HARZ, Donna PRENTICE, Robert JOHN, Patricia SILVER a Ellen TROVILLION. Patient Transport From Intensive Care Increases the Risk of Developing Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 1997, **112**(3), 765-773. DOI: 10.1378/chest.112.3.765. ISSN 00123692. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216317482>
- [139] TORRES, A, J GATELL, E AZNAR, M EL-EBIARY, J PUIG DE LA BELLACASA, J GONZÁLEZ, M FERRER a R RODRIGUEZ-ROISIN. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1995, **152**(1), 137-141. DOI: 10.1164/ajrccm.152.1.7599812. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.1.7599812>
- [140] ROUBY, J, P LAURENT, M GOSNACH et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150**(3), 776-83. DOI: 10.1164/ajrccm.150.3.8087352. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.3.8087352>

- [141] COOK, Deborah, Bernard DE JONGHE, Laurent BROCHARD a Christian BRUN-BUISSON. Influence of Airway Management on Ventilator-Associated Pneumonia. *JAMA*. 1998b, **279**(10), 781-787. DOI: 10.1001/jama.279.10.781. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.10.781>
- [142] KOLLEF, MARIN H., DONNA PRENTICE, STEVEN D. SHAPIRO et al. Mechanical Ventilation with or without Daily Changes of In-Line Suction Catheters. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997, **156**(2), 466-472. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9612083. ISSN 1073-449X. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.156.2.9612083>
- [143] DREYFUSS, Didier, Kamel DJEDAINI, Philippe WEBER, Patrick BRUN, Jean-Jacques LANORE, Jamil RAHMANI, Yves BOUSSOUGANT a François COSTE. Prospective Study of Nosocomial Pneumonia and of Patient and Circuit Colonization During Mechanical Ventilation with Circuit Changes Every 48 Hours Versus No Change. *American Review of Respiratory Disease*. 1991, **143**(41), 738-743. DOI: 10.1164/ajrccm/143.4\_Pt\_1.738. ISSN 0003-0805. Dostupné také z: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/143.4\\_Pt\\_1.738](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/143.4_Pt_1.738)
- [144] STAUDINGER, Thomas, Andja BOJIC, Ulrike HOLZINGER et al. Continuous lateral rotation therapy to prevent ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2010, 2010, **38**(2), 486-90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc8218. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201002000-00018>
- [145] RELLO, Jordi, Carmen LORENTE, Maria BODÍ, Emili DIAZ, Maite RICART a Marin KOLLEF. Why Do Physicians Not Follow Evidence-Based Guidelines for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia?. *Chest*. 2002b, **122**(2), 656-661. DOI: 10.1378/chest.122.2.656. ISSN 00123692. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215514037>
- [146] RICART, Maite, Carmen LORENTE, Emili DIAZ, Marin KOLLEF a Jordi RELLO. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2003, **31**(11), 2693-6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000094226.05094.AA. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200311000-00020>
- [147] DARAWAD, Muhammad, Mohammad SA'ALEEK a Taghreed SHAWASHI. Evidence-based guidelines for prevention of ventilator-associated pneumonia: Evaluation of intensive care unit nurses' adherence. *Am J Infect Control*. 2018, **2**, 0196-65531731289-0. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.11.020. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655317312890>



- [148] DE SMET, A.M.G.A., J.A.J.W. KLUYTMANS, B.S. COOPER et al. Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients. *N Engl J Med.* 2009, **360**(1), 20-31. DOI: 10.1056/NEJMoa0800394. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0800394>
- [149] OOSTDIJK, Evelien, G DE WIT, Marina BAKKER, Anne DE SMET a M BONTEN. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 2013, **3**(002529). DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002529. Dostupné také z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2012-002529>
- [150] TIMSIT, Jean-Francois, Wafa ESAIED, Mathilde NEUVILLE, Lila BOUADMA a Bruno MOURVILLIER. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research.* 2017, **6**(2061). DOI: 10.12688/f1000research.12222.1. Dostupné také z: <https://f1000research.com/articles/6-2061/v1>
- [151] LI, J., D. XIE, A. LI a J. YUE. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect.* 2013, **84**(4), 283-93. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.04.012. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670113001552>
- [152] PRICE, R., G. MACLENNAN a J. GLEN. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014, **348**, 2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. Dostupné také z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g2197>
- [153] KLOMPAS, Michael. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017, **38**(3), 381-90. DOI: 10.1055/s-0037-1602584. Dostupné také z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1602584>
- [154] DE LACERDA VIDAL, Claudia, Aurora VIDAL, José MONTEIRO et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *BMC Infectious Diseases.* 2017, **17**(1), -. DOI: 10.1186/s12879-017-2188-0. ISSN 1471-2334. Dostupné také z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2188-0>

- [155] MARINO, Poala, Matt WISE, Ann SMITH, Julian MARCHESI, Marcello RIGGIO, Michael LEWIS a David WILLIAMS. Community analysis of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients. *J Crit Care.* 2017 Jun;39:149-155. 2017, **39**, 149-55. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.020. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944116308577>
- [156] THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING, . *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 8.0, 2018.* [online]. b.r. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
- [157] BAUGHMAN, Robert. Protected-Specimen Brush Technique in the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2000, **117**(42), 203–206. DOI: 10.1378/chest.117.4\_suppl\_2.203S. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215307728>
- [158] HUSICKOVA, Vendula, Luboslava CEKANOVA, Magdalena CHROMA, Miroslava HTOUTOU-SEDLAKOVA, Kristyna HRICOVA a Milan KOLAR. Carriage of esbl- and ampc-positive enterobacteriaceae in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the czech republic. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012, **156**(4), 348-353. DOI: 10.5507/bp.2012.039. Dostupné také z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2012.039.html>
- [159] TENOVER, Fred, Robert ARBEIT, Richard GOERING, Patricia MICKELSEN, Barbara MURRAY, David PERSING a Bala SWAMINATHAN. Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY.* 1995, **33**(9), 2233–2239.
- [160] MAHENTHIRALINGAM, Eshwar, Maureen CAMPBELL a David SPEERT. Epidemiology of Burkholderia cepacia Infection in Patients with Cystic Fibrosis: Analysis by Randomly Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY.* 1996, **34**(12), 2914–2920.
- [161] CHASTRE, Jean, François VIAU, Patrick BRUN, Josiane PIERRE, Marie-Christine DAUGE, Abderrezak BOUCHAMA, Abdel AKESBI a Claude GIBERT. Prospective Evaluation of the Protected Specimen Brush for the Diagnosis of Pulmonary Infections in Ventilated Patients. *American Review of Respiratory Disease.* American Thoracic Society - AJRCCM, 1984, **130**(5),

924-929. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.5.924. ISSN 0003-0805. Dostupné také z:

<https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1984.130.5.924>

- [162] SHORR, Andrew, John SHERNER, William JACKSON a Marin KOLLEF. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005, **33**(1), 46-53. DOI: 10.1097/01.CCM.0000149852.32599.31. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200501000-00007>
- [163] REA-NETO, Alvaro, Nazah YOUSSEF, Fabio TUCHE, Frank BRUNKHORST, V RANIERI, Konrad REINHART a Yasser SAKR. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care.* 2008, **12**(2), 56-. DOI: 10.1186/cc6877. ISSN 1364-8535. Dostupné také z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6877>
- [164] CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP., . A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med.* 2006, **355**(25), 2619-2630. DOI: 10.1056/NEJMoa052904. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa052904>
- [165] SOLÉ VIOLÁN, Jorge, J. FERNÁNDEZ, A. BENÍTEZ, J. CARDEÑOSA CENDRERO a Felipe DE CASTRO. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000, **28**(8), 2737-41.
- [166] BERTON, Danilo, Andre KALIL a Paulo TEIXEIRA. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, **10006482**, -. DOI: 10.1002/14651858.CD006482.pub4. ISSN 14651858. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006482.pub4>
- [167] FAGON, J., J. CHASTRE, M. WOLFF et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000, **132**(8), 621-630. DOI: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004. Dostupné také z: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004>
- [168] UVIZL, Radovan, Vojtěch HANULIK, Vendula HUSICKOVA, Miroslava HTOUTOU SEDLAKOVA, Milan ADAMUS a Milan KOLAR. Hospital-acquired pneumonia in icu patients. *Biomedical Papers.* 2011, **155**(4), 373-378. DOI: 10.5507/bp.2011.067. ISSN 12138118. Dostupné také z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2011.067.html>

- [169] KOLLEF, Marin, Lee MORROW, Michael NIEDERMAN, Kenneth LEEPER, Antonio ANZUETO, Lisa BENZ-SCOTT a Frank RODINO. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2006, **129**(5), 1210-18. DOI: 10.1378/chest.129.5.1210. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215506995>
- [170] LUNA, Carlos, Alejandro VIDELA, Josué MATTERA, Carlos VAY, Angela FAMIGLIETTI, Patricia VUJACICH a Michael NIEDERMAN. Blood Cultures Have Limited Value in Predicting Severity of Illness and as a Diagnostic Tool in Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 1999, **116**(4), 1075-1084. DOI: 10.1378/chest.116.4.1075. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215371610>
- [171] BUTLER, Karyn, Irwin BEST, Robert OSTER, Iva KATON-BENITEZ, Wm LYNN WEAVER a Harvey BUMPERS. Is Bilateral Protected Specimen Brush Sampling Necessary for the Accurate Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia?. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2004, **57**(2), 316-322. DOI: 10.1097/01.TA.0000088858.22080.CB. ISSN 0022-5282.
- [172] GERBEAUX, PATRICK, VERONIQUE LEDORAY, ALAIN BOUSSUGES, FLORENCE MOLENAT, PHILIPPE JEAN a JEAN-MARIE SAINTY. Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, **157**(1), 76-80. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9604070. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.157.1.9604070>

## 11. PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA

### Publikace související s tématem práce

**DOUBRAVSKÁ, Lenka**, Radovan UVÍZL, Olga KLEMENTOVÁ, Milan KOLÁŘ. 2018. Nozokomiální pneumonie ve světle aktuálních doporučení – je prostor pro zlepšení péče o pacienta? *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. **24**(1), připraveno do tisku

**DOUBRAVSKÁ, Lenka**, Radovan UVÍZL, Tomáš HERKEĽ, Milan KOLÁŘ, Tomáš GABRHELÍK, Magdaléna RÖDEROVÁ, Miroslava HTOUTOU SEDLÁKOVÁ, Kateřina LANGOVÁ, Vítězslav KOLEK, Petr JAKUBEC, Milan ADAMUS. 2017. Detection of the etiological agents of hospital-acquired pneumonia – validity and comparison of different types of biological sample collection: a prospective, observational study in intensive care patients. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. **66**(4), 155-162. IF 0,5

HERKEĽ, Tomáš, Radovan UVÍZL, Milan KOLÁŘ, Miroslava HTOUTOU SEDLÁKOVÁ, Milan ADAMUS, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Tomáš GABRHELÍK, Vendula PUDOVÁ, Kateřina LANGOVÁ, Roman ZAZULA, Tomáš ŘEZÁČ, Michal MORAVEC, Pavel ČERMÁK, Pavel ŠEVČÍK, Jan STAŠEK, Alena ŠEVČÍKOVÁ, Markéta HANSLIAKOVÁ, Zdeněk TUREK, Vladimír ČERNÝ, Pavla PATEROVÁ. 2017. Pneumonie spojené se zdravotní péčí u pacientů v intenzivní péči – optimální nastavení iniciální empirické antimikrobiální terapie: výsledky multicentrické observační studie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. **28**(3), 154-162.

HERKEL, Tomas, Radovan UVIZL, **Lenka DOUBRAVSKA**, Milan ADAMUS, Tomas GABRHELIK, Miroslava HTOUTOU SEDLAKOVA, Milan KOLAR, Vojtech HANULIK, Vendula PUDOVA, Katerina LANGOVA, Roman ZAZULA, Tomas REZAC, Michal MORAVEC, Pavel CERMAK, Pavel SEVCIK, Jan STASEK, Jan MALASKA, Alena SEVCIKOVA, Marketa HANSLIANOVA, Zdenek TUREK, Vladimir CERNY, Pavla PATEROVA. 2016. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. **160**(3), 448-455. IF 0,894

GABRHELÍK, Tomáš, Vojtěch HANULÍK, Petr JAKUBEC, Radovan UVÍZL, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Magdaléna RÖDROVÁ, Milan ADAMUS, Vítězslav KOLEK, Milan KOLÁŘ. 2015. Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. **21**(1), 4-9.

GABRHELÍK, Tomáš, Petr JAKUBEC, Milan ADAMUS, Vojtěch HANULÍK, Magdaléna RÖDEROVÁ, Vítězslav KOLEK, Radovan UVÍZL, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Milan KOLÁŘ. 2016. Stanovení validity odběru vzorků biologického materiálu u pacientů s nozokomiálními pneumoniemi. Závěrečná zpráva o řešení grantu Interní grantové agentury MZ ČR. Číslo zprávy: NT14382.

#### **Publikace nesouvisející s tématem práce**

**DOUBRAVSKA, Lenka**, Katerina DOSTALOVA, Sarka FRITSCHEROVA, Jana ZAPLETALOVÁ, Milan ADAMUS. 2010. Incidence of postoperative nausea and vomiting in patients at a university hospital, where are we today. *Biomedical Papers*. 154(1), 79-76. IF 0,716

UVÍZL, Radovan, Tomas BOHANES, Karel URBANEK, Marek SZKORUPA, **Lenka DOUBRAVSKA**, Jana ZAPLETALOVA, Michael DLOUHY, Monika HRABALOVA. 2017. Acid-based disturbances due to perioperative fluid therapy with slightly alkalized and acid-based neutral balanced crystalloids: a comparative study. *Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine* [online]. **13**(1): - [cit. 2018-01-27]. DOI: 10.22514/SV131.032017.16. ISSN 1334-5605. Dostupné na internetu: <http://www.signavitae.com/2017/03/acid-based-disturbances-due-to-perioperative-fluid-therapy-with-slightly-alkalized-and-acid-based-neutral-balanced-crystalloids-a-comparative-study/> IF 0,136

UVÍZL, Radovan, Petr HAMAL, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Milan KOLÁŘ. 2017. Invazivní mykotické infekce u non-neutropenických dospělých: možnosti diagnostiky a terapie z pohledu klinika. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. **23**(3), 88-94.

AXMANN, Karel, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Lenka OBARE, Vladimír ČERNÝ, Václav KOKOŠKA, Milan ADAMUS. 2017. Použití hluboké nervosvalové blokády (Deep NeuroMuscular Block, DNMB) během celkové anestezie u výkonů v robotické chirurgii. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. **28**(3), 154-162.

DOSTÁLOVÁ, Kateřina, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Šárka FRITSCHEROVÁ, Jiřina KOUTNÁ, Lenka OBARE PYSZKOVÁ, Jana ZAPLETALOVÁ, Milan ADAMUS. 2015. Sledování bolesti v krku po zavedení laryngeální masky. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. **26**(2), 72-78.

DOSTÁLOVÁ, Kateřina, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Šárka FRITSCHEROVÁ, Dagmar POSPÍŠILOVÁ, Jana ZAPLETALOVÁ and Milan ADAMUS. 2010. Pooperační bolesti v krku. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. **21**(4), 172-178.

#### **Abstrakta prezentací přímo související s tématem práce**

Gabrhelík Tomáš, Hanulík Vojtěch, Röderová Magdaléna, Jakubec Petr, Uvízl Radovan, **Doubravská Lenka**. 2015. Validita odběru endosekretu v detekci původců nemocničních pneumonií. Hradec Králové 2015. [poster]. *IX. kongres ČSIM*.

Gabrhelík Tomáš, Hanulík Vojtěch, Jakubec Petr, Uvízl Radovan, **Doubravská Lenka**, Röderová Magdaléna, Adamus Milan, Kolek Vítězslav, Kolář Milan. 2015. Validita odběrů v diagnostice původce nozokomiální pneumonie. *19. pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň 2015, 28. 5. – 30. 5. 2015*. Sborník 19. pracovního setkání „Antibiotická politika“.

Röderová Magdaléna, Hanulík Vojtěch, Gabrhelík Tomáš, Adamus Milan, Jakubec Petr, Kolek Vítězslav, Uvízl Radovan, **Doubravská Lenka**, Kolář Milan. 2014. Validita klinických vzorků pro stanovení původce nozokomiální pneumonie. *18. pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň 2014, 29. – 31. 5. 2014*. Sborník 18. pracovního setkání „Antibiotická politika“.

Uvízl Radovan, Jakubec Petr, Klementová Olga, Hanulík Vojtěch, Gabrhelík Tomáš, **Doubravská Lenka**, Röderová Magdaléna, Adamus Milan, Kolář Milan, Kolek Vítězslav. 2014. Hodnocení výtěžnosti diagnostických metod v detekci etiologického agens u pacientů s nozokomiální pneumonií – pilotní studie. Olomouc 2014. *II. Kongres české pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP*.

#### **Abstrakta prezentací přímo nesouvisející s tématem práce**

**DOUBRAVSKÁ, Lenka**. 2015. Naše zkušenosti s výukou simulační medicíny. Olomouc, 17. 4. 2015 [abstrakt]. *III. Hirschův den*

**DOUBRAVSKÁ, Lenka**. 2014. Závažné kvasinkové infekce – co je nového? Olomouc, 16. 5. 2014 [abstrakt]. *II. Hirschův den*

HRABALOVÁ, Monika, **Lenka DOUBRAVSKÁ**, Romana KOBLOVSKÁ, Petr BACHLEDA. Přežívání ledvin od dárců starších 50 let. Zkušenosti TC Olomouc. 2014, s. -53, 53 s.

**DOUBRAVSKÁ, Lenka.** 2013. PONV a současné možnosti terapie. Olomouc, 12. 4. 2013 [abstrakt]. *I. Hirschův den*

**DOUBRAVSKÁ, Lenka,** Lucie JUREČKOVÁ, Oldřich ŠMAKAL, Milan ADAMUS. 2013. Anestezie u pacienta s Möbiovým syndromem typu II podstupujícího oboustrannou orchidopexi. Olomouc, 12. 4. 2013 [abstrakt, poster]. *I. Hirschův den*

JUREČKOVÁ Lucie, **Lenka DOUBRAVSKÁ,** Tomáš MALÝ, Soňa ŠULÁKOVÁ. 2013. Anesteziologický management u anorektálních malformací řešených do 48 hodin po porodu. Olomouc, 12. 4. 2013 [abstrakt, poster]. *I. Hirschův den*

**DOUBRAVSKÁ, Lenka,** Lucie JUREČKOVÁ, Oldřich ŠMAKAL, Milan ADAMUS. 2012. Anestezie u pacienta s Möbiovým syndromem typu II podstupujícího oboustrannou orchidopexi. Hradec Králové, ČSARIM, 13. – 15. 9. 2012 [abstrakt, poster].

JUREČKOVÁ Lucie, **Lenka DOUBRAVSKÁ,** Tomáš MALÝ, Soňa ŠULÁKOVÁ. 2012. Anesteziologický management u anorektálních malformací řešených do 48 hodin po porodu. Hradec Králové, ČSARIM, 13. – 15. 9. 2012 [abstrakt, poster].

**DOUBRAVSKÁ, Lenka,** Kateřina DOSTÁLOVÁ, Šárka FRITSCHEROVÁ, Jana ZAPLETALOVÁ, Jiřina KOUTNÁ, Jana. FRANČÁKOVÁ and Milan ADAMUS. 2009. Pooperační nauzea a zvracení (PONV) – malý nebo velký problém? *Anesteziologie a intenzivní medicína.* **20(5), 270.**

FRANČÁKOVÁ, Jana, Jiřina KOUTNÁ, Šárka FRITSCHEROVÁ, Kateřina DOSTÁLOVÁ, **Lenka DOUBRAVSKÁ,** Milan ADAMUS. 2009. Farmakoekonomika anesteziologických postupů. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* **20(5), 272-3.**

FRITSCHEROVÁ, Šárka, Kateřina DOSTÁLOVÁ, **Lenka DOUBRAVSKÁ,** Radovan UVÍZL, Jiřina KOUTNÁ, Jana ZAPLETALOVÁ, Milan ADAMUS. 2009. Nejčastěji se vyskytující komplikace po celkové anestezii z pohledu pacienta. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* **20(5), 270.**

DOSTÁLOVÁ, Květoslava, **Lenka DOUBRAVSKÁ,** Šárka FRITSCHEROVÁ, Jiřina KOUTNÁ, Jana FRANČÁKOVÁ, Dagmar POSPÍŠILOVÁ, Jana ZAPLETALOVÁ, Milan ADAMUS. 2009. Pooperační bolesti v krku (SS – sore throat). *Anesteziologie a intenzivní medicína.* **20(5), 271.**

**DOUBRAVSKÁ, Lenka,** Milan ADAMUS, Miroslava JELÍNKOVÁ, Oldřich MAREK. 2007. Ketamin a jeho role při udržení hemodynamické stability v úvodu do celkové anestezie. Praha, 19. – 21. 9. 2007 [abstrakt]. *I. česko-slovenský kongres intenzivní medicíny dospělých a dětí,* 64.



# EPIDEMIOLOGIE MIKROBIOLOGIE IMUNOLOGIE

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS SPOLEČNOSTI  
PRO EPIDEMIOLOGII A MIKROBIOLOGII  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

PROSINEC 2017

4/66

Knihovna Lékařské fakulty  
+ UP v Olomouci  
Došlo dne: .....1.4...02...2018.

**IMPAKT  
FAKTOR  
0,500**

## Z OBSAHU:

Detection of the etiological agents of hospital-acquired pneumonia – validity and comparison of different types of biological sample collection: a prospective, observational study in intensive care patients

Humánní alveolární echinokokóza a přehled výskytu tasemnic *Echinococcus multilocularis* u zvířat v České republice

Mykologická diagnostika plicních aspergilových infekcí se zaměřením na sérologické metody

Průtoková cytometrie v mikrobiologii

Crohnova choroba a ulcerózní kolitída – sčasný pohľad na genetickú determináciu, imunopatogenézu a biologickú liečbu

Prevalence, incidence, perzistence a možnosti přenosu infekce lidským papilomavirem (HPV)

Detection of antigen-specific T cells in patients with neuroborreliosis

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Excerptováno v Bibliographia medica Českoslovača

EBSCO – Academic Search Complete

MEDLINE/INDEX MEDICUS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS

INIS Atomindex, SCOPUS

IMPAKT FAKTOR 0,500

Časopis je indexován v Seznamu periodik Rady pro výzkum, vývoj a inovace Úřadu vlády ČR.

ISSN 1210-7913

ISSN (On-line) 1805-451X

MK ČR E 4652

# Detection of the etiological agents of hospital-acquired pneumonia – validity and comparison of different types of biological sample collection: a prospective, observational study in intensive care patients

Doubravská L.<sup>1</sup>, Uvízl R.<sup>1</sup>, Herkeř T.<sup>1</sup>, Kolář M.<sup>2</sup>, Gabrhelík T.<sup>3</sup>, Röderová M.<sup>2</sup>, Htoutou Sedláková M.<sup>2</sup>, Langová K.<sup>4</sup>, Kolek V.<sup>5</sup>, Jakubec P.<sup>5</sup>, Adamus M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc

<sup>2</sup>Department of Microbiology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc

<sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Tomas Bata Hospital, Zlín

<sup>4</sup>Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc

<sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc

## ABSTRACT

**Background:** There is still a lack of evidence as to which method of biological sample collection is optimal for identifying bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia (HAP). Much effort has been made to find an easy and valid approach to be used in clinical practice.

**Methods:** The primary endpoint of this prospective, observational study was to determine the predictive value of oropharyngeal swab (OS) and gastric aspiration (GA) as simple and non-invasive methods for diagnosing HAP. Their efficacy was compared to endotracheal aspiration (ETA) and protected specimen brushing (PSB), the standard methods approved for HAP diagnosis.

**Results:** Initially, 56 patients were enrolled. Significant amounts of bacterial pathogens were detected in 48 patients (79 isolates) in Round A and in 39 patients (45 isolates) in Round B (after 72 hours). The sensitivity rates were: ETA 98%,

PSB 31%, OS 64% and GA 67% in Round A and ETA 87%, PSB 32%, OS 74% and GA 42% in Round B. Strains of 12 bacterial species were identified in the samples. The three most common etiological agents (both rounds together) were *Klebsiella pneumoniae* (23.7%), *Burkholderia multivorans* (21.1%) and *Pseudomonas aeruginosa* (15.8%).

**Conclusions:** Blind ETA is an optimum method for obtaining biological samples for identification of etiological agents causing HAP in intubated patients. Microbial etiological agents were more frequently detected in ETA samples than in those collected by PSB. If ETA/PSB results are negative, samples may be collected by OS and/or GA as these techniques followed ETA in terms of the frequency of pathogen detection.

## KEYWORDS:

hospital-acquired pneumonia – bacterial pathogens – tracheal aspiration – protected specimen brushing

## SOUHRN

Doubravská L., Uvízl R., Herkeř T., Kolář M., Gabrhelík T., Röderová M., Htoutou Sedláková M., Langová K., Kolek V., Jakubec P., Adamus M.: Určení etiologických patogenů nozokomiální pneumonie – porovnání validity různých typů odběrů biologického materiálu: prospektivní, observační studie u mechanicky ventilovaných pacientů v intenzivní péči

**Úvod:** Pro určení optimální metody získání vzorku biologického materiálu k určení etiologického agens nozokomiální pneumonie (HAP) stále neexistuje dostatek důkazů, přičemž

snaha je zaměřena na určení nejsnáze proveditelného, levného a přitom dostatečně validního způsobu odběru, který je v klinické praxi snadno proveditelný.

**Metody:** Primárním cílem prospektivní, observační studie bylo určení prediktivní hodnoty vzorků výtěru orofaryngu (OS) a žaludečního aspirátu (GA) pro určení původců HAP. Výtěžnost těchto odběrů byla porovnána se vzorky endotracheálního aspirátu (ETA) a krytého brusky (PSB), který je považován za zlatý standard metod průkazu původce HAP.

**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 56 pacientů. U 48 z nich bylo určeno v 79 izolátech signifikantní množství bakteriálních patogenů ve dvou kolech odběrů s odstupem 72 hodin. U zbylých 8 pacientů nebylo zaznamenáno signifikantní

množství patogenů v žádném izolátu. Senzitivita jednotlivých typů odběrů v prvním kole byla u ETA 98%, PSB 31%, OS 64% a GA 67%; ve druhém kole ETA 87%, PSB 32%, OS 74% a GA 42%. Ve vzorcích bylo identifikováno celkem dvanáct bakteriálních species. Nejčastěji zachycenými byli: *Klebsiella pneumoniae* (23,7%), *Burkholderia multivorans* (21,1%) a *Pseudomonas aeruginosa* (15,8%).

**Závěr:** Necíleně odebraný vzorek ETA je u intubovaných pacientů optimální metoda pro získání biologického materiálu k identifikaci etiologického agens HAP. U vzorků ETA byl za-

znamenán výrazně častější záchyt mikrobiálního etiologického agens HAP než u PSB. V případě negativního výsledku ETA/PSB lze přihlídnout k výsledku stěru z orofaryngu a/nebo vzorku aspirátu žaludečního obsahu, které v četnosti záchytu etiologických agens následovaly ETA.

#### KLÍČOVÁ SLOVA:

nozokomiální pneumonie – bakteriální původci  
– endotracheální aspirát – krytý brush

*Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 66, 2017, č. 4, s. 155–162

## INTRODUCTION

Hospital-acquired pneumonia (HAP) accounts for 10–50% of nosocomial infections in the intensive care unit (ICU) [1–3] and for more than 50% of the antibiotics prescribed [4]. Mechanical ventilation and intubation increase the risk of HAP 3- to 21-fold [5]. HAP prolongs hospital stay by 7–9 days [6], increases treatment costs and is associated with a mortality of 20–60% [7, 8], especially if accompanied by severe sepsis [9, 10]. As many as half of all deaths related to nosocomial infections are due to nosocomial pneumonia [11]. The 2005 American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) guidelines define HAP as pneumonia occurring 48 hours or more after hospital admission, which was not incubating at the time of admission [7]. According to some authors, HAP may be further classified into early-onset pneumonia, arising within 48–96 hours after hospital admission and late-onset pneumonia occurring after day 5 of admission, with the latter being associated with a higher risk of infection with multidrug-resistant (MDR) pathogens [12].

The clinical diagnosis of HAP is based on the presence of a new lung infiltrate plus clinical evidence that the infiltrate is of infectious origin, which includes the new onset of fever, purulent sputum, leukocytosis, and decline in oxygenation [12, 13].

Pneumonia in ICU patients is mostly due to aspiration of microorganisms from the nasal, oropharyngeal or gastric flora [3]. The lower respiratory tract may be contaminated prior to ICU admission due to impaired barrier function of the upper respiratory tract, usually as a consequence of altered consciousness, trauma, surgery, or invasive airway management.

Gram-negative bacilli account for more than 50% of commonly isolated pathogens in HAP. Notable among these are *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. and *Acinetobacter* spp. [13–15]. Recent trends show an increase in the prevalence of HAP caused by MDR bacteria [2, 16, 17]. Inadequate initial antibiotic therapy is associated with a significant increase in mortality in ICU patients suffering from HAP [10, 18]. Targeted antibiotic therapy may only be started after the etiological agent is recognized and its susceptibility to antibiotics is determined. In clinical practice, however, it may be difficult to detect and correctly identify the etiological agent of HAP in a biological sample. The diagnosis and treatment of pneumonia are fully described in two sets

of guidelines currently in force, American (IDSA/ATS 2016) and European (ERS/ESCMID/ESICM 2009) [12, 19]. The most direct and specific method of biological sample collection for microbiological examination is bronchoscopy-assisted protected specimen brushing (PSB) [20]. The technically most feasible sampling method is endotracheal aspiration (ETA) in intubated patients. The use of other bronchoscopy and puncture methods for obtaining samples from the lower respiratory tract is also beneficial [21]. However, the results may be ambiguous and these techniques may also pose a potential risk of injury for the patient. In an effort to find the optimal approach to biological sample collection that is technically and economically feasible as well as sufficiently sensitive, it is useful to compare different types of sampling methods. Study of their validity will aid in determining whether ETA, gastric aspirate or an oropharyngeal swab are comparable to the technically more difficult PSB. According to a current weak recommendation with low quality of evidence from the IDSA/ATS on the management of adult with HAP and ventilator-assisted pneumonia, treatment should be initiated according to the results of non-invasive sampling and semi-quantitative cultures [12].

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

The study was designed as prospective and observational. It was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc on 25 June 2012 (reference number 98/12) and registered in the Clinicaltrials.gov database (ID: NCT03039998). Informed consent was not possible to obtain from participants prior their enrollment as the study was conducted on unconscious patients. Informed consent was obtained later from the participants that where in sufficient level of consciousness.

The primary endpoint was to assess the sensitivity and specificity of diagnostic sampling methods with respect to identification of the etiological agent of HAP and to determine the method with the highest sensitivity. The aim was to test the hypothesis that in addition to PSB, considered a gold standard, there is a technically simpler method of obtaining biological samples for identification of bacteria causing HAP.



Given the two-round system of sample collection, the possibility of detecting pathogens in the same group of patients on two occasions at a 72-hour interval was verified. The secondary endpoint was to determine how frequently identical etiological agents causing HAP were detected by various sampling methods.

### Patients

The study group comprised patients hospitalized in the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc between 1 March 2013 and 31 May 2015 who developed clinical signs of HAP. The diagnostic criteria for HAP included the presence of newly developed or progressive infiltrates on chest radiographs in patients hospitalized for 48 hours or more plus at least two other signs of respiratory tract infection such as temperature over 38 °C, purulent sputum, leukocytosis ( $WBC > 12 \times 10^3/mm^3$ ) or leukopenia ( $WBC < 4 \times 10^3/mm^3$ ), signs of inflammation on auscultation, cough and/or respiratory insufficiency ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg). Another inclusion criterion was the need for tracheal intubation. The following basic patient data were recorded: gender (male/female) and age at enrolment (years). The detection of specific bacterial strains in four types of biological samples as well as the quantity of culture and identity of isolated bacterial strains were studied.

All the patients with basic internal as well as surgical diseases regardless of whether the disease was acute or chronic were enrolled into the study. The only decisive criterion was the length of stay in the hospital and fulfillment of the HAP criteria. The duration of hospitalization in the study was always longer than 48 hours to meet the criteria for at least early HAP. At the time of inclusion, all patients were mechanically ventilated. The length of mechanical ventilation was not monitored because the file was not divided into HAP/VAP (Ventilator-associated pneumonia). In all patients, antibiotic treatment was initiated after diagnosis of HAP. The therapy was guided empirically and respected the guidelines' principles for the treatment of nosocomial pneumonia [22], till the determining etiological agents and its sensitivity to antibiotics. After determination of the etiological agent of pneumonia the treatment was subjected to modification, escalation or deescalation.

### Collection of samples for microbiological culture

Four types of biological material samples were collected at once in each patient at the time of enrolment, that is, within 24 hours from the appearance of clinical signs of HAP.

**1. Oropharyngeal swab (OS)** – Samples were collected from the back wall of the oropharynx using a commercially available sample collection kit with a transport medium (Copan Diagnostics).

**2. Gastric aspiration (GA)** – Ten milliliters of gastric juices were aspirated with an irrigation syringe from a nasogastric tube into a sterile plastic container at the end of the feeding interval, just prior to administering another dose of enteral nutrition.

**3. Endotracheal aspiration (ETA)** – Samples were collected by aspiration of secretions from an orotracheal tube using a sterile closed collecting system, with subsequent rinsing of the suction catheter with 10 mL of sterile saline and closing of the test tube with a sterile stopper.

**4. Protected specimen brushing (PSB)** – A flexible bronchoscope was introduced near the orifice of the segmental bronchus with the most marked opacities detected by high-resolution computed tomography. If secretion was visible in the subsegmental bronchus, the PSB catheter was advanced into this secretion, the protected brush was opened and the secretion was sampled from this area. If secretion was not bronchoscopically visible, the entire PSB catheter was advanced 2–3 cm from the bronchoscope tip and then the brush was advanced by another 2–4 cm into the relevant subsegmental bronchus. Then the brush was moved back and forth and rotated several times, retracted into the PSB catheter and this was removed from the bronchoscope. The distal portion of the PSB catheter was washed in 70% alcohol and cut. Biological sample collection was performed in two rounds, immediately after enrollment of the patient into the study (Round A) and 72 hours later (Round B). In patients who were extubated during the first 72 hours after their enrolment, Round B samples were not obtained due to the impossibility of performing PSB and ETA sampling.

The two-round design of microbiological examinations was selected in the study design to increase the number of identified HAP bacterial agents and to evaluate the effect of antibiotic therapy (these data are not part of this work).

### Sample processing

The time between collection of samples and their processing in a microbiology lab did not exceed 30 minutes. The transport temperature range was 18–26 °C. Each sample was processed by a semi-quantitative method based on the four-quadrant streak technique using a calibrated loop, with the quantity of isolated microorganisms ranging between  $10^2$  and  $10^{11}$  colony forming units (CFUs) per mL. The samples were processed by standard microbiological methods. The microorganisms were identified by MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics). If the same bacterial species were detected in more than one sample, their relationship and/or identity were determined.

### Definition of positive findings

An etiological agent was considered relevant if the quantity exceeded  $10^5$  CFU/mL and  $10^3$  CFU/mL in ETA secretion and PSB samples, respectively [23]. Since there are no such thresholds for OS and GA samples, positive detection in these samples was not considered a confirmed etiological agent.

### Detection of identical pathogens

To see whether bacterial pathogens detected by different biological sampling techniques were unique or not, DNA profiles of the tree most frequently cultured pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia multivorans* and *Pseudomonas aeruginosa*) were compared. In *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* strains, the relationship and/or identity were determined by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) as described by Husičková et al. [24]. The similarity of isolates was determined in accordance with interpretation criteria by Tenover et al. [25]. Isolates of *Burkholderia multivorans* were typed using random amplification of polymorphic DNA (RAPD) as described by Mahenthalingam et al. [26].

**Statistical analysis**

Excluded from the study were patients with incomplete data. Statistical analyses were performed using visual inspection of data and normality tests; redundancy of predictors was assessed by analyzing their associations (correlation for continuous variables and contingency table analysis for categorical variables). Standard descriptive statistics were used to summarize primary data; continuous variables were used to determine the confidence interval, median and range; and categorical variables were used to determine absolute and relative frequencies. The selection of variables for a multivariate model was based on univariate  $P < 0.1$  and redundancy analysis of preselected predictors. All analyses were carried out at a  $P \leq 0.05$  level of statistical significance. The software used was SPSS 21 (IBM Corporation, 2012).

**RESULTS**

**Patients**

In Round A, comprising 56 patients, a total of 79 bacterial isolates were detected. Eight patients had no positive

culture findings in any of their biological samples. In 15 patients, no bacterial pathogens meeting the above quantity criteria were isolated from ETA or PSB samples. Thus, a total of 33 patients were assessed, from whom 45 positive culture samples were obtained. Twenty-two patients had one etiological agent, ten patients had two agents and one patient had three agents (Fig. 1). Between Round A and Round B, two patients died and 15 patients were extubated. In Round B, 39 patients were included and 45 bacterial isolates were obtained. Five patients had negative lower respiratory tract findings. In 10 patients, the quantity of their agents did not reach the threshold. A total of 24 patients had significant findings in ETA or PSB samples comprising 31 agents. Eighteen patients had one etiological agent, five patients had two agents and one patient had three agents (Fig. 2).

**Descriptive data**

The mean age of patients was  $67.2 \pm 14.8$  years; the median age was 70 years. The group comprised 40 males (71.4%) and 16 females (28.6%). The mean BMI was  $29.6 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>, range 18.4–44.1 kg/m<sup>2</sup> and median 28.5 kg/m<sup>2</sup>.

**Main results**

In Rounds A and B, ETA sampling was able to detect 99.7% and 87.1% of positive findings of etiological agents causing HAP, respectively (93.4% for both rounds). PSB sampling detected 35.6% and 35.4% of positive findings in Rounds A and B, respectively (35.5% for both rounds). In the subgroup of patients with positive findings obtained by ETA or PSB sampling, identical agents were also detected by OS sampling in 62.2% and 54.8% in Rounds A and B, respectively (59.2% for both rounds). GA sampling detected the same agents in 66.6% and 41.9% in Rounds A and B, respectively (56.6% for both rounds).

**Bacterial strains**

A total of 12 different bacterial species were detected in both rounds of sample collection (Table 1).

In biological samples obtained from the lower respiratory tract, the most frequently identified strains were those of *Klebsiella pneumoniae* (25.4%), *Burkholderia multivorans* (22.5%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16.9%). The three species accounted for 56.2% of agents detected in ETA samples, 56.0% of agents in PSB samples, 64.6% in OS samples and 70.7% in GA samples (Table 2).

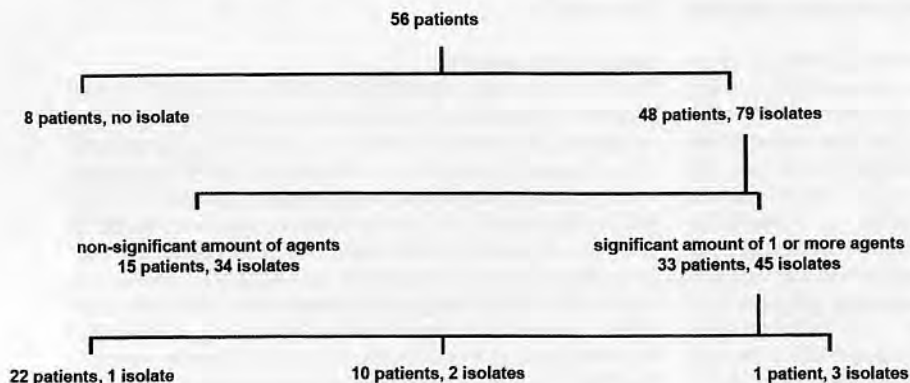


Figure 1. Round A flow chart

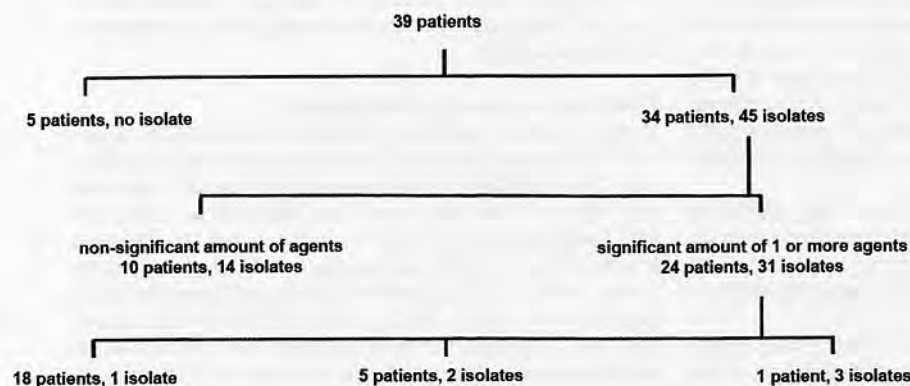


Figure 2. Round B flow chart

**Table 1.** Frequency of bacterial species – etiological agents causing HAP (A – Round A, B – Round B)

Etiological agents	A	B	Total	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	7	18	25.4
<i>Burkholderia multivorans</i>	8	8	16	22.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	4	12	16.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	4	5.6
<i>Serratia marcescens</i>	1	4	5	7.0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	3	4.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	3	4.2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	3	4.2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2	3	4.2
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	2.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	1.4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	1	1.4
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>31</b>	<b>71</b>	<b>100.0</b>

In the subgroup of patients in whom *Klebsiella pneumoniae* was found to be the etiological agent causing HAP, identical strains were found by ETA+GA in 12 patients (66.6%), by ETA+OS in 10 patients (55.5%), by ETA+PSB in 4 patients (22.2%), by PSB+GA in 5 patients (27.7%) and by PSB+OS in 4 patients (22.2%).

In case of *Pseudomonas aeruginosa*, identical strains were detected by ETA+GA in 8 patients (66.6%), by ETA+OS in 8 patients (66.6%), by ETA+PSB in 4 patients (33.3%), by PSB+GA in 2 patients (16.7%) and by PSB+OS in 2 patients (16.7%).

In case of *Burkholderia multivorans*, identical strains were found by ETA+GA in 6 patients (37.5%), by ETA+OS in 11 patients (68.7%), by ETA+PSB in 3 patients (18.7%), by PSB+GA in no patient (0%) and by PSB+OS in 2 patients (12.5%), see Table 3.

Among the 24 patients with significant bacterial pathogens detected in Round B (72-hour interval), 16 patients (66.7%) were found to have bacterial pathogens isolated from the lower respiratory tract (ETA or PSB) identical to those detected in Round A.

The sensitivity and specificity of the sample collection methods and their combinations are shown in Tables 4 and 5.

## DISCUSSION

The present study provides data comparing the validity, sensitivity and specificity of commonly available and technically straightforward biological sample collection methods used to screen for HAP with PSB sampling, a costly, time-consuming reference method requiring more sophisticated equipment that is considered the gold standard. ETA, OS and GA are generally believed to have low validity, being unable to detect the etiological agents of pneumonia with sufficient sensitivity [20]. By contrast, PSB has been reported to have sensitivity and specificity rates of 33-100% and 50-100%, respectively [20, 27, 28]. This is in contrast with the present study's results showing that the frequency of pathogen detection was considerably higher when samples were obtained by ETA (93.4%) as compared with OS (59.2%), GA (56.6%) and, in particular, PSB (35.5%). Because of the targeted nature of PSB, contamination of samples with upper respiratory tract microflora is almost impossible. PSB is also considered a standard method for identification of lower respiratory tract pathogens [20]. Yet it is seldom used in routine practice due to technical, time and financial reasons.

In addition, it should be noted that the recent literature on ETA sets a threshold of  $10^6$  CFU/ml, which is considered to be sufficiently sensitive and with the corresponding specificity [29]. However, the present study was conducted in 2013-2015 and worked with current data that determined the threshold at  $10^5$  CFU/ml.

**Table 2.** Positive culture findings obtained by ETA, PSB, OS and GA sampling in Rounds A and B

	ETA			PSB			OS			GA		
	A	B	total	A	B	total	A	B	total	A	B	total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	5	15	4	3	7	9	3	12	9	6	15
<i>Burkholderia multivorans</i>	8	8	16	2	1	3	5	6	11	4	2	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	4	12	2	2	4	5	3	8	6	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	4	3	1	4	1	0	1	1	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	3	4	0	1	1	0	3	3	0	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	3	2	1	3	2	0	2	2	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	3	1	0	1	2	1	3	2	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	3	0	0	0	1	1	2	2	0	2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2	3	0	1	1	1	2	3	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	0	0	0	2	0	2	2	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>27</b>	<b>66</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>17</b>	<b>48</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>41</b>

ETA – endotracheal aspiration, PSB – protected specimen brushing, OS – orotracheal swab, GA – gastric aspiration, A – Round A, B – Round B



**Table 3.** Simultaneous detection of identical etiological agents causing HAP by Round A and B sample collection (three most frequent agents)

A + B				A				B			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (18)				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (11)				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (7)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	4	4	5	PSB	3	2	3	PSB	1	2	2
ETA	x	10	12	ETA	x	8	8	ETA	x	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12)				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8)				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	4	2	2	PSB	2	1	1	PSB	2	1	1
ETA	x	8	8	ETA	x	5	6	ETA	x	3	2
<i>Burkholderia multivorans</i> (16)				<i>Burkholderia multivorans</i> (8)				<i>Burkholderia multivorans</i> (8)			
	ETA	OS	GA		ETA	OS	GA		ETA	OS	GA
PSB	3	2	0	PSB	2	1	0	PSB	1	1	0
ETA	x	11	6	ETA	x	5	4	ETA	x	6	2

The number of identical isolates in the individual pairs of examined clinical specimens is reported.

**Table 4.** Sampling method sensitivity

Sample	Sensitivity (%)					
	OS	GA	OS+GA	OS or GA	ETA	PSB
Round A	64	67	56	76	98	31
Round B	74	42	26	81	87	32

**Table 5.** Sampling method specificity

Sample	Specificity (%)			
	OS	GA	OS+GA	OS or GA
Round A	50	55	67	38
Round B	61	36	57	29

In this context, however, it is appropriate to add that the present study was working with a group of patients with clinically unambiguously proved HAP, and in some patients a bacterial agent level of 10<sup>5</sup> CFU/ml was detected, with an identical isolate present in PSB. This demonstrates the need for a rational assessment of all clinical and microbiological data and the clinical significance of the indicated quantity of 10<sup>5</sup> CFU/ml. In this context, the authors consider that this work of Czech authors can contribute to a modified view of the evaluation of the quantity of bacterial pathogens in HAP. It has to be taken into consideration whether the low frequency of pneumonia etiological agent detected by the PSB method was not only due to the fact that the other methods used identified the colonizing agent in supra-threshold value. However, if the patient fulfils criteria of HAP according to guidelines, a positive bacterial cultivation of 10<sup>6</sup> CFU/ml is found in ETA, and identical bacteria are present e.g. in gastric lavage, but PSB is negative, of course, it can be assumed that the bacteria in ETA and GA is a colonizer. Nevertheless, the authors believe that the more likely explanation is simply the presence of false negativity of PSB. And this is the main message of the work presented. In case of the three most commonly isolated bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia multivorans* and *Pseudomonas aeruginosa*, identical pathogens were most frequently detected by ETA+GA and ETA+OS. This is consistent with the notion that HAP is often caused by translocation of the patient's primary or secondary microflora into the lower respiratory tract. Thus, microbiological examination using OS and GA may be a valuable complement to ETA and aid in identifying the bacterial pathogens. In the present study, the sample

collection methods used for screening were also selected based on the assumption that pathogens causing HAP originate from the patient's bacterial (in particular secondary) microflora [2]. However, there is no consistency as to whether the transmission is via the upper respiratory tract or from the gastrointestinal tract [30]. The present results suggest that for clinical practice, ETA is an ideal screening method for detecting the etiological agents causing HAP. Assuming that PSB is a standard approach in the diagnosis of HAP and ETA is a screening test, the sensitivity and specificity of ETA were 92% and 41%, respectively. The positive and negative predictive values were 29% and 95%, respectively. When comparing the ETA and PSB results with clinical signs (all patients clearly suffered from bacterial lung disease), the sensitivity rates were 66% for ETA and only 17% for PSB. The methods for biological sample collection may be classified into non-targeted, or blind, and targeted, or bronchoscopy-guided. Both targeted and non-targeted sampling may be carried out in a protected manner to reduce the risk of contamination. In clinical practice, bacterial pathogens causing HAP are routinely isolated and identified using non-targeted sample collection, with sensitivity and specificity rates of 38–87% and 31–92%, respectively, for ETA and 58–96% and 71–100%, respectively, for blind PSB [21]. In non-ventilated patients, the most common technique is sputum sampling. However, its validity is severely compromised by a drawback common to all non-targeted types of sampling, that is, potential contamination of samples by bacteria that primarily or secondarily colonize the upper respiratory tract, resulting in potential false-positive findings. Although clinical practice guidelines recommend a blood culture in febrile

patients with signs of pneumonia, the sensitivity of this test is low given the etiological agents causing HAP [31]. Apart from ETA, other non-targeted techniques are used to obtain samples from the lower respiratory tract, such as blind bronchial suction, blind bronchoalveolar lavage (BAL), blind PSB, blind protected BAL (pBAL), miniBAL or a blind plugged telescopic catheter (PTC). However, these sample collection techniques are rarely routinely used in intubated patients, the only exception being ETA. According to some authors, the yields of non-bronchoscopic and bronchoscopic methods are comparable [32, 33], even though bronchoscopic methods are associated with higher quantities of microbiology examinations. The concordance between non-bronchoscopic and bronchoscopic methods is approximately 80%. A certain proportion of non-bronchoscopic examinations yields false negative results, especially in left lung involvement [34]. However, the present study failed to confirm this as well as conclusions from a study by Chastre et al., stating that bronchoscopic methods are able to identify 80% of all bacteria in the lungs with considerable correlation with lung tissue biopsy [34]. Consistently with the present study, other studies questioned the usefulness of targeted sample collection since results of PSB sampling from the site of infiltration as shown by radiography and simultaneous blind PSB sampling from the contralateral lung were identical in 53% of cases [35]. Another study showed that results of repeated BAL from the same lung region were identical in 75% of cases [36]. Similarly, targeted diagnostic sample collection other than PSB, namely bronchoscopy-guided BAL, pBAL and PTC, are not routinely used in clinical practice. Moreover, bronchoscopy-guided methods place more stress on patients and may not even provide clear results [37]. A 2005 meta-analysis failed to show the effect of bronchoscopic methods on reduced mortality [21].

The main limitation of the present study is a relatively small group of patients. Despite their best efforts, the investigators failed to include all consecutive patients meeting the above criteria during the study period. This was due to the fact that bronchoscopy was less accessible outside normal working hours and on the weekend. On the other hand, the fact that PSB sample collection was exclusively performed by experienced bronchoscopists routinely using the method considerably reduced the chance for erroneous sampling and thus false negative results. The group comprised a relatively high proportion of patients with no bacterial pathogen detected in sufficient quantity in any of their samples. The explanation may be that either the tests were performed at the time of early infection with a low number of bacteria or the pathogen had been eradicated by early adequate initial antibiotic therapy administered prior to randomization of the patient. Other reasons may be ETA sample collection from the unaffected lung region, irregular distribution of the pathogen in secretions from the lower respiratory tract or low amounts of material obtained by PSB.

A considerable proportion of GA and OS samples were culture-positive even in patients with negative ETA or PSB findings. Although the positive findings suggested a potential agent causing pneumonia in patients showing clinical signs of lung inflammation, these isolates could not be classified as HAP pathogens. The results add to the discussion about whether it is useful and sensible

to consider possible positive culture findings in OS and GA samples in the diagnosis of HAP pathogens if the patient shows clinical signs of lung infection while the pathogen was not detected in PSB or ETA samples or these samples could not be collected in the patient without airway management. As seen from the study results, such considerations are supported by the high proportion of identical ETA/PSB and OS/GA findings.

Another limitation of the study is that the previous antibiotic therapy was not evaluated.

## CONCLUSION

The study shows that blind endotracheal aspiration appears to be an optimum method for obtaining biological samples for identification of etiological agents causing HAP in intubated patients. The approach is not only technically feasible and easy to use in clinical practice but also sensitive enough. Microbial etiological agents causing HAP were more frequently detected in ETA samples than in those collected by PSB. If the results are ambiguous or negative, samples may be collected by oropharyngeal swabs and/or gastric aspiration as these techniques followed ETA in terms of the frequency of pathogen detection. Of the four types of biological sample collection compared in the study, PSB was the least successful in detecting HAP pathogens.

## REFERENCES

1. 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;274(8):639-644. doi:10.1001/jama.1995.03530080055041.
2. Uvizl R, Hanulík V, Husicková V, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011;155(4):373-378. doi: 10.5507/bp.2011.067.
3. File TM Jr, Bartlett JG, Thorner AR. *UpToDate* Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired, ventilator-associated pneumonia in adults. [cit. 2017-03-20] available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care in the United States. Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*, 1991;27:887-892.
5. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*, 1999;54(10):867-873.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
7. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171:388-416. doi: 10.1164/rccm.200405-6445T.
8. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am*, 2004;18(4):939. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.001
9. Uvizl R, Adamus M, Cerný V, et al. Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units:



- a multicentre, retrospective, observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):287-297. doi: 10.5507/bp.2015.052.
10. Herkel T, Uvizi R, Adamus M, et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(3):448-455. doi: 10.5507/bp.2016.014.
11. Schulgen G, Kropec A, Kappstein J, et al. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(4):409-417. doi: 10.1016/S0895-4356(99)00182-1.
12. 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;63(5): 575-582. doi: 10.1093/cid/ciw504e61-e111.
13. Kasper DL, TR Harrison. Hospital-Acquired (Nosocomial) Pneumonia. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edn. New York: McGraw-Hill; Medical Pub. Division; 2005 pp 1538-1541.
14. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;Suppl 1:S81-87. doi: 10.1086/653053.
15. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.
16. Jones RF. Microbial etiologies of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1 Suppl):81-87. doi: 10.1086/653053.
17. Hanulík V, Uvizi R, Husičková V, et al. Pneumonia-causing bacterial pathogens in intensive care patients. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2011;17(4):135-140.
18. Irequi M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002; 122(1):262-268. doi: 10.1378/chest.122.1.262.
19. Torres A, Ewig S, Lode H, et al. European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009;35:9-29. doi: 10.1007/s00134-008-1336-9.
20. Baughmann RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):203S-206S. doi:10.1378/chest.117.4\_suppl\_2.203S.
21. Campbell GD Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):207S-222S. doi: 10.1378/chest.117.4\_suppl\_2.207S.
22. Herkel T, Uvizi R, Kolar M, Htoutou Sedlakova M, Adamus M, Doubravská L, Gabrhelík T, Pudova V, Langová K, Zazula R, Rezac T, Moravec M, Cermak P, Sevcik P, Stasek J, Sevcikova A, Hanslianova M, Turek Z, Cerny V, Paterova P. Health care associated pneumonia in intensive care patients - optimal settings for the initial empirical antimicrobial therapy: Results of multicenter observational study *Anest. intenziv. Med.* 2017;28(3):154-162.
23. Joseph HM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: A review. *Eur J Intern Med.* 2010;21:360-368. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.006.
24. Husickova, V., Cekanova, L., Chroma, M., et al. Carriage of ESBL- and AmpC-positive Enterobacteriaceae in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the Czech Republic. *Biomed. Pap. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(4):348-353. doi: 10.5507/bp.2012.039.
25. Tenover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V., et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995;33(9):2233-2239.
26. Mahenthalingam E, Campbell ME, Henry DA, et al. Epidemiology of Burkholderia cepacia infection in Patients with Cystic Fibrosis: Analysis by Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Journal of Clinical Microbiology.* 1996;34:2914-2920.
27. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, et al. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005;33:46-53. doi: 10.1097/01.CCM.0000149852.32599.31.
28. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care.* 2008;12:R56. doi: 10.1186/cc6877.
29. Kollef MH. Ventilator-Associated Pneumonia: the role of emerging therapies and diagnostics. *Chest.* 2015;147:1448-1450. doi: 10.1378/chest.14-2745.
30. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2006;129: 1210-1218. doi: 10.1378/chest.129.5.1210.
31. Fujitami S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011;39:909-919. doi: 10.1378/chest.10-0166.
32. Kowalczyk W, Rybicky Z, Tomaszewsky D, et al. The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2001;43(2):64-68.
33. Clec'h C, Jauréguy F, Hamza L, et al. Agreement Between Quantitative Cultures of Postintubation tracheal Aspiration and Plugged Telescoping Catheter, Protected Specimen Brush, or BAL for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2006;130:956-961. doi: 10.1378/chest.130.4.956.
34. Chastre J, Combes A, Luyt CE. The Invasive (Quantitative) Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(6):797-807.
35. Butler KL, Best IM, Oster RA, et al. Is bilateral protector specimen brush sampling necessary for the accurate diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2004;57:316-322. doi: 10.1097/01.TA.0000088858.22080.CB.
36. Gerbeaux P, Ledorav V, Boussuges A, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:76-80.
37. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2006;130:597-604. doi: 10.1378/chest.130.2.597.

Do redakce došlo dne 13. 5. 2017.

Adresa pro korespondenci:

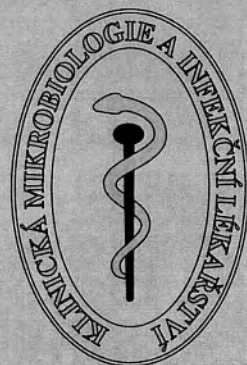
**MUDr. Radovan Uvizi, Ph.D.**

KARIM FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: radovan.uvizi@seznam.cz



# KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

KLINIKA – VÝZKUM – INFORMACE  
PŮVODNÍ PRÁCE – PŘEHLEDY – KAZUISTIKY

Interdisciplinární časopis  
pro klinickou a laboratorní  
medicínu, vydávaný pod  
záštitou

Společnosti infekčního  
lékařství

Společnosti pro  
lékařskou mikrobiologii

a Společnosti pro  
epidemiologii  
a mikrobiologii

České lékařské společnosti  
Jana Evangelisty Purkyně

## Z obsahu:

Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie	4
Bakteriální původci nozokomiálních pnemonií - multicentrická studie v České republice	10
Kdy indikovat empirickou antibiotickou léčbu u akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie?	24

# Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie

T. GABRHELÍK<sup>1</sup>, V. HANULÍK<sup>2</sup>, P. JAKUBEC<sup>3</sup>, R. UVÍZL<sup>1</sup>, L. DOUBRAVSKÁ<sup>1</sup>,  
M. RÖDEROVÁ<sup>2</sup>, M. ADAMUS<sup>1</sup>, V. KOLEK<sup>3</sup>, M. KOLÁŘ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN OL a LF UP v Olomouci;

<sup>2</sup>Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci; <sup>3</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN OL a LF UP v Olomouci

## SOUHRN

Gabrhelík T., Hanulík V., Jakubec P., Uvízl R., Doubravská L., Röderová M., Adamus M., Kolek V., Kolář M.: **Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie**

**Cíl:** Porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou „krytý brush“ (PSB – Protected Specimen Brushing) u pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií (HAP – Hospital Acquired Pneumonia).

**Materiál a metody:** U pacientů s HAP byl současně proveden odběr endosekretu (odsátí endosekretu z orotracheální kanyly odsávací cévkou) a PSB (bronchoskopicky asistovaný odběr krytým kartáčkem z místa největšího postižení plicní tkáně, verifikováno CT). Oba vzorky byly zpracovány semikvantitativně běžnými mikrobiologickými postupy. Identifikace mikroorganismů byla prováděna standardními mikrobiologickými postupy za využití automatizovaného systému MALDI-TOF. Pro stanovení podobnosti, respektive identity, bakteriálních izolátů z endosekretu a PSB byla použita metoda pulzní gelové elektroforézy (PFGE).

**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 30 pacientů, od kterých bylo získáno a zpracováno 30 párových odběrů endosekretu a PSB. Endosekret byl pozitivní u 23 pacientů (77 %), odběry metodou PSB byly pozitivní u 15 pacientů (50 %). V patnácti případech byl zjištěn stejný patogen v obou typech odběrů a ve všech případech se jednalo o geneticky identické izoláty.

**Závěr:** Z výsledků studie vyplývá, že odběr vzorků endosekretu umožnil identifikovat všechny patogeny, které byly identifikovány PSB. Vzhledem k vysoké senzitivitě odběru endosekretu a genetické shodě izolátů lze u pacientů s HAP doporučit ke stanovení etiologického agens odběr endosekretu, který je možno získat od pacientů mnohem snadněji.

**Klíčová slova:** nozokomiální pneumonie, odběr endosekretu, PSB

## SUMMARY

Gabrhelík T., Hanulík V., Jakubec P., Uvízl R., Doubravská L., Röderová M., Adamus M., Kolek V., Kolář M.: **Validity comparison of various biological samples from the lower airway and their contribution for the detection of nosocomial pneumonia etiological agents**

**Background:** The aim of the study was to compare the validity of bronchial secretion sampling and bronchoscopy-assisted protected specimen brushing (PSB) in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP).

**Materials and Methods:** In patients with HAP, bronchial secretion samples (aspiration of lower airway secretions from an orotracheal tube with a suctioning catheter) and PSB (bronchoscopy-assisted sampling from the most affected area of the lung, verified by CT scan) were taken at the same time. Both samples were processed by semiquantitative routine microbiological techniques. Identification of microorganisms was performed by standard microbiological techniques using the MALDI-TOF automated system. For similarity or identity determination of bacterial isolates from bronchial secretion sampling and PSB, pulsed-field gel electrophoresis was used.

**Results:** Thirty patients were enrolled into the study. Thirty pairs of bronchial secretion samples and PSB samples were obtained and processed. The samples were positive in 23 patients (77 %) and 15 patients (50 %), respectively. In 15 cases, the same pathogen was determined in both samples, and in all those cases, the isolates were genetically identical.

**Conclusion:** The results of the study show that bronchial secretion samples analysis enabled identification of all pathogens that were identified by PSB. Given the high sensitivity of the bronchial secretion aspiration technique and genetic identity of isolates in both samples, bronchial secretion sampling may be recommended for determining HAP etiological agents as the samples are much easier to obtain from patients.

**Keywords:** HAP, bronchial secretion sampling, PSB

*Klin mikrobiol inf lék 2015; 21(1):4–9*

**Adresa:** Doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D., Strže 571, 760 01 Zlín-Kudlov, e-mail: tomas.gabrhelik@fnol.cz

Přišlo do redakce: 30. 10. 2014

Přijato k tisku: 5. 3. 2015



## Úvod

Nozokomiální pneumonie (HAP – Hospital Acquired Pneumonia) patří mezi nejzávažnější a nejčastější infekce v intenzivní medicíně. HAP vzniká po více než dvou dnech hospitalizace a může se projevit ještě 10–14 dní po propuštění z nemocničního zařízení. Její incidence se pohybuje mezi 21–26 % a specifická mortalita se udává v rozmezí 20–60 % [1]. HAP prodlužuje hospitalizaci průměrně o 7–9 dnů [1]. V určitých případech může vést k rozvoji sepse, septického šoku a multiorgánového selhání.

V případech, že jsou dýchací cesty pacienta zajištěny orotracheální intubací, spadá tato pneumonie do skupiny ventilátorových pneumonií (VAP – Ventilator Associated Pneumonia). Orotracheální intubace s mechanickou ventilací zvyšují riziko vzniku HAP 3–21× [2]. VAP se objeví až u 27 % pacientů s mechanickou ventilací a je zodpovědná za zvýšení mortality o 30–50 % [3,4].

Nejčastějšími původci HAP jsou gramnegativní bakterie, především *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* [5,6]. Původci VAP jsou velmi často multirezistentní bakteriální kmeny, čímž je limitována volba vhodného antibiotika. Etiologickým agens časně VAP (≤ 4 dny po intubaci) jsou většinou patogeny dobře citlivé na běžná antibiotika (oxacilin-citlivý *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) [5]. Pozdní VAP (od 5. dne) je způsobena velmi často rezistentními patogeny (především *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, oxacilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) [5]. Je nutné zdůraznit, že správná diagnostika a rychlé podání adekvátní antibioterapie zkracují délku hospitalizace, omezují vznik dalších komplikací a snižují náklady na léčbu pacienta. V klinické praxi představuje problém především správná identifikace etiologického agens HAP. V současné době existují dvě doporučení zabývající se odběrem vhodných materiálů a jejich zpracováním, americké (IDSA/ATS 2005) a evropské (ERS/ESCMID/ESICM 2009). Oba uvedené postupy řeší otázku komplexní péče a rámcově vhodnou iniciální i následnou antibioterapii [3,7].

K izolaci a identifikaci bakteriálních původců HAP se nejčastěji používá odběr sputa a aspirát z endotracheální trubice (endosekret). Protože se v podmínkách intenzivní péče jedná často o těžce nemocné pacienty, může být validita vzorku sputa ovlivněna špatnou compliance pacienta a kontaminací vzorku bakteriemi primárně či sekundárně kolonizujícími horní cesty dýchací. Vzorky endosekretu přicházejí v úvahu u intubovaných pacientů. Odběr je prováděn proškoleným personálem, nicméně i zde je možnost kontaminace vzorku a samotný odběr představuje riziko přenosu nozokomiální bakterie z nemocničního prostředí na pacienta. Naproti tomu metoda bronchoskopického odběru materiálu z dolních cest dýchacích pomocí krytého kartáčku (PSB) je považována za

nejvíce cílenou a specifickou metodu odběru biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření v diagnostice pneumonie [8]. Tato metoda byla poprvé popsána Wimberlym v roce 1979 [9]. Další možností stanovení etiologického agens je kultivace krve u febrilních nemocných, avšak senzitivita tohoto vyšetření nebývá pro nejčastější etiologická agens způsobující HAP vysoká [10]. Diagnostiku u hospitalizovaných pacientů zkvalitňují cílené odběry z dolních dýchacích cest získávané různými bronchologickými metodami nebo punkčně [11]. Představují však další riziko pro pacienta a i zde výsledek být nemusí jednoznačný.

Hlavním cílem této studie bylo porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou PSB pro rutinní stanovení etiologického agens způsobující HAP u kriticky nemocných pacientů.

## Materiál a metody

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc s projevy HAP, kteří splnili následující vstupní kritéria:

- přítomnost nově vzniklého nebo progredujícího infiltrátu na skiagramu nebo CT hrudníku pacienta po minimálně 48 hodinách hospitalizace,
- nejméně dvě další známky infektu respiračního traktu: teplota > 38 °C, hnisavé sputum, leukocytóza > 12 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> nebo leukopenie < 4 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, zánětlivý poslechový nálezní na plicích, kašel a/nebo respirační insuficience s hodnotou hypoxemického (Horowitz) indexu  $paO_2/FiO_2 \leq 300$  mm Hg.

U zařazených pacientů byl při zjištění diagnózy HAP proveden odběr následujících vzorků biologického materiálu pro mikrobiologické vyšetření:

- Odběr endosekretu – odsátí endosekretu z orotracheální kanyly odsávací cévkou.
- PSB – bronchoskopicky asistovaný odběr krytým kartáčkem z místa největšího postižení plicní tkáně (verifikováno CT).

Tabulka 1  
Etiologická agens HAP

Etiologické agens	Endosekret	PSB	Počet pacientů
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	4	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2	6
<i>Enterococcus</i> sp.	5	2	5
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	4	1	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	3
<i>Escherichia coli</i>	2		2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	1		1

### Odběr vzorků

Odběr endosekretu byl proveden standardní technikou sterilní odsávací cévkou. Při PSB byl bronchoskop vždy zaveden do blízkosti ústí příslušného segmentálního bronchu. Pokud byl viditelný sekret v subsegmentálním bronchu, pak byl PSB vysunut do tohoto sekretu, otevřen krytý kartáček a sekret odebrán z této oblasti. V případech, kdy sekret nebyl bronchoskopicky viditelný, byl celý PSB vysunut o 2–3 cm distálně od konce bronchoskopu a následně samotný krytý kartáček o další 2–4 cm do příslušného subsegmentálního bronchu. Poté bylo kartáčkem několikrát pohybováno dopředu, dozadu a rotováno. Následně byl krytý kartáček zasunut zpět do PSB a ten byl extrahován z bronchoskopu. Konec uzavřeného PSB byl omyt v 70% alkoholu a následně odstříženo sterilními nůžkami do 1 ml sterilního fyziologického roztoku. Doba mezi odběrem vzorku a zpracováním vzorku v mikrobiologické laboratoři nepřesáhla 30 minut. Před samotným odběrem nebyl bronchoskopicky odsáván hlen a z důvodu zvýšeného rizika kontaminace odebraného vzorku nebylo přes kanál bronchoskopu aplikováno lokální anestetikum. Vhodná plicní lokalita k odběru vzorku pomocí PSB byla určována pomocí CT plic nebo pomocí bronchoskopie v případě nálezu hnisavého sekretu v segmentálním bronchu.

### Zpracování vzorků

Každý vzorek biologického materiálu byl zpracován semikvantitativně běžnými mikrobiologickými postupy a výsledek byl expedován v kvantitě uvedené v CFU/ml (Colony Forming Unit). Kvantita bakterií byla stanovována v rozmezí od  $10^2$  do  $10^{11}$  CFU. Identifikace mikroorganismů byla prováděna standardními mikrobiologickými postupy za využití automatizovaného systému MALDI-TOF (Bruker Daltonics). Paralelně s bakteriologickou kultivací byl soupravou Anyplex II RB5 Detection (Seegene) proveden průkaz DNA pro *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*.

### Genetická analýza

Pro stanovení podobnosti, resp. identity, bakteriálních izolátů z endosekretu a PSB byla použita metoda pulzní gelové elektroforézy (PFGE). Pro izolaci celogenomové DNA byl každý sledovaný izolát vyočkován na krevní agar a inkubován při 37 °C po dobu 24 hodin za účelem získání čerstvé bakteriální kultury. Jedna čistá bakteriální kolonie byla následně z povrchu krevního agaru naočkována do 20 ml Mueller-Hintonova tekutého bujónu (Trios, s r. o., ČR) a inkubována 24 hodin při 37 °C za mírného třepání. Na druhý den byl bujón s narostlou kulturou použit pro izolaci celkové DNA podle postupu autorů Husičková a kol. [12]. Získaná DNA byla rozštěpena využitím specifických enzymů *Xba*I (Takara, Biotechnology, Japonsko) pro gramnegativní a *Sma*I (Takara, Biotechnology, Japonsko) pro grampozitivní bakterie. Makrorestrikční fragmenty byly rozseparovány v 1,2% (w/v) agarózovém gelu (Pulsed Field Certified agarose, Bio-Rad, USA) po přelití separačním puffem  $0,5 \times$  TBE (Bio-rad, USA) a nastavení následujících parametrů: teplota 14 °C, celkový čas 24 hodin, pulzní časy 2–35 s, napětí 6 V/cm pro gramnegativní bakterie a teplota 14 °C, celkový čas 28 hodin, pulzní časy 1–75 s, napětí

5 V/cm pro grampozitivní bakterie. Po obarvení gelu vodním roztokem ethidium bromidu (0,75 µg/ml) (Sigma-Aldrich, Německo) byly jednotlivé fragmenty vizualizovány v transiluminátoru pod UV světlem. Získané výsledky byly zhodnoceny jednak vizuálně, jednak byl použit počítačový software GelCompare II, version 2.0. (Applied Maths, Kotrijk, Belgium).

### Výsledky

Do studie bylo zařazeno 30 pacientů, od kterých bylo získáno a zpracováno 30 párových odběrů endosekretu a PSB. Celkem bylo získáno 36 bakteriálních izolátů, označených za původce HAP. U sedmi pacientů nebyl izolován žádný patogen ani z jednoho vzorku.

Mezi nejčastěji izolované bakteriální kmeny patřily *Klebsiella pneumoniae* (11), *Pseudomonas aeruginosa* (6), *Enterococcus* sp. (5) a *Burkholderia cepacia* komplex (4). Výčet všech izolovaných patogenů je shrnut v tabulce 1.

Odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). Odběry metodou PSB byly pozitivní v 50 % (15 pacientů). Za předpokladu, že PSB je „zlatý standard“ v diagnostice HAP a endosekret „screeningový“ test, pak je senzitivita endosekretu 100 % a jeho specifická 25 %. V patnácti případech byl zjištěn stejný patogen v obou typech odběrů a ve všech případech se jednalo o geneticky identické izoláty. Zastoupení jednotlivých patogenů u sledovaných pacientů je uvedeno v tabulce 2.

U žádného z pacientů, včetně těch, kterým nebylo izolováno bakteriální agens, nebyly prokázány *Mycoplasma pneumoniae* ani *Chlamydia pneumoniae*.

### Diskuze

HAP se významně podílí na mortalitě kriticky nemocných pacientů. Pro včasnou diagnostiku má důležitou roli cílený a validní odběr biologického materiálu při zajištění minimalizace rizika pro pacienta (například rozpojování dýchacího okruhu během bronchoskopie, bronchospasmus, poranění sliznice, krvácení aj.). Dalším důležitým krokem je včasné nasazení účinné antibiotické léčby, která zkracuje délku hospitalizace, omezuje vznik dalších komplikací a snižuje náklady na léčbu pacienta. Opožděná a neadekvátní antibioterapie zvyšuje mortalitu [13]. Z toho vyplývá potřeba správné identifikace etiologického agens HAP, která je ale v klinické praxi poměrně problematická. Byla vyvinuta a studována řada metod sloužících k odběrům biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření. Všechna tato vyšetření jsou však zatížena řadou metodologických i jiných problémů. K největším patří kontaminace vzorku, riziko přenosu nozokomiálního kmene z nemocničního prostředí na pacienta či rizika invazivních vyšetření dýchacích cest a plic, jako jsou zhoršení ventilace s hypoxémií, bronchospasmus, krvácení, poškození sliznice, pneumotorax a kardiální postižení.

Z hlediska techniky odběru můžeme tyto metody rozdělit na necílené (tzv. „blind“, nebronchoskopické) a cílené, které jsou prováděny pod endoskopickou (bronchoskopickou) kontrolou. Necílené i cílené odběry mohou být prováděny



tzv. protektivním (chráněným) způsobem, který snižuje riziko kontaminace a falešně pozitivního výsledku. K necíleným technikám řadíme endotracheální aspiraci (ETA), odsátí z bronchů (blind bronchial suction, BBS), bronchoalveolární laváž (blind BAL), necílený odběr krytým kartáčkem (blind protected specimen brushing, blind PSB), necílenou protektivní bronchoalveolární laváž (blind pBAL, mini-BAL) nebo blind Plugged Telescopic Catheter (blind PTC). K cíleným metodám patří bronchoskopicky navigované BAL, pBAL, PTC a PSB.

Zásadním problémem hodnocení mikrobiologických vyšetření vzorků získaných těmito vyšetřeními je odlišení infekce od prosté kolonizace či kontaminace. Klinicky manifestní plicní infekce je definována přítomností  $\geq 10^4$  CFU/g tkáně nebo  $\geq 10^5$  CFU/ml exsudátu, kde jedna CFU odpovídá jedné živé bakterii. Proto byla vytvořena tzv. „bakteriologická strategie pneumonie“, která definuje „threshold“ hodnoty kvantitativního mikrobiologického vyšetření, které svědčí pro pneumonii. Pro endosekret je to hodnota  $\geq 10^6$  CFU/ml, pro PSB  $\geq 10^3$  CFU/ml.

Výsledky různých metod odběru se ve studiích, které se zabývají diagnostikou etiologického agens HAP, pohybují v obrovském rozmezí. U necílených metod senzitivita a specifická kolísají u endosekretu mezi 38–87 % a 31–92 %, v případě blind PSB mezi 58–96 % a 71–100 % [14]. U cílených metod jsou senzitivita a specifická PSB mezi 33–100 % a 50–100 % [8,15,16]. Řada autorů uvádí, že nebronchoskopické a bronchoskopické metody mají porovnatelnou výtěžnost v diagnostice HAP [17,18]. Bronchoskopické metody vedou k vyšší specifické, ale nižší senzitivě než vyšetření nebronchoskopická [19]. Specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu ještě zvyšují protektivní techniky. Kvantitativní hodnoty mikrobiologických vyšetření bývají vyšší u bronchologických metod než nebronchologických. Shoda mezi nebronchoskopickými a bronchoskopickými metodami je přibližně 80 % a část nebronchoskopických vyšetření přináší falešně negativní výsledky, zvláště při postižení levé plíce [20]. Chastre a spol. uvádějí, že invazivní bronchoskopické metody (např. PSB) jsou schopny identifikovat 80 % všech bak-

Tabulka 2  
Zachycené patogeny u jednotlivých pacientů

Pacient č.	Patogen	Endosekret	PSB	Identita
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano	ano	ano
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
7	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ano	ano	ano
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
8	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano	ano	ano
10	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
11	Nezjištěn			
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
14	<i>Escherichia coli</i>	ano		
15	Nezjištěn			
16	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ano	ano	ano
16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
17	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
17	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
18	Nezjištěn			
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
19	<i>Escherichia coli</i>	ano		
20	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
21	<i>Enterococcus sp.</i>	ano	ano	ano
22	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
22	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano	ano	ano
23	Nezjištěn			
24	<i>Enterococcus sp.</i>	ano	ano	ano
25	Negativní			
26	<i>Proteus mirabilis</i>	ano		
26	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
27	Nezjištěn			
28	<i>Serratia marcescens</i>		ano	
29	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
29	<i>Proteus mirabilis</i>	ano	ano	ano
30	Nezjištěn			

terií v plicích s výraznou korelací s vyšetřením biotované plicní tkáně, což naznačuje, že tyto metody jsou schopny odlišit kolonizaci od infekce [21]. Příčinou falešně pozitivních výsledků vyšetření mohou být kolonizace nebo orofaryngeální kontaminace. Vzácně může být pozitivita obrazem bronchiolity. K falešně negativním výsledkům bronchoskopického vyšetření u pacientů s pneumonií vede řada příčin, především vyšetření v časné době infekce s malou bakteriální náloží, odběr z nepostížené části plic, nepravidelná distribuce patogenní bakterie v sekretu DCD, získání malého množství materiálu (zvláště PSB), metodologicky nesprávné provedení bronchoskopie a antibiotická léčba v době bronchoskopického vyšetření. Je také doporučeno opakovat bronchoskopické vyšetření u symptomatických nemocných s negativním výsledkem PSB, tedy  $< 10^3$  CFU/ml.

Existují však i práce, které přímo polemizují s ideou účelnosti cílených odběrů. V jedné studii byly výsledky PSB odběru z místa infiltrace a současného blind PSB odběru z kontralaterální plíce shodné v 53 % případů [22]. V jiné práci pak byl výsledek opakované BAL z identické lokality plic shodný v 75 % případů [23]. Meta-analýza z roku 2005 neprokázala vliv bronchoskopických metod na snížení mortality [14]. Tyto metody přesto vedou k zúžení antibiotické léčby, její rychlejší deeskalaci a snížení rizika vzniku a šíření bakteriální rezistence [24].

Zásadním faktorem ovlivňujícím výsledky mikrobiologických vyšetření je probíhající antibioterapie, která snižuje senzitivitu těchto vyšetření. V takových případech může být 10–40 % výsledků falešně negativních [25]. Je rozdílné, zda se pneumonie vyvine jako superinfekce u pacientů, kteří mají již několik dnů nasazenou antibiotickou léčbu, protože bakteriální patogen je rezistentní. V případech, kdy jsou odběry provedeny po zahájení nové antibioterapie pro suspektní pneumonii, je vysoký počet falešně negativních výsledků [26]. Souweine a spol. uvádějí, že skupina pacientů bez aplikace antibiotik a skupina pacientů s antibiotickou léčbou delší než 72 hodin měly obdobnou senzitivitu bronchoskopického vyšetření (PSB 83 %), zatímco skupina s antibiotikami nasazenou v posledních 24 hodinách měla senzitivitu PSB jen 40 % [27]. Jiná práce uvádí, že u nově zahájené antibiotické léčby bylo po 24 hodinách 40 % negativních výsledků, po 48 hodinách 65 % a po 72 hodinách dokonce 88 % [28]. Proto by měly být odběry materiálu z DCD k mikrobiologickému vyšetření provedeny před podáním nových antibiotik. Výsledky mikrobiologických vyšetření mohou predikovat výsledek léčby nebo ovlivnit podávanou antibioterapii. Pokud je výsledek vyšetření PSB  $< 10^3$  CFU/ml, pak je selhání léčby vzácné (7 % případů), naopak pokud je výsledek vyšetření PSB  $\geq 10^3$  CFU/ml, je selhání léčby časté (56 %). Rello a spol. ve své práci demonstrují, že na podkladě bronchoskopického vyšetření došlo ke změně léčby u 43 % pacientů, ve 27 % pro neefektivní antibiotickou léčbu, u 9 % pro nedostatečný efekt a u 7 % pacientů nebyla antibioterapie nutná [29].

## Závěr

Cílem studie bylo porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou PSB pro rutinní sta-

novení etiologického agens způsobující HAP u 30 kriticky nemocných pacientů. Protektivní bronchoskopické metody odběru jsou dle různých studií vysoce specifické a mají vysokou prediktivní hodnotu.

V naší studii byly technicky náročnější odběry metodou PSB pozitivní u 15 pacientů (50 %), odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). U všech pozitivních odběrů metodou PSB bylo molekulárně genetickými metodami prokázáno identické etiologické agens HAP i ve vzorku endosekretu. Pokud je považován PSB za „zlatý standard“ v diagnostice HAP a endosekret za „screeningový“ test, pak byla senzitivita endosekretu 100 % a jeho specifita 25 %.

Z výsledků studie vyplývá, že odběr vzorků endosekretu nám umožnil identifikovat všechny patogeny, které byly identifikovány PSB. Odběr endosekretu je však zatížen rizikem falešně pozitivních výsledků. Naopak při PSB bývá získáno menší množství materiálu a je vyšetřována menší oblast plíce s větším rizikem falešně negativního výsledku.

Vzhledem k vysoké senzitivě odběru endosekretu a genetické shodě izolátů s PSB lze doporučit vyšetření HAP odběrem endosekretu, který je možné získat od pacientů mnohem snadněji.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NT14382.*

*Metodika studie byla schválena etickou komisí FN Olomouc a LF UP v Olomouci.*

## Literatura

- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867–903.
- Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867–873.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388–416.
- Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:637–657.
- Jones RF. Microbial etiology of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1 Suppl):81–87.
- Hanulík V, Uvřzl R, Husičková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2011;17(4):135–140.
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: *European perspective. Intensive Care Med.* 2009;35:9–29.
- Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):203S–206S.
- Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(3):337–343.
- Fujitani S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011;139:909–919.
- Jakubec P, Kolek V, Kolář M. Klinické doporučení diagnostiky a léčby těžké pneumonie. Praha: Dashofer; 2009.
- Husičková V, Čekanová L, Chromá M, et al. Carriage of ESBL- and AmpC-positive Enterobacteriaceae in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(4):348–353.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262–268.
- Campbell GD Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):207S–222S.

15. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005; 33:46–53.
16. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care.* 2008;12:R56 doi: 10.1186/cc6877.
17. Kowalczyk W, Rybicki Z, Tomaszewski D, et al. The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2011;43(2):64–68.
18. Clec'h C, Jauréguy F, Hamza L, et al. Agreement Between Quantitative Cultures of Postintubation Tracheal Aspiration and Plugged Telescoping Catheter, Protected Specimen Brush, or BAL for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2006;130:956–961.
19. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6):1982–1991.
20. Chastre J, Combes A, Luyt CE. The Invasive (Quantitative) Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(6):797–807.
21. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:231–240.
22. Butler KL, Best IM, Oster RA, et al. Is bilateral protected specimen brush sampling necessary for the accurate diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2004;57:316–322.
23. Gerbeaux P, Ledorav V, Boussuges A, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:76–80.
24. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2183–2190.
25. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:433–435.
26. Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE. Diagnostic Techniques and Procedures for Establishing the Microbial Etiology of Ventilator-Associated Pneumonia for Clinical Trials: The Pros for Quantitative Cultures. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(S1):S88–S92.
27. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med.* 1998;26(2):236–244.
28. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(5):944–951.
29. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1): 196–200.



# Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region

Tomas Herkel<sup>a</sup>, Radovan Uvizl<sup>a</sup>, Lenka Doubravska<sup>a</sup>, Milan Adamus<sup>a</sup>, Tomas Gabrhelik<sup>b</sup>, Miroslava Htoutou Sedlakova<sup>c</sup>, Milan Kolar<sup>c</sup>, Vojtech Hanulik<sup>c</sup>, Vendula Pudova<sup>c</sup>, Katerina Langova<sup>d</sup>, Roman Zazula<sup>e</sup>, Tomas Rezac<sup>e</sup>, Michal Moravec<sup>e</sup>, Pavel Cermak<sup>f</sup>, Pavel Sevcik<sup>g,h</sup>, Jan Stasek<sup>i</sup>, Jan Malaska<sup>i</sup>, Alena Sevcikova<sup>j</sup>, Marketa Hanslianova<sup>j</sup>, Zdenek Turek<sup>k</sup>, Vladimir Cerny<sup>k,l</sup>, Pavla Paterova<sup>m</sup>

**Background.** Hospital-acquired pneumonia (HAP) is associated with high mortality. In Central Europe, there is a dearth of information on the prevalence and treatment of HAP. This project was aimed at collecting multicenter epidemiological data on patients with HAP in the Czech Republic and comparing them with supraregional data.

**Methods.** This prospective, multicenter, observational study processed data from a database supported by a Czech Ministry of Health grant project. Included were all consecutive patients aged 18 and over who were admitted to participating intensive care units (ICUs) between 1 May 2013 and 31 December 2014 and met the inclusion criterion of having HAP. The primary endpoint was to analyze the relationships between 30-day mortality (during the stay in or after discharge from ICUs) and the microbiological etiological agent and adequacy of initial empirical antibiotic therapy in HAP patients.

**Results.** The group dataset contained data on 330 enrolled patients. The final validated dataset involved 214 patients, 168 males (78.5%) and 46 females (21.5%), from whom 278 valid lower airway samples were obtained. The mean patient age was 59.9 years. The mean APACHE II score at admission was 21. Community-acquired pneumonia was identified in 13 patients and HAP in 201 patients, of whom 26 (12.1%) had early-onset and 175 (81.8%) had late-onset HAP. Twenty-two bacterial species were identified as etiologic agents but only six of them exceeded a frequency of detection of 5% (*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%). Patients infected with *Staphylococcus aureus* had significantly higher rates of early-onset HAP than those with other etiologic agents. The overall 30-day mortality rate for HAP was 29.9%, with 19.2% mortality for early-onset HAP and 31.4% mortality for late-onset HAP. Patients with late-onset HAP receiving adequate initial empirical antibiotic therapy had statistically significantly lower 30-day mortality than those receiving inadequate initial antibiotic therapy (23.8% vs 42.9%). Patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) had significantly higher mortality than those who developed HAP with no association with mechanical ventilation (34.6% vs 12.7%). Patients having VAP treated with adequate initial antibiotic therapy had lower 30-day mortality than those receiving inadequate therapy (27.2% vs 44.8%).

**Conclusions.** The present study was the first to collect multicenter data on the epidemiology of HAP in the Central European Region, with respect to the incidence of etiologic agents causing HAP. It was concerned with relationships between 30-day patient mortality and the type of HAP, etiologic agent and adequacy of initial empirical antibiotic therapy.

**Key words:** hospital-acquired pneumonia, mortality, HAP, VAP, antibiotic therapy

Received: December 15, 2015; Accepted: March 4, 2016; Available online: March 17, 2016  
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2016.014>

<sup>a</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup>Department of Anesthesiology, T. Bata Hospital, Zlin, Czech Republic

<sup>c</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>d</sup>Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>e</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Thomayer Hospital Prague, Czech Republic

<sup>f</sup>Department of Microbiology, Thomayer Hospital Prague, Czech Republic

<sup>g</sup>Department of Intensive Care Medicine and Forensic Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

<sup>h</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, Czech Republic

<sup>i</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University in Brno and University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>j</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Masaryk University in Brno and University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>k</sup>Department of Research and Development, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague and University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>l</sup>Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada<sup>m</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague and University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

Corresponding author: Radovan Uvizl, e-mail: radovan.uvizl@seznam.cz

## INTRODUCTION

Early and correct identification of the etiologic agent for nosocomial bacterial infection and determination of its susceptibility or resistance to antibiotics are an essential precondition for rational targeted antibiotic therapy. Additionally, adequate selection of empirical antibiotic therapy makes the treatment more successful, shorter and less expensive<sup>1,2</sup>, eventually leading to reduced patient mortality<sup>3</sup>. One of the most common nosocomial infections encountered in intensive care is hospital-acquired pneumonia (HAP). In intensive care patients, HAP accounts for 10-47% of nosocomial infections<sup>4,5</sup>, with a reported mortality of 20-60% (ref.<sup>6-9</sup>). Most frequently, HAP is associated with invasive airway management and mechanical ventilation, such as the case of ventilator-assisted pneumonia (VAP) (ref.<sup>10</sup>). From an epidemiological point of view, there are two types of pneumonia. Community-acquired pneumonia (CAP) develops outside the hospital setting or within 48 h from admission to hospital of a patient. By contrast, HAP is associated with a stay in a health care facility and is defined as developing within 48 h or more from admission, but no later than 14 days after discharge of a patient. Clinical and laboratory manifestations of early-onset HAP occur 48 to 96 hours from admission; in late-onset HAP, the time period starts on day 5 after hospital admission<sup>11</sup>. The pathogenesis of HAP is dependent upon the number and virulence of microorganisms entering the lower airways and the patient's reactions – immune, mechanical, humoral or cellular. The primary way of transmission of a pathogen into the airways is most commonly microaspiration of microbes colonizing the oropharyngeal region or the upper gastrointestinal tract<sup>9</sup>, or by droplet infection from the environment.

The most frequent pathogens causing CAP are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and atypical bacteria (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) or respiratory viruses<sup>12,13</sup>.

A 2009 pilot study carried out in our center showed that HAP was most commonly caused by endogenous pathogens originating from an individual's bacterial microflora or, to a lesser extent, by exogenous pathogens from the hospital environment with clonal spread among patients. The most frequently identified pathogens were gram-negative bacteria, in particular *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, resistant to multiple antibiotics<sup>5</sup>.

This multicenter study aimed at assessing the adequacy and effectiveness of initial antibiotic therapy of HAP with respect to mortality and providing a broader overview of the epidemiology of pathogens causing pneumonia in patients with respiratory insufficiency receiving mechanical ventilation.

## METHODS

### Setting and Study Design

A prospective, multicenter, observational study was designed to assess both clinical and epidemiological data of intensive care patients with CAP, HAP and VAP in the Czech Republic. The study was approved by the Ethics Committee for Multicenter Trials of the University Hospital Olomouc. Patients included in the study were not required to give informed consent. The study was entered in the ClinicalTrials.gov database under the number NCT02614144.

### Participants

The following four clinical centers in the Czech Republic participated in the study: (1) Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague and University Hospital Hradec Kralove; (2) Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University in Brno and University Hospital Brno; (3) Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Thomayer Hospital Prague; and (4) Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc.

The sample comprised patients staying in intensive care units (ICUs) of the participating centers between 1 May 2013 and 31 December 2014 who developed signs of CAP or HAP. Included were all individuals aged 18 and over who were consecutively admitted to the centers and had positive findings in their tracheal secretions during their ICU stay. In intubated patients, secretion samples for microbiology culture tests were obtained by aspiration from the lower airway. Each sample was processed by semiquantitative method based on the four-quadrant streak technique using a calibrated loop. The etiologic agent was considered relevant if cultured from tracheal secretion samples at a quantity of  $>10^5$  CFU/mL. The samples were processed by traditional microbiological methods. The microorganisms were identified by standard microbiological methods using MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics, Germany). If an identical culture, determined as the etiologic agent, was repeatedly isolated from multiple samples obtained from the same patient, only the first isolated culture was included in the study. Susceptibility to antibiotics was determined by the standard microdilution method according to the EUCAST criteria<sup>14</sup>. Production of ESBL and AmpC broad-spectrum beta-lactamases was detected by modified DDST and AmpC tests<sup>15</sup>. Positive phenotype results were verified by polymerase chain reaction detecting the *bla*CTX-M, *bla*SHV, and *bla*TEM genes<sup>16,17</sup>.

## Outcome Assessment

The primary endpoint was 30-day mortality. To assess relationships between mortality and the type of pneumonia, etiologic agent and adequacy of empirical antibiotic therapy, participants were divided into mono- and polymicrobial groups based on the frequency of detection of the etiologic agent. The following basic patient data were recorded: gender (male/female), age at enrolment (years), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, length of hospital stay, length of mechanical ventilation and 30-day mortality. Also recorded were initial empirical antibiotic therapy on the day when the criteria for pneumonia were met and its adequacy, that is, susceptibility of the identified etiologic agent to the applied antibiotic.

## Definitions

The clinical signs of pneumonia are defined as the presence of newly developed or progressive infiltrates on chest radiographs plus at least two other signs of respiratory tract infection: temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ , purulent sputum, leukocytosis ( $\text{WBC} > 10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) or leukopenia ( $\text{WBC} < 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) signs of inflammation on auscultation, cough and/or respiratory insufficiency with a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio of  $\leq 300$  mmHg.

## Statistical Methods

Patients with incomplete data for the key variables at all time points were excluded from the analysis. The time point was the moment of fulfilling the criteria for pneumonia. The selection of variables for a multivariate model was based on two principles: (i) variables with  $P < 0.1$  in univariate analysis were selected for the development of the multivariate model, and (ii) redundancy of variables was evaluated and only the most statistically significant variable out of the redundant set of predictors was selected. No replacement of missing values or outliers was performed in order to minimize bias due to changed content of retrospective clinical records. The prerequisites

of statistical computations were evaluated using visual inspection of data and normality tests; the redundancy of predictors was evaluated using the analysis of their associations (correlation for continuous variables and contingency table analysis for categorical variables). Standard descriptive statistics were applied to summarize the primary data; continuous variables as means and 95% confidence intervals or median and range; categorical variables by absolute and relative frequencies. Potential predictors of 30-day mortality were analyzed using logistic regression and risk or protective association was quantified by odds ratios (OR) with corresponding 95% confidence intervals. Multivariate logistics regression was adopted for adjusting univariate results for age and APACHE II scores, and for defining the final multivariate model. Thirty-day mortality was statistically analyzed by Fisher's exact test. The selection of variables for the multivariate model was based on univariate  $P < 0.1$  and redundancy analysis of these pre-selected predictors.  $P \leq 0.05$  was adopted as the level of statistical significance for all analyses and SPSS 21 (IBM Corporation, 2012) was the software used.

## RESULTS

### Patients

The group dataset comprised data on 330 enrolled patients. Of those, 116 patients were excluded as their lower airway secretion samples either yielded negative culture findings or contained normal upper airway flora. Thus, the final validated dataset involved 214 patients, 168 males (78.5%) and 46 females (21.5%), from whom 278 etiologic agent samples were obtained.

Community-acquired pneumonia was identified in 13 patients, from whom 18 etiologic agents were obtained (30-day mortality with adequate and inadequate initial antibiotic therapy was 0.0% and 33.3%, respectively; the overall 30-day mortality reached 15.4%).

Hospital-acquired pneumonia was identified in 201

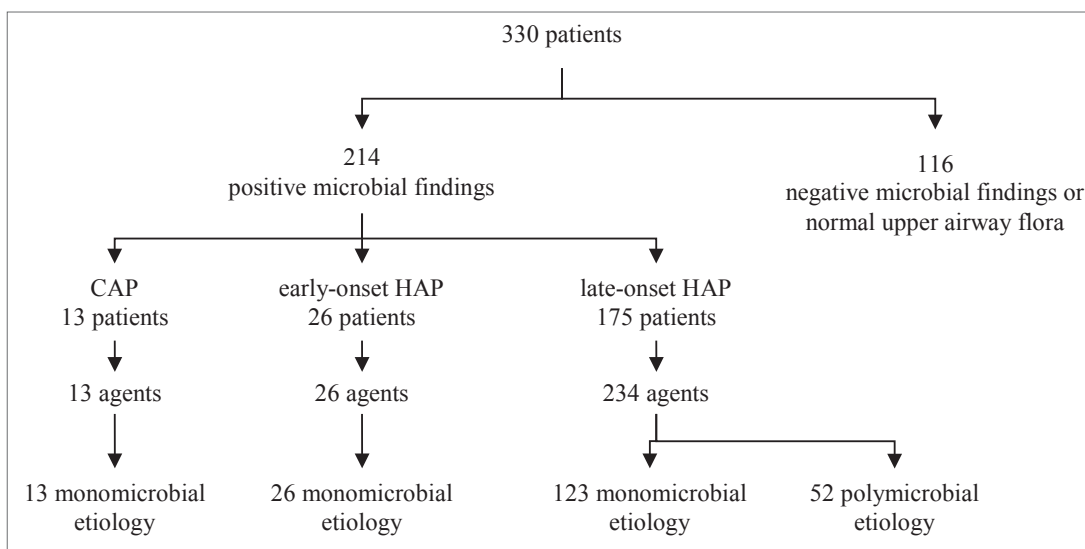


Fig. 1. Study flow chart.

patients, from whom 260 etiologic agents were obtained. Twenty-six patients (12.9%) were diagnosed with early-onset HAP, with 26 samples of etiologic agents obtained. Late-onset HAP was detected in 175 patients (87.1%) with 234 etiologic agents. Monomicrobial etiology was detected in 149 patients. Polymicrobial etiology was seen in 52 patients, all of them having late-onset HAP. The flow chart is shown in Fig. 1.

The mean patient age was  $59.9 \pm 17.6$  years (median, 64.0 years); females  $64.1 \pm 18.1$  years (median, 68.5 years), males  $58.7 \pm 17.4$  (median, 63.0 years). Females were statistically significantly older ( $P = 0.021$ ).

The mean APACHE II score at admission was 21.126 (range, 8-43; median, 20.0); females 22.696 (range, 8-43, median, 23.0), males 20.696 (range, 8-40; median, 20.0). The difference in scores between males and females was not statistically significant ( $P = 0.061$ ).

## Main results

A significant relationship was found between the pneumonia type and age (the mean age was 48.4, 57.5 and 60.8 years for patients with CAP, early- and late-onset HAP, respectively;  $P = 0.049$ ). No association was found between APACHE II scores at admission and the type of pneumonia.

There was no statistically significant relationship between the type of pneumonia and patient gender ( $P = 1.000$ ).

Twenty-two bacterial species were identified as causing HAP (Appendix 1). Only six of them exceeded a frequency of detection of 5% (*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%).

There was a statistically significant association between the etiologic agent and HAP type ( $P = 0.046$ ). Patients infected with *Staphylococcus aureus* had signifi-

**Table 1.** Relationship between the etiologic agent and HAP type (etiologic agents from patients with monomicrobial etiology with detection rates higher than 5%).

		HAP		Total
		early-onset	late-onset	
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Count	0	7	7
	%	0.0%	100.0%	100%
<i>Enterobacter</i> spp.	Count	2	9	11
	%	18.2%	81.8%	100%
<i>Escherichia coli</i>	Count	2	13	15
	%	13.3%	86.7%	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Count	1	24	25
	%	4.0%	96.0%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Count	1	27	28
	%	3.6%	96.4%	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Count	5	8	13
	%	38.5%	61.5%	100%
Total	Count	11	88	99
	%	11.1%	88.9%	100%

**Table 2.** Relationship between the etiologic agent for HAP and adequate initial empirical antibiotic therapy (etiologic agents from patients with monomicrobial etiology with detection rates higher than 5%).

		Adequate antibiotic therapy		Total
		Yes	No	
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Count	5	2	7
	%	71.4%	28.6%	100%
<i>Enterobacter</i> spp.	Count	5	6	11
	%	45.5%	54.5%	100%
<i>Escherichia coli</i>	Count	13	2	15
	%	86.7%	13.3%	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Count	16	9	25
	%	64.0%	36.0%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Count	13	15	28
	%	46.4%	53.6%	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Count	9	4	13
	%	69.2%	30.8%	100%
Total	Count	61	38	99
	%	61.6%	38.4%	100%



cantly higher rates of early-onset HAP than those with other etiologic agents (see Table 1).

Initial empirical antibiotic therapy included 19 different antibiotic agents as monotherapy or combination therapy (Appendix 2).

Adequate initial antibiotic therapy was noted in 120 patients (59.7%); of those, 15 had early-onset and 105 had late-onset HAP. Adequate initial antibiotic therapy was administered to 93 patients (62.4%) with monomicrobial etiology of HAP ( $P = 0.301$ ) and to only 23 patients (44.2%) with polymicrobial etiology ( $P = 0.219$ ).

The study failed to show a relationship between the etiologic agent for HAP and adequate initial antibiotic therapy ( $P = 0.084$ ) - see Table 2.

### 30-day mortality

The overall mortality rate for HAP was 29.9%, with 19.2% mortality for early-onset HAP and 31.4% mortality for late-onset HAP ( $P = 0.302$ ).

In patients with monomicrobial etiology of HAP, the overall mortality was 28.9% and the rates for early- and late-onset HAP were 16.7% and 30.5%, respectively ( $P = 0.277$ ). Those with polymicrobial etiology had 32.7% mortality, with the rates for early- and late-onset HAP being 28.6% and 33.3%, respectively ( $P = 1.000$ ).

The mortality rates were 21.3% and 40.2% for adequate and inadequate initial antibiotic therapy, respectively ( $P = 0.003$ ).

There was no association between mortality and the gender ( $P = 0.361$ ) or etiologic agent causing HAP ( $P = 0.598$ ).

In patients with late-onset HAP, mortality was significantly lower if adequate initial empirical antibiotic therapy was administered as compared with inadequate therapy ( $P = 0.012$ ) - see Table 3. In patients with early-onset HAP, however, the study failed to show the relationship

between 30-day mortality and adequate initial empirical therapy ( $P = 0.620$ ).

### VAP

In 159 patients (74.3%), HAP was identified in association with mechanical ventilation, that is, they had VAP. There was no statistically significant relationship between the development of VAP and gender ( $P = 0.850$ ).

The subgroup of patients with VAP was shown to have statistically significantly higher mean APACHE II score (21.7) than those having HAP and not receiving mechanical ventilation (19.3;  $P = 0.031$ ).

Patients with VAP ( $n = 55$ ) had higher mortality (34.6%) than those who developed HAP unrelated to mechanical ventilation ( $n = 7$ ; 12.7%;  $P = 0.002$ ).

There was a relationship between mortality in VAP and adequate empirical antibiotic therapy. Patients having VAP treated with adequate initial antibiotic therapy had lower 30-day mortality (27.2%) than those receiving inadequate therapy (44.8%;  $P = 0.028$ ) - see Table 4.

### DISCUSSION

The present study was the first to collect multicenter data on the epidemiology of HAP in the Czech Republic. The result showed that the actual 30-day mortality was significantly lower than mortality predicted based on the initial APACHE II score. Patients with HAP had a real mortality rate of 30% (38% according to APACHE II), with the rates in the early- and late-onset HAP and VAP subgroups being 19% (35% APACHE II), 31% (40% APACHE II) and 35% (40% APACHE II), respectively. In the CAP patient subgroup, the actual 30-day mortality was 15%, as compared with 30% according to APACHE II.

Previously published data on HAP-associated mortal-

**Table 3.** Mortality rates for patients with late-onset HAP receiving adequate empirical antibiotic therapy.

			Mortality		Total
			Yes	No	
Adequate antibiotic therapy	Yes	Count	25	80	105
		%	23.8%	76.2%	100%
	No	Count	30	40	70
		%	42.9%	57.1%	100%
Total	Count	55	120	175	
	%	31.4%	68.6%	100%	

**Table 4.** Mortality rates for patients with VAP receiving adequate initial antibiotic therapy.

			Mortality		Total
			Yes	No	
Adequate antibiotic therapy	Yes	Count	25	67	92
		%	27.2%	72.8%	100%
	No	Count	30	37	67
		%	44.8%	55.2%	100%
Total	Count	55	104	159	
	%	34.6%	65.4%	100%	

ity ranged between 20% and 50% (ref.<sup>6-9</sup>), with the most common rate being approximately 46% (ref.<sup>2,18</sup>). However, comparison of mortality data is limited by the fact that varied approaches are used to report the data. For example, Forel et al.<sup>19</sup> assessed ICU mortality in two VAP subgroups, 28-day (27%) and 90-day (41%) rates, whereas Werarak reported a 30-day mortality rate of 46% (ref.<sup>20</sup>) and Tejada et al. stated 46% mortality with no time period specified<sup>18</sup>. A study by Esperatti et al. described a group of 315 ICU patients and found in-hospital mortality rates 36% for HAP and 42% for VAP (ref.<sup>21</sup>). Burgmann et al. investigated nosocomial infections in 456 patients staying in 34 Austrian ICUs to report 32% in-hospital HAP mortality<sup>22</sup>. Rates similar to those in the present study were published in a 1-month prospective study by Hortal et al. comprising 986 patients undergoing cardiac surgery in 25 hospitals in 8 European countries; the VAP mortality was 35% (ref.<sup>23</sup>). By contrast, a higher VAP-associated mortality (52%) was reported by Lambiase et al. in a smaller cohort of 29 patients<sup>24</sup>.

The present study found a 30-day HAP-associated mortality of 30%, a rate corresponding with 35% in-hospital mortality reported by a 2011 pilot study by Uvizl et al.<sup>5</sup>. According to numerous studies, higher mortality rates were associated with inadequate initial antibiotic therapy, inadequate dosage, inadequate length of administration of antibiotics and/or delayed initiation of antibiotic therapy<sup>12,25-27</sup>. While 40% of patients in the present study were treated inadequately, a 2006 study by Luna et al., for example, found inadequate antibiotic therapy in as many as 68% of patients<sup>28</sup>. A Spanish study by Alvarez-Lerma et al. prospectively assessing 244 critically ill patients in 24 ICUs reported inadequate initial empirical antibiotic therapy in 14% (28% mortality) and adequate initial antibiotic therapy in 39% of patients (19% mortality). However, it failed to detect the etiologic agent for HAP in 47% of patients<sup>29</sup>. A similar association between mortality and adequacy of initial antibiotic therapy was presented in a study by Rello et al. using data from 27 European ICUs, with mortality rates of 35% and 48% in patients with adequate and inadequate therapy, respectively<sup>30</sup>.

The present study showed that most (87%) HAP cases were late-onset and caused by gram-negative bacteria, in particular *Enterobacteriaceae* and strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex and *Stenotrophomonas maltophilia*, accounting for 86% of cases. Similar incidence rates were reported by numerous studies<sup>21,23,24</sup> such as an Asian study by Chung et al. involving 73 ICUs (82% incidence) and a study by Forel et al. (78%) (ref.<sup>19</sup>).

In 98% of cases of *Pseudomonas aeruginosa* being identified as a bacterial agents, the bacterium was found to cause late-onset HAP. This prevalence rate correlated with results from other studies<sup>2,32,33</sup>, namely that by Lambiase et al. reporting a prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* in VAP of 52% (ref.<sup>24</sup>).

As compared with other pathogens, antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* has been noted to fail due to resistance in a high proportion of cases. The present

study showed inadequate therapy in 54% of cases caused by *Pseudomonas aeruginosa* and 39% mortality rate when HAP was associated with isolation of this pathogen.

The detection rate of *Klebsiella pneumoniae* as an etiologic agent causing late-onset HAP (10%) is comparable to previously published data ranging from 4% to 12% (ref.<sup>2,19,30</sup>).

Unlike data from other studies, the role of gram-positive bacteria, in particular *Staphylococcus aureus*, in the etiology of HAP is less pronounced in the Czech Republic. In the present study, gram-positive bacteria accounted for only 11.7% of cases, with *Staphylococcus aureus* being responsible for mere 7% of cases. Interestingly, *Staphylococcus aureus* was 100% susceptible to methicillin and the agent was associated with the second lowest mortality rate (15%) of all pathogens investigated in the study, after *Enterobacter cloacae* (9%). The proportion of *Staphylococcus aureus* among pathogens causing late-onset HAP was significantly lower in comparison with gram-negative bacteria. The 1997-2008 SENTRY program stated 28% prevalence of *Staphylococcus aureus* in the etiology of HAP; in a study by Ioanas et al., methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* accounted for 16% of cases<sup>2,34</sup>.

Given its low frequency, *Acinetobacter baumannii* could not be assessed in the present study. Yet this pathogen has been reported to have high incidence and mortality rates in association with HAP/VAP (58.8%) (ref.<sup>25,33</sup>).

## CONCLUSIONS

The mean age of patients with early-onset HAP (54.7 years) was lower than that of patients with late-onset HAP (60.8 years).

*Pseudomonas aeruginosa* was the most prevalent etiologic agent for late-onset HAP (15.4% of cases) but it less commonly caused early-onset HAP (3.8%). *Klebsiella pneumoniae* was considerably more important in the etiology of late-onset HAP (13.7%) than in early-onset HAP (3.8%). *Staphylococcus aureus* was most frequently detected in early-onset HAP (19.2%) but less commonly in late-onset HAP (4.6%).

The 30-day mortality rates were 19.2% and 31.4% in patients with early- and late-onset HAP, respectively. The study failed to show relationships between mortality and type of HAP as well as between mortality and etiologic agent for HAP. Patients with late-onset HAP receiving adequate initial empirical antibiotic therapy had statistically significantly lower mortality (23.8%) than those receiving inadequate initial antibiotic therapy (42.9%).

Patients with VAP had significantly higher mortality (34.6%) than patients who developed HAP with no association with mechanical ventilation (12.7%). Patients with CAP had a mortality rate of 15.4%.

## ABBREVIATIONS

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAP, community-acquired pneumonia; CFU, colony-forming unit; DDST, double-disk synergy test; ESBL, extended-spectrum beta-lactamases; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; ICU, intensive care unit; HAP, hospital-acquired pneumonia; MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight; VAP, ventilator-associated pneumonia; WBC, white blood cell count.

**Acknowledgement:** The operation of the project database was supported by an unrestricted research grant from the Czech Ministry of Health (IGA MZČR NT 14263-3/2013).

**Author contributions:** TH, RU, MA, LD manuscript writing; RU, MA, TG, MHS, MK, VP: study design; TH, RU, MHS, MK, VP, KL, RZ, TR, MM, PS, JS, JM, AS, MH, ZT, PP: analysis and interpretation of data; RU, MA, MHS, MK: drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; VP, KL, RZ, TR, MM, PS, JS, JM, AS, MH, ZT, PP: agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that queries relating to the accuracy and integrity of the work are appropriately investigated and resolved; RU, MA, LD, MHS, MK: final approval.

**Conflict of interest statement:** The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

## REFERENCES

- Joseph NM, Sista S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med* 2010;21:360-8.
- Jones, RN. Microbial etiologies of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51(1 Suppl):81-7.
- Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzales J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-9.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. 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 Aug 23-30;274(8):639-44.
- Uvizl R, Hanulik V, Husickova V, Htoutou Sedlakova M, Adamus M, Kolar M. Hospital-acquired pneumonia in ICU patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155(4):373-8.
- Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *Respir Care* 1994;39:1191.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388.
- Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:939.
- Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172 Suppl:42.
- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000;117(5):1434-42.
- Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342-6.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortquist A, Schaberg T, Torres A, Van der Heijden G, Verheij TJM. ERS task force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
- File TM Jr, Bartlett JG, Thorner AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. 2012 - pmtwww.uptodate.com
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, 5 January 2011 [cited 27 May 2011]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
- Htoutou Sedlakova M, Hanulik V, Chroma M, Hricova K, Kolar M, Latal T, Schaumann R, Rodloff AC. Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit* 2011;17:147-52.
- Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:2153-62.
- Pagani L, Dell'Amico E, Migliavacca R, D'Andrea MM, Giacobone E, Amicosante G, Romero E, Rossolini GM. Multiple CTX-M-type extended-spectrum lactamases in nosocomial isolates of Enterobacteriaceae from a hospital in northern Italy. *J Clin Microbiol* 2003;41:4264-9.
- Tejada Artigas A, Bello Dronza S, Chacón Vallés E, Muñoz Marco J, Villuendas Usón MC, Figueras P, Suarez FJ, Hernández A. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29(2):304-9.
- Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, Jaber S, Arnal JM, Fathallah M, Auquier P, Roch A, Azoulay E, Papazian L. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012;16(2):65.
- Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai* 2010;93 S1:126-38.
- Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, Zavala E, Welte T, Torres A. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(12):1533-9. doi: 10.1164/rccm.201001-0094OC
- Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PG. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36(9):1597-601. doi: 10.1007/s00134-010-1941-2
- Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. 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(3):R80.
- Lambiase A, Rossano F, Piazza O, Del Pezzo M, Catania MR, Tufano R. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with VAP in an intensive care unit. *New Microbiol* 2009;32(3):277-83.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8.
- Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, Ríos F, Baquero S, Gando S. 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;27:158-64.
- Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C; ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in

- the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10(3):R78.
30. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, De Waele JJ, Putensen C, Guven M, Deja M, Diaz E. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia *European Respiratory Journal* 2011;37:1332-9.
31. Chung RD, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, Man Kit So T, Yasin RMD, Hsueh PR, Carlos CC, Yain Hsu L, Buntaran L, Lalitha MK, Kim MJ, Choi JY, Kim SI, Ko KS, Kang CI, Peck KR. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1409-17.
32. Crouch Brewer S, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* *Chest* 1996;109:1029.
33. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-902.
34. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* 2003;22:876-82.

---

**Supplemental Material:**

The online version of this article (doi: 10.5507/bp.2016.014) offers supplementary material.



## PŮVODNÍ PRÁCE

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

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

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

<sup>2</sup>Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>3</sup>Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati

<sup>4</sup>Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

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

<sup>6</sup>Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice Praha

<sup>7</sup>Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forezních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

<sup>8</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>9</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

<sup>10</sup>Mikrobiologický ústav, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

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

<sup>12</sup>Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

<sup>13</sup>Ústav 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 záchyty 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 antibioterapie. 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 časné 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.

**Participant.** 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 oxygenačního 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 zpracován 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 iniciálně 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.

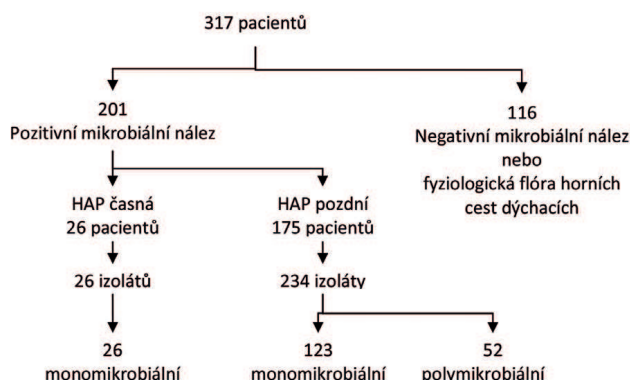
## STATISTICKÉ METODY

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 použité statistické metody byly ověřeny vizuální grafickou inspekcí 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 zachytu 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).

**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 iniciální antibiotické terapie**

K empirické antibiotické terapii bylo použito 19 různých antibiotik v monoterapii nebo v kombinaci (Appendix 2). Adekvátní iniciální 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 iniciální 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 iniciální ATB terapie. V této skupině byl zaznamenán vyšší výskyt *Stenotrophomonas maltophilia*, naopak nižší výskyt *Escherichia coli* a *Serratia marcescens* nebyla zastížena vůbec,  $p = 0,010$ .

Vztah mezi etiologickým agens HAP a adekvátní iniciální antibiotickou léčbou nebyl prokázán,  $p = 0,084$ . Nebyl prokázán ani statisticky významný vztah mezi typem HAP a adekvátní iniciální 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 - kotrimoxazol, 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 záchytu 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 iniciační 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 iniciační 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 iniciační 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 iniciační empirické antibioterapii jen u 14 % pacientů (mortalita 28%) a adekvátní iniciační 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 ošetřovatelského procesu.

Čtvrtou a zásadní hodnocenou oblastí bylo určení optimálního schématu pro iniciační 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 iniciační empirickou terapii HAP, Healthcare-associated pneumonia (HCAP) nebo VAP [29–31]. V iniciační 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 inhibítorem betalaktamáz (piperacilin/tazobactam) v kombinaci s fluorochinolonom (ciprofloxacin, levofloxacin) nebo aminoglykosidem (amikacin, gentamicin, tobramycin) a v kombinaci s linezolidem nebo vancomycinem. V případě časných HAP doporučuje antibioterapii s limitovaným spektrem [29]. Guideline v UK z roku 2008 považuje za dostačující u časných HAP bez předešlé antibiotické terapie monoterapii aminopenicilinem s inhibítorem 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 inhibítorem 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 iniciální antibiotic-

kou léčbu, kdy nejsou k dispozici výsledky stanovení etiologického agens a jeho citlivosti/resistence 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 časných HAP byly *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Haemophilus influenzae*, pozdní HAP způsobily především kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Uvedený referenční postup iniciální empirické antibiotické terapie časných a pozdních 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;150:1645–1649.
4. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated\\_infections/Pages/index.aspx](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;274:639–644.
6. Uvízl R, Hanulík V, Husická 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](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 el 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
<b>Celkem</b>	<b>26</b>	<b>234</b>	<b>100,0</b>



## 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 Uvízl, Ph.D.**

e-mail: [radovan.uvizl@seznam.cz](mailto:radovan.uvizl@seznam.cz)

Přehledový článek

Nozokomiální pneumonie ve světle aktuálních doporučení – je prostor pro zlepšení péče o pacienta?

Doubravská L.<sup>1</sup>, Uvízl R.<sup>1</sup>, Gabrhelík T.<sup>1</sup>, Klementová O.<sup>1</sup>, Kolář M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL a LF UP v Olomouci

<sup>2</sup> Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

Adresa korespondujícího autora:

MUDr. Radovan Uvízl, Ph.D.

KARIM FNOL a LF UP v Olomouci

I. P. Pavlova 6

77520 Olomouc

Email: [radovan.uvzl@seznam.cz](mailto:radovan.uvzl@seznam.cz)

MUDr. Lenka Doubravská

MUDr. Radovan Uvízl, Ph.D.

MUDr. Olga Klementová, Ph.D.

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Kontaktní údaje hlavního autora:

MUDr. Lenka Doubravská

Tel: +420 777 053 078

Mail: [lenadoub@seznam.cz](mailto:lenadoub@seznam.cz)

Prohlašujeme, že zasláný text je určen pro otištění v časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství a nebyl ani nebude jinde publikován. Spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopisu.

Práce není sponzorovaná třetí stranou a nedochází k žádnému střetu zájmů s výrobcí zdravotnických pomůcek či farmaceutickými firmami.

V Olomouci dne 26. 2. 2018

MUDr. Lenka Doubravská

## Souhrn

Nemocniční pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP) je infekce plicního parenchymu. Je druhou nejčastější nozokomiální infekcí a vedoucí příčinou úmrtí z důvodu infekce u kriticky nemocných. Nemocniční a především ventilátorové pneumonie prodlužují hospitalizaci a zvyšují náklady na léčbu.

Klinické známky pneumonie jsou velmi nespecifické a možnosti odlišení plicní afekce od dalších nozologických jednotek jsou omezené. Výťažnost, efektivita a cena nových rychlých diagnostických postupů, stejně jako časných biochemických markerů specifických pro pneumonii není dostatečně ověřena a přenos technologických inovací do klinické praxe vážne. V klinické praxi u lůžka se při diagnostice HAP musíme nadále opírat o klinické vyšetření ve spojení se zobrazovací metodou, nejčastěji rentgenovým snímkem.

Spektrum etiologických agens se mění a současně se zvyšuje četnost multirezistentních (MDR) bakteriálních patogenů. Iniciální antibiotická léčba, zejména u kriticky nemocných ventilovaných pacientů, musí být vzhledem k riziku přítomnosti MDR bakterií širokospektrá. Pravidelnou aktualizací doporučení vhodné iniciální antibioterapie na základě epidemiologické situace a znalosti bakteriální rezistence k antimikrobním přípravkům v dané nemocnici a regionu lze pravděpodobnost úspěšné léčby zvýšit.

V rámci aktuálně platných guidelines byly nově předloženy doporučené postupy, jejichž úroveň důkazu je však často nízká a síla doporučení většinou nízká či střední. Otázkou zůstává jejich přínos pro každodenní praxi. Článek poukazuje na změny, které přinášejí recentní evropské guidelines, publikované na podzim 2017 a shrnuje aktuální stav problematiky původců HAP na jednotkách intenzivní péče v České republice.

**Klíčová slova:** nozokomiální pneumonie, ventilátorová pneumonie, doporučené postupy, etiologická agens, antibiotická léčba, prevence

**Keywords:** hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, guidelines, etiological agents, antibiotic therapy, prevention

## Úvod

Nozokomiální pneumonie (HAP) jsou druhou nejčastější nozokomiální infekcí a figurují na prvním místě v morbiditě, mortalitě a nákladech na léčbu [1], [2], [3]. Na jednotkách intenzivní péče jsou dokonce nejčastější nozokomiální infekcí [4], [5]. I když se údaje o úmrtnosti mezi jednotlivými studii liší, Schulgen uvádí, že téměř polovina úmrtí spojených s nozokomiálními infekcemi souvisí s HAP [6]. Jednu třetinu až jednu polovinu úmrtí spojených s HAP lze přičíst přímo pneumonii samotné [7].

Poměrně dlouhou dobu byly trendy v diagnostice a léčbě HAP dány doporučeními Americké hrudní společnosti (ATS) a Americké společnosti pro infekční nemoci (IDSA). Jejich první verze vznikla již v roce 1996, první aktualizace přišla v roce 2005 při zapojení evropských expertů. Mezitím bylo vydáno několik evropských prací např. „Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective“ [3], „Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia“ [8]. V roce 2016 byla publikovaná poslední aktualizace managementu nemocničních a ventilátorových pneumonií (VAP) u dospělých „Management of Adult With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society“.

V roce 2017 byl publikován nový doporučený postup evropských odborných společností, za spolupráce Latinsko-americké hrudní společnosti, „International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia“. Jak uvádějí sami autoři, poslední evropské doporučené postupy k léčbě HAP a VAP byly publikovány před 10 lety. Potřebu vydání aktuálních doporučení z evropské perspektivy vysvětlují nejen množstvím nových informací a důkazů, ale také rozdílným pohledem na problematiku HAP/VAP na obou kontinentech, zejména v některých oblastech.

Klíčová témata, ve kterých se pohled expertů z obou kontinentů liší, jsou dle doporučení tato [1]:

1. Použití termínu zavedeného Centrem pro kontrolu nemocí (CDC), USA, a to „komplikace související s ventilátorem“ (ventilator-associated complications –

VAC) jako náhradního měřítka VAP pro účely srovnání. Nicméně kvůli nedostatku jeho citlivosti a specifčnosti nebyl tento v Evropě akceptován a zaveden.

2. Existují rozdíly v definicích HAP a VAP.
3. Diagnostika HAP/VAP je stále sporná, zejména pokud jde o kvantitativní hodnocení bakteriálních patogenů. V Evropě se uplatňují přístupy odlišné od USA [9], [10].
4. Účinnost některých antibiotik se v různých geografických oblastech značně liší, stejně jako frekvence MDR patogenů [11].
5. Značně se liší postoje k optimální prevenci vzniku pneumonie, včetně použití selektivní dekontaminace trávicího traktu (SDD). To je způsobeno především významnými rozdíly v incidenci VAP mezi Evropou a USA [10], [12]. V USA je v poslední dekádě dokumentován v systému „National Healthcare Safety Network“ (NHSN), který sleduje CDC, pokles incidence VAP po rozsáhlé implementaci ventilátorových balíčků (ventilatory bundles) [13], [14], [15]. Avšak celonárodní surveillance šetření využívající data „Medicare Patient Safety Monitoring System“ tento pokles nezaznamenala [16], [17]. I přesto, že implementace ventilátorových balíčků vede k poklesu incidence VAP i na evropských pracovištích, zůstává incidence VAP na některých JIP v Evropě stále vysoká [18]. Je to způsobeno i tím, že definice VAP není příliš objektivní, například hodnocení infiltrátů na skiagramu hrudníku nebo klinické hodnocení purulence sputa. Pod tlakem institucí sledující indikátory kvality péče, mezi něž je incidence VAP řazena, se centra (zejména v USA) snaží dosáhnout co nejlepších výsledků [19]. Amédée et al. prezentovali, jak lze dosáhnout aplikací různých diagnostických kritérií na stejnou populaci pacientů velké variace v incidenci VAP [20]. A i když ve studii Bouadma et al. došlo ke snížení incidence VAP, nijak se to neprojevovalo na mortalitě pacientů [18], [19].

Obě nejnovější doporučení, americká „Management of Adult With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society“ (Kalil et al.) z roku 2016 i evropská „International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia“

(Torres et al.) z roku 2017, jsou zpracována do podobného formátu s využitím metodologie „Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)“ a formulací klinických otázek ve formátu PICO (population-intervention-comparison-outcome). Systém GRADE rozlišuje čtyři úrovně důkazu: vysokou, střední, nízkou a velmi nízkou. Doporučení jsou pomocí nich rozdělena na silná a slabá a berou v úvahu několik faktorů. Hodnotí nejen kvalitu důkazu, ale i to zda pozitivní efekt intervence vyváží její potenciálně negativní účinky, jak významné jsou důsledky intervence a zda je efekt úměrný vynaloženým nákladům [21], [22].

V doporučených postupech IDSA z roku 2016 došlo k několika změnám v terminologii pneumonií. Nově jsou zde definovány dva subtypy pneumonie:

1. Nozokomiální pneumonie (HAP), která není spojená s umělou plicní ventilací a rozvíjí se po 48 hodinách od přijetí do nemocnice.
2. Ventilátorová pneumonie (VAP), jež byla v ATS/IDSA guidelines 2005 subtypem HAP je nyní dle aktuálních amerických doporučení samostatnou kategorií a tedy typem nozokomiální pneumonie postihující pacienty na umělé plicní ventilaci. Vzniká za déle než 48 hodin po endotracheální intubaci. To znamená, že pacienti s HAP a VAP patří do dvou navzájem se vylučujících skupin [10].

Definice pneumonie, tak jako byla formulovaná doporučenými postupy ATS/IDSA v roce 2005, zůstala v původním znění, tedy přítomnost nového plicního infiltrátu a klinické známky přítomnosti plicní infekce, kterými jsou nově vzniklá febrilie, purulentní sputum, leukocytóza a pokles v oxygenaci [9]. Evropská doporučení neakceptovala výše uvedené rozdělení HAP a VAP a nadále chápou VAP jako podtyp HAP [1]. Dle Torrese et al. je HAP definována jako nozokomiální pneumonie, která se rozvíjí u pacienta přijatého do nemocnice po více než 48 hodinách a obvyklá inkubační doba jsou alespoň dva dny. Mezi nozokomiálními pneumoniemi se na jednotkách intenzivní péče u pacientů uměle ventilovaných déle než 48 hod vyvíjí VAP. Pacienti trpící těžkou nozokomiální pneumonií, kteří po propuknutí infekce vyžadují během léčby umělou plicní ventilaci, nenaplnují kritéria pro VAP [1].

Zajímavá je debata ohledně dělení VAP na typ časný a pozdní. Dlouhou dobu se mělo za to, že doba nástupu nozokomiální pneumonie umožňuje odhadnout pravděpodobnou etiologii pneumonie a iniciální antibiotickou léčbu [23]. I když tato premisa platí do jisté míry i dnes, je zřejmý vyšší výskyt MDR bakterií u časných HAP i VAP [10], [24]. Studie Trouilleta et al. [25] označuje specifické rizikové faktory, které byly silně spojené s infekcí MDR patogeny: trvání mechanické ventilace  $\geq 7$  dní odds ratio(OR) 6.0) a předchozí užívání antibiotik (OR 13.5). Některé novější práce tuto klasifikaci zpochybňují, neboť u pacientů s VAP byla nalezena srovnatelná etiologická agens, ať už se jednalo o VAP s časným nebo pozdním nástupem. [26], [11], [27], [28]. To může souviset s celosvětovým nárůstem MDR bakteriálních patogenů a zdůrazňuje to fakt, že místní „mikrobiální ekosystém“ je nejdůležitějším rizikovým faktorem pro získání MDR bakterií bez ohledu na délku intubace. Počáteční závažnost HAP nebo VAP (např. septický šok) je také významným rizikovým faktorem pro MDR patogeny, bez ohledu na dobu vzniku [1].

Další nozologickou jednotkou je ventilátorová tracheobronchitida (ventilator-associated tracheobronchitis, VAT). Diskutuje se její vztah k rozvoji VAP a tyto dvě jednotky úzce souvisejí. VAT je charakterizována klinickými známkami (febrílie, leukocytóza, purulentní sputum) a mikrobiologickým nálezem (Gramovo barvení s nálezem bakterií a leukocytů s pozitivním semikvantitativním či kvantitativním výsledkem kultivace sputa). V klinickém obraze však chybí nový nález na rentgenovém snímku hrudníku [29], [30]. Pacienti s VAT vyžadují delší dobu umělé plicní ventilace, pobytu na JIP a mají vyšší mortalitu. Není jasné, jakou roli hraje VAT při rozvoji VAP [31]. Ve skutečnosti může být velmi obtížné od sebe tyto dvě jednotky odlišit [32].

Významnou změnou v nových IDSA doporučeních bylo vyřazení pneumonie spojené se zdravotní péčí (Healthcare-associated pneumonia, HCAP) jako samostatné podjednotky nozokomiálních pneumonií. V tomto se evropská a americká perspektiva opět přiblížila, neboť tato podkategorie pneumonií nebyla v Evropě nikdy přijata. Evropští experti považovali důkazy podporující vyčlenění HCAP za protichůdné, respektive nesprávně interpretované a v dalších studiích se HCAP z hlediska etiologie spíše podobaly komunitním pneumoniím [33], [34], [35]. Evropští experti poukazují i na další změny,



především užití antibiogramu k vedení antibiotické léčby, zavedení krátkodobé léčby u většiny pacientů s HAP a VAP bez ohledu na jejich mikrobiologickou etiologii a de-escalace antibiotické léčby.

### **Aktuální doporučení – shrnutí evropských guidelines**

U intubovaných pacientů s podezřením na VAP je doporučeno odebrat kvantitativní vzorky z dolních dýchacích cest (distal quantitative samples) před zahájením antibioterapie. Snahou je omezení expozice antibiotikům u stabilních pacientů a zvýšení přesnosti výsledků. Je doporučeno odebrat vzorek z dolních cest dýchacích k zacílení a zúžení iniciální léčby.

Je doporučeno užití antibiotik s užším spektrem účinku u pacientů s podezřením na časnou nozokomiální pneumonii a nízkým rizikem MDR patogenů. Podle tohoto doporučení však nelze postupovat, pokud je stav pacienta komplikován. V případě pacientů s podezřením na časnou HAP, jejichž stav je komplikován sepsí, nebo jsou hospitalizováni v nemocnici s vysokým výskytem MDR bakterií je nutné nasadit antibiotika s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa* a enterobakterie s produkcí širokospektrých bakteriálních beta-laktamáz [1].

U vysoce rizikových pacientů s HAP/VAP je v iniciální antibioterapii doporučeno pokrytí především multirezistentních gramnegativních bakterií. Rozšíření účinku na methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* je doporučováno u pacientů s rizikem jejich přítomnosti. Za vysoce rizikové jsou považováni pacienti s HAP/VAP a buď septickým šokem a/nebo s následujícími rizikovými faktory pro MDR infekci: pobyt v nemocnici s vysokou frekvencí MDR patogenů, předchozí antibiotická léčba, pobyt v nemocnici delší než 5 dnů (rizikový faktor VAP) a prokázaná kolonizace MDR bakteriemi. [1]

Je doporučeno, aby u pacientů s VAP bez imunodeficitu, cystické fibrózy, empyému, plicního abscesu, kavitace či nekrotizující pneumonie a s dobrou klinickou odpovědí na léčbu trvala antibioterapie 7-8 dní. A to včetně pacientů s prokázanými multirezistentními bakteriálními patogeny. Pacienti, kteří neměli iniciální léčbu adekvátně nastavenou, mohou vyžadovat delší dobu aplikace antibiotik.

Není doporučeno rutinní provádění odběrů biochemických markerů zánětu (jmenovitě je uveden C-reaktivní protein (CRP), prokalcitonin (PCT), kopeptin a midregionální pro-atriální natriuretický peptid) u pacientů s HAP za účelem odhadu progresu onemocnění či špatné klinické odpovědi v časovém intervalu 72-96hod, ale je doporučeno provádění denního rutinního klinického zhodnocení pacienta u lůžka, což je označeno za správnou klinickou praxi. Toto vyšetření zahrnuje obvykle měření teploty, posouzení množství a charakteru produkovaného tracheobronchiálního sekretu, zhodnocení skiagramu hrudníku, hodnocení krevního obrazu (počtu leukocytů), výpočet hypoxemického indexu a výpočet jednoho či více skórovacích systémů jako Clinical Pulmonary Infection Score - CPIS, Organ Dysfunction and Infection System - ODIN, Sequential Organ Failure Assessment - SOFA, Simplified Acute Physiological Score II - SAPS II, nebo Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - APACHE II.

Není doporučeno provádění rutinního měření hodnot PCT ke zkrácení délky antibioterapie, pokud předpokládáme délku léčby 7-8 dní. Monitorace dynamiky hodnot PCT je však doporučena v klinických situacích, kdy je cílem de-eskalace antibioterapie.

#### Doporučení selektivní dekontaminace GIT

Doporučení pro selektivní dekontaminaci dutiny ústní chlorhexidinem u pacientů s VAP na umělé plicní ventilaci vydáno nebylo. Kvůli nedostatku dat není zřejmé, zda převažují výhody, resp. snížení výskytu pneumonie či nežádoucí účinky související s poškozením plic při mikroaspiraci, provázené zvýšením mortality. Recentní aktualizovaná meta-analýza zaměřená na hodnocení dvojité zaslepených studií u nekardiochirurgických pacientů ukázala, že užití chlorhexidinu v péči o dutinu ústní nemá žádný statisticky významný vliv na výskyt VAP, trvání umělé plicní ventilace či délku pobytu na JIP [36]. Selektivní dekontaminace střeva antibiotiky není doporučena. Nový pohled do této problematiky by mohla přinést aktuálně probíhající randomizovaná multicentrická studie „Ecological Effects of Decolonization Strategies in Intensive Care (RGNOSIS), (ClinicalTrials.gov identifier NCT02208154), u které nyní v šesti evropských zemích probíhá náběr pacientů [24].

Z klinického pohledu lze ocenit jednoduché členění aktuálních evropských guidelines „International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia“ a jejich přehledné zpracování ve formě tabulek. Co je však nadále znepokojující, je nízká úroveň důkazů u mnohých doporučení. Další výzkum by měl být zaměřen na využití rychlých vyšetřovacích metod průkazu etiologického agens infekce. Rychlé určení původce, včetně stanovení citlivosti/rezistence k antibiotikům, umožní léčbu co nejrychleji zacílit a tím eliminovat riziko opožděného zahájení správné antibiotické léčby a nesprávného dávkování, jež zvyšují riziko úmrtí [37].

#### Původci HAP u pacientů v intenzivní péči v podmínkách ČR

Rezistence bakteriálních původců HAP vůči antibiotikům se výrazně liší nejen mezi jednotlivými zeměmi, regiony, ale i mezi nemocnicemi a jednotlivými odděleními. Proto je kladen důraz na vytvoření doporučených postupů léčby jednotlivých typů pneumonií, včetně VAP, pro konkrétní zdravotnické zařízení. Tato doporučení musejí být pravidelně revidována podle aktuální epidemiologické situace [10], [38]. Nezbytná je mezioborová spolupráce. Častá je polymorbidita pacientů se souběhem další konkomitantní infekce, mnohdy jako komplikace základního onemocnění. V těchto případech je navíc nutné vzít do úvahy již ukončenou či probíhající antibiotickou léčbu a celkový stav pacienta.

Studie zaměřené na situaci v České republice, uvádějí velmi vysoké procento pozdních HAP způsobených gramnegativními bakteriemi (až 87 %) [39], [40], [41], [42]. Naopak výskyt *Staphylococcus aureus* jako původce HAP je v porovnání se zahraničními údaji nízký. Práce zabývající se bakteriálními původci VAP u pacientů v intenzivní péči dokumentovala vysoké procento MDR bakterií. Jako nejčastější původci byly identifikovány kmeny *Klebsiella pneumoniae* (32%), *Pseudomonas aeruginosa* (22%), *Burkholderia cepacia* komplex (10%) a *Escherichia coli* (8%) [40]. Jiná práce zkoumající etiologické původce HAP nejčastěji asociované s úmrtím u pacientů na JIP označila kmeny *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* komplex a *Escherichia coli*, kdy zastoupení MDR kmenů u těchto species bylo více než 50 %, u pozdní HAP dokonce 58 % [41].

V multicentrické, prospektivní, observační studii realizované v letech 2013-2015 ve čtyřech centrech v České republice, která byla zaměřená na epidemiologii HAP, bylo zjištěno celkem 22 bakteriálních species – původců HAP. Pouze u 6 z nich byla frekvence výskytu vyšší než 5%, a to *Klebsiella pneumoniae* 20%, *Pseudomonas aeruginosa* 20%, *Escherichia coli* 11%, *Enterobacter* spp. 8%, *Staphylococcus aureus* 6% a *Burkholderia cepacia* komplex 6% [42].

## Závěr

Nozokomiální pneumonie zůstávají nadále závažným problémem, především v intenzivní péči. Důslednou prevencí a správnou antibioterapií lze snížit incidenci HAP/VAP, zvýšit úspěšnost léčby a omezit nárůst bakteriální rezistence, nelze však nozokomiální pneumonie vymýtit. Doposud nebyl definován zlatý standard v diagnostice HAP, nadále využíváme především klinická kritéria spolu s radiologickým obrazem. Jedná se o značně neobjektivní metodu, což vede mimo jiné ke značné diskrepanci v incidenci HAP a VAP mezi pracovišti. Zatím se v klinické praxi neujal žádný skórovací systém s vysokou sensitivitou a specificitou, který by výrazně zvýšil přesnost diagnózy. Pokračuje debata o optimálním typu odběru mikrobiologického materiálu ve vztahu k jeho invazivitě. Je usilováno o vývoj rychlých testů a zavádění nových technik do klinické praxe. Zvláštní důraz je kladen na určení správné antibiotické léčby, nepodcenění stavu pacienta a zároveň nepoužívání širokospektrých antibiotik tam, kde jejich použití není nutné. Dále trvá snaha o časnou de-eskalaci léčby a zkrácení doby podávání antibiotik. V České republice se trvale potýkáme s vysokou incidencí gramnegativních bakterií s vysokým zastoupením MDR kmenů, zatímco výskyt *Staphylococcus aureus* je nízký. Je třeba dalších studií k získání validních důkazů pro správnou klinickou praxi.

Aktuální evropské doporučené postupy „International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia“ shrnují na základě rozsáhlé literární rešerše problematiku HAP a VAP do sedmi otázek a odpovědí s rozsáhlými poznámkami a komentáři. Určitým limitem pro praxi je nedostatek kvalitních důkazů a z toho plynoucí relativně častá nízká síla doporučení.

## Citace

- [1] TORRES, Antoni, Michael NIEDERMAN, Jean CHASTRE et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017, **50**(3), 1-26. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017. Dostupné také z: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00582-2017>
- [2] DOUGLAS, Ivor. Pulmonary infections in critical/intensive care – rapid diagnosis and optimizing antimicrobial usage. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2017, **23**(3), 198-203. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000366. ISSN 1070-5287. Dostupné také z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00063198-201705000-00003>
- [3] TORRES, A., S. EWIG, H. LODE a J. CARLET. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009, **35**. DOI: 10.1007/s00134-008-1336-9. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1336-9>
- [4] 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* [online]. 1995, **274**(8), 639-44 [cit. 2017-05-13]. DOI: doi:10.1001/jama.1995.03530080055041. ISSN 00987484. Dostupné z: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/389495>
- [5] VINCENT, Jean-Louis. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009, **302**(21), 2323-. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. ISSN 0098-7484. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1754>
- [6] SCHULGEN, Gabriele, Andrea KROPEC, Ines KAPPSTEIN, Franz DASCHNER a Martin SCHUMACHER. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2000, **53**(4), 409-417. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00182-1. ISSN 08954356. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435699001821>
- [7] CHASTRE, J. a J. FAGON. State of the art: ventilator-associated pneumonia: ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, **165**. DOI: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>
- [8] TORRES, Antoni, Miquel FERRER a Joan Ramón BADIA. Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases.* 2010, **51**(1), 49-53. DOI: 10.1086/653049. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653049>
- [9] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005, **171**. DOI:

10.1164/rccm.200405-644ST. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>

- [10] KALIL, Andre, Mark METERSKY, Michael KLOMPAS 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2016, **63**(5), 61-111. DOI: 10.1093/cid/ciw353. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw353>
- [11] MARTIN-LOECHES, Ignacio, Antonio TORRES, Mariano RINAUDO et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*. 2015, **70**(3), 213-222. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.10.004. ISSN 01634453. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445314003107>
- [12] KLOMPAS, Michael, Ken KLEINMAN a Michael MURPHY. Descriptive Epidemiology and Attributable Morbidity of Ventilator-Associated Events. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014, **35**(05), 502-510. DOI: 10.1086/675834. ISSN 0899-823x. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X0019169X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X0019169X/type/journal_article)
- [13] EDWARDS, Jonathan R., Kelly D. PETERSON, Mary L. ANDRUS et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *American Journal of Infection Control*. 2007, **35**(5), 290-301. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.04.001. ISSN 01966553. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655307001472>
- [14] DUDECK, M., T. HORAN, K. PETERSON, K. ALLEN-BRIDSON, G. MORRELL, D. POLLOCK a J. EDWARDS. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010 device-associated module. *Am J Infect Control*. 2011, **39**, 349-67. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.10.001. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.10.001>
- [15] DUDECK, Margaret, Lindsey WEINER, Katherine ALLEN-BRIDSON, Paul MALPIEDI, Kelly PETERSON, Daniel POLLOCK, Dawn SIEVERT a Jonathan EDWARDS. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013, **41**, 1148-66. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019665531301153X>
- [16] WANG, Yun, Noel ELDRIDGE, Mark METERSKY et al. National Trends in Patient Safety for Four Common Conditions, 2005–2011. *New England Journal of Medicine*. 2014, **370**(4), 341-351. DOI: 10.1056/NEJMsa1300991. ISSN 0028-4793. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1300991>
- [17] METERSKY, Mark L., Yun WANG, Michael KLOMPAS, Sheila ECKENRODE, Anila BAKULLARI a Noel ELDRIDGE. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA*. 2016, **316**(22), 2427-2429. DOI: 10.1001/jama.2016.16226. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.16226>
- [18] BOUADMA, Lila, Emmanuelle DESLANDES, Isabelle LOLOM et al. Long-Term Impact of a Multifaceted Prevention Program on Ventilator-Associated Pneumonia in a Medical

- Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(10), 1115-1122. DOI: 10.1086/656737. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656737>
- [19] KLOMPAS, Michael. Ventilator-Associated Pneumonia: Is Zero Possible?. *Clin Infect Dis*. 2010, **51**(10), 1123–1126. DOI: 10.1086/656738. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656738>
- [20] EGO, Amédée, Jean-Charles PREISER a Jean-Louis VINCENT. Impact of Diagnostic Criteria on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2015, **147**(2), 347-355. DOI: 10.1378/chest.14-0610. ISSN 00123692. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215301677>
- [21] GUYATT, G., A. OXMAN, G. VIST, R. KUNZ, Y. FALCK-YTTER, P. ALONSO-COELLO a H. SCHUNEMANN. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*. 2008, **336**(7650), 924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. Dostupné také z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- [22] BROŽEK, J., E. AKL, P. ALONSO-COELLO et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. *Allergy*. 2009, **64**(5), 669-677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x. ISSN 01054538. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x>
- [23] SAFDAR, Nasia, Cameron DEZFULIAN, Harold COLLARD a Sanjay SAINT. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Critical Care Medicine*. 2005, **33**(10), 2184-2193. DOI: 10.1097/01.CCM.0000181731.53912.D9. ISSN 0090-3493.
- [24] TIMSIT, Jean-Francois, Wafa ESAIED, Mathilde NEUVILLE, Lila BOUADMA a Bruno MOURVILLIER. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 2017, **6**(2061). DOI: 10.12688/f1000research.12222.1. Dostupné také z: <https://f1000research.com/articles/6-2061/v1>
- [25] TROUILLET, JEAN-LOUIS, JEAN CHASTRE, ALBERT VUAGNAT, MARIE-LAURE JOLY-GUILLOU, DANIELE COMBAUX, MARIE-CHRISTINE DOMBRET a CLAUDE GIBERT. Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998, **157**(2), 531-539. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.9705064. ISSN 1073-449x. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.157.2.9705064>
- [26] MARTIN-LOECHES, I., M. DEJA, D. KOULENTI, G. DIMOPOULOS, B. MARSH, A. TORRES, M. NIDERMAN a J. RELLO. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013, **39**. DOI: 10.1007/s00134-012-2808-5. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2808-5>
- [27] FERRER, Miquel, Adamantia LIAPIKOU, Mauricio VALENCIA, Mariano ESPERATTI, Anna THEESSEN, Jose ANTONIO MARTINEZ, Jose MENSA a Antoni TORRES.

Validation of the American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America Guidelines for Hospital-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **50**(7), 945-952. DOI: 10.1086/651075. ISSN 1058-4838. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/651075>

- [28] RESTREPO, M., J. PETERSON, J. FERNANDEZ, Z. QIN, A. FISHER a S. NICHOLSON. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respiratory Care*. 2013, **58**(7), 1220-1225. DOI: 10.4187/respcare.02173. ISSN 0020-1324. Dostupné také z: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02173>
- [29] WEBER, David, William RUTALA, Emily SICKBERT-BENNETT, Gregory SAMSA, Vickie BROWN a Michael NIEDERMAN. Microbiology of Ventilator–Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007, **28**(07), 825-831. DOI: 10.1086/518460. ISSN 0899-823x. Dostupné také z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700046804/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700046804/type/journal_article)
- [30] RELLO, Jordi, Jordi RIERA a Ricardo SERRANO. What’s new in ventilator-associated pneumonia?. *Intensive Care Med*. 2015, **41**(11), 1954-6. DOI: 10.1007/s00134-015-3909-8. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3909-8>
- [31] NAIR, Girish a Michael NIEDERMAN. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Medicine*. 2015, **41**(1), 34-48. DOI: 10.1007/s00134-014-3564-5. ISSN 0342-4642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-014-3564-5>
- [32] CRAVEN, Donald, Richard PALLADINO a Daniel MCQUILLEN. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infectious Disease Clinics of North America* [online]. 2004, **18**(4), 939-962 [cit. 2017-08-07]. DOI: 10.1016/j.idc.2004.08.001. ISSN 08915520. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552004001047>
- [33] EWIG, Santiago, Tobias WELTE, Jean CHASTRE a Antoni TORRES. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010, **10**(4), 279-287. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70032-3. ISSN 14733099. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309910700323>
- [34] YAP, Vanessa, Debapriya DATTA a Mark METERSKY. Is the Present Definition of Health Care–Associated Pneumonia the Best Way to Define Risk of Infection with Antibiotic-Resistant Pathogens?. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2013, **27**(1), 1-18. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.002. ISSN 08915520. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552012001183>
- [35] POLVERINO, Eva, Antoni TORRES, Rosario MENENDEZ et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case–control study. *Thorax*. 2013, **68**(11), 1007-1014. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203828. ISSN 0040-6376. Dostupné také z: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2013-203828>



- [36] KLOMPAS, Michael. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017, **38**(3), 381-90. DOI: 10.1055/s-0037-1602584. Dostupné také z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1602584>
- [37] GAMACHE, Justina. Bacterial pneumonia. *Medscape* [online]. 2017 [cit. 2018-02-17].
- [38] DALHOFF, Klaus a Santiago EWIG. Adult Patients With Nosocomial Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, **110**(38), 634-640. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0634.
- [39] GABRHELÍK, Tomáš, Vojtěch HANULÍK, Petr JAKUBEC et al. Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie. *Klin mikrobiol inf lek.* 2015, **21**(1), 4-9.
- [40] HANULÍK, Vojtěch, Miroslava SEDLÁKOVÁ HTOUTOU a Radomír UVÍZL. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin mikrobiol inf lek.* 2011, **14**(4), 135-140.
- [41] UVIZL, Radovan, Vojtěch HANULIK, Vendula HUSICKOVA, Miroslava HTOUTOU SEDLAKOVA, Milan ADAMUS a Milan KOLAR. Hospital-acquired pneumonia in icu patients. *Biomedical Papers.* 2011, **155**(4), 373-378. DOI: 10.5507/bp.2011.067. ISSN 12138118. Dostupné také z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2011.067.html>
- [42] HERKEL, Tomas, Radovan UVIZL, Lenka DOUBRAVSKA et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomedical Papers.* 2016, **160**(3), 448-55. DOI: 10.5507/bp.2016.014. ISSN 12138118. Dostupné také z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2016.014.html>

Podpořeno projektem IGA\_LF\_2018\_019