

Analiza zastosowanych terapii empirycznych w leczeniu VAP spowodowanego przez *Acinetobacter baumannii*

Aneta Grochowalska^{1,A-D}, Maria Koziół-Montewka^{2,A,F}

¹ Laboratorium Mikrobiologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

² Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Grochowalska A, Koziół-Montewka M. Analiza zastosowanych terapii empirycznych w leczeniu VAP spowodowanego przez *Acinetobacter baumannii*. Med Og Nauk Zdr. 2017; 23(3): 189–195. doi: [10.26444/monz/76202](https://doi.org/10.26444/monz/76202)

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy była analiza szczepów *A. baumannii*, wyizolowanych z próbek szpitalnych z BAL od pacjentów z objawami VAP, hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) w szpitalu w Radomiu w latach 2012–2014. Dokonano oceny częstości występowania i wrażliwości na leki tych niefermentujących pałeczek oraz porównano algorytm postępowania przeciwbakteryjnego u chorych z obowiązującymi rekomendacjami.

Materiał i metody. Badanie zrealizowane w okresie od 1 stycznia 2012 roku do 31 grudnia 2014 roku, które przeprowadzono w OIT u chorych z rozpoznaniem VAP, miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano czynniki obciążające pacjentów, od których izolowano *A. baumannii*.

Wyniki. Przeprowadzono badania u 755 pacjentów z podejrzeniem VAP. U 141 pacjentów z potwierdzonym VAP wyhodowano *A. baumannii*. Ponadto wśród badanej grupy u 34 osób wyizolowano *A. baumannii* oraz dodatkowo drugi gatunek innego typu, uważany za czynnik etiologiczny biorący udział w koinfekcji. Znaczna część szczepów *A. baumannii* wyróżniała się wysoką opornością (> 90%) na wybrane antybiotyki. Analiza zastosowanego leczenia empirycznego wykazała poziom trafności terapii wobec *A. baumannii* we wczesnym VAP w 31%, a dla pozostałych gatunków w 57%, podczas gdy w późnym VAP trafność terapii wobec *A. baumannii* wyniosła 11%, a dla gatunków powodujących koinfekcję – 24%. U chorych z wczesnym rozpoznaniem VAP po celowanym leczeniu antybiotykami poprawa stanu klinicznego wystąpiła u 35% pacjentów, natomiast u chorych z późnym VAP – u 61% chorych.

Wnioski. W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano zakażenia wywołane przez wielooporne *A. baumannii* u chorych z VAP, co należy wziąć pod uwagę przy wyborze empirycznego leczenia antybiotykowego. Jednocześnie należy uwzględnić lokalne wzorce oporności wielolekoopornych Gram-ujemnych pałeczek powodujących koinfekcje w VAP w leczeniu empirycznym.

Słowa kluczowe

antybiotyki, VAP, wentylacja respiratorem, *Acinetobacter baumannii*, wielooporne szczepy, OIT

WSTĘP

W oddziałach intensywnej terapii (OIT) dochodzi do rozwoju zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP – *ang.* Ventilator-associated pneumonia). Szacunkowy odsetek tego powikłania jest różny w różnych krajach i w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych waha się od 3 do 47%, a śmiertelność – od 16 do 70% [1, 2]. W Polsce odsetek występowania powikłania w postaci VAP pokrywa się z dostępnymi danymi w literaturze zagranicznej i wynosi 10–46%. Natomiast śmiertelność może sięgać do 70%, szczególnie wśród pacjentów obciążonych chorobami towarzyszącymi, wpływającymi na wyższe ryzyko zgonu [3, 4]. Etiologia tych zakażeń powodowana przez *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) stała się coraz częstsza i bardziej uciążliwa dla zakładów opieki zdrowotnej na całym świecie [1, 2].

Znaczenie kliniczne tej niefermentującej pałeczki wzrosło w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Kluczową strategią tego

drobnoustroju jest nabywanie oporności na wszystkie dostępne leki. Dodatkowo minimalne wymagania odżywcze, zdolność *A. baumannii* do długiego przetrwania w środowisku szpitalnym oraz naturalna oporność na wiele chemioterapeutyków sprawia, że celem tej bakterii są najczęściej chorzy z obniżoną odpornością. Drobnoustroj ten jest odpowiedzialny za ok. 5–10% przypadków VAP występujących w OIT i wiąże się z wysokim odsetkiem śmiertelności (61%) [5].

Zakażenia VAP

Konieczność zastosowania u większości chorych w OIT mechanicznej wentylacji u 9–30% z nich stwarza ryzyko pojawienia się VAP, które rozwija się po upływie 48–72 godzin od rozpoczęcia intubacji. Śmiertelność w tej grupie pacjentów wynosi 5–50%, a w przypadkach zakażeń wywołanych przez wielooporne drobnoustroje może sięgać nawet 70%.

Ze względu na to, że zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną może być rozpoznane na każdym etapie pobytu pacjenta w OIT, rozróżniono VAP o wczesnym początku (*early-onset VAP*), które stwierdzane jest w ciągu pierwszych 4 dni od rozpoczęcia oddechu zastępczego, i VAP o późnym początku (*late-onset VAP*), które rozwija się po co najmniej 4 dniach trwania wentylacji mechanicznej. Wymienione

Adres do korespondencji: Aneta Grochowalska, Laboratorium Mikrobiologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu
E-mail: aneta.grochowalska@op.pl

Nadesłano: 10.05.2017; zaakceptowano do publikacji: 02.08.2017

rodzaje VAP są odmienne ze względu na czynniki etiologiczne. VAP o wczesnym początku ma łagodniejszy przebieg i zwykle daje lepsze rokowania niż VAP o późnym początku [6].

Zakażenie jest poprzedzone aspiracją zainfekowanej wydzieliny do oskrzeli. Ślina zdrowego człowieka zawiera m.in. fibronektynę, która zmniejsza możliwość kolonizacji patogenami na komórkach nabłonka jamy ustnej. U pacjentów w ciężkim stanie poziom tej glikoproteiny spada i dochodzi do osiedlenia się na błonach śluzowych najczęściej tlenowych bakterii Gram-ujemnych, rzadziej gronkowców. Ponadto osobom poddanym wentylacji mechanicznej często są wprowadzane przez nos sondy żołądkowe czy intubacje nosowo-tchawicze. Powyższe procedury mogą prowadzić do zapalenia zatok obocznych nosa, stając się dodatkowym źródłem zakażenia wydzieliny. Wprowadzone do ciała pacjenta sztuczne materiały ulegają kolonizacji bakteryjnej, dlatego mogą spowodować fazę wstępną infekcji [7, 8]. Obok mikroaspiracji do płuc zanieczyszczonego materiału z jamy ustnej i gardła, istotnym czynnikiem sprzyjającym jest występowanie m.in. alkalizacji treści żołądkowej w następstwie zastosowanych leków, odpływu żołądkowo-przełykowego, co stwarza korzystne warunki do namnażania się drobnoustrojów chorobotwórczych [9].

Rekomendowane leczenie

Według opublikowanych „Rekomendacjach diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu”, w strategii działania należy uwzględnić etiologię zakażenia i czynniki ryzyka, tj.: ogólny stan chorego, niewydolność nerek, wątroby i inne zaburzenia zdrowia, które mają ogromne znaczenie przy wyborze i sposobie dawkowania antybiotyków [10].

W każdym przypadku należy rozważyć ryzyko zakażenia drobnoustrojem wieloopornym, które zwiększa się wraz z czasem hospitalizacji chorego, wcześniejszą antybiotykoterapią oraz gdy pacjent poddany był inwazyjnym procedurom leczniczym czy przebywał w oddziale intensywnej terapii.

W sytuacji gdy leczenie empiryczne (tj. podanie antybiotyków, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną są aktywne wobec drobnoustrojów będących najczęstszą przyczyną danego zakażenia) okazuje się nieskuteczne, należy ponownie zweryfikować rozpoznanie i czynniki obciążające hospitalizowanego. Po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych (antybiogramu) warto ponownie przeanalizować sposób leczenia.

Antybiotykoterapia stosowana w zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną

Wybór leczenia empirycznego zależy od zróżnicowania VAP na wczesny i późny.

U pacjentów z wczesnym VAP, które stwierdzane jest w ciągu pierwszych 4 dni trwania oddechu zastępczego, najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są *Staphylococcus aureus* (częściej MSSA, ang. methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i względnie wrażliwe na antybiotyki szczepy pałeczek Gram-ujemnych.

Propozycją leczenia empirycznego we wczesnym VAP u chorego bez czynników ryzyka zakażenia drobnoustrojem wieloopornym jest: ceftriakson 1 × 2 g iv lub lewofloksacyna 1 × 750 mg iv [10].

Typowymi mikroorganizmami powodującymi późny VAP, który rozwija się powyżej 4 dni stosowania respiratora, najczęściej są szczepy szpitalne wykazujące wielooporność, np.: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* oraz inne pałeczki *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* (częściej MRSA, ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Bakterie beztlenowe są rzadką przyczyną VAP. W OIT zapalenia płuc mogą być spowodowane przez więcej niż jeden gatunek drobnoustrojów.

Wybór antybiotykoterapii empirycznej VAP powinien bazować na miejscowych danych epidemiologicznych.

Wybór antybiotykoterapii empirycznej w późnym VAP obejmuje: ceftazydym: 3 × 2 g iv lub piperacylinę z tazobaktamem 4 × 4,5 g iv. W stanach bardzo ciężkich: imipenem 4 × 0,5 g iv lub 3–4 × 1 g iv lub meropenem 3 × 1 g iv. Jeśli w preparacie bezpośrednim wykonanym z materiału pozyskanego z dolnych dróg oddechowych widoczne są głównie bakterie Gram-dodatnie, należy dodać glikopeptyd lub linezolid. Czas leczenia: 8 dni, dłuższa kuracja jest zalecana, jeżeli przyczyną zakażenia są *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus* [10, 11].

METODYKA

Badanie miało charakter retrospektywny. Pacjenci, od których pobierano materiały diagnostyczne w postaci popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowe – BAL (ang. bronchoalveolar lavage), przebywali w OIT Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego (MSS) w Radomiu w okresie od 1 stycznia 2012 roku do 31 grudnia 2014 roku. Analizą objęto chorych hospitalizowanych ze zdiagnozowanym VAP i od których wyhodowano *A. baumannii* z dolnych dróg oddechowych. Szczegółowe dane dotyczące: ogólnego stanu pacjentów zakwalifikowanych do badania, czynników ryzyka zakażeń, stosowanych metod diagnostycznych, rozpoznanych zakażeń oraz sposobie leczenia zostały wynotowane z kart hospitalizowanych.

Rozpoznanie zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną stawiano na podstawie: obrazu radiologicznego płuc i obserwacji nowego nacieku zapalnego lub progresji zmian, stwierdzeniu gorączki > 38,3°C, ropnej wydzieliny z dolnych dróg oddechowych oraz wyników badań laboratoryjnych: poziomu prokalcytoniny, leukocytozy lub leukopenii, stężenia białka CRP (ang. C Reactive Protein) oraz uzyskanego potwierdzenia mikrobiologicznego. Od wszystkich pacjentów z podejrzeniem VAP pobierano popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe z dolnych dróg oddechowych do badania mikrobiologicznego. Badania przeprowadzano na 141 izolatach *A. baumannii* pochodzących od 141 pacjentów. Od 34 osób spośród nich wyosobniono dodatkowo 34 izolaty innych gatunków, które traktowano jako czynnik etiologiczny biorący udział w koinfekcji. W przypadkach przebiegu ciężkiego zapalenia płuc, wystąpienia ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego diagnostyka mikrobiologiczna obejmowała również krew. Hodowle przeprowadzano w automatycznym systemie BacTAlert (bioMerieux).

Z otrzymanych materiałów do badania wykonano preparaty bezpośrednie barwione metodą Grama. Do dalszej diagnostyki zostały zakwalifikowane próbki wg przyjętych kryteriów obecności ropnej wydzieliny (> 25 leukocytów/neutrofilii, < 10 komórek nabłonkowych w polu widzenia w badaniu mikroskopowym).

Diagnostyka mikrobiologiczna materiałów z dolnych dróg oddechowych uwzględniała ilościowy posiew wydzieliny. Za znamienne dla rozpoznania zapalenia płuc przyjmowano korelację oceny liczby i morfologii bakterii w preparacie bezpośrednim oraz wyhodowanie z wydzieliny oskrzelowej w posiewie ilościowym $> 10^4$ CFU/ml szczepów bakteryjnych pobieranych metodą BAL. Ponadto materiał posiewano zgodnie z ogólnymi zasadami diagnostyki mikrobiologicznej. Do hodowli wykorzystano gotowe podłoża bakteriologiczne firmy bioMerieux: Columbia Agar z 5% krwią baranią, McConkey Agar, Chapman Agar, agar czekoladowy wybiórczy dla *Haemophilus* spp. Inkubację przeprowadzano w warunkach tlenowych i atmosferze wzbogaconej w CO_2 w temperaturze $36^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ i oceniono wzrost bakterii po 18–24 godzinach. Następnie, po określeniu morfologii wyhodowanych kolonii i obserwacji mikroskopowej, ustalono przynależność do gatunku za pomocą zestawu komercyjnego: kart identyfikacyjnych ID GN aparatu Vitek 2 Compact (bioMerieux).

Oznaczanie lekowrażliwości wyizolowanych drobnoustrojów wykonano trzema metodami: metodą dyfuzyjno-krążkową (Kirby-Bauera), w której wykorzystano krążki (firmy Oxoid), metodą gradientowo-dyfuzyjną E-test oraz metodą automatyczną aparatem Vitek 2 Compact, gdzie wykorzystano karty z zestawem antybiotyków dla pałeczek Gram-ujemnych (bioMerieux).

Izolaty *A. baumannii* niewrażliwe na karbapenemy sprawdzono testem z EDTA (ang. Ethylene-Diamine-Tetra-Acetate) w kierunku wykrycia MBL (ang. metallo-beta-lactamase) oraz testem z kwasem boronowym w kierunku wykrycia KPC (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase).

Sposób oznaczenia wrażliwości na leki, opis mechanizmów oporności i ich interpretację wykonano zgodnie z zaleceniami EUCAST, Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów oraz metodyką producenta wykorzystanych testów.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W okresie objętym badaniem w OIT wykonano łącznie 2003 posiewów materiałów z dolnych dróg oddechowych (DDO) u 755 pacjentów z podejrzeniem VAP. Średnia liczba dni hospitalizacji w oddziale wynosiła 24. Wszyscy w badanej grupie byli poddani leczeniu wentylacją mechaniczną powyżej 14 dni.

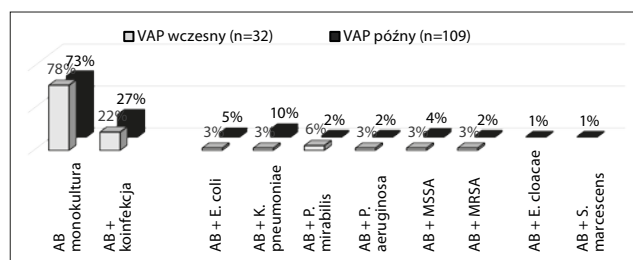
Przeanalizowano czynniki obciążające u 141 pacjentów, występujące przy ich przyjęciu do oddziału (średnia wieku wyniosła 62 lata), od których izolowano *A. baumannii*. U zdecydowanej większości hospitalizowanych (114/141; 81%) wykryto skrajną niewydolność oddechową, wymagającą zastosowania sztucznej wentylacji już w pierwszych dobach pobytu w oddziale. Następnie niewydolność krążenia wystąpiła u 87/141 (62%) chorych, a niewydolność nerek u 21/141 (15%) pacjentów. Ponadto na cukrzycę cierpiało 25/141 (18%) osób, na otyłość – 8 (6%), natomiast choroba nowotworowa aktywna była u 10/141 (7%) badanych. Alkoholizm odnotowano u 11 (8%), a nikotynizm u 12 (9%) osób. Informacje dotyczące otrzymania antybiotykoterapii w okresie do 3 miesięcy przed przyjęciem do szpitala potwierdzono u 85/141 (60%) chorych. Grupa 104/141 (74%) pacjentów była bezpośrednio przeniesiona w ciężkim stanie ogólnym z innego szpitala lub oddziału MSS w okresie poprzedzającym zakażenie VAP.

Wyosobniono 141 szczepów *A. baumannii* z BAL pochodzących od 141/755 (19%) pacjentów, u których klinicznie stwierdzono zapalenie płuc powstałe w wyniku zastosowanej sztucznej wentylacji. Próbkę do badań zawierającą *A. baumannii* pochodziły od 110/755 (15%) mężczyzn i 31/755 (4%) kobiet. Najczęściej drobnoustrój ten wykrywano w hodowli od pacjentów z VAP o późnym początku – łącznie od 109/755 (14%) pacjentów z infekcją dolnych dróg oddechowych wyosobniono 109 szczepów. Znacznie mniejszą częstość występowania infekcji o etiologii *A. baumannii* wykazano u chorych z VAP o wczesnym początku – występowanie tej bakterii stwierdzono u 32/755 (4%) pacjentów, od których wyizolowano 32 izolaty. Śmiertelność w grupie 141 pacjentów z wyosobnieniem *A. baumannii*, była wysoka i wynosiła 59% (83/141 osób).

U 11/141 (8%) chorych hospitalizowanych w OIT uzyskano dodatkowo wyniki posiewu krwi, z wykazaniem wzrostem *A. baumannii*. W 8/11 (73%) przypadkach nastąpił zgon.

Analiza zakażeń *Acinetobacter baumannii* i koinfekcji

Od 105/141 (75%) chorych z badanych materiałów izolowano jako jedyny patogen *A. baumannii*, natomiast od 34/141 (24%) wyizolowano *A. baumannii* oraz dodatkowo drugi gatunek w znamiennej ilości.



Rycina 1. Odsetek pacjentów z VAP z wykrytym *A. baumannii* oraz towarzyszącymi patogenami
Użyte skróty: AB – *Acinetobacter baumannii*

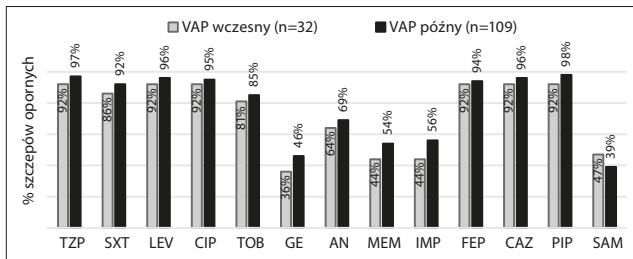
U 32 chorych z zaobserwowanym wczesnym VAP wyizolowano *A. baumannii* w monokulturze (25/32; 78%). U 5/32 (22%) pacjentów stwierdzono współzakażenie. W 2/32 (6%) przypadkach spowodował to *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), a u pojedynczych pacjentów: *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (1/32; 3%), *Escherichia coli* (*E. coli*) (1/32; 3%) i *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (1/32; 3%), MSSA (1/32; 3%), MRSA (1/32; 3%).

Wśród 109 chorych z VAP o późnym początku dodatknią hodowlę *A. baumannii* w monokulturze stwierdzono w 80/109 przypadkach (73%). Z kolei 25/109 pacjentów (27%) miało dodatkowe zakażenie spowodowane przez: *K. pneumoniae* (11/109; 10%), *E. coli* (6/109; 5%), MSSA (4/109; 4%), MRSA (2/109; 2%), *P. mirabilis* (2/109; 2%), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) (1/109; 1%), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) (1/109; 1%) oraz *P. aeruginosa* (1/109; 1%).

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano nieznacznie wyższy odsetek występowania koinfekcji u chorych z VAP o późnym początku (27%) w porównaniu do hospitalizowanych z wczesnym VAP (22%). Jednocześnie współzakażenie w obu grupach było spowodowane głównie przez pałeczki Gram-ujemne, z których najliczniejszym gatunkiem u badanych z VAP o późnym początku była *K. pneumoniae* (10%), natomiast u chorych z wczesnym VAP – *P. mirabilis* (6%) (rycina 1).

Analiza lekooporności wyhodowanych szczepów bakterii

Przegląd lekooporności zebranych *A. baumannii* wykazał, że szczepy pochodzące od pacjentów z oddziału są drobnoustrojami wieloopornymi. Występują nieznaczne różnice pomiędzy odsetkiem poszczególnych opornych izolatów wyhodowanych z materiałów od hospitalizowanych w pierwszych dobach (VAP wczesny) a tych, uzyskanych od chorych, u których wykryto *A. baumannii* po zastosowaniu mechanicznej wentylacji powyżej 4 dni od przyjęcia do szpitala (VAP późny).



Rycina 2. Lekooporność szczepów *A. baumannii*

Użyte skróty: TZP – piperacylina/tazobaktam, SXT – trimetoprim/sulfametoksazol, LEV – lewofloksacyna, CIP – ciprofloksacyna, TOB – tobramycyna, GE – gentamycyna, AN – amikacyna, MEM – meropenem, IMP – imipenem, FEP – cefepim, CAZ – ceftazydym, PIP – piperacylina, SAM – ampicylina/sulbaktam

Pośród 141 izolatów *A. baumannii* procent opornych szczepów przekraczał 90% na: piperacylinę, trimetoprim/sulfametoksazol, ciprofloksacynę, cefepim oraz na niektóre rekomendowane antybiotyki do terapii empirycznej u pacjentów z VAP wczesnym: lewofloksacynę i z VAP późnym: piperacylinę z tazobaktamem i ceftazydym.

Najwyższy procent opornych szczepów (> 80%) wśród wszystkich analizowanych aminoglikozydów zaobserwowano na tobramycynę. W przypadku amikacyny stwierdzono powyżej 64% opornych drobnoustrojów. Najmniej opornych *A. baumannii* zauważono wobec gentamycyny. Odsetek tych bakterii u chorych z wczesnym VAP wyniósł 36%, a u zdiagnozowanych z VAP o późnym początku – 46%.

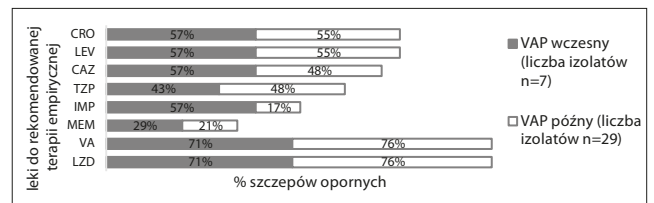
Analiza karbapenemów: meropenemu i imipenemu (rekomendowanych leków do terapii empirycznej u pacjentów z VAP o późnym początku) wykazała odsetek oporności stanowiący 44% u chorych z VAP wczesnym, natomiast u pacjentów hospitalizowanych z VAP późnym – 54 vs 56%.

W przypadku pozostałych obserwacji ustalono, że poziom oporności na ampicylinę z sulbaktamem wyniósł odpowiednio 47 i 39%, na niekorzyść wyodrębnionych izolatów u hospitalizowanych z wczesnym VAP (rycina 2).

Wszystkie analizowane szczepy wykazywały 100% wrażliwość *in vitro* na kolistynę.

Żaden z rozpatrywanych szczepów nie produkował metalo-beta-laktamazy (MBL) czy karbapenemazy typu KPC.

Oceniono, że szczepy powodujące współzakażenie miały różnorodny odsetek oporności na leki przeznaczone do rekomendowanego leczenia empirycznego. Najniższy poziom oporności wykazały drobnoustroje na imipenem (17%) i meropenem (21%). Były to szczepy pochodzące od chorych z późnym VAP. Natomiast u izolatów wyhodowanych od pacjentów ze wczesnym VAP określono procent oporności na karbapenemy w wysokości odpowiednio 57 vs 29%. Oporność na pozostałe antybiotyki beta-laktamowe wahała się od 43 do 57%, a przypadku fluorochinolonu – lewofloksacyny 55–57% (rycina 3).



Rycina 3. Lekooporność szczepów powodujących koinfekcję, wyhodowanych od pacjentów z VAP

Użyte skróty: CRO – ceftriakson, LEV – lewofloksacyna, CAZ – ceftazydym, TZP – piperacylina/tazobaktam, IMP – imipenem, MEM – meropenem, VA – wankomycyna, LZD – linezolid

Wysoki był odsetek oporności na wankomycynę i linezolid (71–76%), ponieważ w przeważającej części koinfekcję powodowały pałeczki Gram-ujemne, które są naturalnie odporne na ww. leki. W rzeczywistości wszystkie ziarenkowce Gram-dodatnie, jakie wywołały współzakażenie w badanej grupie chorych, wykazywały wrażliwość na glikopeptydy i linezolid.

Analiza zastosowanego leczenia empirycznego

Ze względu na ciężki stan pacjentów, do którego przyczyniło się także zapalenie płuc, wszyscy chorzy przed otrzymaniem raportu z badania mikrobiologicznego mieli wdrożoną antybiotykoterapię empiryczną.

W badanym okresie tylko u 5/32 pacjentów z VAP o wczesnym początku zastosowano cefotaksym jako rekomendowane empiryczne leczenie. Pozostałym 12/32 chorym podano

Tabela 1. Zastosowane leczenie empiryczne u chorych z VAP w OIT

Wczesny VAP (n = 32)		Późny VAP (n = 109)	
Zastosowane leczenie empiryczne	n = 32 – liczba pacjentów	Zastosowane leczenie empiryczne	n = 109 – liczba pacjentów
CTX	2	CAZ	2
CTX + GE/AN	1/2	CAZ + GE/AN	3/1
TZP	1	CAZ + CC/VA	1/2
TZP + AN	1	CAZ + CIP	1
AM + CC	1	TZP	2
CIP	2	TZP + AN	4
CIP + GE	1	TZP + CIP	3
CIP + MEM/IMP	1/1	IMP + VA	5
CIP + TZP/AMC	3/2	IMP + MET	1
CIP + CC/COL	1/1	IMP/MEM + CIP	4/4
IMP	1	MEM + AN/GE	2/1
IMP + AN	1	MEM + CLA + SXT	1/1
CXM + AN	2	MEM + CRO	1
CXM	1	VA + GE/SXT/COL	2/1/1
AMC	2	VA + CTX	1
AMC + COL	1	CXM	3
CAZ	1	CXM + AN/CC/MET	2/2/1
CAZ + MET	1	CXM + SXT	1
VA	2	CRO	1

Użyte skróty: AM – ampicylina, AMC – amoksylicyna/klawulanian, SAM – ampicylina/sulbaktam, TZP – piperacylina/taobaktam, CIP – ciprofloksacyna, MET – metronidazol, CXM – cefuroksym, CTX – cefotaksym, CRO – ceftriakson, CAZ – ceftazydym, FEP – cefepim, AN – amikacyna, GE – gentamycyna, CC – klindamycyna, COL – kolistyna, SXT – trimetoprim/sulfametoksazol, CLA – klarytromycyna, IMP – imipenem, MEM – meropenem, VA – wankomycyna

ciprofloksacynę: w monoterapii (n=2) lub w skojarzeniu (n=10) z karbapenemami lub penicylinami łączonymi z inhibitorami beta-laktamaz lub połączeniem ww. fluorochinolonu z gentamycyną lub klindamycyną lub kolistyną.

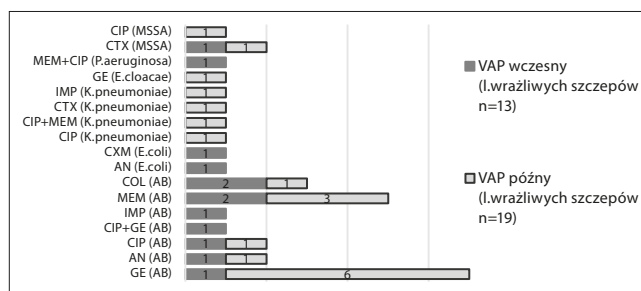
Empirycznie zastosowanymi lekami były m.in. w monoterapii: amoksycylina z kwasem klawulanowym (n=2), piperacylina z tazobaktamem (n=1), imipenem (n=1), wankomycyna (n=1), cefalosporyny II i III generacji ± aminoglikozydy. Zastosowano również leczenie skojarzone w składzie: amoksycylina z kwasem klawulanowym + kolistyną (n=1), piperacylina z tazobaktamem + amikacyną (n=1), ampicylina z klindamycyną (n=1), ceftazydim + metronidazol (n=1), imipenem z amikacyną (n=1) (tabela 1).

Dla 42/109 chorych z VAP późnym zastosowano antybiotyki zgodnie z rekomendacjami leczenia empirycznego: ceftazydim, piperacylinę/tazobaktam, imipenem, meropenem. W 10 uzasadnionych przypadkach dołączona została do ww. leków wankomycyna.

Cefotaksym lub ceftriakson (oba antybiotyki mają zbliżone wskazania terapeutyczne) były najczęściej podanymi cefalosporynami III (n=7), które łączono z aminoglikozydem, trimetoprimem/sulfametoksazolem, meropenemem, metronidazolem lub wankomycyną. Natomiast najczęściej stosowanym fluorochinolonom była ciprofloksacyna (n=35), gdzie w 6 przypadkach zastosowano ten lek w monoterapii, a pozostałych – w terapii skojarzonej. Ponadto wykorzystano penicyliny skojarzone z inhibitorami beta-laktamaz połączone z aminoglikozydami lub klindamycyną (tabela 1).

Z powyższych danych (tabela 1) wynika, że najczęściej zastosowano alternatywną skojarzoną antybiotykoterapię empiryczną w postaci dwóch leków.

W celu szerszego przeanalizowania zastosowanych terapii empirycznych rozpatrzono uzyskane szczepy bakteryjne także pod względem ich wrażliwości wobec zastosowanych leków.



Rycina 4. Liczba szczepów wrażliwych na zastosowane leczenie empiryczne. Użyte skróty: AB – *Acinetobacter baumannii*, CIP – ciprofloksacyna, CXM – cefuroksym, CTX – cefotaksym, AN – amikacyna, GE – gentamycyna, COL – kolistyna, IMP – imipenem, MEM – meropenem, VA – wankomycyna

Powyższe terapie u 10/32 (31%) pacjentów z wczesnym VAP objęły swoim spektrum działania wyizolowane *A. baumannii*. Aktywnymi lekami były: aminoglikozydy (n=2), ciprofloksacyna (n=1), karbapenemy (n=3), kolistyna (n=2) oraz skojarzenia leków: ciprofloksacyna + gentamycyna (n=1). Natomiast antybiotykami aktywnymi wobec pozostałych drobnoustrojów wyhodowanych od ww. 4 chorych były: cefotaksym (n=1) – MSSA, cefuroksym (n=1) i amikacyna (n=1) – *E. coli*, meropenem + ciprofloksacyna (n=1) – *P. aeruginosa* (rycina 4).

W powyższych przypadkach zastosowane leczenie spowodowało eradykację tylko MSSA, *E. coli* i *P. aeruginosa*, natomiast szczepy *A. baumannii* wymagały zmiany zastosowania terapii celowanej.

Podana terapia empiryczna u chorych z późnym VAP swoim spektrum działania objęła 12/109 (11%) szczepów *A. baumannii*. Izolaty te wykazywały wrażliwość na: gentamycynę (n=6), amikacynę (n=1), ciprofloksacynę (n=1), meropenem (n=3), kolistynę (n=1). Następnie *K. pneumoniae* – 4 izolaty, wrażliwe na ciprofloksacynę (n=1), ciprofloksacynę + meropenem (n=1) lub cefotaksym (n=1) lub imipenem (n=1). Ponadto MSSA – 1 szczep wrażliwy na cefotaksym (n=1) i 1 izolat wrażliwy na ciprofloksacynę oraz *E. cloacae* – 1 szczep wrażliwy na gentamycynę. W grupie tej eradykacja została dokonana tylko wobec szczepów towarzyszących *A. baumannii*.

Tabela 2. Poziom trafionego leczenia empirycznego w zakażeniach VAP

	Wczesny VAP		Późny VAP	
	n = liczba szczepów	Poziom trafionego leczenia empirycznego (%)	n = liczba szczepów	Poziom trafionego leczenia empirycznego (%)
<i>A. baumannii</i>	32	10 (31%)	109	12 (11%)
Pozostałe gatunki	7	4 (57%)	29	7 (24%)
Razem	39	14 (36%)	138	19 (17%)

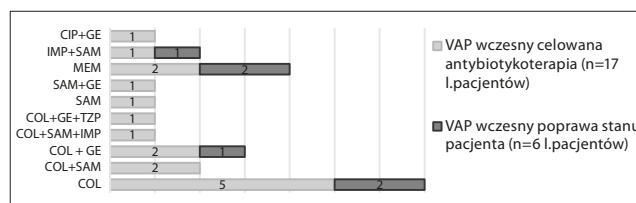
Analiza leczenia empirycznego podjętego w oddziale ujawniła stopień pokrycia się wrażliwości *A. baumannii* i towarzyszących gatunków wyhodowanych w grupie badanych. Z obserwacji wynika, że w przypadku chorych z wczesnym VAP (n=32), wrażliwość na *A. baumannii* objęła 10 izolatów (31%), wobec pozostałych gatunków (n=7) antybiotykoterapia empiryczna była trafiona dla 4 hodowli (57%).

Najbardziej zauważalny problem powstał u pacjentów z późnym VAP (n=109). Odsetek *A. baumannii*, dla których leczenie empiryczne pokryło się z wrażliwością tej pałeczki stanowił 11% (12 szczepów), natomiast dla towarzyszących gatunków (n=29) wyniósł 24% (tj. 7 szczepów) (tabela 2).

Analiza zastosowanej terapii celowanej

Na skutek braku poprawy stanu klinicznego pacjentów po zastosowaniu terapii empirycznej wdrożono celowaną antybiotykoterapię u 102/141 (72%) chorych.

W celu obszerniejszego przeglądu zastosowanych terapii celowanych rozpatrzono uzyskane szczepy drobnoustrojów także pod względem ich wrażliwości wobec zastosowanych leków.

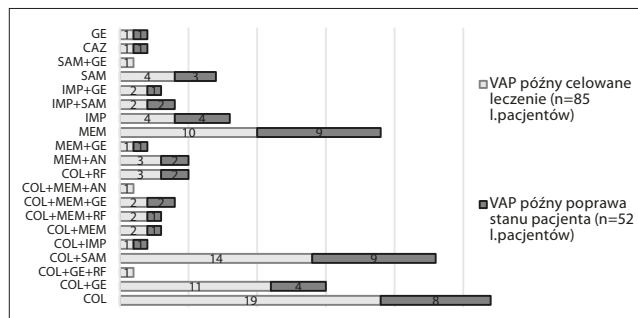


Rycina 5. Zastosowane celowane leczenie i poprawa stanu klinicznego pacjentów we wczesnym VAP

Użyte skróty: CIP – ciprofloksacyna, GE – gentamycyna, AN – amikacyna, COL – kolistyna, IMP – imipenem, MEM – meropenem, SAM – ampicylina/sulbaktam, TZP – pieracylina/tazobaktam

U 17/32 osób (z VAP wczesnym) zastosowano leczenie zgodne z antybiogramem. Sześć kuracji odniosło sukces terapeutyczny po zastosowaniu leków: imipenemu z ampicyliną/sulbaktamem (n=1), kolistyny (n=2), kolistyny z gentamycyną (n=1) oraz meropenemu (n=2), za pomocą którego dokonano

również eradykacji *A. baumannii* u 2 pacjentów (rycyna 5). Trzynastu chorych przed wprowadzeniem celowanego leczenia. W trakcie terapii 13 pacjentów zmarło z powodu ciężkiego stanu spowodowanego chorobami podstawowymi i braku sukcesu antybiotykoterapii.



Rycyna 6. Zastosowane celowane leczenie i poprawa stanu klinicznego pacjentów z późnym VAP

Użyte skróty: CIP – ciprofloksacyna, GE – gentamycyna, AN – amikacyna, COL – kolistyna, CAZ – ceftazydim, IMP – imipenem, MEM – meropenem, SAM – ampicylina/sulbaktam, TZP – pieracylina/tazobaktam, RF – rifampicyna

U 85/109 chorych z późnym VAP wdrożono antybiotykoterapię celowaną. Poprawa stanu klinicznego nastąpiła u 52 pacjentów. W tych przypadkach najczęściej zastosowanymi lekami były – w monoterapii: meropenem (n=9), imipenem (n=4), kolistyna (n=8), ampicylina/sulbaktam (n=3) oraz skojarzenia leków: meropenem z aminoglikozydem (n=3) lub gentamycyną i kolistyną (n=2), imipenem z ampicyliną/sulbaktamem (n=2) lub gentamycyną (n=1), polimyksyna z ampicyliną/sulbaktamem (n=9) lub karbapenem (n=2) lub meropenem i rifampicyną (n=1) lub rifampicyną (n=2) lub gentamycyną (n=4) (rycyna 6).

Sześć szczepów *A. baumannii* zostało wyeradykowanych. Wykorzystanymi lekami były: kolistyna (n=1), kolistyna + ampicylina/sulbaktam (n=1), imipenem + gentamycyna (n=1), kolistyna + meropenem (n=1), kolistyna + gentamycyna (n=1), meropenem + kolistyna + gentamycyna (n=1). Dwudziestu dwóch chorych zmarło przed zastosowaniem antybiotykoterapii celowanej, a u 33 osób nastąpił zgon mimo zastosowanego leczenia celowanego.

DYSKUSJA

W chwili podejrzenia zapalenie płuc związanego z wentylacją mechaniczną należy zastosować rekomendowane empiryczne leczenie. Przed rozpoczęciem terapii warto dokonać indywidualnej analizy stanu chorego dotyczącej najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia. Przy doborze antybiotyku warto zwrócić uwagę na czynniki ryzyka występujące u chorego, np.: niewydolność nerek, wątroby i innych zaburzeń organizmu, mających ogromne znaczenie na wybór i sposób dawkowania antybiotyków.

Przedstawione w pracy zaobserwowane zakażenia spowodowane przez *A. baumannii* wywołane były głównie przez szczepy wielooporne. Infekcje te należały do chorób o ciężkim przebiegu oraz wysokiej śmiertelności określonej na poziomie 57%. Spostrzeżenia te pokrywają się z danymi z piśmiennictwa, które wskazują, że u chorych z grup ryzyka, m.in.: poprzednio hospitalizowanych, poddanych wcześniejszej antybiotykoterapii [8], zabiegom operacyjnym, w podeszłym wieku, z przewlekłymi chorobami układu

oddechowego, z chorobami układu krążenia, chorobami metabolicznymi, niewydolnością nerek, wątroby, występuje częstsze ryzyko izolacji drobnoustrojów lekoopornych [12, 13], a poziom występowania zgonów sięga 61% [5] lub nawet 70% [4].

W niniejszej pracy ustalono, że zastosowane leczenie empiryczne chorych z VAP różniło się od zalecanych rekomendacji. Najbardziej powszechnym lekiem była ciprofloksacyna w połączeniu z antybiotykiem beta-laktamowym.

Większość zastosowanych empirycznie antybiotyków nie obejmowała swoim działaniem szczepów *A. baumannii* wyizolowanych od pacjentów. Natomiast wykorzystanie leków zgodnych z rekomendacjami w grupie badanych skutecznie przyczyniłyby się istotnie do podwyższenia skuteczności kuracji. Wykonane badania mikrobiologiczne potwierdziły, że szczepy *A. baumannii* wyhodowane z materiałów od pacjentów z VAP miały trudną do przewidzenia wrażliwość, dlatego leczenie powinno odbywać się wg antybiogramu. Z kolei przedstawiony poziom lekooporności pozostałych gatunków powodujących współzakażenie z *A. baumannii* wskazywał na ewentualną wyższą skuteczność zastosowania rekomendowanego leczenia empirycznego w porównaniu z zastosowanymi schematami terapeutycznymi.

Zakażenia spowodowane przez *A. baumannii* wywołane są głównie przez szczepy wielolekooporne, co stwarza problem terapeutyczny, dlatego rezultat rekombinowanej terapii ocenia się jako wybór pozwalający na skuteczną eradykację drobnoustrojów [14, 15]. W związku z tym do leczenia celowanego w OIT często stosowano antybiotykoterapię skojarzoną m.in.: kolistynę z ampicyliną/sulbaktamem lub aminoglikozydem.

Nierzadki wybór kolistyny w monoterapii do celowanej antybiotykoterapii w OIT podyktowany był sytuacją występowania szczepów z zachowaną wrażliwością jedynie na tę polimyksynę, która stała się lekiem ostatniej szansy w przypadku zakażeń wieloopornymi szczepami *A. baumannii*. Obserwacje te są zgodne z danymi z literatury. Należy zatem pamiętać o racjonalnym dawkowaniu tych leków, bowiem pojawiły się już odporne szczepy [16].

W analizowanej grupie pacjentów mimo zastosowanej celowanej antybiotykoterapii część pacjentów zmarła z powodu ciężkiego stanu spowodowanego chorobami podstawowymi, powiązanymi często ze spadkiem odporności organizmu.

WNIOSKI

1. W przeprowadzanych badaniach zaobserwowano w późnym VAP częstsze występowanie zakażenia spowodowanego przez wysoce odporne szczepy *A. baumannii* oraz inne wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne. Fakt ten należałoby uwzględnić w empirycznym doborze antybiotyków.
2. Powyższe obserwacje skłaniają do tego, ażeby skorygować obowiązujące rekomendacje przez uwzględnienie lokalnych wzorów oporności w empirycznej antybiotykoterapii.
3. Wyizolowane pałeczki *A. baumannii* charakteryzowały się wielolekoopornością, dlatego w przypadku wystąpienia podejrzenia zakażenia tym drobnoustrojem istnieje konieczność lokalnego opracowania schematu leczenia empirycznego.
4. Istotnym czynnikiem mającym wpływ na mniejszą skuteczność antybiotykoterapii jest obecność dodatkowych obciążeń klinicznych. W takich sytuacjach sugeruje się

wzmocnienie leczenia poprzez dołączenie drugiego antybiotyku.

5. W przeanalizowanych przypadkach VAP wpływ koinfekcji na skuteczność leczenia zakażeń wywołanych przez *A. baumannii* zwykle wiązał się z cięższym przebiegiem zapalenia płuc.
6. Przedstawione obserwacje są asumptem do przeprowadzenia w szpitalach dalszych badań porównawczych obejmujących występowanie zakażeń VAP spowodowanych przez *A. baumannii*. Uzyskane wyniki mogłyby posłużyć do opracowania i wdrożenia nowych strategii terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bor C, Demirag K, Okcu O, Cankayali I, Uyar M. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with intensive antibiotic usage. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(6): 1441–6.
2. Kiaei BA, Ghiasi F, Moradi D. Precalcitonin and C-reactive protein as markers in response to antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia in intensive care unit-hospitalized patients. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 240.
3. Wałaszek M, Wolak Z, Dobros W. Nosocomial infection in patients hospitalized in 2005–2011. The St. Lukas district hospital in Tarnów. *Przeegl Epidemiol* 2012; 66: 617–621.
4. Duszyńska W, Rosenthal VD, Dragan B, et al. Ventilator-associated pneumonia monitoring according to the INICC project at one centre. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 34–39.
5. Almomani BA, McCullough A, Gharaiheb R, Samrah S, Mahasneh F. Incidence and predictors of 14-day mortality in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9(12): 1323–30.
6. Waltrick R, Possamai DS, Aguiar FP, Dadam M, Souza Filho VJ, Ramos LR, Laurett RD, Fujiwara K, Caldeira Filho M, Koenig A, Westphal GA. Comparison between a clinical diagnosis method and the surveillance technique of the Center for Disease Control and Prevention for identification of mechanical ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015; 27(3): 260–265.
7. Woods DE, Bass JA, Johanson WG Jr, Straus DC. Role of adherence in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis patients. *Infect Immun.* 1980; 30(3): 694–9.
8. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, Bass JA. Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J Clin Invest.* 1981; 68(6): 1435–40.
9. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, Rouzé A, Gonzalez O, Bassi GL, Duhamel A, Torres A. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care.* 2015; 5(1): 43.
10. Hryniewicz W, Ozorowski T, i wsp. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2015. www.antybiotyki.edu.pl (dostęp: 27.04.2017).
11. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 388–416. <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/guidel-29.pdf> (dostęp: 27.04.2017).
12. Janahiraman S, Aziz MN, Hoo FK, Png HS, Boo YL, Ramachandran V, Shamsuddin AF. Resistance patterns of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in an ICU of a tertiary care hospital, Malaysia. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(6): 1383–8.
13. Philippart F, Bouroche G, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Darmon M, Adrie C, Allaouchiche B, Ara-Somohano C, Ruckly S1, Dumenil AS, Souweine B, Goldgran-Toledano D, Bouadma L, Misset B. Decreased Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Sepsis Due to Intra-Abdominal Infection. *PLoS One.* 2015; 10(9).
14. Ali M Marie M, Gowda Krishnappa L, J Alzahrani A, A Mubarak M, A Alyousef A. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15(4): 24–9.
15. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, Acikgoz ZC. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(5): 476–485.
16. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, Pasculle AW, Ernst RK, Doi Y. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(9): 1295–303.

Analysis of applied empirical treatments against VAP caused by *Acinetobacter baumannii*

Abstract

Objective. The aim of the study was analysis of *A. baumannii* strains, isolated from hospital samples from the lower respiratory tract collected from patients with VAP hospitalized in Masovian Specialist Hospital's ICU in Radom between 2012 and 2014. The frequency of occurrence and drug susceptibility of these bacteria was evaluated, as well as the applied empirical treatment and its effectiveness in ICU with the recommendations in effect.

Materials and method. Retrospective study was conducted during the period from 1 January – 31 December 2014, in ICU among patients with the diagnosis of VAP, aggravating factors were analyzed and *A. baumannii* isolated.

Results. Studies included 755 patients with the suspicion of VAP. *A. baumannii* was isolated in 141 patients with confirmed VAP. Moreover, in the examined group, in 34 patients in addition to *A. baumannii* another strain was isolated, considered as etiological factor participating in coinfection. A considerable part of *A. baumannii* strains were characterized by high resistance (> 90%) to selected antibiotics. Analysis of the empirical treatment applied showed that the level of accuracy of therapy for *A. baumannii* in early VAP was 31%, and for the remaining strains – 57%, while in late VAP the sensitivity of *A. baumannii* was 11% and for the species causing coinfection – 24%. In patients with an early diagnosis of VAP, after targeted antibiotic therapy an improvement of clinical condition was observed in 35% of patients, whereas in those with late diagnosis – in 61% of patients.

Conclusion. In the conducted study, infections caused by multi-resistant *A. baumannii* were observed more frequently in late VAP, which should be taken into consideration while choosing empirical antibiotic therapy. Simultaneously, the local resistance patterns of multi-drug-resistant Gram-negative strains co-infecting VAP should be considered in empirical treatment. Moreover, both additional clinical complication and co-infections contribute to more severe course of diseases.

Key words

antibiotics, mechanical ventilation, *Acinetobacter baumannii*, ICU, VAP, multidrug-resistant strains