

UPALA PLUĆA POVEZANA SA STROJNOM VENTILACIJOM LIJEČENA KOLISTINOM - RETROSPEKTIVNA ČETVEROGODIŠNJA ANALIZA

TAJANA ZAH BOGOVIĆ, MARKO BOGOVIĆ¹, DINKO TONKOVIĆ,
DANIELA BANDIĆ PAVLOVIĆ, MLADEN PERIĆ, SLOBODAN MIHALJEVIĆ i BORIS TOMAŠEVIĆ²

*Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ¹Klinika za kirurgiju i
²Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska*

Cilj istraživanja je utvrditi učestalost i obilježja upale pluća povezane sa strojnom ventilacijom kod bolesnika koji imaju multirezistentne uzročnike (MDR). Retrospektivno se analiziralo podatke iz bolničkog informacijskog sustava i medicinske dokumentacije. U istraživanje je uključeno 58 bolesnika (dob 70,41±13,0 godina) liječenih u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje od siječnja 2013. do prosinca 2016. godine koji su imali dijagnozu upale pluća sa strojnom ventilacijom (VAP), uzročnik je bio gram negativan (GN) i liječeni su kolistinom. Najčešći je uzročnik MDR-GN VAP-a je *Pseudomonas aeruginosa* kod 46 (79,3 %) bolesnika, slijedi *Acinetobacter baumannii* kod 28 (48,3 %) bolesnika, *Klebsiella pneumoniae* kod 7 (12,1 %) bolesnika. Osnovnu abdominalnu dijagnozu imalo je 34 bolesnika (58,6 %). Medijan ASA vrijednosti (engl. *American Society of Anesthesiology*) iznosio je 3. Hitno je operirano 27 (46,6 %) bolesnika. Prosječna vrijednost prema klasifikaciji SAPS II (engl. *Simplified Acute Physiology Score*) je 53,57±13,8 s medijanom 53,0 (raspon 38-73). Zaključno, dominantan uzročnik MDR-GN VAP-a infekcija u JIL-u je multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa*. Od karakteristika bolesnika se izdvaja dob starija od 70 godina, po klasifikaciji ASA su s ozbiljnom sistemskom bolesti koje svrstavamo u ASA III, 47 % su hitno operirani i po klasifikaciji SAPS II s medijanom od 53.

Ključne riječi: upala pluća, strojna ventilacija, kolistin

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tajana Zah Bogović, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 915390471
E-pošta: tajanazah@gmail.com

UVOD

Upala pluća povezana sa strojnom ventilacijom (engl. *ventilator associated pneumonia*, VAP) je ozbiljna komplikacija kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) i značajno doprinosi smrtnosti (1-4). Prisutnost endotrahealnog tubusa onemogućuje spontani kašalj i prirodno odstranjivanje bakterija iz donjih dijelova respiratornog trakta, a strojna ventilacija doprinosi kontaminaciji endotrahealnog tubusa bakterijama omogućujući im izravan ulazak u pluća i zadržavanje u traheobronhalnom sekretu (5). Gram-negativne

bakterije kao što su *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* česti su uzročnici VAP-a u JIL-u. Nažalost, danas je učestalost gram-negativnih (engl. *multi-drug resistant gram-negative*, MDR-GN) patogena rezistentnih na više lijekova relativno visoka pogotovo u JIL-ovima. Povećana učestalost MDR-GN patogena i nedostatak novih učinkovitih antimikrobnih lijekova razlog su ponovnog korištenja kolistina koji je u prošlosti uklonjen iz upotrebe zbog potencijalne nefro- i neurotoksičnosti (5,6).

Ciljevi rada bili su utvrditi vrste uzročnih patogena i utvrditi moguće čimbenike rizika za MDR-GN VAP te procijeniti ishode bolesnika s osvrtnom na trajanje liječenja u JIL-u i smrtnost.

BOLESNICI I METODE

U studiju smo uključili 58 bolesnika hospitalizirana na Odjelu intenzivnog liječenja kirurških bolesnika Kliničkog bolničkog centra Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2016. godine. U tom razdoblju je na Odjelu intenzivnog liječenja kirurških bolesnika liječeno ukupno 4893 bolesnika, a 1301 bolesnik je boravio 2 ili više dana. Retrospektivno smo analizirali podatke iz bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) i medicinske dokumentacije. Kriterij uključivanja je klinički i mikrobiološki potvrđena upala pluća povezana sa strojnom ventilacijom izazvana multirezistentnim uzročnicima koja je nastala nakon 2 ili više dana boravka u JIL-u i zbog koje je uvedena ili promijenjena postojeća antimikrobna terapija te je započeta terapija kolistinom. Kolistin je uveden u terapiju na temelju antibiograma i rezistencije na druge antimikrobne lijekove. Kriteriji isključenja bili su: dob bolesnika ≤ 18 godina, dijagnoza cistične fibroze, bolesnici koji nisu primali kolistin, bolesnici koji su bili mehanički ventilirani manje od 48 sati i bolesnici koji su antibiotik primali kraće od 72 sata.

Upalom pluća povezanom sa strojnom ventilacijom smatralo se stanje koje je nastupilo nakon što je pacijent intubiran dulje od 48 sati, a infekcija nije trajala prije započinjanja strojne ventilacije (6). Definirana je kao pojava infiltrata na rendgenskoj slici pluća kod dvaju ili više serijskih rendgenskih slika ili CT-nalaza kod bolesnika s bolestima srca ili pluća. Kod bolesnika bez osnovne kardiološke ili plućne bolesti dovoljna je bila novonastala pojava infiltrata na jednoj rendgenskoj slici pluća. Osim toga, potreban je jedan od sljedećih kliničkih znakova ili simptoma: povišena temperatura $>38^\circ\text{C}$ bez drugih uzroka, leukopenija ($<4000/\text{mm}^3$) ili leukocitoza ($\geq 12\,000/\text{mm}^3$) i najmanje jedno od sljedećih: nova pojava gnojnog iskašljaja ili promjena karaktera sputuma, kašlja ili dispneja ili tahikardija ili pogoršanje acidobaznog statusa (6).

U kombinaciji s pozitivnom bakteriološkom dijagnostikom: bronhoalveolarni ispirak (BAL) s pragom od $>10^4$ jedinica koje tvore kolonije (CFU)/mL ili $\geq 5\%$ BAL dobivenih stanica sadrži intracelularne bakterije na izravnom mikroskopskom pregledu, zaštićeni kist s pragom $>10^3$ CFU/mL, udaljeni zaštićeni aspirat s pragom od $>10^3$ CFU/mL, endotrahealni aspirat s pragom od 10^6 CFU/mL (7).

Prikupljeni su ovi podatci: dob, indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI), spol, klasifikacija prema SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*), klasifikacija Američkog društva anesteziologije (ASA) i pridružene bolesti.

Uobičajena dnevna doza intravenskog kolistina bila je 9 milijuna međunarodnih jedinica podijeljenih u tri doze u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Promatralo se neželjene učinke tijekom liječenja kolistinom, kao što su nefrotoksičnost, neurotoksičnost i bronhokonstrikcija. Smatralo se da je nefrotoksičnost neželjeni učinak kolistina ako bolesnik prije primjene kolistina nije imao bubrežnu disfunkciju, a razvio ju je nakon uvođenja kolistina u terapiju. Promatralo se ishode bolesnika s osvrtnom na trajanje strojne ventilacije, trajanje liječenja u JIL-u i smrtnost.

Statistička analiza

Sve varijable intervala pratile su normalnu raspodjelu (prema Shapiro-Wilkovom testu) i opisane su kao srednja vrijednost i standardna odstupanja, one kod kojih je raspodjela značajno odstupala od normalne distribucije prikazana je medijanom i interkvartilnim rasponom. Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2016. godine, a temeljem postavljenih kriterija isključivanja, u istraživanje je uključeno ukupno 58 bolesnika.

Ispitivana skupina se sastoji od 34 (58,6 %) muškaraca i 24 (41,4 %) žena. Prosječna dob ispitanika iznosila je $70,41 \pm 13,0$ godina, a prosječni indeks tjelesne mase (ITM) $27,09 \pm 7,5$ kg/m² (tablica 1).

Tablica 1.
Demografske i kliničke značajke ispitanika

Demografske i kliničke značajke	AS	SD
Dob	70,41	13,0
BMI (kg/m ²)	27,09	7,5

BMI - indeks tjelesne mase, AS - aritmetička sredina, SD - standardna devijacija

Od ukupno 58 bolesnika 34 (58,6 %) je imalo osnovnu dijagnozu vezanu uz operaciju na trbušnim organima. Medijan vrijednosti klasifikacije ASA (engl. *American Society of Anesthesiology*) iznosio je 3 (interkvartilnog raspona od 2 do 4). Hitno je operirano 27 (46,6 %) bolesnika. Prosječna vrijednost prema vrijednosti klasifi-

kacije SAPS II (engl. *Simplified Acute Physiology Score*) je $53,57 \pm 13,8$ s medijanom 53,0 (interkvartilnog raspona 38-73) (tablica 2).

Tablica 2.
 Kliničke značajke ispitanika i trajanje liječenja

Demografske i kliničke značajke	AS	SD	Min	Maks	Percentile		
					25.	50. (medijan)	75.
ASA	3,45	0,7	2	4	2,0	3,0	4,0
SAPS II	53,57	13,8	28	91	43,75	53,0	64,25
Duljina boravka u JIL-u (dani)	41,21	28,2	5	145	20	33,5	50
Broj sati strojne ventilacije (dani)	29,78	21,3	2	102	12,75	28,0	41,25
Intravenski kolistin (dani)	15,23	12,3	4	37	5,5	11	22,5

ASA - American Society of Anesthesiology; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score; JIL - jedinica intenzivnog liječenja; Min - najmanja vrijednost, Maks - najveća vrijednost, AS - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija

Pri prijemu u JIL od pridruženih bolesti šećernu bolest je imalo 18 (31 %) bolesnika, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) 13 (22,4 %) bolesnika, malignu bolest 10 (17,2 %) i bubrežno zatajenje 30 (51,7 %) bolesnika (tablica 3).

Tablica 3.
 Kliničke značajke ispitanika

	Broj bolesnika (%)
Hitnost operacije	27 (46,6)
Dijabetes	18 (31)
KOPB	13 (22,4)
Malignitet	10 (17,2)
Bubrežno zatajenje	30 (51,7)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; JIL - jedinica intenzivnog liječenja

Najčešći je uzročnik MDR-VAP-a je *Pseudomonas aeruginosa* kod 46 (79,3 %) bolesnika, slijedi *Acinetobacter baumannii* kod 28 (48,3 %), a *Klebsiella pneumoniae* je nađena kod 7 (12,1 %) bolesnika (tablica 4).

Tablica 4.
 Uzročnici MDR-GN VAP-a po godinama (ukupan broj bolesnika 58)

	Ukupno (2013-2016) Broj (%)	2013. Broj (%)	2014. Broj (%)	2015. Broj (%)	2016. Broj (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	28 (48,3)	17 (54,8)	2 (25)	4 (40)	5 (55,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46 (79,3)	26 (83,9)	8 (100)	7 (70)	5 (55,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (12,1)	5 (16,1)	0	1 (10)	1 (11,1)

Acinetobacter baumannii je 2013. izoliran kod 17 (54,8 %), 2014. kod 2 (25 %), 2015. kod 4 (40 %), a 2016. kod 5 (55,6 %). *Pseudomonas aeruginosa* je 2013. izoliran kod 26 (83,9 %), 2014. kod 8 (100 %), 2015. kod 7 (70 %), a 2016. kod 5 (55,6 %).

Klebsiella pneumoniae je 2013. izolirana kod 5 (16,1 %), 2014. nije izolirana, a 2015. kod 1 (10 %) bolesnika, a 2016. kod 1 (11,1 %) (tablica 4).

Kako je u istraživanje ukupno uključeno 58 bolesnika, neki bolesnici su imali izoliranih više različitih MDR tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja. U 2013. tri su bolesnika imala izoliran *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*, deset je imalo izoliran *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, jedan je imao *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae* i jedan je imao *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. U 2014. jedan bolesnik je imao izoliran *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, u 2015. u jednog je bolesnika izoliran *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, a u jednog *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. U 2016. godini jedan je bolesnik imao *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, a jedan *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*.

Uz intravenski, kolistin je inhalacijski primao 21 bolesnik (36,2 %). Bolesnici su intravenski kolistin primali s medijanom od 11 dana (interkvartilnog raspona 5,5-22,5 dana) (tablica 2).

S obzirom na neželjene učinke opisane uz terapiju kolistinom, uočena je nefrotoksičnost kod 2 (3,4 %) bolesnika i bronhospozam kod 1 (1,7 %) bolesnika (tablica 5).

Tablica 5.
 Neželjeni učinci pri terapiji kolistinom

	Broj bolesnika (%)
Neurotoksičnost	0
Nefrotoksičnost	2 (3,4)
Bronhospozam	1 (1,7)
JIL ishod- smrtni ishod	39 (67,2)

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

Prosječna prosječna duljina strojne ventilacije bila je $29,78 \pm 21,3$ dana, duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja $41,21 \pm 28,2$ dana (tablica 2), a za vrijeme boravka u JIL-u je 39 (67,2 %) bolesnika preminulo (tablica 5).

RASPRAVA

Studija ispitivanja učestalosti i epidemioloških obilježja infekcija kod bolesnika hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb tijekom četverogodišnjeg razdoblja je pokazala da je populacija bolesnika koji boluju od MDR-GN VAP infekcijskih komplikacija starija od 70 godina ($70,41 \pm 13,0$ godina), visokog statusa ASA (medijan 3) i visoke klasifikacije SAPS II s medijanom 53. Ovi podatci su u skladu s istraživanjima da se operiraju i anesteziraju ljudi sve starije životne dobi i višeg ASA statusa. S obzirom na podatke u literaturi naši se podatci slažu prema nalazu da se u bolesnika s teže narušenim općim stanjem (višim SAPS-om) može očekivati viša incidencija i teži tijek infekcijske bolesti te nepovoljan ishod liječenja (8,9).

Osobitu pozornost usmjerili smo na vrstu i distribuciju uzročnih patogena i rizične čimbenike koji su odgovorni za pojavu MDR-GN VAP infekcijskih komplikacija kod kritično oboljelih.

Ova studija pokazala je da je *Pseudomonas aeruginosa* bio najčešći patogen, a slijede *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*.

S obzirom na neželjene događaje, uočena je rijetka učestalost nefrotoksičnosti, koja je bila glavni ograničavajući čimbenik za upotrebu kolistina u prošlosti što je usporedivo s nedavnim izvješćima (10,11). Nadalje, bronhokonstrikcija je zabilježena kod 1 pacijenta što je u skladu s istraživanjima Kwa i sur. (12).

Treba istaknuti nekoliko važnih ograničenja našeg istraživanja. Studija je provedena u jednom centru, a rezultati se možda ne mogu generalizirati za druge centre. Nadalje, retrospektivna i opažajna priroda ove studije ograničava našu sposobnost procjene u kojoj su mjeri infekcijske komplikacije doprinijele smrtnom ishodu. Također zbog retrospektivne prirode istraživanja ostaje nejasno zbog čega je u nekih bolesnika primjenjivan kolistin čak duže od 3 tjedna.

Zaključno, ova je studija pokazala da je dominantan uzročnik MDR-GN VAP-a infekcija bolesnika u našem JIL-u koje se liječilo kolistinom multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa*. Kao rizični čimbenici od strane bolesnika se izdvaja dob starija od 70 godina, po klasifikaciji ASA su s ozbiljnom sistemskom bolesti koje svrstavamo u ASA III, 47 % su hitno operirani i po klasifikaciji SAPS II s medijanom od 53.

L I T E R A T U R A

1. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expt Opin Pharmacother* 2006; 7: 1555-69.

2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.

3. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-8.

4. Craven D. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 suppl 2): 186-7.

5. Tripathi VN, Stulberger EA, Takacs FJ. Colistimethate overdosage. *J Urol* 1970; 104: 176-8.

6. American Thoracic Society and Infectious Disease 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.

7. Case definition of ICU acquired pneumonia. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals ECDC. Available at http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Documents/0409IPSE_ICU_protocol.pdf

8. Bénet T, Allaouchiche B, Argaud L, Vanhems P. Impact of surveillance of hospital-acquired infections on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care units: a quasi-experimental study. *Crit Care* 2012; 16(4): R161.

9. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.

10. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 89-94.

11. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-9.

12. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-7.

SUMMARY

VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA TREATED WITH COLISTIN – RETROSPECTIVE 4-YEAR ANALYSIS

T. ZAH BOGOVIĆ¹, M. BOGOVIĆ, D. TONKOVIĆ, D. BANDIĆ PAVLOVIĆ, M. PERIĆ,
S. MIHALJEVIĆ and B. TOMAŠEVIĆ²

University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, ¹Department of Surgery and ²Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, Croatia

The aim of the study was to determine the incidence and characteristics of ventilator associated pneumonia (VAP) in patients with multi-drug resistant gram-negative (MDR-GN) pathogens. Retrospective data from the hospital information system and medical charts were analyzed. The study included 58 patients (age 70.41±13.0 years) treated in the Intensive Care Unit (ICU) of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care from January 2013 till December 2016, diagnosed with VAP caused by GN pathogens and treated with colistin. The most common cause of MDR-GN VAP was *Pseudomonas aeruginosa* in 46 (79.3%) patients, followed by *Acinetobacter baumannii* in 28 (48.3%) and *Klebsiella pneumoniae* in 7 (12.1%) patients. Thirty-four (58.6%) patients had abdominal diagnosis. The median ASA value was 3. Twenty-seven (46.6%) patients had emergency operation. The mean Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) was 53.57±13.8, median 53.0 (range 38-73). In conclusion, the predominant cause of MDR-GN VAP infection in our ICU was multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* that is treated with colistin. The major patient characteristics were age older than 70, ASA III classification implying serious systemic illness, urgent operation in 47% of patients, and median SAPS II classification 53.

Key words: ventilator-associated pneumonia, mechanical ventilation, colistin