

# Bolničke pneumonije i pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi

---

**Halar, Matija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:639679>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Halar**

**Bolničke pneumonije i pneumonije  
povezane sa zdravstvenom skrbi**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za plućne bolesti Jordanovac pod vodstvom mentorice doc. dr. sc. Gordane Pavliše, dr.med i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ATS/IDSA - Američko torakalno društvo, Američko udruženje zaraznih bolesti (*Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*)

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom (*acute respiratory distress syndrome*)

BAL - bronhoalveolarni lavat (*bronchoalveolar lavage*)

CDC - Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention*)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

COVID 19 - bolest uzrokovana koronavirusom izoliranim 2019. godine (*coronavirus disease 2019*)

CRP - C reaktivni protein (*C-reactive protein*)

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT - Europsko respiratorno društvo/Europsko društvo intenzivne medicine/Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektologiju/Latinoameričko torakalno društvo (*European Respiratory Society/European Society of Intensive Care Medicine/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Asociación Latinoamericana del Tórax*)

ESBL- beta-laktamaze proširenog spektra (*extended spectrum beta-lactamases*)

EU/EEA - Europska unija/Europski gospodarski prostor (*European Union/ European Economic Area*)

GCS - Glasgowska ljestvica kome (*Glasgow coma scale*)

HAP - bolnička pneumonija (*hospital-acquired pneumonia*)

HCAP - pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (*health care-associated pneumonia*)

MDR - multirezistentne bakterije (*multiple drug resistance*)

MRSA - meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

MSSA - meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus* (*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*)

RSA - respiratorni sincicijski virus (*respiratory syncytial virus*)

SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SOFA- procjena sekvencijalnog zatajenja organa (*sequential organ failure assessment*)

VAP - pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (*ventilator-associated pneumonia*)

VAT - traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (*ventilator-associated tracheobronchitis*)

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| Sažetak .....  | I  |
| Summary .....  | II |
| Uvod .....   | 1  |
| Patofiziologija .....  | 2  |
| Epidemiologija .....   | 4  |
| Rizični čimbenici .....  | 6  |
| Dob i spol .....   | 6  |
| Pušenje .....  | 6  |
| Mehanička ventilacija i trajanje hospitalizacije .....                 | 6  |
| Hitna intubacija.....  | 7  |
| Boravak u jedinici intenzivnog liječenja .....                         | 7  |
| Iatrogeni faktori .....  | 7  |
| Poremećaj svijesti .....   | 8  |
| Opekline .....   | 8  |
| Trauma .....   | 8  |
| Komorbiditeti.....   | 8  |
| Operacije .....  | 9  |
| Dijagnoza .....  | 10 |
| Bodovni sustav za kliničku procjenu prisutnosti infekcije pluća.....   | 10 |
| Podjela pneumonija prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti ..... | 12 |
| PNU1.....  | 12 |
| PNU2.....  | 12 |
| PNU3.....  | 12 |
| Slikovna dijagnostika.....   | 13 |
| Radiološka dijagnostika .....  | 13 |
| Ultrazvuk .....  | 13 |
| Mikrobiološka dijagnostika.....  | 14 |
| Diferencijalna dijagnoza .....   | 15 |
| COVID 19 .....   | 15 |
| Plućni edem .....  | 15 |
| ARDS .....   | 15 |
| Pleuralni izljev .....   | 16 |
| Plućna embolija.....   | 16 |
| Traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (VAT).....           | 16 |

|   |    |
|---|----|
| Liječenje.....                          | 18 |
| Procjena težine bolesti.....            | 18 |
| Antibiotsko liječenje .....             | 20 |
| Empirijska terapija.....                | 20 |
| IDSA/ATS smjernice .....                | 20 |
| ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernice .....   | 21 |
| Specifična terapija.....                | 22 |
| Trajanje liječenja.....                 | 22 |
| HCAP .....                              | 22 |
| Prevenција HAP-a i VAP-a.....           | 24 |
| Smanjenje trajanja hospitalizacije..... | 24 |
| Drenaža subglotičkog sadržaja .....     | 24 |
| Nadzor endotrahealnog tubusa.....       | 24 |
| Iatrogeni faktori .....                 | 24 |
| Uzdigni položaj.....                    | 25 |
| Higijena ruku i opreme.....             | 25 |
| Oralna njega.....                       | 26 |
| Dekontaminacija .....                   | 26 |
| Rana mobilizacija.....                  | 27 |
| Preventivne intervencije.....           | 27 |
| Ishodi .....                            | 29 |
| Zaključak.....                          | 30 |
| Zahvale.....                            | 31 |
| Popis literature.....                   | 32 |
| Životopis .....                         | 41 |

## Sažetak

Bolničke pneumonije i pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi

Matija Halar

Bolničke pneumonije su vodeći uzrok smrti od bolničkih infekcija. Definirane su kao pneumonije koje se javljaju 48 sati nakon hospitalizacije. Pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi su pneumonije iz opće populacije koje se javljaju u pojedinaca čiji kontakt sa zdravstvenim sustavom predstavlja za njih rizik od infekcije s rezistentnim uzročnikom. Također je kod njih uočena veća smrtnost, no nije dokazana učinkovitost korištenja antibiotika s djelovanjem protiv rezistentnih uzročnika u smanjenju mortaliteta. Podvrsta bolničke pneumonije je pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom. Ona se javlja u osoba koje su dulje od 48 sati na mehaničkoj ventilaciji. Najvažniji mehanizam nastanka bolničkih pneumonija je aspiracija orofaringealnog i želučanog sadržaja koja u osoba s oslabljenom imunološkom obranom vodi do kolonizacije i razvoja infekcije. Često su uzrokovane multirezistentnim uzročnicima te s većim udjelom gram negativnih uzročnika nego u pneumonija iz opće populacije. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i radioloških znakova. Liječenje započinje empirijski te se zatim terapija modificira procjenom odgovora na terapiju ili mikrobiološkog nazala i nalaza antibiograma. Terapija treba biti temeljena na lokalnim podacima o antimikrobnoj rezistenciji. Bolničke pneumonije imaju veliki mortalitet, produžuju liječenje, skupe su te na temelju toga dodatno opterećuju zdravstveni sustav. Prevencija se sastoji od smanjenja trajanja hospitalizacije i mehaničke ventilacije, smanjenja aspiracije orofaringealnog i želučanog sekreta održavanjem uzdignutog uzglavlja, racionalnim propisivanjem lijekova inhibitora stvaranja želučane kiseline, smanjenjem kolonizacije, održavanjem higijene zdravstvenih djelatnika, dekontaminacijom, održavanjem oralne njege i nekim drugim komplementarnim metodama koje izlaze iz opsega ovog diplomskog rada.

Ključne riječi: bolnička pneumonija, pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom, pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi



## Summary

### Nosocomial and health care-associated pneumonia

Matija Halar

Hospital-acquired pneumonia is the leading cause of death from nosocomial infections. It is defined as pneumonia that occurs 48 hours after hospitalization. Health care-associated pneumonia is community-acquired pneumonia that occurs in individuals whose contact with the health care system poses a risk of infection with a resistant pathogen. Higher mortality was also observed, but the effectiveness of the use of antibiotics against resistant pathogens in reducing mortality has not been proven. A subtype of hospital-acquired pneumonia is ventilator-associated pneumonia. It occurs in people who have been mechanically ventilated for more than 48 hours. The most important mechanism of hospital-acquired pneumonia is aspiration of oropharyngeal and gastric content, which in person with weakened immune defences leads to colonization and development of infection. They are often caused by multidrug resistant pathogens and with a higher proportion of gram-negative pathogens than in community-acquired pneumonia. The diagnosis is made based on the clinical picture and radiological signs. Treatment begins empirically and then is modified by assessing response to therapy or microbiological findings. Therapy should be based on local data on antimicrobial resistance. Hospital-acquired pneumonias have a high mortality rate, prolong treatment, are financially demanding and thus further strain the health system. Prevention consists of reducing the duration of hospitalization and mechanical ventilation, reducing aspiration by maintaining a semi recumbent position, rationally prescribing drugs to inhibit gastric acid production, reducing colonization, maintaining high hygiene standards, decontamination, oral care and other methods beyond the scope of this thesis.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, health care-associated pneumonia

## Uvod

Pneumonije su veliki javnozdravstveni problem. U 2016. godini pneumonije su bile četvrti uzrok smrti te prvi uzrok smrti od zaraznih bolesti u svijetu (1). Pneumonija je definirana kao akutna upala plućnog parenhima. Najteža je to upalna bolest dišnog sustava koja pogađa sve dobne skupine i karakterizirana je brzim razvojem simptoma. Uzrokuju ju brojni mikroorganizmi. Prezentira se pojavom znakova upale u donjem dijelu dišnog sustava, povišenom temperaturom, kašljem, otežanim disanjem i boli u prsištu. Mogu se klasificirati prema mjestu i uzroku nastanka te poticajnim čimbenicima kao: pneumonije iz opće populacija, bolničke pneumonije i pneumonije u osoba s oslabljenom imunošću (2). U 2005. godini su Američko torakalno društvo i Američko društvo za zarazne bolesti donijeli smjernice u kojima su uvele pojam pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi. Uvedene su na temelju podataka da je u populaciji bolesnika s pneumonijom koje zadovoljavaju ove kriteriji veći mortalitet te veća učestalost infekcije uzročnicima rezistentnim na antibiotike u usporedbi s pneumonijama iz opće populacije (3). Kasnije je postojanje ovog entiteta dovedeno u pitanje (4). Kao što su pneumonije veliki javnozdravstveni problem tako su i bolničke pneumonije važan problem u bolničkom liječenju. Bolničke pneumonije su druga najčešća bolnička infekcija i vodeći uzrok smrti od bolničkih infekcija te značajno povisuju troškove liječenja. Bolnička pneumonija (eng. *Hospital-acquired pneumonia*, HAP) se definira kao pneumonija nastala najmanje 48 sati nakon primitka u bolnicu. Mogu se podijeliti u neventilirane HAP i ventilirane HAP, ako je bolesnik ventiliran zbog pneumonije. Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (eng. *Ventilator-associated pneumonia*, VAP) je podvrsta bolničke pneumonije koja je povezana s endotrahealnom intubacijom i javlja se najmanje 48 sati nakon početka mehaničke ventilacije. Pod pojmom pneumonije povezane sa zdravstvenom njegom (eng. *Health care-associated pneumonia*, HCAP) podrazumijevana je pneumonija koja nastaje u osoba koje su imale kontakt sa zdravstvenom njegom. Definirana je kao pneumonija u osoba koje su bile bolnički liječene barem dva dana unutar 90 dana prije nastupa simptoma, boravile u ustanovi za zdravstvenu skrb, primile nedavno intravensku antibiotsku terapiju, kemoterapiju ili njegu rane unatrag 30 dana od trenutne infekcije ili posjećuju bolnicu ili kliniku za hemodijalizu (3).

## Patofiziologija

Da bi se razvila pneumonija patogeni mikroorganizmi moraju doći do plućnog parenhima te nadvladati obrambene mehanizme domaćina (5). Probavni sustav je prepoznat kao važan rezervoar patogenih mikroorganizama, mogućih uzročnika bolničkih pneumonija. Mikroorganizmi nastanjeni u orofarinksu te rjeđe u želucu aspiracijom mogu doći u dišni sustav (6). Uočeno je da i u zdravih ljudi tijekom spavanja dolazi do aspiracije orofaringealnog sekreta, ali mikroorganizmi koji se nalaze kao normalna flora toga područja nisu dovoljno patogeni da bi nadvladali obrambeni sustav tijela. U bolesnika koji se liječe u bolnicama često postojeće bolesti, upotreba sedativa, trahealne intubacije i antibiotske terapije dovodi do slabljenja obrane te promjene normalne flore probavnog sustava. Kolonizacija nosa, orofarinksa i dišnog sustava stranim mikroorganizmima vodi do većeg rizika od pneumonija s kasnim početkom dok pneumonija s ranim početkom nastaje aspiracijom normalne orofaringealne flore. U manjem broju slučajeva je moguć i unos patogena tijekom bakterijemije, pomoću kontaminiranog aerosola ili tijekom invazivnih jatrogenih manipulacija dišnog sustava (5). O interakcijama domaćina, njegovom imunološkom odgovoru i patogenosti uzročnog mikroorganizma ovisi opseg infekcije. Imunokompetentni organizam će prije lokalizirati infekciju nego imunokompromitirani. VAP predstavlja dio kontinuuma patoloških stanja donjeg dijela dišnog sustava u osoba na mehaničkoj ventilaciji: kolonizacije, traheobronhitisa povezanog s mehaničkom ventilacijom i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom. Kolonizacija predstavlja rast potencijalno patogenih mikroorganizama u traheobronhalnim uzorcima bez znakova sistemske infekcije. Traheobronhitis povezan s respiratorom je proces koji predstavlja korak između kolonizacije i VAP-a (7). Predstavlja pojavu simptoma povezanih s upalom pluća, ali bez radioloških znakova pneumonije (8). Istraživanja su pokazala da su bolesnici koji su razvili VAP imali slabiji imunološki odgovor u usporedbi s bolesnicima koji su na mehaničkoj ventilaciji, koji ga nisu razvili. Jedno istraživanje je pokazalo smanjenu ekspresiju gena koji kodiraju HLA-DOA, HLA-DMA, HLA-DMB, ICOS, ICOSLG, IL2RA, CD1, CD3, CD28, CD40LG i CCR7, koje su važne molekule s ključnom ulogom u imunološkom odgovoru. Mala ekspresija ovih gena može biti odgovorna za slabiju kontrolu infekcije kod bolesnika s VAP-om (9). Osobe na mehaničkoj ventilaciji su izložene čimbenicima, kao što su: prisutnost stranog tijela, rizik od aspiracije sekreta nosa ili orofarinksa, koji u interakciji s postojećim bolestima i poremećajem imunološkog sustava lakše dovode do pneumonije (8).

Bolesnici na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji imaju smanjenu brzinu mukocilijarnog transporta. Mukocilijarni sustav ima važnu zaštitnu funkciju odstranjujući udahnute čestice i mikroorganizme iz traheobronhalnog sustava (10). Disfunkcija cilija je najbolje vidljiva u primarnoj cilijarnoj diskineziji, sindromu karakteriziranom recidivima pneumonija (11). Bolesnici koji nisu na intenzivnim odjelima te koji nisu podvrgnuti mehaničkoj ventilaciji obično nisu podvrgnuti agresivnim manipulacijama dišnog sustava te ostalim rizičnim čimbenicima karakterističnima za to okruženje. Zbog toga dolazi do kasnijih promjena normalne flore dišnog sustava te se zbog toga uzročnici pneumonija razlikuju kod bolesnika s VAP-om i s onih s HAP-om (12). Bolesnici s infekcijom uzrokovanom multirezistentnim patogenima (MDR) imaju veći mortalitet u usporedbi s onim bolesnicima u kojih je uzročnik osjetljiv. Moguće objašnjenje je početno korištenje neodgovarajuće antibiotske terapije zbog bakterijske rezistencije. Također je moguće da je bakterijska rezistencija pokazatelj teških komorbiditeta i da je loš rezultat liječenja uzrokovan postojećim bolestima. Treća teorija je da je veća težina infekcije zbog samih karakteristika rezistentnih mikroorganizama (13).

## Epidemiologija

Bolničke pneumonije su druga najčešća bolnička infekcija i vodeći uzrok smrti od bolničkih infekcija. Incidencija varira od 5 do više od 20 slučajeva na 1000 bolničkih primitaka (3). Mogu se podijeliti na pneumonije s ranim ili kasnim početkom ovisno o trajanju hospitalizacije prije nastanka simptoma. Pneumonije s ranim početkom se javljaju tijekom prva 4 dana hospitalizacije. Obično su uzrokovane s uročnicima kao što su: *Moraxella catarrhalis*, *H influenzae*, i *S pneumoniae*. Uzročnici pneumonija s kasnim početkom su obično gram negativni bacili, a od gram pozitivnih uzročnika *S. aureus* i MRSA. Virusi kao što su virus influence A i B i respiratorni sincicijski virus (RSV) mogu uzrokovati ranu i kasnu pneumoniju. Gljivice su obično uzročnici pneumonije s kasnim početkom (14). Prema istraživanju Baker i sur. incidencija hospitalnih pneumonija koje nisu povezane s mehaničkom ventilacijom je bila od 0.12-2.28 slučajeva na 1000 bolničkih dana. 27.3% infekcija je dobiveno na intenzivnim odjelima, dok je 18.8% bolesnika premješteno u intenzivnu s otvorenih odjela zbog pneumonije (15). Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti je objavio prevalencijsku studiju za 2011/2012 koja je uključivala 231 459 bolesnika iz 947 bolnica u 30 zemalja Europske unije i Europskog gospodarskog prostora (EU/EEA), uključujući i Hrvatsku. Bolnička pneumonija je otkrivena u 2902 (1.3%) hospitaliziranih bolesnika. U 40% bolesnika je urađena barem jedna mikrobiološka analiza. Izolirani mikroorganizmi su većinom bili bakterije (90%), zatim gljivice i paraziti (10%) i virusi (<1%). Najčešće izolirani mikroorganizam je bio *Pseudomonas aeruginosa* (17%), zatim *Staphylococcus aureus* (12%) i *Klebsiella spp.* (12%). Učestalost mikroorganizama je varirala s obzirom na to da li su bolesnici ventilirani te s obzirom na vrijeme nastanka bolničkih pneumonija. Kod intubiranih bolesnika su rjeđe izolirani gram-pozitivni koki (15%) u usporedbi s neintubiranim bolesnicima (24%). Nefermentirajuće gram-negativne bakterije su izolirane češće kod intubiranih (40%) za razliku od neintubiranih bolesnika (30%). Najveća razlika je primijećena za *Acinetobacter spp.* (13% naprema 5%) i *S. aureus* (10% naprema 15%). Gram-pozitivni koki su izolirani rjeđe u bolesnika koji su duže hospitalizirani (27% ≤ 4 dana, 23% 5–7 dana i 16% ≥ 8 dana). Gram negativne bakterije su se izolirane češće u uzorcima bolesnika koji su duže hospitalizirani (30% ≤ 4 dana, 36% 5–7 dana i 39% ≥ 8 dana). Zamijećena je visoka rezistencija na antibiotike. 91% izolata *Acinetobacter spp.* je bilo rezistentno na karbapeneme, 47% *S. aureus* na meticilin i 40% *P. aeruginosa* na karbapeneme (16).

James D. Chalmers i sur. su proveli prospektivnu studiju koja je trajala od siječnja 2005. do svibnja 2009. s ciljem istraživanja kliničkih značajki, epidemiologije i ishoda bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonije. Istraživanje je uključivalo 1348 bolesnika s pneumonijom od kojih je 277 (20.5%) ispunjavalo kriterije za HCAP. Najčešći zadovoljen kriterij je bio boravak u bolnici u zadnjih 90 dana te boravak u ustanovi za zdravstvenu njegu (73.3%). Najčešće izolirani uzročnik je bio *Streptococcus pneumoniae* (49.4%), zatim *Haemophilus influenzae* 14.6%, *Staphylococcus aureus* 10.1%, gram-negative Enterobacteriaceae, respiratorni virusi 5.6%, *Legionella pneumophila* 3.4%, *Chlamydia pneumoniae* 2.2%, MRSA 2.2%, *Pseudomonas aeruginosa* 2.2%, *Mycoplasma pneumoniae* 1.1%, *Stenotrophomonas maltophilia* 1.1% (17).

## Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za nastanak pneumonija se mogu podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. Kontrola promjenjivih rizičnih čimbenika može biti korištena u prevenciji bolničkih pneumonija (3).

### Dob i spol

Postoje istraživanja koja pokazuju da se bolničke pneumonije obično javljaju u starijoj životnoj dobi (18). Uočeno je češće pojavljivanje pneumonija u osoba starijih od 60 godina (12). S druge strane postoje istraživanja, kao na primjer istraživanje Blot i sur., koje je pokazalo da nema veće učestalosti VAP-a u starijih bolesnika, ali je to istraživanje dokazalo veću smrtnost u starijih bolesnika koji boluju od VAP-a. Veća smrtnost može biti povezana sa smanjenjem imunološke obrane bolesnika, ali i većim brojem komorbiditeta koje su češći u osoba starije dobi (19). U ventiliranih trauma bolesnika je primijećeno da se VAP s ranim početkom javlja češće u mlađih bolesnika, dok se VAP s kasnim početkom javlja češće u starijih bolesnika (20). Pneumonija se javlja češće u muškog spola. U istraživanju Colbert i sur. primijećeno je da se u muškaraca češće javljaju bolničke infekcije uključujući i pneumonije, što je primijećeno u svim promatranim dobnim skupinama (21).

### Pušenje

Potvrđeno je da je pušenje rizični čimbenik za razvoj pneumonija (22). Istraživanje Nakagawa i sur. je pokazalo da pušači imaju više od 2 puta veći rizik od razvoja postoperativnih plućnih komplikacija, uključujući i razvoj pneumonije, nakon operacije pluća. Navedeno istraživanje je pokazalo da je rizik od komplikacija manji u osoba koje nisu pušile 5 do 8 tjedana prije operacije u odnosu na pušače te da se rizik izjednačio s nepušačima u osoba koje nisu pušile 10 tjedana prije operacije (23).

### Mehanička ventilacija i trajanje hospitalizacije

Mehanička ventilacija je najvažniji rizični čimbenik za nastanak bolničke pneumonije. U intenzivnoj jedinici čak 90% pneumonija sačinjavaju pneumonije povezane s mehaničkom

ventilacijom (3). Procjenjuje se da rizik od pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom raste do 3% tijekom prvih pet dana na mehaničkoj ventilaciji te zatim pada na 2% desetog dana te 1% petnaestog dana te ostaje takav ostalih dana trajanja mehaničke ventilacije (24). Što su osobe duže hospitalizirane duže su pod rizikom. U studiji Burton i sur. je rizik za nastanak bolničke pneumonije kod starijih bolesnika bio 0.3% na dan te je ostao konstantan do 80-tog dana bolničkog liječenja (25). Studija provedena u gerijatrijskoj bolnici je pokazala veću učestalost pneumonija na odjelima za dugotrajnu njegu u usporedbi s odjelima gdje bolesnici borave kraće. Tako je odjelu gdje je prosjek boravka 880 dana zamijećena incidencija 5.3%, na odjelu s prosjekom od 68.2 dana 8.3% i odjelu s boravkom od 24.4 dana 0.46% (26).

### Hitna intubacija

Postoji mogućnost da hitna endotrahealna intubacija u prehospitalnim uvjetima pogoduje aspiraciji želučanog sadržaja te posljedično vodi do razvoja pneumonije (27)(28). To bi djelomično moglo objasniti veću učestalost pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom u traumatiziranih bolesnika i bolesnika s opsežnim opeklinama, kod kojih se često vrši intubiranje u izvanbolničkim uvjetima (20)(29).

### Boravak u jedinici intenzivnog liječenja

Pneumonije čine 25% infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja, a 90% njih sačinjavaju pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (3). Velika učestalost pneumonija u intenzivnoj jedinici je povezana s invazivnim metodama kojima su podvrgnuti bolesnici (30).

### Iatrogeni faktori

U istraživanju Hercig i sur. primijećen je dvostruko veći rizik razvoja bolničke pneumonije u bolesnika koji su liječeni supresorima stvaranja želučane kiseline. Uočeni rizik je bio veći za inhibitore protonske pumpe u usporedbi s H<sub>2</sub> blokatorima (31). McLaren i sur. su dokazali da upotreba inhibitori protonske pumpe predstavlja ne samo veći rizik nastanka pneumonije već i nastanka gastrointestinalnih krvarenja i *Clostridium difficile* infekcije u usporedbi s inhibitorima H<sub>2</sub> receptora (32). Transfuzija krvi je također mogući rizični faktor nastanku pneumonije. Poznato



je da su trauma bolesnici skloni nastanku VAP-a, ali i u toj je grupi bolesnika primljena transfuzija krvi dovela do većeg rizika nastanka pneumonije. Moguće je da restriktivna strategija transfuzije krvi smanjuje rizik od pneumonije (33).

#### Poremećaj svijesti

U bolesnika s moždanim udarom pneumonija se javlja češće što je moždani udar teži i Glasgowska ljestvica kome (GCS) manja (34). Traumatsko oštećenje mozga je povezano s većom učestalosti nastanka VAP-a. GCS <9 je zamijećen kao rizični čimbenik nastanka VAP-a (20).

#### Opekline

Bolesnici s opeklinama i inhalacijskim opeklinama su pod većim rizikom nastanka pneumonije. Razlozi tomu mogu biti potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom i imunodeficijencija kao posljedica opekline (29). U bolesnika s inhalacijskom opeklinom je zamijećena incidencija od 55/ 1000 dana provedenih na ventilatoru (35).

#### Trauma

Traumatsko oštećenje mozga je povezano s većom učestalosti VAP-a u traumatiziranih bolesnika. Također pridružena trauma prsnog koša, abdomena i kralježnice povećava opasnost od nastanka VAP-a, posebice VAP-a s ranim početkom (20).

#### Komorbiditeti

Pokazano je da se bolnička pneumonija nepovezana s mehaničkom ventilacijom javlja češće u pothranjenih bolesnika, bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem, anemijom i poremećajem svijesti. Također je zamijećeno da se pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom češće javlja u bolesnika s aspiracijom želučanog sadržaja, sepsom i postojećim bolestima pluća, kao što su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (18).

## Operacije

Kardiorakalne operacije su poznati rizični čimbenik za nastanak pneumonije. Primijećeno je da se nakon njih pneumonija javlja nekoliko puta češće kao postoperativna komplikacija nego što se javlja nakon ostalih operacija (36).

## Dijagnoza

Ne postoji zlatni standard za postavljanje dijagnoze hospitalnih pneumonija (37). Smjernice za dijagnozu pneumonija se obično sastoje od kliničke slike, rendgenske pretrage, laboratorijske i mikrobiološke dijagnostike. Etiološka dijagnostika pneumonija je vrlo kompleksna, ali s obzirom da su bolničke pneumonije često uzrokovane multirezistentnim uzročnicima preporučuje se učiniti mikrobiološku obradu i to optimalno prije početka antibiotske terapije. Zbog ozbiljnosti kliničkog stanja i utjecaja rane adekvatne antibiotske terapije na ishod, liječenje se počinje čim ranije empirijskim izborom antibiotika ne čekajući nalaz mikrobiološke analize (2). Na hospitalnu pneumoniju treba posumnjati ako dođe do razvitka novih simptoma i znakova infekcije dišnog sustava (kao što su vrućica, pojava purulentnog sputuma, tahipneje, poremećaja oksigenacije, abnormalnog fizikalnog pregleda prsa) i pojavom abnormalnog laboratorijskog nalaza (CRP, leukociti). Također je potrebna radiološka potvrda prisutnosti novog ili progresivnog plućnog infiltrata (3). Istraživanje Fàbregas i sur. se baziralo na procjeni osjetljivosti i specifičnosti kliničkih kriterija u dijagnostici upale pluća. Uočeno je da kriteriji (infiltrati na rendgenu prsa i prisutnost dva kriterija: leukocitoze, vrućice, purulentne sekrecije) za dijagnozu pneumonija imaju osjetljivost 69% i specifičnost 75% (38).

Bodovni sustav za kliničku procjenu prisutnosti infekcije pluća

*Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) je bodovni sustav koji se sastoji od kliničkih parametara koji se boduju s 0, 1 ili 2 boda. Ti parametri su tjelesna temperatura (36.5-38.4 - 0 bodova, 38.5-38.9 - 1 bod,  $\geq 39.0$  ili  $\leq 36.0$  - 2 boda), broj leukocita (4,000-11,000 - 0 bodova,  $< 4,000$  ili  $> 11,000$  - 1 bod, plus neutrofilni  $\geq 50\%$  dodaje 1 bod), trahealna sekrecija (izostanak trahealne sekrecije - 0 bodova, nepurulentni trahealni sekret - 1 bod, purulentni trahealni sekret - 2 boda), oksigenacija (240 milimetara žive (mmHg) ili ARDS - 0 bodova,  $\leq 240$  bez ARDS-a - 2 boda), radiogram pluća (nema infiltrata - 0 bodova, difuzni infiltrat - 1 bod, lokalizirani infiltrat - 2 boda) i kultura trahealnog aspirata (nema rasta patogenih bakterija ili blagi rast - 0 bodova, umjerena ili značajna prisutnost patogenih bakterija u kulturi - 1 bod, ista bakterija kao dobivena gram bojanjem, dodaje se 1 bod) (tablica 1.). Vrijednost veća od 6 upućuje na VAP (39). Zamijećena je mala osjetljivost i specifičnost ovog bodovnog sustava te se nije pokazao kao učinkovit alat za postavljanje dijagnoze, prognozu ishoda ili pri vođenju terapije (37). S druge

strane to je jednostavan alat kojim se mogu pratiti bolesnici na mehaničkoj ventilaciji i pomoću kojeg se može otkriti pneumonija u razvoju. Ne bi se trebao koristiti za postavljanje definitivne dijagnoze, već za rano otkrivanje bolesnika kojima je potrebna dodatna obrada. Na temelju pozitivnog nalaza će se obaviti dodatne pretrage koje će potvrditi ili opovrgnuti sumnju na pneumoniju (39).

Tablica 1. Prikaz CPIS bodovnog sustava prema (39)

| CPIS bodovni sustav         |   |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|
|                             | 0   | 1  | 2  |
| tjelesna temperatura        | 36.5-38.4                                     | 38.5-38.9  | $\geq 39.0$ ili $\leq 36.0$  |
| broj leukocita              | 4,000-11,000                                  | $< 4,000$ ili $> 11,000$                                     | $< 4,000$ ili $> 11,000$<br>+ neutrofil $\geq 50$                                  |
| trahealna sekrecija         | izostanak trahealne sekrecije                 | nepurulentni trahealni sekret                                | purulentni trahealni sekret  |
| oksigenacija                | 240 ili ARDS                                  |  | $\leq 240$ bez ARDS-a  |
| radiogram pluća             | nema infiltrata                               | difuzni infiltrat  | lokalizirani infiltrat   |
| kultura trahealnog aspirata | nema rasta patogenih bakterija ili blagi rast | umjerena ili visoka prisutnost patogenih bakterija u kulturi | prisutnost rasta istih bakterija u kulturi kao i bakterija dobivenih gram bojanjem |

## Podjela pneumonija prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti

Centar za prevenciju i kontrolu bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention, CNC*) je u svrhu epidemiološkog praćenja infekcija 2008. godine objavio nove kriterije za dijagnoze bolničkih infekcija, pa tako i za bolničke pneumonije. Njih je podijelio na 3 tipa: klinički definiranu pneumoniju PNU1, pneumoniju sa specifičnim laboratorijskim nalazom PNU2 i pneumoniju u imunokompromitiranih bolesnika PNU3.

### PNU1

Kriteriji uključuju kombinaciju radioloških i kliničkih znakova. Uključuje dva ili više radiograma pluća koji pokazuju novi ili progresivni plućni infiltrat, konsolidaciju ili kavitaciju. Od kliničkih znakova uključuje: temperaturu veću od 38 stupnjeva ili broj leukocita ( $<4000$  ili  $\geq 12\,000$  /mm<sup>3</sup>) te za starije od 70 godina promijenjen mentalni status bez drugog razloga. Uz to je potrebna prisutnost najmanje 2 od sljedeća kriterija: pojava purulentnog sputuma ili promjena karaktera sputuma, povećana sekrecija ili povećana potreba za sukcijom; pojava ili pogoršanje kašlja, dispneje ili tahipneje; krepitacije ili bronhalno disanje; pogoršanje izmjene plinova.

### PNU2

Dijagnoza PNU2 uključuje iste kriterije kao PNU1 uz dodatak barem jednog pozitivnog laboratorijskog dokaza uzročnika. To uključuje: pozitivnu kulturu krvi ne povezanu s drugim mogućim izvorom infekcije, pozitivnu kulturu uzorka pleuralne tekućine, pozitivnu kvantitativnu kulturu uzoraka dobivenih iz donjeg dijela dišnog sustava (bronhoalveolarni lavat (BAL) ili uzorak dobiven zaštićenom četkicom),  $\geq 5\%$  stranica dobivenih BAL-om koje vizualizirane direktnom mikroskopijom sadrže intracelularne bakterije ili histološki dokaz pneumonije.

### PNU3

PNU3 obuhvaća definiciju pneumonije sa specifičnim laboratorijskim nalazom PNU2 u imunokompromitiranih bolesnika. U PNU3 su dodatno u laboratorijskom dokazu dodani česti uzročnici koji zahvaćaju ovu populaciju; *Candida spp.* i *Pneumocystis carinii* (14).

## Slikovna dijagnostika

### Radiološka dijagnostika

Radiološka dijagnostika je ključna pri kliničkoj obradi pneumonije. Radiološke nalaze je teško analizirati izvan konteksta kliničke slike te ih je potrebno interpretirati u kontekstu anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijske i mikrobiološke obrade (40). Rendgen pluća predstavlja zlatni standard u dijagnostici pneumonija zbog malog zračenja, male cijene i velike dostupnosti. No uočeno je da je osjetljivost mala, posebno kod bolesnika s bolničkim pneumonijama. Velik broj bolesnika ima radiološki vidljive procese na plućima koje otežavaju dijagnozu (plućna embolija, ARDS, reakcije na lijekove...). Dodatan problem mogu biti prijenosni uređaji koji se moraju koristiti kod nepokretnih bolesnika, posebice u intenzivnim jedinicama, s posljedično dobivenom manje kvalitetnom AP sumacijskom slikom torakalnih organa (41). Kompjutorizirana tomografija je osjetljivija u dijagnostici upala pluća, ali je skuplja i više zrači. Korištenje je opravdano tamo gdje konvencionalni radiogram nije dovoljan u prikazivanju postojeće patologije (40).

### Ultrazvuk

Ultrazvuk pluća je koristan alat kako za rano otkrivanje, dijagnostiku tako i za praćenje bolesnika s pneumonijom. Zbog svoje dostupnosti, neškodljivosti i male cijene ima potencijal postati ključan alat u ranoj dijagnostici VAP-a. Promjene povezane s VAP-om se često šire do periferije, postajući tako dostupne za vizualizaciju ultrazvukom. Može prepoznati karakteristične VAP promjene kao što su: fokalne intersticijske promjene, subpleuralne konsolidacije i tekući bronhogram (42). Studija Mongodi i sur. je pokazala osjetljivost i specifičnost kombinacije kliničkih kriterija i ultrazvuka od oko 70%. S dodatkom mikrobiološke potvrde vrijednost je narasla do 80% (43).

## Mikrobiološka dijagnostika

Smjernice Američkog infektološkog društva i Američkog torakalnog društva IDSA/ATS iz 2016. godine preporučuju neinvazivno uzorkovanje te semikvantitativnu analizu i u slučaju VAP-a i u HAP-a. U navedenim je smjernicama, kod ventiliranih bolesnika, preporuka uzeti uzorak endotrahealnom aspiracijom, a kod neintubiranih bolesnika s bolničkom pneumonijom: sputum, spontani iskašljaj, inducirani sputum, nasotrahealu sukciju kod bolesnika kod kojih nije moguće uzeti sputum te endotrahealani aspirat u bolesnika s HAP-om na mehaničkoj ventilaciji. Svako liječenje započinje empirijski, prema podacima o rezistenciji koji postoje za tu ustanovu. Mikrobiološko testiranje služi za modifikaciju početne terapije, točnije liječenje i deeskalaciju terapije (4). Za razliku od njih europske ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernice preporučuju uzimanje invazivnih uzoraka za kvantitativnu analizu u mehanički ventiliranih bolesnika. U smjernicama je navedeno da, iako postoje moguće negativne strane invazivnog uzorkovanja, korištenje ove metode može smanjiti nepotrebno propisivanje antibiotika te time smanjiti širenje rezistentnih mikroorganizama (44).

## Diferencijalna dijagnoza

### COVID 19

COVID 19 (*Corona virus disease 19*) je bolest uzrokovana novo izoliranim koronavirusom SARS-Co2-V (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) koji uzrokuje teške infekcije dišnog sustava. U kratko vrijeme se proširio svijetom te postao globalna zdravstvena prijetnja uzrokujući velik broj smrti. Klinički se prezentira kao vrućica, grlobolja, umor, kašalj, dispneja. Dijagnoza se potvrđuje izolacijom uzročnika nekom od molekularnih metoda. Točna i brza dijagnoza je potrebna zbog potrebne izolacije bolesnika da bi se spriječilo širenje zaraze (45).

### Plućni edem

Plućni edem se prema mehanizmu nastanka može podijeliti na kardiogeni i nekardiogeni edem pluća. Kardiogeni plućni edem je posljedica dekompenziranog zatajenja srca te je najčešće uzrokovan akutnim infarktom miokarda. Nekardiogeni edem pluća nastaje zbog povećane permeabilnosti krvnih žila pluća i uzrokovan je brojnih patoloških stanja. Kardiogeni i nekardiogeni edem pluća se prezentiraju slično: dispnejom, tahipnejom, kašljem te iskašljavanjem pjenaste tekućine. Također mogu biti prisutni simptomi i znakovi bolesti koja je uzrokovala edem (46).

### ARDS

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je sindrom koji može biti uzrokovan različitim plućnim (pneumonija, aspiracija) i izvan plućnim stanjima (sepsa, pankreatitis, trauma). Oni dovode do difuznog oštećenja alveola, razvitka plućnog edema zbog povećane alveolarne permeabilnosti, razvitka smanjene rastezljivosti pluća, povećanja mrtvog prostora u dišnom sustavu i razvoja shunta. Klinički se prezentira kao hipoksemija i obostrano zasjenjenje na rendgenu pluća (47).



## Pleuralni izljev

Označava nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru. Može nastati uslijed pneumonije, ali i drugih stanja kao što su tuberkuloza, plućni infarkt, maligne bolesti, srčano zatajenje, pankreatitis, subfrenični apsces i hipoproteinemija. Može se vizualizirati na rendgenu ili ultrazvuku (48).

## Plućna embolija

Duboka venska tromboza i plućna embolija su česta komplikacija u hospitaliziranih bolesnika, posebice onih u jedinici intenzivne njege. Različite bolesti i nepokretnost povećavaju rizik od tih komplikacija. Dodatno je, u bolesnika u intenzivnoj jedinici, otežana njihova dijagnoza zbog nemogućnosti bolesnika da verbaliziraju svoje simptome i zbog preklapanja znakova bolesti s postojećim bolestima zbog kojih je bolesniku potrebno intenzivno liječenje (49). Klinička slika akutne dispneje i hipoksemije bi trebala pobuditi sumnju na plućnu emboliju. Dijagnoza se obično postavlja pomoću CT angiografije. Rendgen pluća je koristan u isključivanju pneumonije, pneumotoraksa i drugih bolesti sa sličnom prezentacijom. U arterijskoj krvi je smanjen parcijalni tlak kisika te normalan ili snižen parcijalni tlak ugljikovog dioksida. D-dimeri mogu biti koristan parametar, posebice kada su sniženi u bolesnika s niskim rizikom te tada imaju negativnu prediktivnu vrijednost. Njihova povišena vrijednost ne označuje odmah i dijagnozu plućne embolije zato što mogu biti povišeni i u mnogim drugim stanjima uključujući i pneumoniju (48).

## Traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (VAT)

Incidencije traheobronhitisa povezanog s mehaničkom ventilacijom (eng. *Ventilator-associated tracheobronchitis*, VAT) i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom su slične (50). Ne postoji zlatni standard za kliničku i mikrobiološku dijagnozu VAT-a. Također dijagnoza VAT-a je slična VAP-u te ih razlikuje samo prisustvo radiološki potvrđenog infiltrata. Zbog slabe pouzdanosti rendgenske snimke u dijagnostici promjena povezanih s pneumonijom je razlikovanje traheobronhitisa i pneumonije često teško (51). Dijagnoza traheobronhitisa povezanog s mehaničkom ventilacijom uključuje: pojavu purulentne trahealne sekrecije 48 sati nakon početka hospitalizacije ili početka mehaničke ventilacije s 2 ili više kriterija: temperatura ( $>38.5$  °C ili  $<36.5$ °C), leukociti ( $>12\ 000/\mu\text{L}$  ili  $<4000/\mu\text{L}$ ), signifikantnog broja bakterija u respiratornom

sekretu ( $>10^4$  cfu/mL u bronhoalveolarnom lavatu i  $>10^5$  cfu/mL u endotrahealnom aspiratu); bez radiološkog infiltrata koji upućuje na pneumoniju (50). Ne postoje jasno dokazive prednosti koje bi opravdale liječenje VAT-a antibioticima; liječenje ne utječe na smanjenje trajanja mehaničke ventilacije i hospitalizacije. Zbog rizika koji dolaze iz liječenja s antibioticima (cijena, toksičnost, antibiotska rezistencija) nije preporučljivo rutinsko liječenje traheobronhitisa antibioticima već samo u bolesnika sa septičkim šokom ili poremećajem oksigenacije (4)(52).

## Liječenje

### Procjena težine bolesti

Alat za procjenu sekvencijalnog zatajenja organa (SOFA score) služi za procjenu smrtnosti i stupnja organske disfunkcije u osoba liječenih u jedinici intenzivne njege. Sastoji se od šest parametara: parcijalnog tlaka kisika ili oksigenacije krvi, podatka da li je osoba na mehaničkoj ventilaciji, broja trombocita, Glasgowske ljestvice kome (GCS), bilirubina, kreatinina, arterijskog tlaka ili upotrebe vazopresora (tablica 2.) (53).

Tablica 2. Prikaz SOFA bodovnog sustava prema (53)

| SOFA bodovni sustav                              |                   |                   |                           |  |  |
|--|-------------------|-------------------|---------------------------|--|--|
| bodovanje  | 0                 | 1                 | 2                         | 3  | 4  |
| parcijalni tlak kisika (PaO <sub>2</sub> ) mm/Hg | ≥ 400             | 300-399           | 200-299                   | 100-199 i mehanički ventilirani                      | < 100 i mehanički ventilirani                        |
| trombociti, ×10 <sup>3</sup> /μL                 | ≥ 150             | 100-149           | 50-99                     | 20-49  | < 20   |
| GCS  | 15                | 13-14             | 10-12                     | 6-9  | < 6  |
| bilirubin, mg/dL (μmol/L)                        | < 1.2 (< 20)      | 1.2-1.9 (20-32)   | 2.0-5.9 (33-101)          | 6.0-11.9 (102-204)                                   | ≥ 12.0 (> 204)                                       |
| srednji arterijski tlak ili primjena vazopresora | nema hipertenzije | < 70 mmHg         | dopamin ≤ 5 ili dobutamin | dopamin > 5, adrenalin ≤ 0.1, ili noradrenalin ≤ 0.1 | dopamin >15, adrenalin > 0.1, ili noradrenalin > 0.1 |
| kreatinin, mg/dL (μmol/L) ili količina urina     | < 1.2 (< 110)     | 1.2-1.9 (110-170) | 2.0-3.4 (171-299)         | 3.5-4.9 (300-440) ili 24-satni urin < 500 mL         | ≥ 5.0 (> 440) ili 24-satni urin < 200 mL             |

qSOFA je skraćena verzija SOFA bodovnog sustava. Služi za procjenu rizika mortaliteta bolesnika sa sumnjom na infekciju izvan jedinice intenzivne njege. Sastoji se od tri parametra: promijenjenog mentalnog statusa, respiratorne frekvencije od 22 ili više i sistoličkog krvnog tlaka manjeg ili jednakog 100. Rezultat od 2 ili više predstavlja visok rizik za bolesnika (tablica 3.) (54).

Tablica 3. Prikaz qSOFA bodovnog sustava prema (54)

| qSOFA bodovni sustav                      |    |    |
|---|----|----|
| bodovanje                                 | 0  | 1  |
| promijenjenog mentalnog statusa/ GCS < 15 | da | ne |
| respiratorne frekvencije $\geq 22$        | da | ne |
| sistoličkog krvnog tlaka $\leq 100$       | da | ne |

Studija Nobuhiro Asai i sur. je retrospektivna studija koja je uključivala 406 bolesnika s pneumonijom iz opće populacije i s pneumonijom povezanom sa zdravstvenom skrbi s ciljem procjene učinkovitosti alata za procjenu težine pneumonije. Bolesnici su procijenjeni s raznim alatima uključujući qSOFA i SOFA bodovne sustave. Istraživanje je pokazalo da je kombinacija qSOFA i SOFA bodovnih sustava dobar pokazatelj težine bolesti kao i dobar pokazatelj prognoze bolesti te može pomoći u donošenju plana liječenja. Uočeno je da je kombinacija qSOFA  $\geq 2$  i SOFA  $\geq 6$  nepovoljni prognostički faktor za mortalitet bolesnika s HCAP-om (55).

## Antibiotsko liječenje

Liječenje pneumonija započinje empirijski, prije dokazivanja uzročnika te se zatim modificira ovisno o dokazanom uzročniku (4). Svako odgađanje započinjanja terapije dovodi do znatnog povećanja mortaliteta. Istraživanje Iregui i sur. je pokazalo da odgoda početka adekvatne antibiotske terapije za više od 24 sata dovodi do većeg mortaliteta. Razlozi identificirani u istraživanju su najčešće bili odgođeno propisivanje antibiotika (75.8%) i propisivanje antibiotika na koji je uzročnik bio rezistentan (18.2 %) (56).

## Empirijska terapija

U sljedećem dijelu rada ću navesti preporuke velikih svjetskih društava za izbor inicijalne empirijske antibiotske terapije: preporuke Američkog torakalnog društva, Američkog udruženja zaraznih bolesti (IDSA/ATS) i preporuke Europskog respiratornog društva, Europskog društva intenzivne medicine, Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektologiju i Latinoameričkog torakalnog društva (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT).

### IDSA/ATS smjernice

Za liječenje VAP-a je preporuka empirijskom terapijom pokriti *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i druge gram negativne bacile. Lijekove protiv meticilin rezistentnog *S. aureusa* (MRSA) (vankomicin, linezolid) je potrebno uključiti kod bolesnika s rizikom od nastanka MRSA infekcije, bolesnika liječenih na odjelima s više od 10-20% MRSA izolata te na odjelu gdje je nepoznata prevalencija MRSA-e. Identificirani faktori koji povećavaju rizik za MRSA infekciju su: intravenska terapija u zadnjih 90 dana, septički šok za vrijeme VAP-a, ARDS koji je prethodio pneumoniji, 5 ili više dana hospitalizacije prije pojave pneumonije i dijaliza. Lijekovi protiv meticilin senzitivnog *Staphylococcus aureusa* (MSSA) (piperacillin-tazobactam, cefepim, levofloksacin, imipenem, meropenem) se uključuju u terapiju kod bolesnika bez rizičnih čimbenika za antibiotsku rezistenciju ili liječene na odjelima s manje od 10-20% MRSA izolata. Dva antipseudomonasna lijeka je potrebno propisati kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za antimikrobnu rezistenciju, na odjelima s više od 10% gram negativnih izolata rezistentnih na

monoterapiju i na intenzivnim odjelima s nepoznatom rezistencijom. Jedan antipseudomonasni antibiotik treba koristiti na odjelima s manje od 10% izolata rezistentnih na monoterapiju.

Pri liječenju HAP-a je preporuka empirijsku terapiju započeti antibiotikom koji djeluje protiv *S. aureusa*. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik od MRSA infekcije, bolesnika liječenih na odjelima s više od 20% MRSA izolata ili odjelu gdje je nepoznata prevalencija MRSA-e ili je bolesnik pod velikim rizikom od mortaliteta, preporuka je propisati antibiotik protiv MRSA-e. Lijekovi protiv MSSA-e se uključuju kod bolesnika bez rizičnih čimbenika za antibiotsku rezistenciju i bez visokog rizika od mortaliteta. Preporučuje se također propisati antibiotik protiv *P. aeruginosa* i drugih gram negativnih bacila. Preporučuje se propisati 2 antipseudomonasna antibiotika kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za antimikrobnu rezistenciju i s visokim rizikom od mortaliteta (potreba za ventilaciju zbog bolničke pneumonije i septičkog šoka) dok se kod ostalih bolesnika može propisati jedan antipseudomonasni antibiotik (4).

#### ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernice

U ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernicama je kod bolesnika s pneumonijom s ranim početkom i s niskom rizikom od rezistencije preporuka inicijalno liječenje započeti s antibioticima uskog spektra (ertapenem, ceftriaxon, cefotaxim, moxifloxacin ili levofloxacin). Kod bolesnika s pneumonijom s ranim početkom i u septičkom šoku, hospitaliziranih na mjestu s visokom rezistencijom (>25% rezistentnih patogena) i s rizičnim čimbenicima za infekciju s rezistentnim patogenom je potrebno terapiju započeti antibioticima širokog spektra koji pokrivaju *Pseudomonas aeruginosu* i ESBL producirajuće sojeve bakterija. Kod bolesnika s HAP/VAP-om pod velikim rizikom: bolesnici s pneumonijom u septičkom šoku ili imaju rizične faktore za infekciju MDR organizmom (bolnički uvjeti s više od 25% rezistentnih uzročnika, prijašnja terapija antibiotikom, boravak u bolnici >5 dana i prijašnja kolonizacija MDR patogenom) preporučeno je kombinirano liječenje antibioticima koji pokrivaju gram negativne bakterije i MRSA-u. Inicijalnu terapiju je zatim potrebno modificirati nakon dobivenih podataka mikrobiološke obrade i procjene odgovora na terapiju (44).

## Specifična terapija

Specifično liječenje započinje nakon izolacije uzročnika i ovisi o njegovoj osjetljivosti na antibiotike. MRSA se liječi vankomicinom ili linezolidom; ovisno o karakteristikama bolesnika (broj eritrocita, bubrežna funkcija) te uzimajući u obzir cijenu. Pneumonije uzrokovane *P. aeruginosa* se liječe ovisno o osjetljivosti izolata. S dva antipseudomonasna lijeka će se liječiti bolesnici u septičkom šoku i oni s visokim rizikom od smrti (rizik od smrti veći od 25%). Pneumoniju uzrokovana ESBL gram negativnim bacilima treba također liječiti ovisno o antibiogramu. *Acinetobacter spp.* treba liječiti s karbapenemom ili ampicilin/sulbaktamom. Ako je *Acinetobacter* osjetljiv samo na polimiksine treba bolesnika liječiti s kolistinom ili polimiksinom B; uz preporučenu dodatnu terapiju inhalacijom kolistina. Karbapenem rezistentne pneumonije osjetljive samo na polimiksine treba također liječiti s kolistinom i polimiksinom B uz dodatnu inhalaciju kolistina (4).

## Trajanje liječenja

Prema IDSA/ATS smjernicama bi liječenje bolničke pneumonije i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom trebalo trajati 7 dana, osim ako to nije drugačije klinički, radiološki ili laboratorijski indicirano (4). ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernice također preporučuju trajanje terapije 7 dana. To je primjenjivo kod bolesnika bez imunodeficijencije, cistične fibroze, empijema, apscesa pluća, kavitacija, nekrotizirajuće pneumonije te u bolesnika s dobrim odgovorom na terapiju. No svaka terapija treba biti individualizirana prema kliničkom odgovoru (44).

## HCAP

HCAP se spominje u ATS/IDSA smjernicama iz 2005 godine, ali je izbačen iz kasnijih smjernica iz 2016 godine te je svrstan u smjernice pneumonija iz opće populacije (3)(4). U ATS/IDSA smjernicama za pneumoniju iz opće populacije je navedeno da bi se trebalo napustiti HCAP kao zasebni entitet jer se na temelju kriterija za HCAP empirijski propisuju antibiotici širokog spektra. Preporučeno je da se za izbor antibiotika koriste lokalni epidemiološki podatci i rizični čimbenici za prisutnost rezistentnih patogena (kao što su prijašnje izolirani rezistentni mikroorganizmi,

MRSA ili *P. aeruginosa*; nedavna hospitalizacija i primanje parenteralnog antibiotika u zadnjih 90 dana) (57). HCAP obuhvaća široki spektar osoba koje zadovoljavaju neki od kriterija. Osobe s HCAP-om su obično starije, s više komorbiditeta, češće su hospitalizirane i imaju veću ekspoziciju rezistentnim uzročnicima. Ti bolesnici imaju veću učestalost infekcije rezistentnim bakterijama i veću smrtnost u usporedbi s osobama s pneumonijom iz opće populacije; iako ne postoje dokazi o povezanosti povećanog mortaliteta i MDR uzročnika. Sama rezistencija izoliranih uzročnika varira između studija. Pokazano je da je prisutnost kriterija za HCAP slabi prediktor prisutnosti rezistentnih patogena i može voditi do pretjeranog korištenja antibiotika namijenjenih liječenju rezistentnih uzročnika što može pogoršati sve veći problem rezistencije na antibiotike. HCAP opisuje populaciju pod većim rizikom od smrti, dok samo liječenje antibioticima širokog spektra ne dovodi do boljeg ishoda (58). V.A. Schweitzer i sur. su proveli analizu bolesnika s CAP-om liječenih u 7 Nizozemskih bolnica u razdoblju od veljače 2011. do kolovoza 2013. godine. Rezultati su pokazali 5-6% veću rezistenciju na amoksisicilin kod bolesnika koji zadovoljavaju HCAP kriterije. Stav autora je da je veća neosjetljivost kod ove populacije nedovoljna da bi opravdala korištenje antibiotika širokog spektra kod svih bolesnika koji zadovoljavaju kriterije HCAP-a (59).



## **Prevenција HAP-a i VAP-a**

### Smanjenje trajanja hospitalizacije

Smanjenje trajanja hospitalizacije smanjuje vrijeme tijekom kojeg je bolesnik pod rizikom od kolonizacije i razvoja infekcije (60).

### Drenaža subglotičkog sadržaja

Lacherade i sur. su sukcijom subglotičkog sadržaja 10 ml špricom frekvencijom jedan u sat uspjeli smanjiti incidenciju VAP-a za 10.8%. Ova intervencija je uspješno smanjila incidenciju pneumonije s ranim i s kasnim početkom (61).

### Nadzor endotrahealnog tubusa

Nadzor tlaka manžete endotrahealnog tubusa ventiliranih bolesnika dovodi do smanjene aspiracije želučanog sadržaja, smanjene kolonizacije dišnog sustava i manje incidencije VAP-a. Smanjeni tlak u manžeti je prepoznat kao rizični čimbenik za aspiraciju i posljedično pneumoniju. Iako je nemoguće potpuno zaustaviti mikroaspiraciju, sprječavanje ispuhivanja manžete bi mogla biti učinkovita metoda u sprječavanju nastanka VAP-a (62).

### Iatrogeni faktori

U istraživanju Hercig i sur. je primijećen dvostruko veći rizik od bolničke pneumonije u bolesnika hospitaliziranih zbog moždanog udara koji su liječeni supresorima stvaranja želučane kiseline (inhibitori protonske pumpe i H<sub>2</sub> blokatori) (31). Sukralfat manje dovede do kolonizacije gastrointestinalnog sustava i posljedično nastanka pneumonije u usporedbi s H<sub>2</sub> inhibitorima, dok se nije pokazao lošijim u prevenciji gastrointestinalnog krvarenja (62). Postoje studije koje pokazuju da je transfuzija rizični faktor za nastanak pneumonija. Poznato je da su trauma bolesnici skloni nastanku VAP-a, ali i u toj grupi bolesnika transfuzija krvi je dovela do povećanog rizika nastanka pneumonije. Autor navodi restriktivnu strategiju transfuzije krvi kao sigurniji način liječenja, iako navodi da postoji manjak informacija te da je potrebno dodatno istraživanje (33).

## Uzdigni položaj

Podizanje uzglavlja smanjuje rizik od aspiracije sadržaja probavnog sustava i sekreta gornjeg dišnog sustava i tako smanjuje rizik od pneumonije (10). Istraživanje Alexiou i sur. je pokazalo da polusjedeći položaj bolesnika s uzglavljem podignutim za 45° smanjuje incidenciju pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom u usporedbi s ležećim položajem. Autori su pokazali da ležeći položaj s uzglavljem podignutim 15° do 30° nije dovoljno za sprječavanje pneumonije (63). Prema istraživanju Wang i sur. je primjena antirefluksnog položaja tijela bolesnika i upotreba mosaprida (inhibitora gastroezofagealnog refluksa) smanjila incidenciju VAP-a s 40.81% na 21.25%. Također je smanjen prosječni broj dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji za 5 dana. U ovom radu je zamijećeno da je upotrebom ove intervencije mortalitet intubiranih bolesnika smanjen s 41.94% na 29.46%, ali da intervencija nije imala utjecaj na smrtnost u bolesnika s već nastalom pneumonijom (64).

## Higijena ruku i opreme

Još u 19. stoljeću je Ignaz Philipp Semmelweis istaknuo važnost higijene ruku u sprječavanju prijenosa zaraznih bolesti (65). Inicijativa svjetske zdravstvene organizacije: „Pet trenutaka za higijenu ruku“ definira kada zdravstveni radnici trebaju obaviti higijenu ruku:

1. prije kontakta s bolesnikom
2. prije čistog ili aseptičkog postupka
3. nakon dodira s tjelesnim tekućinama
4. nakon kontakta s bolesnikom
5. nakon kontakta s okolinom bolesnika (66)

Iako je higijena ruku osnova prevencije zaraznih bolesti, često se suboptimalno provodi. Najveća suradljivost je zamijećena u medicinskih sestara i tehničara, a najniža u liječnika. Najmanje se provode točke 1, 2 i 5 (67). Postoje istraživanja koja su pokazala da nošenje rukavica i pregača smanjuje transmisiju MRSA-e, ali ne utječu na transmisiju enterokoka otpornog na vankomicin i statistički ne utječu na razvoj infekcija (uključujući VAP) i na mortalitet (68). Stetoskopi mogu u velikom broju biti kolonizirani uzročnicima infekcija, posebice koagulaza negativnim stafilokokima i tako preneseni između bolesnika izazvati infekciju. Dezinfekcija stetoskopa je

učinkovita u smanjenju kontaminiranosti (69). Stetoskop bi kao i ruke trebalo dezinficirati nakon svakog kontakta s bolesnicima (70).

### Oralna njega

Oralna njega značajno smanjuje rizik od razvitka pneumonije u neventiliranih bolesnika. Također je primijećena smanjena smrtnost od pneumonija u starijih bolesnika koji borave u staračkim domovima upotrebom oralne njege. Oralna njega se sastojala od mehaničke njege, korištenja antiseptika (jodopovidona ili klorheksidina) i profesionalne njege. Mehanička njega se sastojala od četkanja zubiju nakon svakog jela samostalno ili uz pomoć njegovatelja. Profesionalna njega se sastojala od oralnog higijeničara i kontrole plaka od strane stomatologa (71).

### Dekontaminacija

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smjernice spominju upotrebu klorheksidina. Predlažu oralnu dekontaminaciju (ne selektivnu digestivnu kontaminaciju) na odjelima s niskom stopom rezistentnih bakterija i s niskom potrošnjom antibiotika. One ne daju preporuku korištenja klorheksidina zbog nejasnih podataka o štetnosti i koristi (44). Postoji dokazana učinkovitost oralne dekontaminacije klorheksidinom u nekim slučajevima dok su u drugima dokazi dvosmisleni. Tako postoji dokazana učinkovitost u kardiotorakalnim jedinicama intenzivne njege (72). S druge strane postoje istraživanja koja navode povećani mortalitet u bolesnika nakon upotrebe klorheksidina. U istom istraživanju je uočena smanjena smrtnost sa selektivnom orofaringealnom dekontaminacijom (upotrebom slabo apsorbirajućih antibiotika) i selektivnom dekontaminacijom probavnog sustava (kombinacijom slabo apsorbirajućih antibiotika s empirijskim intravenskim antibioticima) (73).

Dekontaminacija kože upotrebom klorheksidina može biti učinkovita u smanjenju kontaminacije bolesnika u intenzivnim jedinicama rezistentnim patogenima kao što su MRSA i VRE te posljedično može smanjiti učestalost infekcija (74).

## Rana mobilizacija

Rana mobilizacija je preventivna mjera koja se provodi da bi se smanjila mišićna slabost te druge komplikacije dugotrajne nepokretnosti kod bolesnika. Podrazumijevaju spektar aktivnosti od pasivnog istezanja udova bolesnika bez svijesti do vježbi protiv otpora i samostalnog kretanja osoba pri svijesti (75). Rana mobilizacija u ventiliranih bolesnika dovodi do smanjene incidencije VAP-a, smanjuje vrijeme boravka u intenzivnoj jedinici i trajanje hospitalizacije. Također smanjuju slabost, rizik nastanka duboke venske tromboze i dekubitusa (76).

## Preventivne intervencije

Incidencija VAP-a se sve češće koriste kao faktor vrednovanja kvalitete skrbi kao i za usporedbu kvalitete različitih ustanova. Tako se sve češće uvode intervencije da bi se smanjila incidencija bolničkih pneumonija (77). 2004. godine je u SAD-u donesena kampanja „100,000 Lives“ čiji je cilj bio spasiti 100.000 života unaprjeđenjem bolničke skrbi i sigurnosti. Nakon 18 mjeseci rezultat je bio 122.300 spriječenih smrti. Intervencija se sastojala od 6 mjera od kojih je jedna bila prevencija VAP-a (78). Ostale mjere su bile: organizacija timova za brzi odgovor, njega temeljena na dokazima za akutni infarkt miokarda, prevencija nuspojava lijekova, prevencija infekcija uzrokovanih centralnim venskim kateterom i prevencija infekcija kirurških rana. Za prevenciju VAP-a su opisane četiri komponente paketa mjera: elevacija uzglavlja 30 ° do 45 °, svakodnevna procjena mogućnosti prekida sedacije i ekstubacije, profilaksa peptičkog ulkusa i prevencija duboke venske tromboze (79). Iako je upitna točnost ovdje dobivenih brojki i koji je točno udio spriječenih smrti pripisan intervenciji, ovom kampanjom su dokazane pozitivne strane nacionalnih kampanja prevencije. Postavljanjem realnog cilja ovom inicijativom je pobuđeno sudjelovanje ne samo zdravstvenih komponenti nego i medija što je znatno unaprijedilo medicinski sustav (78). „Pneumonia Zero“ projekt je Španjolska inicijativa koja se temelji na implementaciji paketa mjera za prevenciju VAP-a u bolesnika primljenih u intenzivnu jedinicu. Sastoji se od 10 mjera podijeljenih u dvije grupe: 7 obveznih i 3 preporučene. Osnovne mjere se sastoje od edukacije o odgovarajućoj manipulaciji dišnog sustava, higijeni, kontroli i nadzoru tlaka u manžeti endotrahealnog tubusa, oralne higijene klorheksidinom, uzdignutog uzglavlja, nastojanju

smanjenja vremena na mehaničkoj ventilaciji te izbjegavanje elektivnih promjena cijevi ventilatora, ovlaživača i endotrahealnih cijevi. Visoko preporučeno je: selektivna dekontaminacija probavnog sustava i orofarinksa, kontinuirana aspiracija subglotičkog sadržaja i kratkotrajna primjena antibiotika tijekom intubacije bolesnika sa smanjenom svijesti. Istraživanje Alvarez-Lema i sur. je provedeno na nacionalnoj razini u Španjolskoj i obuhvatilo je 181 intenzivnu jedinicu. Istraživanje je pokazalo da implementacija paketa mjera dovodi do redukcije VAP-a s 9.83 epizode na 4.34 epizode na 1000 dana mehaničke ventilacije, predstavljajući smanjenje od 55,8%. Također je primijećena kasnija pojava VAP-a za 2 dana (80). Da li je moguće postupno iskorijeniti VAP ostaje upitno. Podatci se za SAD, gdje se stope približavaju nuli, značajno razlikuju od onih u svijetu (14.5/1000 ventilator-dana u Europi, 22/1000 Brazil, Kina, Meksiko, Turska...). Da li je to rezultat uspješne prevencije, nepostojanja zlatnog standarda u postavljanju dijagnoze ili namjerne promjene podataka ostaje upitno (79).

## Ishodi

Procjenjuje se da mortalitet HAP-a iznosi između 13% i 30% (3). Istraživanje J. Karhu i sur. je pratilo mortalitet bolesnika otpuštenih s jedinice intenzivnog liječenja koji su liječeni zbog teške pneumonije iz opće populacije (CAP), bolničke pneumonije i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom. Jednogodišnji mortalitet nakon otpuštanja s intenzivnog odjela je bio viši kod osoba koje su imale VAP (41.2%) i HAP (35.3%) nego kod bolesnika s teškim oblikom CAP-a zbog kojeg su morali biti liječeni na intenzivnom odjelu (18%). Najveća smrtnost je zamijećena u prvih 60 dana nakon primitka u bolnicu. Sve smrti u grupi bolesnika s VAP-om su se dogodile u prvih 90 dana, dok je mortalitet bolesnika s bolničkom pneumonijom pravilno pao tijekom cijelog vremena praćenja (81). Procjenjuje se da je pripisiva smrtnost od pneumonija s mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivne njege između 3% i 17% (82). U studiji Chalmers i sur. je primijećen viši mortalitet kod bolesnika hospitaliziranih zbog HCAP-a (14.8%) u usporedbi s grupom bolesnika hospitaliziranom zbog CAP-a (7.5%). Primijećeno je da su bolesnici s HCAP-om stariji, s više komorbiditeta, većim rizikom od aspiracije te lošijim funkcionalnim statusom. Nakon usporedbe prilagođene tim razlikama nije pronađena značajna razlika u mortalitetu (17).

## Zaključak

Bolničke pneumonije su česta i ozbiljna komplikacija bolničkog liječenja; povezane su s većim mortalitetom, dužim trajanjem i većom cijenom bolničkog liječenja. Osobe koje se liječe u bolnici su zbog svojih postojećih bolesti ranjivije. Kod njih se pneumonije javljaju češće i s gorim posljedicama nego pneumonije u općoj populaciji. Da bi liječenje bilo uspješnije potrebno je početi s terapijom što prije, što je često teško zbog nepostojanja jednoznačnih kriterija za dijagnozu pneumonija te nepostojanja zlatnog dijagnostičkog standarda. Postoje brojne metode koje povisuju osjetljivost i specifičnost dijagnoze, ali su još uvijek temelj dijagnoze klinička slika i rendgenogram prsišta. Liječenje počinje empirijski, na temelju rizičnih čimbenika bolesnika i poznavanju lokalnih mikrobioloških podataka. Empirijska terapija se zatim modificira na temelju mikrobiološkog nalaza. Prevencija je potrebna da bi se smanjile posljedice koje pneumonije imaju kako na pojedinca tako i na zdravstveni sustav, ali su one često zahtjevne i teške za pridržavanje. Teško da će se bolničke pneumonije iskorijeniti, ali je bitno smanjiti njihov broj. Što vrijedi za bolničke pneumonije vrijedi i za pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom još više. Bolesnici koji su ventilirani su izrazito ranjivi, s brojnim komorbiditetima te drugim rizičnim faktorima. Uz sve rizike koji vrijede za bolničku populaciju kod njih dodatno postoje manipulacije dišnim sustavom. Te manipulacije smanjuju obranu ionako narušenog imunološkog sustava te dodatno olakšavaju kolonizaciju dišnog sustava. U ovoj populaciji je još važnija prevencija. Pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi je pojam koji je brzo izbačen iz upotrebe. Uveden je da bi označavao populaciju pod većim rizikom od zaraze s rezistentnim uzročnicima, ali je brzo primijećena mala korist u liječenju ovih bolesnika s antibioticima s djelovanjem protiv rezistentnih uzročnika. Ako se trend antibiotske rezistencije nastavi te bakterije sve više i više postanu rezistentne, možda će ovaj pojam opet dobiti na važnosti.

## **Zahvale**

Zahvaljujem se mentorici, doc. dr. sc. Gordani Pavliši na pomoći i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci kako tijekom pisanja ovog rada tako i tijekom svih ovih godina studiranja.



## Popis literature

1. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Begovac J. KLINIČKA INFEKTOLOGIJA. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 1072 p.
3. Niederman MS, Craven D, Bonten MJ 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.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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):e61–111.
5. Alcón A, Fàbregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005;26(1):39–46.
6. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. *Pneumologie.* 1998;52(5):283.
7. Keane S, Martin-Loeches I. Host-pathogen interaction during mechanical ventilation: Systemic or compartmentalized response? *Crit Care.* 2019;23(Suppl 1):1–7.
8. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):9–29.
9. Almansa R, Nogales L, Martín-Fernández M, Batlle M, Villareal E, Rico L, et al. Transcriptomic depression of immunological synapse as a signature of ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med.* 2018;6(20):415–415.
10. Pattanshetty RB, Gaude GS. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Indian J Crit Care Med.* 2010;14(2):70–6.
11. Lie H, Ferkol T. Primary ciliary dyskinesia: Recent advances in pathogenesis, diagnosis

and treatment. *Drugs*. 2007;67(13):1883–92.

12. Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213–9.
13. Niederman MS. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance: Using New Tools to Answer Old Questions. *Chest* [Internet]. 2019;155(6):1088–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.324>
14. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
15. Baker D, Quinn B. Hospital Acquired Pneumonia Prevention Initiative-2: Incidence of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control* [Internet]. 2018;46(1):2–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.036>
16. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European union/European economic area countries: An analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2018;23(32).
17. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: A UK cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):107–13.
18. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *Am J Infect Control* [Internet]. 2014;42(1):38–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.021>
19. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-Associated pneumonia in middle-Aged, Old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med*. 2014;42(3):601–9.
20. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury

in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;38:46–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.005>

21. Colbert JF, Traystman RJ, Poisson SN, Herson PS, Ginde AA. Sex-Related Differences in the Risk of Hospital-Acquired Sepsis and Pneumonia Post Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016;25(10):2399–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.008>
22. Liu Y, Di Y, Fu S. Risk factors for ventilator-associated pneumonia among patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Front Med*. 2017;11(2):239–46.
23. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* [Internet]. 2001;120(3):705–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.705>
24. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ B-BC. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically ill Patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433–40.
25. Burton LA, Price R, Barr KE, Mcauley SM, Allen JB, Clinton AM, et al. Hospital-acquired pneumonia incidence and diagnosis in older patients. *Age Ageing*. 2016;45(1):171–4.
26. Rothan-Tondeur M, Meaume S, Girard L, Weill-Engerer S, Lancien E, Abdelmalak S, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in a geriatric hospital: A control-case one-center study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):997–1001.
27. Driver BE, Klein LR, Schick AL, Prekker ME, Reardon RF, Miner JR. The occurrence of aspiration pneumonia after emergency endotracheal intubation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(2):193–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.066>
28. Ufberg JW, Bushra JS, Karras DJ, Satz WA, Kueppers F. Aspiration of gastric contents: Association with prehospital intubation. *Am J Emerg Med*. 2005;23(3):379–82.

29. Huzar TF, Cross JM. Ventilator-associated pneumonia in burn patients: A cause or consequence of critical illness? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(5):663–73.
30. Kosiarska A, Gniadek A, Siadek J. THE RISK FACTORS FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA The St . Luke District Hospital in Tarnów. 2016;15–20.
31. Herzig SJ, Doughty C, Lahoti S, Marchina S, Sanan N, Feng W, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. *Ann Neurol.* 2014;76(5):712–8.
32. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):564–74.
33. Bochicchio G V., Napolitano L, Joshi M, Bochicchio K, Shih D, Meyer W, et al. Blood product transfusion and ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9(4):415–22.
34. Almeida SRM, Bahia MM, Lima FO, Paschoal IA, Cardoso TAMO, Li LM. Predictors of pneumonia in acute stroke in patients in an emergency unit. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(5):415–9.
35. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: Value of routine surveillance cultures. *Burns.* 2012;38(3):364–70.
36. Chughtai M, Gwam CU, Khlopas A, Newman JM, Curtis GL, Torres PA, Khan R MM. The Incidence of Postoperative Pneumonia in Various Surgical Subspecialties: A Dual Database Analysis. *Surg Technol Int.* 2017;30:45–51.
37. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S131–5.
38. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, De la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867–73.

39. Başığit S. Clinical pulmonary infection score (CPIS) as a screening tool in ventilatory associated pneumonia (VAP). *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2017;(2):133–41.
40. Mažuranić I. Imaging pneumonia. *Medicus.* 2016;25(1):21–5.
41. Katz DS. *RADIOLOGY OF PNEUMONIA.* 1999;20(3):549–62.
42. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for “lung monitoring” of ventilated patients. *Anesthesiology.* 2015;122(2):437–47.
43. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest [Internet].* 2016;149(4):969–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.012>
44. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J [Internet].* 2017;50(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
45. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020;55(5). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
46. Ware LB, Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788–96.
47. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(7):698–710.
48. Ralson Stuart H., Penman Ian D. *SMWJ. HRP. Davidson’s Principles and Practice of Medicine 23rd Edition.* 2018. 1440 p.
49. Peris A., Boddi M. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:167–81.
50. Martin-Loeches I, Póvoa P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): A multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):859–68.

51. Keane S, Vallecoccia MS, Nseir S, Martin-Loeches I. How Can We Distinguish Ventilator-Associated Tracheobronchitis from Pneumonia? *Clin Chest Med* [Internet]. 2018;39(4):785–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.08.003>
52. Alves AE, Pereira JM. Antibiotic therapy in ventilator-Associated tracheobronchitis: A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):80–5.
53. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score - MDCalc [Internet]. [cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>
54. qSOFA (Quick SOFA) Score for Sepsis - MDCalc [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.mdcalc.com/qsofa-quick-sofa-score-sepsis>
55. Asai N, Watanabe H, Shiota A, Kato H, Sakanashi D, Hagihara M, et al. Efficacy and accuracy of qSOFA and SOFA scores as prognostic tools for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;84:89–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.04.020>
56. 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* [Internet]. 2002;122(1):262–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.1.262>
57. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):E45–67.
58. Ewig S, Kolditz M, Pletz MW, Chalmers J. Healthcare-associated pneumonia: is there any reason to continue to utilize this label in 2019? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(10):1173–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.022>
59. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, van Heijl I, Smits RF, Boel CHE, Bonten MJM, et al. Relevance of healthcare-associated pneumonia for empirical antibiotic therapy in the Netherlands. *Neth J Med*. 2018;76(9):389–96.
60. Lyons PG, Kollef MH. Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):370–8.

61. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: A multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):910–7.
62. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1041–7.
63. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care [Internet]*. 2009;24(4):515–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.09.003>
64. Liu Q hua, Zhang J, Lin D jie, Mou X yan, He L xian, Qu J ming, et al. Gastropulmonary Route of Infection and the Prevalence of Microaspiration in the Elderly Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Verified by Molecular Microbiology-GM-PFGE. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(3):1457–62.
65. Kadar N. Rediscovering Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865). *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2019;220(1):26–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1084>
66. WHO | My 5 Moments for Hand Hygiene. WHO. 2017;
67. Mazi W, Senok AC, Al-Kahldy S, Abdullah D. Implementation of the world health organization hand hygiene improvement strategy in critical care units. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(1):1–5.
68. Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(15):1571–80.
69. Mark A. Marinella, MD; Carl Pierson, PhD; Carol Chenoweth M. The Stethoscope. A Potential Source of Nosocomial Infection? *Arch Intern Med*. 1997;157(7):786–90.
70. Mitchell A, DeAlwis N, Collins J, Chew K, Taylor R, Schwab U, et al. Stethoscope or “Staphoscope”? Infection by auscultation. *J Hosp Infect*. 2010;76(3):278–9.

71. Kaneoka A, Pisegna JM, Miloro K V., Lo M, Saito H, Riquelme LF, et al. Prevention of Healthcare-Associated Pneumonia with Oral Care in Individuals Without Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(8):899–906.
72. Rabello F, Araújo VE, Magalhães SMS. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(4):441–9.
73. Price R, MacLennan G, Glen J. 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.
74. Derde LPG, Dautzenberg MJD, Bonten MJM. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):931–9.
75. Miranda Rocha AR, Martinez BP, Maldaner da Silva VZ, Forgiarini Junior LA. Early mobilization: Why, what for and how? *Med Intensiva.* 2017;41(7):429–36.
76. Zang K, Chen B, Wang M, Chen D, Hui L, Guo S, et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. *Nurs Crit Care.* 2019;(November 2018):1–8.
77. Sundar KM, Nielsen D, Sperry P. Comparison of ventilator-associated pneumonia (VAP) rates between different ICUs: Implications of a zero VAP rate. *J Crit Care [Internet].* 2012;27(1):26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.019>
78. Wachter RM, Pronovost PJ. The 100,000 lives campaign: A scientific and policy review. *Jt Comm J Qual Patient Saf [Internet].* 2006;32(11):621–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250\(06\)32080-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250(06)32080-6)
79. Calkins DR, Mccannon CJ, Hackbarth AD. The 100 000 Lives Campaign. *Crit Care Med.* 2015;02138:20–3.
80. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-Associated pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU “pneumonia zero” program. *Crit Care Med.*



2018;46(2):181–8.

81. Karhu J, Ala-Kokko TI, Ylipalosaari P, Ohtonen P, Laurila JJ, Syrjälä H. Hospital and long-term outcomes of ICU-treated severe community- and hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(10):1254–60.
82. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJM. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2736–42.

## **Životopis**

Rođen sam 17.2.1996. godine u Karlovcu. Odrastao sam u Dugoj Resi gdje sam i završio osnovnu školu Ivan Goran Kovačić. Opću gimnaziju sam također pohađao u Dugoj Resi. Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u 2014. godini. Aktivno se služim engleskim jezikom.