

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΡΘΟΤΗΤΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ  
ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ  
ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΤΗΣ ΑΘΗΝΑΣ»**

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:  
**ΣΚΟΥΛΟΥΔΗ ΜΑΡΙΝΑ**

ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΡΤΙΟΣ, 2021

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ**  
**ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Σκουλούδη Μαρίνας**

*Εξεταστική Επιτροπή*

- Μπάκα Σταυρούλα, Επιβλέπουσα
- Ξάνθος Θεόδωρος
- Ιακωβίδου Νικολέττα

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ...../...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας Σκουλούδη Μαρίνας, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ. Σκουλούδη Μαρίνας με τίτλο «ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΡΘΟΤΗΤΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΤΗΣ ΑΘΗΝΑΣ», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Μπάκα Σταυρούλα , Επιβλέπουσα (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Ξάνθος Θεόδωρος, (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Ιακωβίδου Νικολέττα, (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

### **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή μου κ Σαμάρκο για την καθοδήγηση και τη βοήθειά του για να πραγματοποιηθεί η μελέτη. Κυρίως όμως θα ήθελα να τον ευχαριστήσω που αποτελεί έναν πραγματικό δάσκαλο για τους ειδικευόμενους και τους φοιτητές του και είναι πάντα πρόθυμος να μας βοηθήσει σε ό,τι χρειαστούμε.

## **Περιεχόμενα**

|  |           |
|--|-----------|
| Πρόλογος.....  | 6         |
| Εισαγωγή.....  | 7         |
| Μέρος 1 <sup>ο</sup> - Γενικό μέρος.....   | 10        |
| 1. Εμπειρική και στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία.....                                   | 10        |
| <b>1.1. Στοχευμένη θεραπεία.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>1.2. Εμπειρική θεραπεία.....</b>  | <b>11</b> |
| 2. Το σηπτικό σύνδρομο.....  | 13        |
| <b>2.1. Επιδημιολογία.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2.2. Ορισμοί.....</b>   | <b>13</b> |
| 2.2.1. Ορισμός σήψης και σηπτικής καταπληξίας.....   | 13        |
| 2.2.2. Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MODS) .....                              | 18        |
| 2.2.3. Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.....                                  | 18        |
| <b>2.3. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα ασθενούς με σήψη.....</b>                          | <b>19</b> |
| 2.3.1. Σημεία και συμπτώματα.....  | 19        |
| 2.3.2. Εργαστηριακά ευρήματα.....  | 20        |
| 2.3.3. Απεικονιστικός έλεγχος .....  | 21        |
| 2.3.4. Μικροβιολογικός έλεγχος .....   | 21        |
| <b>2.4. Διάγνωση.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.5. Πρόγνωση.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.6. Θεραπεία.....</b>  | <b>22</b> |
| 2.6.1. Αναζωογόνηση με υγρά.....   | 22        |
| 2.6.2. Αγγειοσυσπαστικά.....   | 22        |
| 2.6.3. Αντιμικροβιακή θεραπεία.....  | 22        |
| 2.6.4. Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.....   | 26        |
| 3. Ανθεκτικότητα στην αντιμικροβιακή θεραπεία.....   | 27        |
| 4. Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής βάσει ενδείξεων.....                                    | 28        |
| 5. Προγράμματα επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών.....                            | 28        |
| <b>5.1. Στόχοι των προγραμμάτων επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών .....</b>      | <b>28</b> |
| <b>5.2. Από ποια άτομα αποτελείται ένα πρόγραμμα επιτήρησης και διαχείρισης.....</b>       | <b>30</b> |
| <b>5.3. Προσεγγίσεις των προγραμμάτων επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών.....</b> | <b>30</b> |
| 6. Το πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα.....                                | 31        |
| 7. Λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια στην Ελλάδα.....                                       | 33        |
| 8. Φάρμακα για την αντιμετώπιση ανθεκτικών gram-αρνητικών στελεχών.....                    | 37        |

|  |    |
|--|----|
| <b>8.1. Καρβαπενέμες</b> .....   | 37 |
| 8.1.1. Ιμπενέμη.....   | 37 |
| 8.1.2. Μεροπενέμη.....   | 38 |
| 8.1.3. Ερταπενέμη .....  | 39 |
| <b>8.2. Κολιστίνη</b> .....  | 39 |
| <b>8.3. Τυγκεκυκλίνη</b> .....   | 41 |
| <b>8.4. Κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη</b> .....   | 42 |
| <b>Μέρος 2<sup>ο</sup>- Ειδικό μέρος</b>   |    |
| 1. Εισαγωγή.....   | 43 |
| 2. Σκοπός.....   | 43 |
| 3. Υλικό και μέθοδος.....  | 44 |
| <b>3.1. Επιλογή του δείγματος και περιεχόμενο</b> .....  | 44 |
| <b>3.2. Καταληκτικά σημεία της μελέτης</b> .....   | 45 |
| <b>3.3. Συλλογή δεδομένων</b> .....  | 45 |
| <b>3.4. Αναλύοντας τα δεδομένα για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων</b> ..... | 47 |
| <b>3.5. Στατιστική ανάλυση</b> .....   | 49 |
| 4. Αποτελέσματα.....   | 49 |
| <b>4.1. Γενικά στοιχεία</b> .....  | 49 |
| <b>4.2. Συνταγογραφήσεις ανά τομέα του νοσοκομείου</b> .....   | 50 |
| <b>4.3. Συνταγογραφήσεις ανά αντιβιοτικό</b> .....   | 52 |
| <b>4.4. Ενδείξεις εμπειρικής χορήγησης αντιβιοτικών</b> .....  | 53 |
| <b>4.5. Καταλληλότητα χορήγησης εμπειρικής θεραπείας</b> .....   | 54 |
| <b>4.6. Αποτελέσματα καλλιεργειών στην εμπειρική χορήγηση</b> .....  | 54 |
| <b>4.7. Προβλεπτικοί παράγοντες απομόνωσης πολυανθεκτικών μικροβίων</b> .....                                | 54 |
| <b>4.8. Διακοπή της χορήγησης των προωθημένων αντιβιοτικών</b> .....   | 58 |
| <b>4.9. Σύγκριση μεταξύ παθολογικών και χειρουργικών κλινικών</b> .....                                      | 58 |
| 5. Συζήτηση.....   | 61 |
| 6. Περιορισμοί της μελέτης.....  | 65 |
| 7. Συμπεράσματα.....   | 65 |
| Περίληψη.....  | 68 |
| Abstract.....  | 70 |
| Βιβλιογραφία.....  | 70 |
| Παράρτημα.....   | 81 |

## Πρόλογος

Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής είναι ένα από τα σημαντικότερα μέτωπα που έχει να αντιμετωπίσει η σύγχρονη ιατρική κοινότητα. Τη στιγμή που διεθνείς οργανώσεις έχουν αρχίσει να μιλούν για το τέλος των αντιβιοτικών, μοναδική λύση δείχνει να αποτελεί η προστασία τους τόσο από τους γιατρούς, όσο και από τους ασθενείς.

Η μελέτη αυτή γίνεται στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση». Τα αντιβιοτικά είναι απαραίτητα κατά την αναζωογόνηση ασθενών με σήψη και σοβαρές λοιμώξεις. Η έλλειψή τους, θα σημάνει την έλλειψη ενός βασικού κρίκου στην αλυσίδα ενεργειών που απαιτούνται για την αποφυγή της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής σε αυτή την κατηγορία βαρέως πασχόντων.

Σκοπός της μελέτης είναι να περιγράψει τον τρόπο που χρησιμοποιούνται τα αντιβιοτικά σε ένα σύγχρονο, τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Ελλάδα, που σαν χώρα υποφέρει από υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής και ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Ωστόσο, ο βαθύτερος στόχος είναι η ευαισθητοποίηση μέσω της περιγραφής του προβλήματος και της συνήθους ιατρικής πρακτικής στα ελληνικά νοσοκομεία, τη στιγμή που οι προσπάθειες για την αντιμετώπισή του εντείνονται. Με το να εντοπίζουμε το πρόβλημα στα επιμέρους τμήματα ενός νοσοκομείου, το μετατρέπουμε σε κάτι πιο άμεσο. Έτσι, ο κάθε ιατρός μπορεί να καταλάβει ότι αυτό που περιγράφεται στα βιβλία τον αφορά άμεσα, συμβαίνει και στο νοσοκομείο που εργάζεται, στην κλινική που νοσηλεύονται οι ασθενείς για τους οποίους προσπαθεί. Γενικότερα, ότι είναι κάτι κοντά μας, που πρέπει να αντιμετωπιστεί συλλογικά.

Η συλλογικότητα πρέπει να περιλαμβάνει εκτός από τον αγώνα που δίνουν καθημερινά οι επιτροπές λοιμώξεων των νοσοκομείων, τη συμμετοχή όλων των ιατρών που έρχονται σε επαφή με ασθενή σε νοσοκομειακό επίπεδο και σε επίπεδο κοινότητας, καθώς όλοι μπορούν να συνταγογραφήσουν αντιβιοτικά. Αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται μόνο όπου χρειάζεται. Όσοι ασθενείς επιμένουν να λάβουν θεραπεία χωρίς να ενδείκνυται να επιμορφώνονται ακόμα και αν αυτό είναι χρονοβόρο. Όταν όλοι κατανοήσουν τον κίνδυνο που ενέχεται για τους ίδιους και τους δικούς τους ανθρώπους μπορεί να πλησιάσουμε στη λύση του προβλήματος και να απομακρυνθούμε από το τέλος των αντιβιοτικών. Η αισιοδοξία ότι αυτό μπορεί να συμβεί, με οδήγησε στην επιλογή του θέματος της μελέτης.

## Εισαγωγή

Τα αντιβιοτικά βρίσκονται ανάμεσα στα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα στο χώρο του νοσοκομείου. Η χρήση τους άλλαξε τη φυσική πορεία ασθενειών που στο παρελθόν ήταν θανατηφόρες. Στη θεραπεία της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας, όπου απαιτείται άμεση αναζωογόνηση και χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας, η επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή [1].

Ωστόσο, η αλόγιστη χορήγησή τους οδηγεί στην δημιουργία ανθεκτικών στελεχών, με αποτέλεσμα στις περιπτώσεις αυτές οι θεραπευτικές επιλογές να περιορίζονται σημαντικά [2]. Τα ανθεκτικά αυτά στελέχη δεν αφορούν μόνο τον ασθενή που έλαβε προηγουμένως αντιβιοτικά. Πολυανθεκτικά μικρόβια μπορεί να μεταδοθούν σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά και να προκαλέσουν λοίμωξη. Συνεπώς, η κατάχρηση των αντιβιοτικών δεν είναι ένα πρόβλημα που αφορά το άτομο και μπορεί να αντιμετωπιστεί σε ατομικό επίπεδο. Αντιθέτως, αποτελεί ένα σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα, που αφορά την κοινότητα στο σύνολό της [3].

Η Ελλάδα, συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, εμφανίζει υψηλή επίπτωση αντιμικροβιακής αντοχής. Ενδεικτικό του προβλήματος είναι ότι η Ελλάδα εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό στην Ευρώπη (61,9%) στελεχών *Klebsiella pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες [4]. Αντίστοιχα, η Ελλάδα βρίσκεται στην πρώτη θέση στην Ευρώπη στη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων στην κοινότητα και στην έκτη θέση στην κατανάλωση αντιμικροβιακών στα νοσοκομεία [4].

Παρά τα δεδομένα που υπάρχουν για τη συνολική κατανάλωση των αντιβιοτικών, στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά το ποσοστό χορήγησης υπό προστασία αντιβιοτικών ως εμπειρική θεραπεία. Τα δημοσιευμένα ποσοστά κυμαίνονται από 50,6% στη Ρουμανία, 60% στη Γαλλία, 80,9% στην Ταϊλάνδη και 96% στο Ομάν [5-8]. Για την Ελλάδα, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση προωθημένων αντιβιοτικών ως εμπειρική θεραπεία, καθώς και τις ενδείξεις που οδηγούν στη χρήση των αντιβιοτικών αυτών. Η συγκεκριμένη μελέτη θα προσπαθήσει να καταγράψει τη συχνότητα χορήγησης προωθημένων αντιβιοτικών ως εμπειρική θεραπεία, καθώς και τις ενδείξεις χορήγησής της, με στόχο τον σχεδιασμό των περαιτέρω δράσεων που θα μειώσουν τη χρήση των αντιβιοτικών στη χώρα μας.

Τα παραπάνω στοιχεία καθιστούν αναγκαία τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων, τόσο στην κοινότητα, όσο και στο νοσοκομειακό χώρο. Θα πρέπει πάντα να επιλέγεται το κατάλληλο αντιβιοτικό σε είδος, δόση, χρόνο έναρξης, διάρκεια και οδό χορήγησης με στόχο το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα, την ελάχιστη τοξικότητα, τη μείωση

της μικροβιακής αντοχής και τη μείωση του κόστους [9,10]. Για την επίτευξη των στόχων αυτών έχουν καθιερωθεί τα προγράμματα επιτήρησης και διαχείρισης των αντιμικροβιακών (Antimicrobial Stewardship Programs) [11,12]. Τα προγράμματα αυτά αποτελούν μία στρατηγική, ένα σύνολο συντονισμένων ενεργειών, που προωθούν την υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών και λειτουργούν βασικά με δύο τρόπους:

- Περιορισμός συνταγογράφησης: Για τη χορήγηση συγκεκριμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων απαιτείται προέγκριση από τον ειδικό ιατρό, συνήθως λοιμωξιολόγο.
- Αξιολόγηση της χρήσης των αντιβιοτικών και ενημέρωση / εκπαίδευση των ιατρών που συνταγογραφούν τα αντιβιοτικά. Η ειδική ομάδα του προγράμματος αξιολογεί δειγματοληπτικά τη χρήση των αντιμικροβιακών και προβαίνει σε εκπαιδευτικές παρεμβάσεις ή συστάσεις για τη σωστή χρήση των αντιμικροβιακών σε προσωπικό επίπεδο [13-15].

Η παρούσα μελέτη έχει στόχο να καταγράψει τα ποσοστά χορήγησης ενδεδειγμένης προωθημένης αντιμικροβιακής αγωγής σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Αθήνας («Λαϊκό»). Στο Γ.Ν. «Λαϊκό», η Ομάδα Επιτήρησης και Ορθής Χρήσης Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) έχει θέσει υπό περιορισμό («προστασία») όλες τις καρβαπενέμες, την τιγκεκυκλίνη, τις κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη και την κολιστίνη. Καθημερινά καταγράφονται σε επίπεδο νοσοκομείου όλοι οι ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω φάρμακα, και στη συνέχεια ειδικός λοιμωξιολόγος εξετάζει την ορθότητα της ένδειξης για τη χορήγηση του φαρμάκου και ανάλογα εγκρίνει τη χορήγηση ή υποδεικνύει τη χρήση άλλου αντιμικροβιακού.

Στο πλαίσιο της μελέτης, οι κλινικές θα χωριστούν σε κλινικές παθολογικής και χειρουργικής κατεύθυνσης. Στόχος της είναι να καταγράψει δεδομένα που αφορούν τη χορήγηση προστατευμένων αντιμικροβιακών και να εξετάσει:

- Την κατανάλωση των προστατευμένων αντιμικροβιακών στο Γ.Ν. «Λαϊκό» και τα ποσοστά χορήγησης εμπειρικής και στοχευμένης αντιμικροβιακής αγωγής.
- Το ποσοστό χορήγησης ενδεδειγμένης και μη αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν προστατευμένα αντιμικροβιακά στις δύο ομάδες.
- Το ποσοστό λήψης καλλιέργειών πριν τη χορήγηση προστατευμένων αντιμικροβιακών.
- Το ποσοστό τεκμηριωμένης λοίμωξης με καλλιέργειες μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν προστατευμένα αντιμικροβιακά.
- Το ποσοστό αποκλιμάκωσης της θεραπείας σε περίπτωση ανάδειξης μικροοργανισμού ευαίσθητου και σε άλλα, εκτός των προστατευμένων, αντιμικροβιακά.



Στόχος είναι να εκτιμηθεί ο βαθμός κατανόησης των οδηγιών που δίνονται από τους λοιμωξιολόγους, όσον αφορά στη χρήση των προστατευμένων αντιβιοτικών και η περαιτέρω εφαρμογή των οδηγιών αυτών στη καθημερινή ιατρική πρακτική ανάμεσα στις διαφορετικής κατεύθυνσης κλινικές.

Επίσης, με δεδομένο ότι ο σταθμισμένος μέσος όρος των ποσοστών αντοχής στις καρβαπενέμες από όλα τα νοσοκομεία που συμμετέχουν στο WHONET GREECE ήταν 45.3%, η εκτίμηση του πόσο εύκολα ή δύσκολα μπορεί να χορηγηθεί ένα υπό προστασία αντιβιοτικό ως εμπειρική θεραπεία, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν οδηγό για την εμπειρική κάλυψη βαρέως πασχόντων ασθενών στο νοσοκομείο μας και, κατ' επέκταση, στον Ελλαδικό χώρο, έναν χώρο που δεν υπάρχει καταγραφή παρόμοιων δεδομένων [16].

## ΜΕΡΟΣ 1ο - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εμπειρική και στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία

Οι λοιμώξεις είναι τόσο συχνές στην κλινική πράξη, που η πλήρης διερεύνηση όλων των ασθενών και η επιλογή του αντιβιοτικού με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων δεν είναι πρακτική λύση. Δεδομένου ότι οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ιογενείς, και οι περισσότερες ανταποκρίνονται άμεσα με απλή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, το δίλημμα δεν είναι ποιο φάρμακο θα πρέπει κανείς να συνταγογραφήσει, αλλά το αν θα πρέπει να συνταγογραφήσει κάποιο φάρμακο ή όχι [17-19]. Πολλοί ασθενείς που επισκέπτονται έναν ιατρό, περιμένουν να λάβουν θεραπεία με κάποιο φάρμακο. Αν και ο χρόνος που απαιτείται για την επιμόρφωση του κοινού ή για να πείσει κανείς ένα συγκεκριμένο ασθενή ότι δεν είναι απαραίτητη η αγωγή με κάποιο αντιβιοτικό είναι συχνά περισσότερος απ' όσο απαιτείται για τη συνταγογράφηση του φαρμάκου, όταν δεν ενδείκνυται αντιβιοτικό, ο γιατρός δεν πρέπει να υποκύπτει στις πιέσεις να το χορηγήσει.

Οι ασθενείς θα πρέπει, εξ αρχής, να κατατάσσονται σε κατηγορίες, ανάλογα με τη βαρύτητα της υποκείμενης λοίμωξης. Ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη ή σημαντικά υποκείμενα προβλήματα, θα πρέπει να λαμβάνουν άμεσα εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία, καθώς η μη χορήγηση θεραπείας μπορεί να είναι δυνητικά θανατηφόρα [1]. Αντίθετα, ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα, μπορούν αρχικά να μην λάβουν αντιμικροβιακή θεραπεία. Η νόσος ενδέχεται να είναι αυτοπεριοριζόμενη, οπότε να επέλθει ίαση χωρίς να χρειαστεί περαιτέρω παρέμβαση, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων. Ωστόσο, αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στη συμπτωματική αντιμετώπιση ή παρουσιάσει επιδείνωση θα πρέπει να γίνει εργαστηριακή διερεύνηση για διάγνωση της υποκείμενης νόσου και πιθανών επιπλοκών. Τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου (όπως για παράδειγμα τα αποτελέσματα καλλιεργειών που έχουν σταλεί) αναμένονται αν το επιτρέπει η κλινική εικόνα του ασθενούς. Σε αντίθετη περίπτωση, χορηγείται αρχική εμπειρική θεραπεία που στη συνέχεια θα πρέπει να τροποποιηθεί με βάση τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου [20].

#### 1.1. Στοχευμένη θεραπεία

Η απομόνωση μικροβίων από ιστούς και βιολογικά υγρά του ασθενούς μπορεί να καθοδηγήσει στην επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών, καθώς μετά την απομόνωση του υπεύθυνου μικροβίου θα καθοριστούν οι ευαισθησίες και οι ανθεκτικότητες του στα διάφορα αντιβιοτικά. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω δοκιμής της ευαισθησίας των αντιβιοτικών

*in vitro*. Στη συνέχεια, το εργαστήριο μπορεί να προσδιορίσει ειδικά ποια αντιβιοτικά αναστέλλουν αποτελεσματικά την ανάπτυξη του συγκεκριμένου παθογόνου που απομονώθηκε, επιτρέποντας τη στοχευμένη θεραπεία [20].

Η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς αφορά τόσο λοιμώξεις που προέρχονται από την κοινότητα, όσο και λοιμώξεις στο χώρο του νοσοκομείου. Ως εκ τούτου, η απόφαση χορήγησης εμπειρικής θεραπείας καθίσταται δυσκολότερη και η σημασία της απομόνωσης παθογόνου οργανισμού και του προσδιορισμού της ευαισθησίας του για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων έχει αυξηθεί [21].

## **1.2. Εμπειρική θεραπεία**

Πολλά αντιβιοτικά συνταγογραφούνται χωρίς ή πριν να γίνει γνωστό το υπεύθυνο παθογόνο και οι ευαισθησίες του [22]. Η συνταγογράφηση κάτω από αυτές τις συνθήκες συνιστά χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η έννοια της εμπειρικής αγωγής έχει αλλάξει με την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης τα τελευταία εκατό χρόνια. Η λέξη «εμπειρική» προέρχεται από την λέξη εμπειρία. Όχι πολύ πίσω στο παρελθόν, στα μέσα του περασμένου αιώνα, ο γιατρός συνήθιζε να ασκεί «την τέχνη της ιατρικής». Υπήρχε μια γενική πεποίθηση ότι με την ιατρική εκπαίδευση, την συναναστροφή με συναδέλφους και βασιζόμενος στις προσωπικές εμπειρίες, κάθε ιατρός πάντα ήξερε και έκανε το σωστό. Η θεραπεία ήταν απολύτως εμπειρική. Αργότερα, τα τελευταία σαράντα χρόνια, κυριάρχησε η άποψη ότι οι αποφάσεις των μεμονωμένων ιατρών πρέπει να βασίζονται σε επιστημονικές αποδείξεις ή τουλάχιστον γνώμη συναδέλφων με περισσότερες εμπειρίες στον τομέα. Η έννοια της λέξης «εμπειρική» μετακινήθηκε από την ατομική εμπειρία σε «συλλογική» εμπειρία και σε επιστημονικές αποδείξεις, που συγκεντρώθηκαν και συντάχθηκαν μαζί για τη δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των αντιβιοτικών άρχισαν να εμφανίζονται για πρώτη φορά την τελευταία δεκαετία του 20ού αιώνα [23-25]. Στον 21<sup>ο</sup> αιώνα, η εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά δοκιμάζεται εκ νέου. Η μικροβιακή αντοχή κατέστρεψε πολλά θεραπευτικά σχήματα αντιβιοτικών που προτάθηκαν σε κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πρακτική για αρκετές δεκαετίες. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμικροβιακή θεραπεία, πλέον, προσαρμόζονται όλο και περισσότερο σε παράγοντες όπως η μικροβιακή αντοχή στην περιοχή, στο νοσοκομείο και ακόμη και στον ίδιο τον ασθενή [26]. Η επιλογή της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε κάποια στοιχεία που αναφέρονται παρακάτω.

Αρχικά, κάθε ανατομική θέση λοίμωξης (αναπνευστική οδός, ουροποιητικό σύστημα, δέρμα, γαστρεντερικό σύστημα, γεννητική οδός, κ.λπ.) προσβάλλεται συχνότερα από κάποια παθογόνα σε σχέση με κάποια άλλη. Για παράδειγμα, καθώς ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί συχνό παθογόνο για την αναπνευστική οδό, η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να μπορεί να προσφέρει κάλυψη έναντι του συγκεκριμένου παθογόνου [27]. Παρόμοια, η εμπειρική θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων θα πρέπει να στοχεύει τον *Staphylococcus aureus* και τον *Streptococcus pyogenes* και στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος η θεραπεία θα πρέπει να είναι αποτελεσματική έναντι του *Escherichia coli* [28,29]. Επομένως, η διάγνωση της εστίας της λοίμωξης είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή κατάλληλης εμπειρικής αγωγής.

Η ηλικία μπορεί να αλλάξει το φάσμα των παθογόνων που πρέπει να καλυφθούν σε ορισμένες λοιμώξεις. Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η *Listeria monocytogenes* είναι πιθανό παθογόνο για τα νεογνά και τους ασθενείς άνω των 50 ετών [30].

Ένα ευρύτερο φάσμα παθογόνων μπορεί να ευθύνεται για λοιμώξεις στο χώρο του νοσοκομείου και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Το ιατρικό ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με πρόσφατα ταξίδια, να εξετάζει πιθανή επαφή με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς, με ζώα, τη χρόνια διαμονή σε ίδρυμα, πιθανή πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο, προηγούμενη θεραπεία με αντιβιοτικά και τις χρόνιες ασθένειες του ασθενούς. Η διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή η προηγούμενη νοσηλεία σε νοσοκομείο μπορεί να οδηγήσουν στον αποικισμό του ασθενούς με στελέχη ESBL(+) (extended spectrum beta-lactamases), ακόμα και με στελέχη με ανθεκτικότητα στις καρβαπενέμες [31]. Η προηγούμενη θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί, επίσης, να αλλάξει την ευαισθησία σε αντιβιοτικά των μικροοργανισμών.

Ορισμένες χρόνιες ασθένειες προδιαθέτουν σε πιο ειδικές λοιμώξεις. Οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις είναι πιο συχνές σε διαβητικούς ασθενείς [32]. Ομοίως, σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πνευμονία από *Haemophilus influenzae* είναι πιο συχνή από ότι στο γενικό πληθυσμό και ασθενείς με δομική πνευμονική νόσο μπορούν, συχνά, να εκδηλώνουν πνευμονία κοινότητας από *Pseudomonas aeruginosa*, παρόλο που αποτελεί ένα τυπικό νοσοκομειακό παθογόνο [33].

Ο χρόνος έναρξης της εμπειρικής αγωγής εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης, την εστία, την κλινική εικόνα του ασθενούς και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τις συννοσηρότητές του. Οι ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία αποτελούν μία βασική κατηγορία ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν άμεσα εμπειρική θεραπεία ευρέως φάσματος, χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Στον Πίνακα 1

φαίνεται η μέγιστη επιτρεπόμενη καθυστέρηση έναρξης θεραπείας σε κάποιες βασικές κατηγορίες λοιμώξεων [1].

**Πίνακας 1.** Διάστημα μετά την εισαγωγή, στο οποίο θα πρέπει να χορηγείται εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά σε σοβαρές λοιμώξεις

|                              |                         |
|------------------------------|-------------------------|
| Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα | < 3 έως 6 ώρες          |
| Πνευμονία κοινότητας         | Αμέσως μετά τη διάγνωση |
| Σηπτική καταπληξία           | < 1 ώρα                 |

## 2. Το σηπτικό σύνδρομο

### 2.1. Επιδημιολογία

Υπολογίζεται ότι η επίπτωση της σήψης είναι 437 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωπο-έτη ανάμεσα στα έτη 1995 και 2005 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [34]. Στην Ελλάδα, ο ετήσιος αριθμός των περιστατικών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία υπολογίζεται ότι είναι 95000. Η θνητότητα από σηπτική καταπληξία για ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) υπολογίζεται στο 49,5% και εκτός ΜΕΘ στο 65,6% [35].

Τα gram-αρνητικά βακτήρια είναι τα κυριότερα αίτια σήψης. Ως συχνότερα παθογόνα αναφέρονται τα στελέχη *Escherichia Coli* (9.94%) και *Klebsiella pneumoniae* (9.54%). Ακολουθούν τα στελέχη *Acinetobacter spp* (7.53%) και *Pseudomonas aeruginosa* (6.24%) (απομόνωση σε αιμοκαλλιέργειες το τελευταίο 6μηνο του 2017) [36]. Την τελευταία δεκαετία έχει διαπιστωθεί αύξηση της συχνότητας απομόνωσης gram-θετικών κόκκων, με τις μισές από τις λοιμώξεις να προκαλούνται από στελέχη *Staphylococcus aureus*. Τα στελέχη *Candida* αποτελούν αίτιο σήψης στο 5% των περιπτώσεων.

### 2.2. Ορισμοί

#### 2.2.1. Ορισμός σήψης και σηπτικής καταπληξίας

Ο όρος σήψη περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα μίας λοίμωξης, από την βακτηριαμία (παρουσία μικροβίου στο αίμα) έως τη σηπτική καταπληξία και το σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MODS) και μπορεί να καταλήξει στο θάνατο. Σύμφωνα με τους ορισμούς των Society of Critical Care Medicine (SCCM) και European

Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ο όρος σηπτικό σύνδρομο περιλαμβάνει τους παρακάτω όρους [37-42]:

- Πρώιμη σήψη: Ο όρος περιλαμβάνει την αρχική λοίμωξη και την βακτηριαμία (παρουσία μικροβίου στο αίμα), που αποτελούν τους πρόδρομους τύπους της λοίμωξης και μπορούν να οδηγήσουν σε σήψη. Σε αυτό το στάδιο κρίνεται απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που είναι σε υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν σήψη, ώστε να προληφθεί η εκδήλωσή της. Η ομάδα εργασίας SCCM / ESICM περιέγραψε το 2016 έναν αλγόριθμο για την αξιολόγηση των ασθενών που δεν βρίσκονται σε ΜΕΘ, ώστε να αναγνωρίζονται εκείνοι με υψηλό κίνδυνο να καταλήξουν λόγω της σήψης [40-42]. Ο αλγόριθμος είναι μια τροποποιημένη έκδοση του αλγόριθμου SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) και ονομάζεται quick SOFA (qSOFA). Μια βαθμολογία  $\geq 2$  σχετίζεται με κακή έκβαση. Ο αλγόριθμος περιλαμβάνει 3 συνιστώσες:

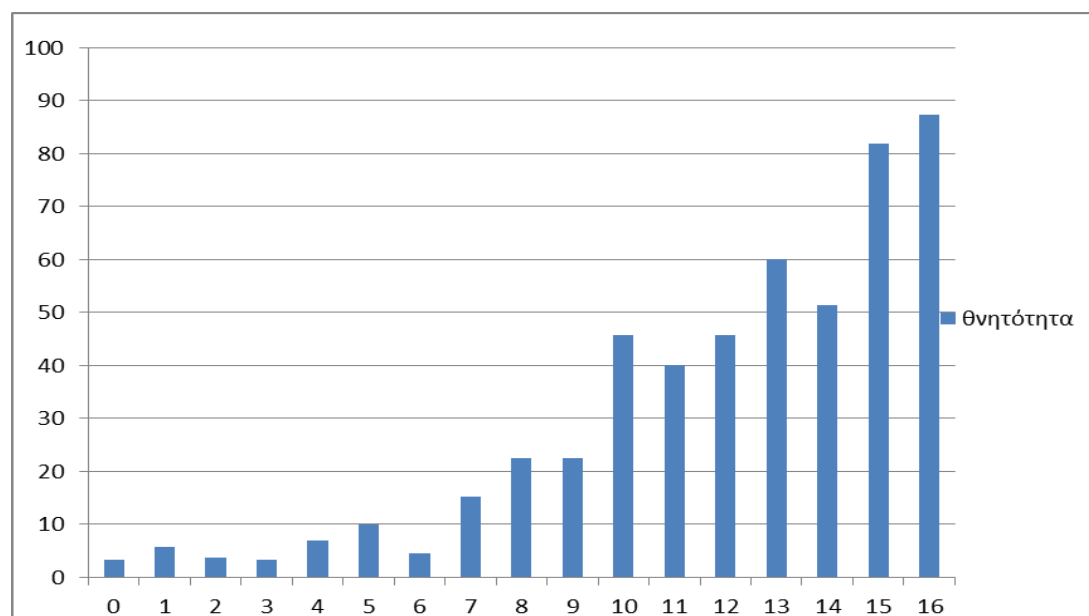
- $\geq 22$  αναπνοές/ λεπτό
- Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης (κλίμακα Γλασκόβης  $<15$ )
- Συστολική αρτηριακή πίεση  $<100$ mmHg.

- Σήψη: Απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μία μη φυσιολογική απόκριση του ξενιστή σε μία λοίμωξη. Η δυσλειτουργία οργάνων ορίζεται από την ομάδα εργασίας SCCM/ESICM 2016 ως η οξεία αλλαγή της αξιολόγησης με περισσότερους από 2 πόντους στο σύστημα αξιολόγησης SOFA, συνέπεια της λοίμωξης (Πίνακας 2). Το σύστημα αξιολόγησης SOFA αποτελεί έναν αλγόριθμο αξιολόγησης της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων. Δεν προτείνεται για τη διάγνωση της σηψαιμίας, ούτε εντοπίζει τους ασθενείς στους οποίους η δυσλειτουργία οφείλεται σε λοίμωξη, αλλά βοηθά στην ταυτοποίηση των ασθενών που ενδέχεται να έχουν υψηλό κίνδυνο να πεθάνουν από τη λοίμωξη (Εικόνα 1). Το βασικό SOFA score μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι μηδέν σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό προϋπάρχουσας δυσλειτουργίας οργάνου. Το SOFA score  $\geq 2$  αντικατοπτρίζει μία συνολική αύξηση της θνητότητας περίπου 10% σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με πιθανή λοίμωξη.

**Πίνακας 2:** Ο αλγόριθμος SOFA για την εκτίμηση της βαρύτητας της σήψης [43]

|   | 0 πόντοι                              | 1 πόντος                                  | 2 πόντοι  | 3 πόντοι   | 4 πόντοι   |
|---|---------------------------------------|---|---|--|--|
| <u>Αναπνευστικό σύστημα</u><br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400                                  | 301-400                                   | <300  | 101-200 με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής  | <100 με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής   |
| <u>Πηκτικότητα:</u><br>Αιμοπετάλια                                | >150x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | 101-150 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | 51-100 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>                  | 21-50x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>   | ≤20x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>   |
| <u>Ήπαρ:</u><br>Χολερυθρίνη                                       | <1.2 mg/dl                            | 1.2-1.9 mg/dL                             | 2- 5.9 mg/dL  | 6 to 11.9 mg/dL  | >12 mg/dL  |
| <u>Καρδιαγγειακό:</u><br>Αρτηριακή πίεση                          | Απουσία υπότασης                      | Μέση αρτηριακή πίεση <70 mmHg             | Σε ντοπαμίνη ≤5 mcg/kg/min ή οποιαδήποτε ροή δοβουταμίνης | Σε ντοπαμίνη >5 mcg/kg/min, επινεφρίνη ≤0.1 mcg/kg/min ή νορεπινεφρίνη ≤0.1 mcg/kg/min | Σε ντοπαμίνη >15 mcg/kg/min ή επινεφρίνη >0.1 mcg/kg/min ή νορεπινεφρίνη >0.1 mcg/kg/min |
| <u>Εγκέφαλος:</u><br>Κλίμακα Γλασκόβης                            | 15                                    | 13-14                                     | 10-12   | 6-9  | <6   |
| <u>Νεφρά:</u><br>Νεφρική λειτουργία                               | Κρεατινίνη <1.2 mg/dL                 | Κρεατινίνη 1.2-1.9 mg/dL                  | Κρεατινίνη 2-3.4 mg/dL                                    | Κρεατινίνη 3.5- 4.9 mg/dL ή 200-500ml ούρων/ ημέρα                                     | Κρεατινίνη >5 mg/dL ή <200ml ούρων/ ημέρα  |

PaO<sub>2</sub>: Μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου, FiO<sub>2</sub>: Συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου

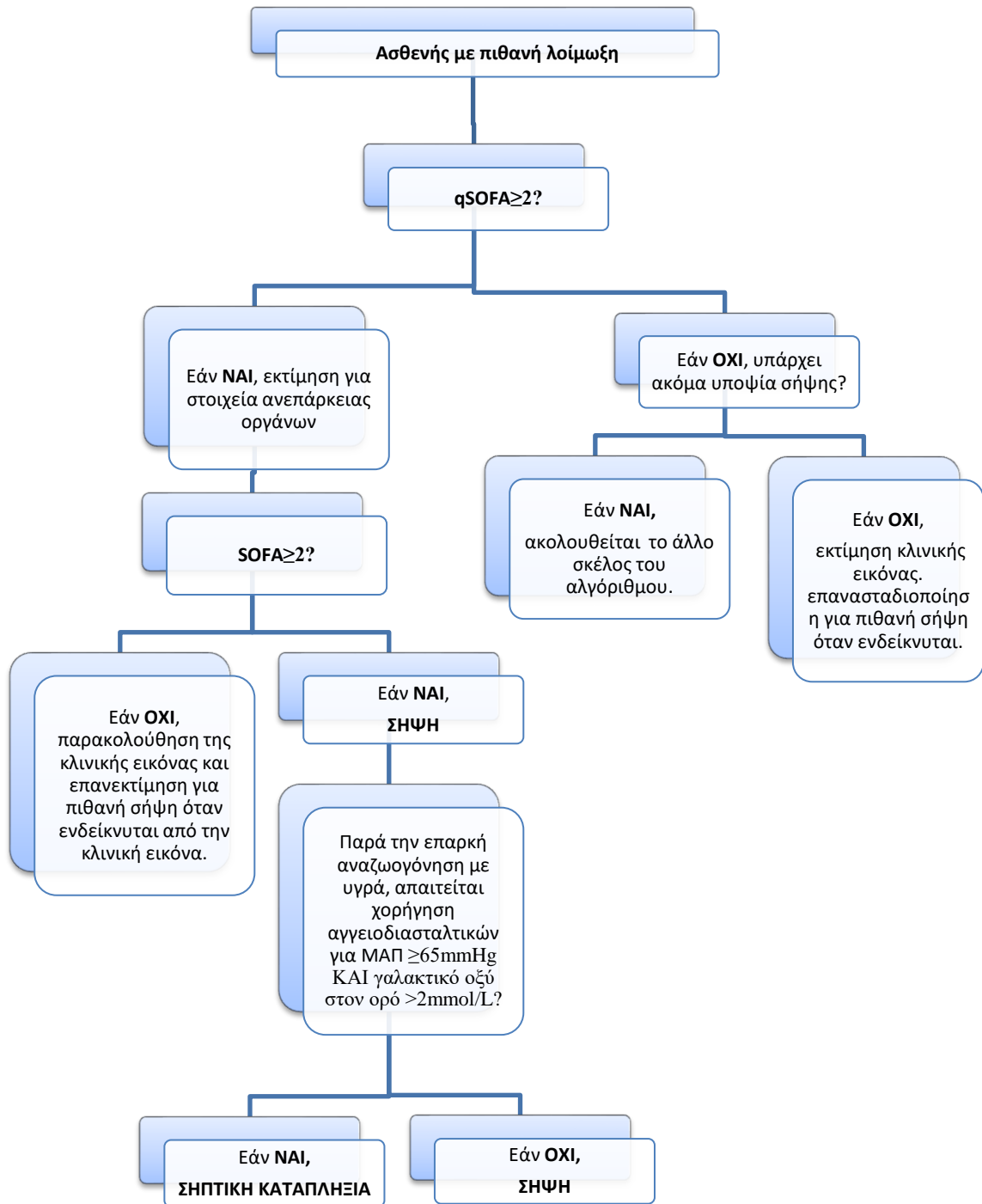


**Εικόνα 1:** Συσχέτιση του SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) score με τη νοσοκομειακή θνητότητα.

Σε ασθενείς με SOFA score>15 η θνητότητα φτάνει το 90% [24].

- Η σηπτική καταπληξία (shock) είναι ένα υποσύνολο της σήψης κατά το οποίο οι υποκείμενες κυκλοφορικές και κυτταρικές/ μεταβολικές βλάβες είναι αρκετά σημαντικές ώστε να προκαλέσουν αύξηση της θνησιμότητας [40]. Οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία μπορούν να αναγνωριστούν κλινικά, όταν η σήψη συνυπάρχει με επιμένουσα υπόταση, που απαιτεί τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών για τη διατήρηση μέσης αρτηριακής πίεσης  $\geq 65$  mmHg, ή με επίπεδα γαλακτικού  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) παρά την επαρκή ανάνηψη. Όταν πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια, η νοσοκομειακή θνητότητα υπερβαίνει το 40% [40-42]. Στην Εικόνα 2 περιγράφεται ο αλγόριθμος για την εκτίμηση του ασθενούς με πιθανή λοίμωξη και σήψη [45].





**Εικόνα 2:**

Κλινικά κριτήρια για τον εντοπισμό ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία. Θα πρέπει να θεωρηθεί ότι ο ασθενής έχει μηδέν βαθμούς στο σύστημα αξιολόγησης SOFA, εκτός εάν ο ασθενής είναι γνωστό ότι έχει προϋπάρχουσα (οξεία ή χρόνια) δυσλειτουργία οργάνων πριν από την έναρξη της λοίμωξης [45].

### **2.2.2. Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MODS)**

Το MODS και το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) είναι όροι που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη και θα πρέπει να διακριθούν από τον όρο σηπτική καταπληξία. Το MODS αναφέρεται σε προοδευτική δυσλειτουργία οργάνων σε ασθενή βαρέως πάσχων, έτσι ώστε η ομοιοστασία του οργανισμού να μην μπορεί να διατηρηθεί χωρίς παρέμβαση. Είναι το τελικό στάδιο τόσο σοβαρότατων λοιμώξεων (σηψαιμία, σηπτική καταπληξία), όσο και μη λοιμωδών καταστάσεων (όπως SIRS από παγκρεατίτιδα). Το MODS μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωτογενές ή δευτερογενές:

- Το πρωτογενές MODS είναι το αποτέλεσμα μιας σαφώς καθορισμένης αιτίας, στην οποία η δυσλειτουργία οργάνων εμφανίζεται νωρίς και μπορεί να αποδοθεί άμεσα στην ίδια την αιτία (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια λόγω ραβδομύλωσης).
- Το δευτερεύον MODS είναι η ανεπάρκεια οργάνων που δεν αποτελεί άμεση απάντηση στην αιτία, αλλά είναι συνέπεια της απόκρισης του ξενιστή (π.χ. σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα).

Προοδευτική επιδείνωση των παρακάτω παραμέτρων, που προκύπτει από επιδείνωση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση του MODS, αλλά χρησιμοποιούνται και κατά την αξιολόγηση του ασθενούς με άλλους αλγόριθμους, όπως το SOFA [43,46]:

- Λόγος της μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου ( $PaO_2$ ) / συγκέντρωση του αναπνεόμενου οξυγόνου ( $FiO_2$ )
- Αριθμός αιμοπεταλίων
- Χολερυθρίνη ορού
- Κρεατινίνη ορού (ή παραγωγή ούρων)
- Κλίμακα Γλασκόβης
- Υπόταση, ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών

### **2.2.3. Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης**

Το SIRS είναι ένα κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο η φλεγμονή συνυπάρχει με δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω [38]:

- Θερμοκρασία  $>38^\circ C$  ή  $<36^\circ C$
- Σφύξεις  $>90/λεπτό$
- Αναπνοές  $>20/λεπτό$  ή  $PaCO_2$  (μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα)  $<32mmHg$
- Λευκά αιμοσφαίρια  $>12000κκχ$  ή  $<4000κκχ$  ή  $>10\%$  άωρες μορφές

Το SIRS μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες καταστάσεις που σχετίζονται ή όχι με λοίμωξη. Οι μη λοιμώδεις καταστάσεις που συνδέονται κλασικά με SIRS περιλαμβάνουν αυτοάνοσες διαταραχές, παγκρεατίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοεμβολή, εγκαύματα ή χειρουργική επέμβαση. Η χρήση του ορισμού του SIRS για τον εντοπισμό ασθενών με σηψαιμία έχει μειωθεί, δεδομένου ότι πολλοί ειδικοί θεωρούν ότι τα κριτήρια SIRS πληρούνται από πολλούς νοσηλευόμενους ασθενείς που δεν αναπτύσσουν λοίμωξη. Επίσης, η ικανότητα πρόβλεψης της θνητότητας είναι χαμηλή σε σύγκριση με άλλα συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της σήψης, όπως το SOFA [42,47-48].

### **2.3. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα ασθενούς με σήψη [49]**

Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη ή πιθανή σήψη τυπικά εμφανίζουν υπόταση, ταχυκαρδία, πυρετό και λευκοκυττάρωση. Ωστόσο, τα παραπάνω δεν είναι ειδικά για τη σήψη και μπορούν να εμφανιστούν σε άλλες καταστάσεις μη λοιμώδους αιτιολογίας (όπως η οξεία παγκρεατίτιδα). Επί ύπαρξης σηπτικής καταπληξίας μπορεί διαπιστωθεί υπόταση, ταχυκαρδία, ολιγουρία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, ταχύπνοια, ψυχρό, υγρό ή και κυανωτικό δέρμα, μεταβολική οξέωση, αυξημένο γαλακτικό οξύ στον ορό. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά για την σηπτική καταπληξία, αλλά μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες μορφές καταπληξίας, όπως η υπογκαιμική και η καρδιογενής καταπληξία. Πιο συγκεκριμένα σε έναν ασθενή με σήψη μπορεί να παρατηρηθούν τα παρακάτω [49]:

#### **2.3.1. Σημεία και συμπτώματα**

- Σε έναν σηπτικό ασθενή μπορεί να ανευρεθούν σημεία και συμπτώματα που οφείλονται στην υποκείμενη εστία της φλεγμονής, όπως βήχας και δύσπνοια σε λοιμώξεις αναπνευστικού.
- Υπόταση, δηλαδή συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <90mmHg, μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) <70mmHg, μείωση της ΣΑΠ >40mmHg ή μείωση της ΣΑΠ περισσότερο από δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από την κατώτερη φυσιολογική τιμή για την ηλικία. Ενδεχομένως, να απαιτείται αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της τοποθέτησης κεντρικής γραμμής.
- Θερμοκρασία >38.3° C ή <36° C.
- Καρδιακές σφύξεις >90/λεπτό ή περισσότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή για την ηλικία.
- Ταχύπνοια (>20 αναπνοές/λεπτό).

- Σημεία υποάρδευσης οργάνων: ψυχρό, υγρό δέρμα υποδηλώνει μειωμένη αιμάτωση του δέρματος, λόγω προσπάθειας αύξησης της αιμάτωσης των βασικών οργάνων στα πλαίσια της υπότασης λόγω της σήψης. Συνυπάρχει μείωση της τριχοειδικής επαναπλήρωσης και κυάνωση. Το μειωμένο επίπεδο συνείδησης, όπως και η διεγερτική συμπεριφορά, η ανουρία και η oligουρία, ο ειλέος και η μειωμένη εντερική κινητικότητα είναι σημεία υποάρδευσης ζωτικών οργάνων.

### 2.3.2. Εργαστηριακά ευρήματα:

- Λευκοκυττάρωση: (Λευκά αιμοσφαίρια [WBC]  $>12000/\text{mL}$ ) ή λευκοπενία (WBC  $<4000/\text{mL}$ ) ή φυσιολογικός αριθμός WBC με  $>10\%$  άωρες μορφές στο περιφερικό αίμα.
- Υπεργλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος  $>140 \text{ mg/dL}$  ή  $7,7 \text{ mmol/L}$ ) σε ασθενείς χωρίς διαβήτη.
- C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μεγαλύτερη από δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο για την ηλικία.
- Αρτηριακή υποξία: μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου ( $\text{PaO}_2$ )/ συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου ( $\text{FiO}_2$ )  $<300$ .
- Oλιγουρία: παραγωγή ούρων μικρότερη από  $500\text{ml/kg/ώρα}$  για τουλάχιστον δύο ώρες παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά.
- Αύξηση κρεατινίνης  $>0.5\text{mg/dl}$  ή  $44.2 \text{ mmol/L}$ .
- Χρόνος προθρομβίνης (INR)  $>1.5$  ή χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)  $>60 \text{ sec}$ .
- Θρομβοκυτταροπενία: Αιμοπετάλια  $<100.000 /\text{mL}$ .
- Υπερχολερυθριναιμία: Ολική χολερυθρίνη πλάσματος  $>4\text{mg/dL}$  ή  $70 \text{ mmol/L}$ .
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (υπονατριάμια, υπερκαλιαιμία) και σύνδρομο ευθυρεοειδικού αρρώστου (euthyroid sick syndrome).
- Αυξημένο γαλακτικό οξύ (υψηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου). Προτιμώμενο είναι η μέτρηση να γίνεται σε αρτηριακό αίμα.
- Προκαλσιτονίνη πλάσματος (μεγαλύτερη από δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Τα αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης σχετίζονται με βακτηριακή λοίμωξη και σήψη. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να στέλνεται σαν εξέταση ρουτίνας.
- Η mid-regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) έχει χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την εμφάνιση και την επιδείνωση της ανεπάρκειας οργάνου. Παρόλα αυτά, η

παρακολούθηση των επιπέδων MR-proADM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση μίας βακτηριακής λοίμωξης και να συμβάλει στην εκτίμηση της πρόγνωσης και της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας.

### **2.3.3. Απεικονιστικός έλεγχος**

Για την διάγνωση της σήψης δεν υπάρχουν συγκεκριμένα απεικονιστικά ευρήματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να κατευθύνεται ανάλογα με την εστία της υποκείμενης λοίμωξης, για την αναγνώριση πιθανών επιπλοκών [49].

### **2.3.4. Μικροβιολογικός έλεγχος**

Η απομόνωση παθογόνου μικροοργανισμού σε καλλιέργεια είναι βοηθητική για την διάγνωση της σήψης, χωρίς, ωστόσο, να είναι απαραίτητη. Στο 50% των ασθενών με σήψη, δεν απομονώνεται παθογόνος μικροοργανισμός. Η θεραπεία με αντιβιοτικά θα πρέπει να ξεκινήσει χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα των καλλιεργειών που έχουν ληφθεί [49].

## **2.4. Διάγνωση**

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς βάσει της κλινικής και εργαστηριακής του εικόνας, ή εκ των υστέρων, είτε όταν ληφθούν τα αποτελέσματα των εξετάσεων που έχουν σταλεί, είτε επειδή ο ασθενής ανταποκρίθηκε στην αντιμικροβιακή θεραπεία που του χορηγήθηκε.

## **2.5. Πρόγνωση**

Η σηψαιμία έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, που φαίνεται να μειώνεται σταδιακά με το πέρασμα του χρόνου. Τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται μεταξύ 10% και 52%, με τον κίνδυνο να αυξάνεται γραμμικά ανάλογα με τη σοβαρότητα της σήψης. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω σήψης έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου καθώς και αυξημένο κίνδυνο νέου επεισοδίου σήψης και επαναλαμβανόμενων εισαγωγών στο νοσοκομείο [49]. Κακούς προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η αδυναμία πρόκλησης πυρετού [50], η λευκοπενία [51], η ηλικία >40 ετών [52], ορισμένες συννοσηρότητες [όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)] [53], η ηπατική ανεπάρκεια [54], ο καρκίνος [55], η εξάρτηση από το αλκοόλ [54] και η ανοσοκαταστολή [53,56], και η ακατάλληλη ή καθυστερημένη κάλυψη με αντιβιοτικά. Επίσης, δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η ύπαρξη λοίμωξης σε άλλη εστία εκτός του ουροποιητικού [57,58] και η ύπαρξη ενδονοσοκομειακής λοίμωξης [59,60].

## **2.6. Θεραπεία [1]**

### **2.6.1. Αναζωογόνηση με υγρά**

Η σήψη και η σηπτική καταπληξία είναι επείγουσες καταστάσεις, που απαιτούν άμεση έναρξη θεραπείας και αναζωογόνησης του ασθενούς. Για την αναζωογόνηση από την υπόταση που επάγεται από την σήψη προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες η χορήγηση 30 mL/kg κρυσταλλοειδούς διαλύματος τις πρώτες τρεις ώρες. Στη συνέχεια, η αναζωογόνηση με υγρά συνεχίζεται μετά από συχνή επανεκτίμηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς και ταυτόχρονα με τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών αν αυτό απαιτείται. Στόχος είναι η ΜΑΠ να είναι 65 mmHg σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών. Για την εκτίμηση της αναζωογόνησης με υγρά παρακολουθείται και το γαλακτικό οξύ στο αρτηριακό αίμα, καθώς αποτελεί δείκτη ιστικής υποάρδευσης.

### **2.6.2. Αγγειοσυσπαστικά**

Ταυτόχρονα με την αναζωογόνηση με υγρά προτείνεται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, όταν η ανταπόκριση στην αρχική χορήγηση κρυσταλλοειδών δεν είναι επαρκής. Η νορεπινεφρίνη είναι το αγγειοσυσπαστικό πρώτης γραμμής. Στη νορεπινεφρίνη μπορεί να προστεθεί βαζοπρεσίνη (έως 0,03U/min) ή επινεφρίνη ώστε να επιτευχθεί η ΜΑΠ- στόχος ή βαζοπρεσίνη (έως 0,03U/min) ώστε να μειωθεί η ποσότητα της χορηγούμενης νορεπινεφρίνης. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ντοπαμίνη σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς, με χαμηλό κίνδυνο ταχυκαρδιών και απόλυτης ή σχετικής βραδυκαρδίας. Η δοβουταμίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ανθεκτική υποάρδευση παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά και την χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

### **2.6.3. Αντιμικροβιακή θεραπεία**

Μόλις τεθεί η υποψία σήψης, θα πρέπει χωρίς καθυστέρηση να ληφθούν καλλιέργειες από τα βιολογικά υγρά του ασθενή στα οποία υπάρχει πρόσβαση, καθώς και αιμοκαλλιέργειες και στη συνέχεια να γίνει άμεση έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Αντιβιοτικά θα πρέπει να έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως μέσα στην πρώτη ώρα από την αρχική εκτίμηση του ασθενούς που πιθανολογείται ότι έχει σήψη ή σηπτική καταπληξία. Η αγωγή θα πρέπει να είναι εμπειρική και ευρέως φάσματος με ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά, ώστε να δύναται να καλύψει όλα τα πιθανά παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών και ενδεχομένως μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων. Αποτυχία του θεράποντα να χορηγήσει επαρκή εμπειρική θεραπεία οδηγεί σε αύξηση της θνησιμότητας.

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να αποκλιμακώνεται τις επόμενες ημέρες, όταν απομονωθεί κάποιος παθογόνος μικροοργανισμός, ή σημειωθεί κλινική βελτίωση του ασθενούς.

Η επιλογή της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας εξαρτάται από το ιστορικό, την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τους τοπικούς επιδημιολογικούς παράγοντες. Η πιθανολογούμενη εστία της λοίμωξης, υποκείμενες παθήσεις του ασθενούς, χρόνιες ανεπάρκειες ζωτικών οργάνων, η προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ο ασθενής, η παρουσία εμφυτεύσιμων συσκευών και μόνιμων παροχετεύσεων, η ύπαρξη ανοσοκαταστολής, πρόσφατη γνωστή λοίμωξη ή αποικισμός με συγκεκριμένα παθογόνα και η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών κατά τους τρεις τελευταίους μήνες θα επηρεάσουν το είδος της αγωγής που θα χορηγηθεί. Επιπλέον, ο τόπος διαμονής του ασθενούς κατά την έναρξη της λοίμωξης (κοινότητα, ίδρυμα χρόνιας περίθαλψης, νοσηλεία σε νοσοκομείο), ο επιπολασμός των πιθανών παθογόνων στον συγκεκριμένο πληθυσμό που ανήκει ο ασθενής και τα πρότυπα ευαισθησίας αυτών των κοινών παθογόνων τόσο στην κοινότητα, όσο και στο νοσοκομείο στην συγκεκριμένη περιοχή, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή της θεραπείας. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη δυνητικές δυσανεξίες στα φάρμακα και τοξικότητα.

Τα πιο συνηθισμένα παθογόνα που προκαλούν σηπτική καταπληξία είναι τα gram-αρνητικά βακτήρια και ακολουθούν τα gram-θετικά βακτήρια. Η πιθανότητα ύπαρξης συστηματικής καντιντίασης, συνδρόμων τοξικής καταπληξίας και ασυνήθιστων παθογόνων θα πρέπει να εξετάζεται σε επιλεγμένους ασθενείς. Ορισμένες ειδικές συνθήκες θέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο για λοίμωξη από άτυπα ή ανθεκτικά παθογόνα. Για παράδειγμα, οι ουδετεροπενικοί ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από ένα ευρύ φάσμα πιθανών παθογόνων, που περιλαμβάνει ανθεκτικούς gram-αρνητικούς βακίλους και είδη *Candida*. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και ο ανθεκτικός στην βανκομυκίνη *Enterococcus* (VRE) είναι συχνά αίτια σήψης ενδονοσοκομειακά.

Η επιβίωση μετά από σηπτική καταπληξία μπορεί να μειωθεί έως και πέντε φορές όταν η εμπειρική αγωγή που χορηγείται δεν καλύπτει το υπεύθυνο παθογόνο. Συνεπώς, η επιλογή του βέλτιστου αντιμικροβιακού σχήματος είναι καθοριστικής σημασίας για την έκβαση του ασθενούς με σήψη και σηπτική καταπληξία. Λόγω της υψηλής θνησιμότητας που συνδέεται με την ακατάλληλη αρχική θεραπεία, τα εμπειρικά σχήματα είναι προτιμότερο να υπερβάλλουν ως προς την ευρύτητα του σχήματος.

Ωστόσο, η διαδικασία επιλογής των εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων σε ασθενείς με σηψαιμία και σηπτική καταπληξία είναι πολύπλοκη. Δεδομένου του εύρους

των μεταβλητών που περιγράφηκαν παραπάνω και που πρέπει να αξιολογηθούν, δεν είναι δυνατή η σύσταση οποιουδήποτε συγκεκριμένου σχήματος για τη σήψη και την σηπτική καταπληξία. Οποσδήποτε, ο κλινικός γιατρός πρέπει να αξιολογεί τους παράγοντες κινδύνου για τη μόλυνση με μικρόβια ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά. Οι παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν την παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο ή τη χρόνια διαμονή σε ίδρυμα, τη πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακής αγωγής, προηγούμενες νοσηλείες και προηγούμενο αποικισμό ή προηγούμενη λοίμωξη με μικρόβια ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά. Η εμφάνιση σηπτικής καταπληξίας μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη λοίμωξης από ανθεκτικό μικρόβιο όταν σημειώνεται επιδείνωση του ασθενούς ενώ ήδη χορηγείται κατάλληλη προηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή.

Οι θεραπείες θα πρέπει να χορηγούνται ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες ανάλογα με την εστία της λοίμωξης ή συγκεκριμένα ανοσοποιητικά ελλείμματα. Όμως, με δεδομένο ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία έχουν μία ή περισσότερες μορφές ανοσοκαταστολής, το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να είναι αρκετά ευρύ ώστε να καλύπτει τα περισσότερα παθογόνα που ευθύνονται για νοσοκομειακές λοιμώξεις. Συχνότερα, χρησιμοποιείται ευρέος φάσματος καρβαπενέμη (όπως meropenem, imipenem / cilastatin ή doripenem) ή συνδυασμός αναστολέων πενικιλίνης / β-λακταμάσης (π.χ., πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη ή τικαρκιλίνη / κλαβουλανικό οξύ). Ωστόσο, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κεφαλοσπορίνες τρίτης ή τέταρτης γενιάς, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα. Φυσικά, το συγκεκριμένο σχήμα μπορεί και πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα με την ανατομική θέση της λοίμωξης και την τοπική μικροβιολογική χλωρίδα.

Η θεραπεία με συνδυασμό αντιβιοτικών απαιτείται συχνά για να εξασφαλιστεί ευρύ φάσμα αρχικής εμπειρικής αγωγής. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο ύπαρξης στελεχών gram-αρνητικών βακίλων, ανθεκτικών σε β-λακτάμες και καρβαπενέμες σε ορισμένες κοινότητες και σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Η προσθήκη ενός ακόμα αντιμικροβιακού παράγοντα δραστικού έναντι των gram-αρνητικών βακτηρίων στο εμπειρικό σχήμα συνιστάται για τους σοβαρά πάσχοντες σηπτικούς ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από βακτήρια ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά (π.χ. *Pseudomonas*, *Acinetobacter* κ.λπ.), ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα χορήγησης ενός τουλάχιστον ενεργού παράγοντα.

Παρομοίως, σε περιπτώσεις όπου η λοίμωξη είναι πιθανό να οφείλεται σε άλλα ανθεκτικά ή άτυπα παθογόνα, συνιστάται δικαιολογημένα η χορήγηση άλλου, ειδικού για την κάθε περίπτωση, αντιμικροβιακού φαρμάκου για τη διεύρυνση της κάλυψης. Για



παράδειγμα, η βανκομυκίνη, η τεϊκοπλανίνη ή άλλος παράγων κατά του MRSA μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από MRSA. Επί ύπαρξης υψηλού κινδύνου λοίμωξης από *Legionella*, θα πρέπει να προστεθεί στα αντιβιοτικά που θα χορηγηθούν μία μακρολίδη ή φθοριοκινολόνη.

Ωστόσο, αν και ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιμικροβιακών ουσιών προτείνεται σε περιπτώσεις που ο κλινικός γιατρός υποπτεύεται πολυανθεκτικά παθογόνα, καθώς και στην αρχική αντιμετώπιση ασθενών με σηπτική καταπληξία, δεν προτείνεται σαν ρουτίνα σε ασθενείς με σήψη χωρίς υπόταση, και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με βακτηριαμία ή σήψη.

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική των αντιβιοτικών θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όταν αυτά χορηγούνται. Η βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών με σήψη απαιτεί τις μέγιστες δυνατές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, στο γρηγορότερο δυνατό χρονικό διάστημα, με τις ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά συνέπεια, πολλές φορές απαιτούνται αρχικές δόσεις φόρτισης ώστε να επιτευχθούν τα παραπάνω. Ο κλινικός θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες των αντιβιοτικών που θα χορηγήσει.

Το ενδεχόμενο λοίμωξης από *Candida* θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή (ουδετεροπενία, χημειοθεραπεία, μεταμόσχευση, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), που φέρουν κεντρική αγγειακή πρόσβαση για μακρύ χρονικό διάστημα (καθετήρες αιμοκάθαρσης, κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες), που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή ή νοσηλεύονται λόγω νεκρωτικής παγκρεατίτιδας ή μεγάλης χειρουργικής επέμβασης (ιδιαίτερα στην κοιλιακή χώρα), σε ασθενείς με παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος ή με παρατεταμένη εισαγωγή σε νοσοκομεία και ΜΕΘ, με πρόσφατη μυκητιασική λοίμωξη ή με γνωστό αποικισμό σε πολλαπλές θέσεις. Η εμπειρική χρήση μιας εχινοκανδίνης (anidulafungin, micafungin ή caspofungin) προτιμάται στους περισσότερους βαριά πάσχοντες ασθενείς, ειδικά σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, που έχουν λάβει πρόσφατα θεραπεία με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες ή εάν έχει απομονωθεί *Candida glabrata* ή *Candida krusei* σε προηγούμενες καλλιέργειες. Σε ασθενείς με δυσανεξία στις εχινοκανδίνες μπορεί να χορηγηθεί λιποσωματική αμφοτερικίνη Β και σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, χωρίς προηγούμενη χορήγηση τριαζόλης και χωρίς γνωστό αποικισμό από ανθεκτικά στελέχη, μπορούν να χορηγηθούν τριαζόλες.

Όταν υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την κατάλληλη για τον ασθενή αντιμικροβιακή θεραπεία, είναι απαραίτητη η εκτίμηση του ασθενούς από ειδικό λοιμωξιολόγο. Η πρόωρη

εμπλοκή των λοιμωξιολόγων μπορεί να βελτιώσει την έκβαση ορισμένων ασθενών (π.χ. βακτηριαμία από *St. aureus*). Αν και ο θεσμός των «υπό προστασία» αντιβιοτικών είναι πολύ σημαντικός τόσο για τη μείωση της αντοχής των παθογόνων όσο και του κόστους, δεν αποτελεί κατάλληλη στρατηγική στην αρχική θεραπεία για ασθενείς που ανήκουν στον πληθυσμό που περιγράφηκε. Οι ασθενείς με σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία γενικά απαιτούν εμπειρική θεραπεία ευρέος φάσματος μέχρι να απομονωθεί ο αιτιολογικός παθογόνος οργανισμός και να γίνουν γνωστές οι ευαισθησίες του σε αντιβιοτικά. Μετά την απομόνωση του παθογόνου, θα πρέπει η αγωγή να αποκλιμακωθεί, εάν αυτό είναι δυνατό, και να χορηγηθούν αντιβιοτικά πιο στενού φάσματος, που θα είναι κατάλληλα για το παθογόνο.

Ωστόσο, εάν στις καλλιέργειες δεν απομονωθεί παθογόνο, κρίνεται σκόπιμη η εμπειρική αποκλιμάκωση της κάλυψης, εάν ο ασθενής είχε καλή κλινική ανταπόκριση. Η συνεργασία με τα προγράμματα επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών (ASP-antimicrobial stewardship programs) απαιτείται ώστε να διασφαλιστεί η επιλογή της κατάλληλης αγωγής για τη θεραπεία σηπτικών ασθενών. Εάν διαπιστωθεί ότι δεν υπάρχει λοίμωξη, η αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έγκαιρα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό και να περιοριστεί ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών από το φάρμακο. Η διάρκεια της αγωγής είναι συνήθως 7-10 ημέρες, εκτός αν υπάρχουν ειδικά παθογόνα ή άλλες ειδικές συνθήκες. Μέχρι το πέρας της αγωγής θα πρέπει καθημερινά να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλιμάκωσης της θεραπείας. Συνεπώς, οι αποφάσεις για τη συνέχιση, την αποκλιμάκωση ή τη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται με βάση την κρίση του κλινικού και τις κλινικές πληροφορίες.

#### **2.6.4. Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Στη θεραπεία της σήψης μπορεί να συμβάλουν μεταγγίσεις αίματος (όταν η αιμοσφαιρίνη είναι <7 g/dL), πλάσματος (εάν υπάρχουν διαταραχές της πήξης και απαιτείται η διενέργεια επεμβατικής πράξης ή υπάρχει ενεργός αιμορραγία) και αιμοπεταλίων.

Επίσης, μπορεί να απαιτηθεί διασωλήνωση του ασθενούς και εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Το αρχικό tidal-volume πρέπει να είναι 6mL/kg για τους ασθενείς με σήψη και 12mL/kg για ασθενείς με ARDS (acute respiratory distress syndrome) που επάγεται από την σήψη, σε συνδυασμό με τη χρήση υψηλότερων πιέσεων και χαμηλότερου PEEP (θετική τελοεκπνευστική πίεση) σε ασθενείς με ARDS.

Σε ασθενείς με σήψη, ως ανώτερο φυσιολογικό όριο της γλυκόζης θεωρούνται τα 180mg/dL και όχι τα 110mg/dL, που είναι το όριο για μη σηπτικούς ασθενείς.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών προτείνεται μόνο σε σηπτική καταπληξία, όταν η χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών δεν κατορθώνει να αποκαταστήσει την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς. Η δόση είναι 200mg ημερησίως.

### **3. Ανθεκτικότητα στην αντιμικροβιακή θεραπεία**

Με στόχο την γρηγορότερη αποκατάσταση της υγείας του ασθενούς, καθώς και την βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών μετά από λοίμωξη, χορηγούνται ευρέως τα αντιβιοτικά. Με τη χρήση των αντιβιοτικών αντιμετώπιστηκαν λοιμώδη νοσήματα που μάστιζαν τον ανθρώπινο πληθυσμό τα προηγούμενα χρόνια και πολλές φορές δημιουργούσαν σοβαρά χρόνια προβλήματα, όπως σοβαρές βαλβιδοπάθειες μετά από ρευματικό πυρετό ή ήταν θανατηφόρα ακόμα και για νέους ανθρώπους. Τα αντιβιοτικά, λοιπόν, έχουν συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού. Ωστόσο, η χρήση τους ήταν αλόγιστη και χρησιμοποιήθηκαν τα προηγούμενα χρόνια καταχρηστικά σε ασθενείς που δεν είχαν ένδειξη να λάβουν αντιμικροβιακή θεραπεία και, συχνά, χωρίς να ακολουθείται αποκλιμάκωση της θεραπείας. Στο νοσοκομείο, είχε εκτιμηθεί την προηγούμενη δεκαετία ότι το 50% των χορηγήσεων αντιβιοτικών ήταν περιττό [61]. Συνέπεια των παραπάνω ήταν να αναπτυχθούν μικροβιακά στελέχη με ανθεκτικότητα στα κοινά αντιβιοτικά, όσο και στα προωθημένα, που χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για την αντιμετώπισή τους [2].

Ταυτόχρονα, από το 1998 έχουν εγκριθεί μόνο 10 νέα αντιβιοτικά, μόνο 2 από τα οποία (λινεζολίδη και δαπτομυκίνη) έχουν πραγματικά νέους στόχους δράσης. Οι λόγοι που συμβαίνει αυτό είναι απλοί: η ανάπτυξη φαρμάκων είναι δαπανηρή και χωρίς βέβαιο αποτέλεσμα, ενώ το κέρδος από τα αντιμικροβιακά δεν είναι τόσο σημαντικό, συγκριτικά με τα φάρμακα για τη θεραπεία χρόνιων παθήσεων. Τα αντιβιοτικά που βρίσκονται σε φάση μελέτης ανήκουν σε ήδη υπάρχουσες κατηγορίες και έχουν ευρύ φάσμα δράσης, γεγονός που καθιστά πιθανό το ενδεχόμενο να συμβάλλουν περαιτέρω στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας αν εγκριθούν και χρησιμοποιηθούν.

Λόγω των ανωτέρω, πολλοί μιλούν πλέον για το τέλος των αντιβιοτικών, καθώς ήδη έχουν αναπτυχθεί μικροβιακά στελέχη ανθεκτικά στα ήδη γνωστά αντιμικροβιακά φάρμακα [2]. Η μικροβιακή αντοχή συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα των ασθενών, αύξηση των ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο και αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Η σημασία του προβλήματος αυτού φαίνεται από το γεγονός ότι μεγάλοι οργανισμοί όπως ο

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (EC) έχουν εκπονήσει σχέδια δράσης για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής [62,63].

#### **4. Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής βάσει ενδείξεων**

Για την συνετή χρήση των αντιβιοτικών, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να αντιμετωπίζουν τις λοιμώξεις σύμφωνα με τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Από την άλλη μεριά, οι κατευθυντήριες γραμμές θα πρέπει να βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από κλινικές μελέτες και έχουν αναλυθεί με τις ενδεικνυόμενες στατιστικές μεθόδους. Η χρήση αβάσιμων απόψεων και πεποιθήσεων μεμονωμένων ιατρών και η εφαρμογή τους στην καθ' ημέρα ιατρική πρακτική μπορούν να οδηγήσουν σε ακατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών, που με τη σειρά της έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών, και την πρόκληση ζημιάς τόσο στον ασθενή, όσο και στην κοινότητα.

Αν το πρόβλημα λέγεται «ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών», πρέπει τώρα να οριστεί πιο συγκεκριμένα. Για να χαρακτηριστεί ως «κατάλληλη», η χορήγηση των αντιβιοτικών θα πρέπει να πληροί τα παρακάτω κριτήρια:

- Θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει λοίμωξη.
- Το αντιβιοτικό θα πρέπει να είναι αποτελεσματικό έναντι του παθογόνου που, είτε απομονώθηκε σε καλλιέργεια, είτε πιθανολογείται ότι είναι υπεύθυνο για τη λοίμωξη.
- Το αντιβιοτικό θα πρέπει να έχει φαρμακοκινητικές ιδιότητες που μπορούν να οδηγήσουν σε θεραπευτικά επίπεδα στην εστία της λοίμωξης.
- Το αντιβιοτικό θα πρέπει να χορηγείται στο σωστό δοσολογικό σχήμα και για την κατάλληλη διάρκεια αγωγής.
- Το αντιβιοτικό θα πρέπει να χορηγείται μετά την λήψη κατάλληλων δειγμάτων καλλιιεργειών.
- Το αντιβιοτικό θα πρέπει να έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας, σε σχέση με άλλες εναλλακτικές επιλογές.

Τα προγράμματα επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών (Antimicrobial Stewardship Programs-ASP) είναι μία στρατηγική, ένα συντονισμένο σύνολο ενεργειών, που έχουν σαν σκοπό την προώθηση της υπεύθυνης χρήσης των αντιμικροβιακών [11,12].

#### **5. Προγράμματα επιτήρησης και διαχείρισης αντιβιοτικών**

##### **5.1. Στόχοι των προγραμμάτων επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών**

Τα προγράμματα αυτά έχουν τρεις βασικούς στόχους:

Ο πρώτος στόχος είναι να καταφέρουν να συνεργαστούν με τους επαγγελματίες υγείας ώστε κάθε ασθενής να λάβει το καταλληλότερο αντιμικροβιακό φάρμακο, στη σωστή δόση και διάρκεια. Η βέλτιστη φροντίδα ενός ασθενούς με λοίμωξη περιλαμβάνει θεραπεία με το κατάλληλο σε είδος και δοσολογία φάρμακο, που έχει τη μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες και κίνδυνο αντοχής. Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα των προγραμμάτων που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της χρήσης αντιβιοτικών είναι ότι συμβάλλουν στη μείωση του κόστους, επειδή χρησιμοποιούνται οι απαραίτητες και μόνο δόσεις και επιλέγονται λιγότερο δαπανηρά αντιβιοτικά [64].

Ο δεύτερος στόχος είναι να αποφευχθεί η υπερβολική χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών. Τόσο στο νοσοκομείο όσο και στην κοινότητα, οι γιατροί, πολλές φορές, χρησιμοποιούν αντιβιοτικά χωρίς να είναι απαραίτητα. Σε αυτό το πλαίσιο, τα αντιβιοτικά μπορεί να χορηγούνται σε ασθενείς με ιογενείς λοιμώξεις, σε μη λοιμώδους αιτιολογίας φλεγμονές (κλασικό παράδειγμα είναι ο εμπύρετος ασθενής με παγκρεατίτιδα), σε βακτηριακές λοιμώξεις που δεν απαιτούν τη χορήγηση αντιβιοτικών (όπως μικρά αποστήματα του δέρματος που μπορούν να αντιμετωπιστούν με διάνοιξη και καθαρισμό) και σε βακτηριακό αποικισμό (όπως στην περίπτωση θετικής καλλιέργειας ούρων σε ασθενή με καθετήρα κύστης). Επίσης, είναι συχνό το να συνταγογραφούνται αντιβιοτικά ακατάλληλα για το σκοπό που χορηγούνται, πολλές φορές ενώ υπάρχει και αντιβιογράμμα, με μόνο αποτέλεσμα τη πρόκληση αντοχής στα αντιβιοτικά [64]

Ο τρίτος στόχος είναι να ελαχιστοποιηθεί η ανάπτυξη αντοχής. Τόσο σε ατομικό όσο και σε συλλογικό επίπεδο, η χρήση αντιβιοτικών αλλάζει τα πρότυπα ευαισθησίας. Οι ασθενείς που εκτίθενται στη χρήση αντιβιοτικών, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποικιστούν ή να μολυνθούν από ανθεκτικά παθογόνα [65-67].

Ο κίνδυνος αντίστασης των gram-αρνητικών σε καρβαπενέμες και κεφαλοσπορίνες αυξάνεται 10 έως 20 φορές μετά από έκθεση σε αυτά τα αντιμικροβιακά φάρμακα ευρέος φάσματος [68-70]. Επίσης, η μικροβιακή αντοχή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η λοίμωξη από *Kl. pneumoniae* ανθεκτική στις καρβαπενέμες, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με λοίμωξη από ευαίσθητη *Klebsiella* [68]. Επίσης, η βακτηραιμία από MRSA, σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με την βακτηραιμία από *St. Aureus* ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (MSSA) [71]. Τα ανθεκτικά μικρόβια μπορούν, στη συνέχεια, να μεταδοθούν σε άλλα άτομα στο νοσοκομείο ή να αποικίσουν το περιβάλλον του ασθενούς.

## **5.2. Από ποια άτομα αποτελείται ένα πρόγραμμα επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών.**

Ο πληθυσμός που αποτελεί την ASP εξαρτάται από τη δυναμική του νοσοκομείου. Για μικρά νοσοκομεία αρκεί η συμμετοχή ενός κλινικού γιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων και ενός φαρμακοποιού. Για μεγαλύτερες νοσοκομειακές μονάδες χρειάζεται η συμμετοχή ενός ή περισσότερων λοιμωξιολόγων, ενός φαρμακοποιού (με ή χωρίς εξειδικευμένη εκπαίδευση στα λοιμώδη νοσήματα), καθώς και νοσηλευτών με γνώσεις στον τρόπο μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. Συνήθως, απαιτείται η στενή συνεργασία με το μικροβιολογικό τμήμα και την διοίκηση του νοσοκομείου [61]. Ωστόσο, η ομάδα διαχείρισης δεν χρειάζεται απαραίτητα να έχει τη συγκεκριμένη μορφή. Το σημαντικότερο είναι η άμεση εφαρμογή ενός προγράμματος διαχείρισης των αντιβιοτικών, χωρίς καθυστέρηση λόγω έλλειψης διαθεσιμότητας ενός ή περισσότερων από τους τυπικούς συμμετέχοντες στην ομάδα.

## **5.3. Προσεγγίσεις των προγραμμάτων επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών**

Υπάρχουν δύο σημαντικές προσεγγίσεις για την διαχείριση των αντιβιοτικών, με τα πιο επιτυχημένα προγράμματα να εφαρμόζουν γενικά ένα συνδυασμό και των δύο.

Σύμφωνα με την πρώτη προσέγγιση, ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα θεωρούνται «υπό προστασία» και η χορήγησή τους απαιτεί προέγκριση από την επιτροπή διαχείρισης αντιβιοτικών του νοσοκομείου. Οι κλινικοί γιατροί χωρίς έγκριση δεν δύνανται να συνταγογραφούν το εν λόγω φάρμακο. Η συγκεκριμένη προσέγγιση έχει το πλεονέκτημα ότι στοχεύει στον έλεγχο της συνταγογράφησης συγκεκριμένων αντιβιοτικών, η χρήση των οποίων περιορίζεται για συγκεκριμένες ενδείξεις. Η χρήση των φαρμάκων μπορεί να εγκριθεί για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα την επανεξέταση μετά από την απόκτηση των δεδομένων από τις καλλιέργειες. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα προγράμματα που χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση έχουν καταφέρει να επιδείξουν σημαντικές μειώσεις στη χρήση του στοχευόμενου φαρμάκου, αλλά, επίσης, να οδηγήσουν σε αυξημένη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών που δεν βρίσκονται «υπό περιορισμό» [72-74].

Σύμφωνα με τη δεύτερη προσέγγιση, ο υπεύθυνος της ASP εξετάζει τις τρέχουσες παραγγελίες αντιβιοτικών και παρέχει στους κλινικούς ιατρούς συστάσεις για συνέχιση, προσαρμογή, αλλαγή ή διακοπή της θεραπείας με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα από τις καλλιέργειες και κλινικές πληροφορίες από τον ασθενή. Μελέτες προγραμμάτων που

χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση έχουν δείξει μειωμένη χρήση αντιβιοτικών, μειωμένο αριθμό νέων συνταγών για αντιμικροβιακά φάρμακα και αυξημένη ικανοποίηση του κλινικού γιατρού. Η προσέγγιση αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να επικεντρωθεί στην αποκλιμάκωση της θεραπείας [13-15].

## **6. Το πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα**

Η Ελλάδα εμφανίζει υψηλή επίπτωση αντιμικροβιακής αντοχής και υψηλά ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες [75-76]. Ενδεικτικό του προβλήματος είναι ότι η Ελλάδα εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό στην Ευρώπη (61,9%) στελεχών *Klebsiella pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες [4]. Αντίστοιχα, η Ελλάδα βρίσκεται στην πρώτη θέση στην Ευρώπη στη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων στην κοινότητα και στην έκτη θέση στην κατανάλωση αντιμικροβιακών στα νοσοκομεία [4]. Τέλος, η Ελλάδα εμφανίζει την υψηλότερη κατανάλωση κολιστίνης και καρβαπενεμών ανάμεσα στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες [75]. Παρά το υψηλό ποσοστό κατανάλωσης αντιβιοτικών κατάλληλων για την θεραπεία πολυανθεκτικών μικροβίων, στην χώρα μας η κατανάλωση της πενικιλίνης τα προηγούμενα χρόνια κατείχε μία από τις τελευταίες θέσεις, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι Έλληνες γιατροί συνταγογραφούν κατά προτίμηση και λανθασμένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, έστω αν πρόκειται για στρεπτοκοκκική κυνάγχη. Η μικροβιακή αντοχή οδηγεί έτσι σε αύξηση της θνησιμότητας και σε αύξηση του κόστους που σχετίζεται με τη δημόσια υγεία, λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και των παρατεταμένων νοσηλειών που απαιτούνται [77-78].

Αναλογιζόμενοι την οικονομική κρίση που πλήττει τη χώρα, που έχει σαν αποτέλεσμα την υποχρηματοδότηση του εθνικού συστήματος υγείας [79], καθώς και το σοβαρό πρόβλημα της ολοένα αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής στη χώρα μας, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη προγραμμάτων επιτήρησης αντιβιοτικών που θα βελτιώσουν την κλινική έκβαση των ασθενών και θα μειώσουν το κόστος που σχετίζεται με τη δημόσια υγεία [61,80,81].

Παράγοντες που ευθύνονται για τη μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα αποτελούν η υπερβολική χορήγηση αντιβιοτικών στους ασθενείς, είτε από τους θεράποντες, είτε με ευθύνη των ιδίων των ασθενών που λαμβάνουν αντιμικροβιακή θεραπεία, χωρίς να τους έχει συνταγογραφηθεί από κάποιο ιατρό [82-84]. Στο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής συμβάλει και η υψηλή κινητικότητα πληθυσμών στην Ελλάδα, είτε μέσω του τουρισμού, είτε μέσω των προσφυγικών ροών που παρουσιάζουν αύξηση τα τελευταία χρόνια λόγω της γεωγραφικής τοποθεσίας της χώρας.

Στην Ελλάδα, η προσπάθεια αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής οργανώνεται από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Το ΚΕΕΛΠΝΟ εκδίδει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων βάσει της μικροβιακής αντοχής στη χώρα και εκδίδει πλάνα για την αντιμετώπιση ενδημίων από πολυανθεκτικά gram-αρνητικά βακτήρια (σχέδιο δράσης «Προκρούστης» για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες gram-αρνητικών βακτηρίων). Επίσης, μέσω του δικτύου WHONET Greece, όπου συμμετέχουν τριτοβάθμιες, δευτεροβάθμιες και πρωτοβάθμιες μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας, γίνεται συνεχής καταγραφή της συχνότητας απομόνωσης ανθεκτικών μικροβίων.

Για τον περιορισμό της συνταγογράφησης αντιβιοτικών, έχουν γίνει προσπάθειες από το 1990, όταν με ειδικές εγκυκλίους του Υπουργείου Υγείας-Κοινωνικής Αλληλεγγύης (Υ1/5Π/οικ 127449/30.12.2002) για τη συνταγογράφηση κεφαλοσπορινών β' και γ' γενιάς, φθοριοκινολονών, αζτρεονάμης, καρβαπενεμών, βανκομυκίνης, τεϊκοπλανίνης απαιτούταν η συμπλήρωση ειδικού εντύπου από το θεράποντα, χωρίς τη συμπλήρωση του οποίου το φαρμακείο δεν μπορούσε να προμηθεύσει το αντιβιοτικό στα τμήματα του νοσοκομείου. Η εγκύκλιος συμπληρώθηκε και με νεώτερη (5943/ 23.4.2007), σύμφωνα με την οποία το ειδικό έντυπο παροχής των «Πρωθιμμένων αντιβιοτικών» από το φαρμακείο πρέπει να αξιολογείται και να συνυπογράφεται από ιατρό λοιμωξιολόγο που ορίζεται από την επιτροπή λοιμώξεων του νοσοκομείου και σε περίπτωση μη ύπαρξης λοιμωξιολόγου από το Διευθυντή της οικείας κλινικής ή τμήματος. Επίσης, στον κατάλογο των αντιβιοτικών προστέθηκαν η κολιστίνη, η τιγκεκυκλίνη και η κινουπριστίνη- νταλφοπριστίνη.

Ένα καθοριστικό βήμα για τη δημιουργία προγραμμάτων επιτήρησης αντιβιοτικών αποτέλεσε η αλλαγή της νομοθεσίας στην Ελλάδα από το 2014 [85], που εισήγαγε την αναγκαιότητα ύπαρξης τέτοιων προγραμμάτων επιτήρησης στα νοσηλευτικά ιδρύματα (Νόμος 4208/2013 [ΦΕΚ Α'/252] και Υπουργική Απόφαση Υ1Γ.Π. 114871[ ΦΕΚ Β'/388 18-2-2014]) [85]. Σύμφωνα με τον παραπάνω νόμο, όλα τα νοσοκομεία υποχρεούνται να δημιουργήσουν μία ομάδα επιτήρησης των αντιβιοτικών στο πλαίσιο της Επιτροπής Ελέγχου Λοιμώξεων του νοσοκομείου. Η ομάδα αυτή ονομάζεται «Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ). Η ΟΕΚΟΧΑ έχει θεσμικό ρόλο και οι αρμοδιότητές της (όπως περιγράφεται στο Άρθρο 9 του νόμου) περιλαμβάνουν την επιτήρηση της εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που εκδίδονται και επικαιροποιούνται από το ΚΕΕΛΠΝΟ, την επιτήρηση της χρήσης των πρωθιμμένων αντιβιοτικών, την επιτήρηση της χειρουργικής χημειοπροφύλαξης και την αξιολόγηση της μηνιαίας κατανάλωσης αντιβιοτικών σε



συνδυασμό με τα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και της εφαρμογής των μέτρων ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Στο μέλλον, θα πρέπει να κατανοήσουν όλοι οι ιατροί, καθώς και οι διοικήσεις των νοσοκομείων την επιτακτική ανάγκη δημιουργίας και λειτουργίας των ASP, για τη ζωτικής σημασίας μείωση της μικροβιακής αντοχής και του κόστους που αυτή συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία.

## 7. Λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια στην Ελλάδα

Η συχνότητα απομόνωσης παθογόνων μικροοργανισμών από αιμοκαλλιέργειες στην Ελλάδα από τον 7/17 έως τον 12/17 φαίνεται στον Πίνακα 3 [36]:

**Πίνακας 3:**

Συχνότητα απομόνωσης των συχνότερων βακτηρίων σε αιμοκαλλιέργεια ανά είδος κλινικής [36].

| <u>Μικρόβιο</u>   | Παθολογικές κλινικές |            | Χειρουργικές κλινικές |            | Μονάδα Εντατικής Θεραπείας |            | Σύνολο      |            |
|---|----------------------|------------|-----------------------|------------|----------------------------|------------|-------------|------------|
|   | N                    | %          | N                     | %          | N                          | %          | N           | %          |
| <i>Escherichia coli</i>   | 603                  | 14.11      | 79                    | 7          | 41                         | 2.2        | 723         | 9.94       |
| <i>Proteus mirabilis</i>  | 95                   | 2.22       | 16                    | 1.4        | 33                         | 1.8        | 144         | 1.98       |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | 31                   | 0.73       | 11                    | 1          | 28                         | 1.5        | 70          | 0.96       |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>  | 210                  | 4.91       | 88                    | 7.8        | 250                        | 13.4       | 548         | 7.53       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 223                  | 5.2        | 82                    | 7.2        | 149                        | 8          | 454         | 6.24       |
| <i>Serratia spp</i>   | 22                   | 0.51       | 18                    | 1.6        | 20                         | 1.07       | 60          | 0.83       |
| <i>Enterobacter spp</i>   | 91                   | 2.13       | 43                    | 3.8        | 33                         | 1.77       | 167         | 2.29       |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>   | 356                  | 8.33       | 96                    | 8.5        | 242                        | 12.9       | 694         | 9.54       |
| <i>Enterococcus sp</i>  | 329                  | 7.7        | 101                   | 8.9        | 129                        | 6.9        | 559         | 7.68       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 322                  | 7.53       | 51                    | 4.5        | 40                         | 2.1        | 413         | 5.67       |
| <i>Staphylococcus coagulase negative</i>                                    | 1406                 | 32.9       | 392                   | 34.5       | 671                        | 35.9       | 2469        | 33.92      |
| Other   | 587                  | 13.73      | 157                   | 13.8       | 233                        | 12.46      | 977         | 13.42      |
| <b>Σύνολο</b>   | <b>4275</b>          | <b>100</b> | <b>1134</b>           | <b>100</b> | <b>1869</b>                | <b>100</b> | <b>7278</b> | <b>100</b> |
| N: Αριθμός στελεχών που απομονώθηκαν, %: συχνότητα απομόνωσης του μικροβίου |                      |            |                       |            |                            |            |             |            |

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 3, τα παθογόνα που απομονώθηκαν συχνότερα από αιμοκαλλιέργειες, ανεξάρτητα από το είδος της κλινικής που νοσηλεύτηκε ο ασθενής, για το

δεύτερο εξάμηνο του 2017 στα ελληνικά νοσοκομεία ήταν με σειρά συχνότητας απομόνωσης ο *Staphylococcus coagulase negative*, το *E. Coli*, η *Kl. pneumoniae*, διάφορα είδη εντερόκοκκων, το *Ac. Baumannii* και η *Ps. Aeruginosa*.

Μεταξύ των gram-αρνητικών μικροβίων, είναι ενδιαφέρον να επικεντρωθούμε σε τρία gram-αρνητικά νοσοκομειακά παθογόνα (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*) που παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αντίστασης στις καρβαπενέμες καθώς και σε άλλα μη β-λακταμικά αντιβιοτικά (Πίνακες 4-7) [36]. Η διαχείριση των λοιμώξεων που προκαλούνται από gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς είναι ο στόχος ενός εθνικού σχεδίου δράσης που ονομάζεται «Προκρούστης». Η αντίσταση στις καρβαπενέμες, οφείλεται στην παραγωγή καρβαπενεμασών από τα μικρόβια. Στην Ευρώπη, για πρώτη φορά απομονώθηκε μικρόβιο ανθεκτικό στις καρβαπενέμες στην Ιταλία το 1997 και ήταν μία *Pseudomonas aeruginosa* που παρήγαγε καρβαπενεμάση τύπου VIM (Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase).

**Πίνακας 4:** Ποσοστά απομόνωσης σε αιμοκαλλιέργεια ανθεκτικών σε καρβαπενέμες στελεχών *Kl. pneumoniae*, *Ac. Baumannii*, *Ps. Aeruginosa* (Ιούλιος 2017- Δεκέμβριος 2017) [36]

| Μικρόβιο                       | Παθολογικές κλινικές |     |      | Χειρουργικές κλινικές |    |      | Μονάδες εντατικής<br>θεραπείας |     |      |
|--------------------------------|----------------------|-----|------|-----------------------|----|------|--------------------------------|-----|------|
|                                | N                    | R   | R%   | N                     | R  | R%   | N                              | R   | R%   |
| <b>Klebsiella pneumoniae</b>   | 341                  | 193 | 56.6 | 85                    | 48 | 56.5 | 194                            | 158 | 81.5 |
| <b>Acinetobacter baumannii</b> | 205                  | 183 | 89.3 | 82                    | 77 | 93.9 | 241                            | 235 | 97.5 |
| <b>Pseudomonas aeruginosa</b>  | 222                  | 70  | 31.5 | 76                    | 30 | 39.5 | 144                            | 73  | 50.7 |

N: Αριθμός στελεχών που απομονώθηκαν συνολικά, R: αριθμός ανθεκτικών στελεχών,  
R%: ποσοστό ανθεκτικών στελεχών

**Πίνακας 5:** Ποσοστά ανθεκτικότητας της *Kl. pneumoniae*, που απομονώνεται σε αιμοκαλλιέργεια, στα διάφορα αντιβιοτικά (Ιούλιος 2017- Δεκέμβριος 2017) [36]

| Αντιβιοτικό                      | % Ανθεκτικότητα      |                       |                             |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                  | Παθολογικές κλινικές | Χειρουργικές κλινικές | Μονάδες Εντατικής Θεραπείας |
| Πιπερακιλλίνη/ Ταζομπακτάμη      | 57,2                 | 60,0                  | 83,4                        |
| Αμοξικιλίνη/<br>Κλαβουλανικό οξύ | 58,0                 | 60,6                  | 91,3                        |
| Κεφοξιτίνη                       | 48,9                 | 56,7                  | 73,4                        |
| Κεφταξίμη                        | 53,4                 | 64,4                  | 76,8                        |
| Κεφτριαξόνη                      | 58,0                 | 66,7                  | 84,6                        |
| Κεφταζιδίμη                      | 50,9                 | 56,7                  | 74,6                        |
| Αζτρεονάμη                       | 56,4                 | 65,8                  | 84,6                        |
| Κεφιπίμη                         | 50,1                 | 51,8                  | 68,4                        |
| Ιμιπενέμη                        | 51,7                 | 53,3                  | 76,0                        |
| Μεροπενέμη                       | 56,6                 | 56,5                  | 81,5                        |
| Αμικασίνη                        | 29,7                 | 20,7                  | 41,1                        |
| Κοτριμοξαζόλη                    | 51,1                 | 51,6                  | 61,1                        |
| Σιπροφλοξασίνη                   | 56,2                 | 59,8                  | 79,2                        |

**Πίνακας 6:** Ποσοστά ανθεκτικότητας του *Ac. baumannii*, που απομονώνεται σε αιμοκαλλιέργεια, στα διάφορα αντιβιοτικά (Ιούλιος 2017- Δεκέμβριος 2017) [36]

| Αντιβιοτικό                 | % Ανθεκτικότητα      |                       |                             |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                             | Παθολογικές κλινικές | Χειρουργικές κλινικές | Μονάδες Εντατικής Θεραπείας |
| Πιπερακιλλίνη/ Ταζομπακτάμη | 94.5                 | 96.1                  | 96,8                        |
| Αμπικιλίνη/ Σουλβακτάμη     | 64.6                 | 65.8                  | 68.4                        |
| Κεφτριαξόνη                 | 96.2                 | 97.5                  | 98.0                        |
| Τομπραμυκίνη                | 74.8                 | 80.9                  | 86.3                        |
| Αζτρεονάμη                  | 97.1                 | 97.4                  | 99.4                        |
| Κεφιπίμη                    | 92,7                 | 96.5                  | 97.1                        |
| Ιμιπενέμη                   | 88.6                 | 88.4                  | 96.7                        |
| Μεροπενέμη                  | 89,3                 | 93.9                  | 97.5                        |
| Αμικασίνη                   | 80.5                 | 77.1                  | 88.3                        |
| Κοτριμοξαζόλη               | 85.3                 | 85.4                  | 88.9                        |
| Σιπροφλοξασίνη              | 94.5                 | 93.0                  | 96.7                        |
| Γενταμυκίνη                 | 75.1                 | 79.1                  | 87.1                        |

**Πίνακας 7:** Ποσοστά ανθεκτικότητας της *Ps. aeruginosa*, που απομονώνεται σε αιμοκαλλιέργεια, στα διάφορα αντιβιοτικά (Ιούλιος 2017- Δεκέμβριος 2017) [36]

| Αντιβιοτικό                   | % Ανθεκτικότητα      |                       |                             |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                               | Παθολογικές κλινικές | Χειρουργικές κλινικές | Μονάδες Εντατικής Θεραπείας |
| Πιπερακιλλίνη/ Ταζομπακτάμη   | 25,0                 | 23,6                  | 23,0                        |
| Τικαρκιλίνη/ Κλαβουλανικό οξύ | 45,0                 | 55,6                  | 46,6                        |
| Κεφταζιδίμη                   | 23,2                 | 22,4                  | 26,0                        |
| Κεφιπίμη                      | 26,3                 | 23,6                  | 24,8                        |
| Αζτρεονάμη                    | 18,0                 | 27,1                  | 24,2                        |
| Ιμιπενέμη                     | 31,5                 | 39,5                  | 50,7                        |
| Γενταμυκίνη                   | 22,3                 | 15,8                  | 26,0                        |
| Τομπραμυκίνη                  | 29,8                 | 29,6                  | 38,2                        |
| Αμικασίνη                     | 29,1                 | 26,3                  | 29,5                        |

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση στην συχνότητα απομόνωσης *Kl. Pneumoniae*, *Ac. Baumannii* και *Ps. Aeruginosa* [36]. Η αύξηση των συχνοτήτων απομόνωσης οφείλεται στην επιλογή περισσότερο ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Φαίνεται να επικρατούν τα στελέχη που έχουν προσλάβει και διατηρούν μηχανισμούς αντοχής για τα νεότερα και πιο αποτελεσματικά αντιβιοτικά, τα οποία χρησιμοποιούνται στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Πιο συγκεκριμένα, η συνεχιζόμενη επιδημία από την *Klebsiella pneumoniae* οφείλεται στην επικράτηση στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες. Από το 2003 εμφανίστηκαν στελέχη που παρήγαγαν καρβαπενεμάση τύπου VIM, ενώ το 2007 επικράτησαν στελέχη που παρήγαγαν την καρβαπενεμάση KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) [86] και, πιο πρόσφατα, (2013) την NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase 1*) [87], αλλά και την OXA 48 [88]. Η *Klebsiella pneumoniae* φαίνεται να έχει την ικανότητα να προσλαμβάνει μέσω πλασμιδίων και να διατηρεί πολλούς και ισχυρούς μηχανισμούς αντοχής. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως έχει την ικανότητα να διασπείρεται κλωνικά μέσα στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Αντίστοιχα, η αύξηση της συχνότητας απομόνωσης του *Acinetobacter baumannii* οφείλεται στο συνδυασμό της επίκτητης β-λακταμάσης OXA-51 με τις επίκτητες OXA-58 και πιο πρόσφατα την OXA-23, που παρέχουν υψηλού επιπέδου αντοχή στις καρβαπενέμες και σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά [89]. Η εναλλαγή κλώνων *Acinetobacter* στο πέρασμα του χρόνου αποτελεί, επίσης, μια καθοριστική παράμετρο στην επιδημιολογία του μικροοργανισμού [90].

Τέλος, όσον αφορά την *Pseudomonas aeruginosa* φαίνεται πως ο μηχανισμός αντοχής στα β-λακταμικά αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά παραμένει σταθερός την τελευταία δεκαετία (παραγωγή του μεταλλοενζύμου VIM) [91,92]. Τα ανθεκτικά στελέχη φαίνεται να επικρατούν στις ΜΕΘ και μέσω της φορείας των ασθενών να μεταφέρονται και στις υπόλοιπες κλινικές.

## **8. Φάρμακα για την αντιμετώπιση ανθεκτικών gram-αρνητικών στελεχών**

### **8.1. Καρβαπενέμες**

#### **8.1.1. Ιμιπενέμη**

Η ιμιπενέμη είναι ένα δικυκλικό β-λακταμικό παράγωγο που ανήκει στις καρβαπενέμες. Παράγεται από το *Streptomyces cattleya*. Επειδή καταστρέφεται από τη δεϋδροπεπτιδάση I της ψηκτροειδούς παρυφής του σπειράματος των νεφρών, για φαρμακοκινητικούς λόγους συνδυάζεται με το φάρμακο σιλαστατίνη που είναι αναστολέας της δεϋδροπεπτιδάσης I και έχει συμβατές φαρμακοκινητικές ιδιότητες με την ιμιπενέμη. Δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων [93].

Το φάσμα της ιμιπενέμης είναι το ευρύτερο όλων των β-λακταμικών αντιβιοτικών και αφορά όλα σχεδόν τα gram-θετικά και τα gram-αρνητικά βακτήρια. Δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από ενδοκυττάρια μικρόβια, όπως η *Legionella pneumophila*. Εξ ορισμού πρέπει να θεωρούνται ανθεκτικές στην ιμιπενέμη η *B. Cereacia* και η *Strenotrophomonas maltophilia*. Ανθεκτικά στην ιμιπενέμη είναι τα στελέχη *St. aureus* και *Coagulase Negative Staphylococci* που είναι ανθεκτικά στην μεθικιλίνη, όπως και τα στελέχη *Enterococcus faecalis* και *faecium* εφόσον είναι ανθεκτικά στην αμπικιλίνη. Επίσης, είναι δραστική έναντι όλων των ειδών αναερόβιων, εκτός του *Clostridium difficile* που είναι εξ' ορισμού ανθεκτικό [93,94].

Η ιμιπενέμη αποτελεί τον ισχυρότερο επαγωγέα παραγωγής β-λακταμασών από τα gram-αρνητικά βακτηρίδια. Η ιδιότητα αυτή, ενώ δεν εμποδίζει τη δραστηριότητα της ιμιπενέμης, μπορεί να οδηγήσει στην εξουδετέρωση της δραστηριότητας άλλου β-λακταμικού αντιβιοτικού όταν συγχρηγείται με την ιμιπενέμη, ώστε να αποτελεί αντένδειξη η συγχρηγήσή της με άλλη β-λακτάμη δραστική στους gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς [93].

Η δράση της αναστέλλεται από την παραγωγή β-λακταμασών που ονομάζονται μεταλλοένζυμα και περιλαμβάνουν την ομάδα IMP, την ομάδα VIM και την KPC [93].

Χορηγείται μόνο σε ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση, καθώς δεν απορροφάται όταν χορηγείται από του στόματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1 ώρα. Η διάχυσή της είναι ικανοποιητική σε όλους τους ιστούς και τα βιολογικά υγρά. Αποβάλλεται κυρίως με τη σπειραματική διήθηση. Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης και το είδος του παθογόνου και κυμαίνεται από 2-4 g ημερησίως διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις [94]. Επί νεφρικής ανεπάρκειας απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας [94]:

Για τη δόση των 1000mg ανά 8ώρες (η κάθαρση της κρεατινίνης [CrCl] υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση των Cockcroft-Gault):

- CrCl  $\geq$ 90 mL/λεπτό: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
- CrCl  $\geq$ 60 έως <90 mL/λεπτό: 500 mg κάθε 6 ώρες
- CrCl  $\geq$ 30 έως <60 mL/λεπτό: 500 mg κάθε 8 ώρες
- CrCl  $\geq$ 15 έως <30 mL/λεπτό: 500 mg κάθε 12 ώρες
- CrCl <15 mL/λεπτό: Να μην χορηγείται ιμιπενέμη και σιλαστατίνη, εκτός αν η επόμενη αιμοδιάλυση είναι προγραμματισμένη για τις επόμενες 48 ώρες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμιπενέμης αποτελούν ο έμετος και, σπανιότερα, η διάρροια. Εξαιτίας της ύπαρξης στο σκεύασμα και της σιλαστατίνης, το φάρμακο μπορεί να είναι νεφροτοξικό. Ενδεχομένως, να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ αναφέρεται διασταυρούμενη αντίδραση με τις πενικιλίνες, χωρίς όμως να είναι υποχρεωτική. Σπάνια, μπορούν να εκδηλωθούν ουδετεροπενία ή ηωσινοφιλία. Σπασμοί (4%) μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή έχουν νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, επί μηνιγγίτιδας η νευροτοξικότητα αυξάνει σε ποσοστό 30% [93].

### 8.1.2. Μεροπενέμη

Χημικά διαφέρει από την ιμιπενέμη στο ότι έχει ένα dimethyl-carbonyl-pyrrolidolidyn παράγωγο στη θέση 2 του δακτυλίου, γεγονός που την καθιστά ανθεκτική στη δεϋδροπεπτιδάση I και δεν απαιτείται συγχορήγηση με τη σιλαστατίνη. Δρα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, ενώ, παράλληλα, εμφανίζει υψηλότερη διαπερατότητα εντός του μικροβιακού κυττάρου, ιδιαιτέρως στα είδη *Kl. pneumoniae*, *E.Coli*, *Ps. Aeruginosa* και *Salmonella spp.* Το γεγονός αυτό εξηγεί την πλεονεκτικότερη συμπεριφορά της μεροπενέμης έναντι της ιμιπενέμης [93].

Η μεροπενέμη έχει καλύτερη ενδογενή δραστηριότητα έναντι των gram-αρνητικών μικροβίων σε σύγκριση με την ιμιπενέμη, αλλά υπολείπεται ως προς τη δραστηριότητα έναντι των gram-θετικών κόκκων. Στερείται δραστηριότητας έναντι του *Enterococcus faecium*, ενώ είναι σχετικώς δραστική έναντι του *Enterococcus faecalis* [93,95].

Χορηγείται μόνο παρεντερικά. Έχει καλή διαπερατότητα σε όλους τους ιστούς και τα βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού). Η δοσολογία της είναι 1-2g ανά 8ωρο. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας επί νεφρικής ανεπάρκειας (η κάθαρση της κρεατινίνης [CrCl] υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση των Cockcroft-Gault) [95]:

- CrCl >50 mL/λεπτό: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.
- CrCl 26 έως 50 mL/λεπτό: Χορήγηση της συνιστώμενης δοσολογίας ανά 12ωρο.
- CrCl 10 έως 25 mL/λεπτό: Χορήγηση της μισής συνιστώμενης δόσης ανά 12ωρο.
- CrCl <10 mL/λεπτό: Χορήγηση της μισής συνιστώμενης δόσης ανά 24ωρο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όμοιες με αυτές τις ιμιπενέμης. Ωστόσο, η μεροπενέμη είναι λιγότερο πυρετογόνος και νεφροτοξική [93].

### 8.1.3. Ερταπενέμη

Η ερταπενέμη είναι μία νεώτερη καρβαπενέμη με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής. Σε ότι αφορά τα gram-αρνητικά βακτήρια έχει υψηλότερη ενδογενή δραστικότητα, ανώτερη της ιμιπενέμης και της μεροπενέμης, επί των εντεροβακτηριακών, δηλαδή επί στελεχών *E.Coli*, *Kl. pneumonia*, *Enterobacter spp* και *Proteus mirabilis*. Είναι δραστική σε στελέχη *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza* και *Moraxella catarrhalis*. Δεν είναι δραστική επί στελεχών *Ps. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp* και *Stenotrophomonas maltophilia*. Έχει ικανοποιητική δραστηριότητα επί των ανερόβιων και επί στελεχών *St. aureus* και *St. epidermidis* ευαίσθητων στην μεθικιλίνη (MSSA και MSSE, αντίστοιχα) και επί στελεχών *S. Pneumonia* ευαίσθητων στην πενικιλίνη. Η ερταπενέμη δεν εμφανίζει δραστικότητα επί στελεχών *St. aureus* και *St. Epidermidis* που είναι ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη (MRSA και MRSE, αντίστοιχα), επί στελεχών *S. Pneumonia* ανθεκτικών στην πενικιλίνη και επί στελεχών *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium* [93].

Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος (3,6-4 ώρες) και επιτρέπει την εφάπαξ ημερησίως χορήγησή της. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 1 gr με διάρκεια έγχυσης μισή ώρα. Μπορεί να χορηγηθεί στην ίδια δόση και ενδομυϊκά. Συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 95%. Αποβάλλεται στα ούρα κατά 80% και κατά 20% στα κόπρανα [96].

Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία και η διάρροια, η κεφαλαλγία και τοπικός ερεθισμός στο σημείο της έγχυσης [96].

### 8.2. Κολιστίνη

Η κολιστίνη ή αλλιώς πολυμυξίνη Ε αποτελεί μέλος της οικογένειας των πολυμυξινών, αντιβιοτικών που απομονώθηκαν το 1947 και χρησιμοποιήθηκαν πριν 60 χρόνια. Το αντιβιοτικό αναβίωσε λόγω της έλλειψης νέων αντιβιοτικών. Παράγεται από στέλεχος του *Bacillus Polymyxavan*.

Η κολιστίνη εισχωρεί και διαταράσσει τη βακτηριακή κυτταρική μεμβράνη. Αλληλεπιδρά με την βακτηριακή κυτταροπλασματική μεμβράνη, αλλάζοντας τη διαπερατότητά της. Αυτή η επίδραση της είναι βακτηριοκτόνος [97].

Το αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνει μόνο gram-αρνητικά βακτήρια, όπως *Escherichia Coli*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Strenotrophomonas maltophilia* και *Acinetobacter spp*, καθώς και στελέχη *Haemophilus influenza*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella spp*, *Salmonella spp* και *Shingella spp*. Ανθεκτικά στη δράση της είναι όλα τα gram-θετικά βακτήρια και όλα τα στελέχη *Proteus spp*, *Providencia spp.*, *Serratia spp*, *Burkholderia spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella*, *Neisseria* και όλοι γενικώς οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται συνέργεια της κολιστίνης με διάφορα αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *Ps. Aeruginosa*, καθώς και με τη ριφαμπικίνη έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *Ac. Baumannii* [97, 98].

Η κολιστίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς (>60%). Διεισδύει ικανοποιητικά σε ήπαρ, νεφρούς, εγκέφαλο, πνεύμονες και καρδιακό μυ. Δεν διεισδύει ικανοποιητικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γι' αυτό για τη θεραπεία μηνιγγίτιδας χορηγείται ενδοραχιαίως σε δόση 126.000 iu ημερησίως σε συνδυασμό με ενδοφλέβια αγωγή [98]. Για λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού από πολυανθεκτικά μικρόβια μπορεί να χορηγηθεί με νεφροποίηση σε δόση 4.500.000 iu 3 φορές την ημέρα για 7-19 ημέρες. Σε βαριές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια ευαίσθητα στην κολιστίνη, χορηγούνται ενδοφλεβίως 9.000.000 iu σαν δόση φόρτισης και στη συνέχεια 4.500.000 iu δύο φορές την ημέρα. Επί επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία της κολιστίνης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται (η κάθαρση της κρεατινίνης [CrCl] υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση των Cockcroft-Gault) [98]:

- CrCl  $\geq$ 80 mL/λεπτό: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.
- CrCl 50 έως 79 mL/λεπτό: 75.000 έως 118.000 iu/kg/ημέρα διαιρεμένες σε 2 δόσεις
- CrCl 30 έως 49 mL/λεπτό: 75.000 iu/kg/day μία φορά την ημέρα ή διαιρεμένες σε 2 δόσεις.
- CrCl 10 έως 29 mL/λεπτό: 45.000 iu/kg κάθε 36 ώρες.



- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία με βάση την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 14.4 ώρες. Για να επιτευχθούν τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου χωρίς τη χορήγηση δόσης φόρτισης απαιτούνται περίπου 60 ώρες.

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η νεφροτοξικότητα που εμφανίζεται σε ποσοστό 18-26% και είναι δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη [97]. Η νεφρική βλάβη μπορεί να επιδεινώνεται ακόμα και επί 1-2 εβδομάδες από την διακοπή του φαρμάκου. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νευροτοξικότητα και ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική παράλυση, γι' αυτό και δεν πρέπει να συγχορηγείται με αμινογλυκοσίδες.

### **8.3. Τιγκεκυκλίνη**

Η τιγκεκυκλίνη, ένα αντιβιοτικό της ομάδας των γλυκυλκυκλινών, αναστέλλει την πρωτεϊνική μετάφραση στα βακτήρια μέσω της σύνδεσής της στη ριβοσωμική υποομάδα 30S και της φραγής της εισόδου των μορίων του αμινο-ακυλ tRNA στη θέση A του ριβοσώματος. Έτσι αποτρέπεται η ενσωμάτωση των αμινοξειικών υπολειμμάτων εντός των επιμηκυμένων πεπτιδικών αλυσίδων [99]. Γενικά, η τιγκεκυκλίνη θεωρείται βακτηριοστατική.

Χορηγείται σε δόση φόρτισης 100 mg ενδοφλεβίως και στη συνέχεια σε δόση 50 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας επί νεφρικής ανεπάρκειας. Επί σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (Child-Pugh class C) χορηγείται σε δόση φόρτισης 100 mg και στη συνέχεια 25 mg δύο φορές την ημέρα [99]. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της υποκείμενης λοίμωξης.

Η τιγκεκυκλίνη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 71%-89%. Υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 27 ώρες μετά από εφάπαξ έγχυση και 42 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις [99].

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η ναυτία, ο έμετος και οι διάρροιες. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά από χορήγησή της (συνιστάται άμεση διακοπή επί υποψίας) [99]. Σε μια μετά-ανάλυση των κλινικών δοκιμών φάσης 3 και 4, παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε ασθενείς που έλαβαν τιγκεκυκλίνη έναντι των ασθενών που έλαβαν εναλλακτική θεραπεία [99]. Η αιτία της διαφοράς θνησιμότητας δεν έχει

τεκμηριωθεί. Η χρήση πρέπει να προορίζεται για καταστάσεις στις οποίες δεν μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικές θεραπείες. Γενικά, οι θάνατοι ήταν αποτέλεσμα της επιδείνωσης της λοίμωξης, των επιπλοκών της λοίμωξης ή της υποκείμενης συννοσηρότητας.

#### **8.4. Κεφταζιδίμη/ αβιβακτάμη**

Η κεφταζιδίμη είναι ένα β-λακταμικό ημισυνθετικό, ευρέος φάσματος αντιβιοτικό (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς) για παρεντερική χορήγηση [100]. Η κεφταζιδίμη έχει βακτηριοκτόνο δράση, αναστέλλοντας τη σύνθεση των απαραίτητων πρωτεϊνών για τη δημιουργία του κυτταρικού τοιχώματος. Η αβιβακτάμη αναστέλλει τη δράση των βακτηριακών ενζύμων που ονομάζονται βήτα-λακταμάσες. Τα ένζυμα αυτά διευκολύνουν τα βακτήρια στη διάσπαση των αντιβιοτικών βήτα-λακταμών, όπως η κεφταζιδίμη, καθιστώντας τα πιο ανθεκτικά στη δράση των αντιβιοτικών. Αναστέλλοντας τη δράση των εν λόγω ενζύμων, η αβιβακτάμη επιτρέπει στην κεφταζιδίμη να δράσει εναντίον των βακτηρίων τα οποία, σε άλλη περίπτωση, θα ήταν ανθεκτικά [100].

Χορηγείται σε δόση 2,5 mg ενδοφλεβίως ανά 8ωρο με διάρκεια θεραπείας που εξαρτάται από την εστία της λοίμωξης. Απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας (η κάθαρση της κρεατινίνης [CrCl] υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση των Cockcroft-Gault) [100]:

- CrCl >50 mL/λεπτό: η προσαρμογή της δόσης δεν κρίνεται απαραίτητη.
- CrCl 31 έως 50 mL/λεπτό: 1.25 g κάθε 8 ώρες
- CrCl 16 έως 30 mL/λεπτό: 0.94 g κάθε 12 ώρες
- CrCl 6 έως 15 mL/λεπτό: 0.94 g κάθε 24 ώρες
- CrCl ≤5 mL/λεπτό: 0.94 g κάθε 48 ώρες

Τα δύο φάρμακα έχουν παρόμοια φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κεφταζιδίμης είναι 2.76 ώρες και της αβιβακτάμης 2.71 ώρες. Τα δύο φάρμακα προσδένονται σε μικρό ποσοστό σε πρωτεΐνες και αποβάλλονται στα ούρα [100].

Περισσότεροι από το 10% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο παρουσιάζουν θετική δοκιμασία άμεσης Coombs, χωρίς να έχει αναφερθεί επεισόδιο αιμολυτικής αναιμίας. Μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να εμφανίσει κνησμό και επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, έμετο, ναυτία). Έχουν αναφερθεί σπάνια επεισόδια σοβαρής νευροτοξικότητας μετά από χορήγηση κεφταζιδίμης.

## **ΜΕΡΟΣ 2ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Εισαγωγή**

Με δεδομένη την υψηλή επίπτωση της αντιμικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα [4,16] εγείρεται έντονη ανησυχία για την ανάγκη συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομείο. Αυτό, όμως, είναι ένα δύσκολο έργο, καθώς οι λοιμώξεις είναι ένα από τα πιο συνηθισμένα προβλήματα στην καθ' ημέρα εξάσκηση της ιατρικής και όλοι οι γιατροί, ανεξάρτητα από την ειδικότητά τους, μπορούν να συνταγογραφήσουν αντιβιοτικά.

Η συνετή χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων προϋποθέτει την εφαρμογή από τον κλινικό ιατρό των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων [23-25]. Η δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών προϋποθέτει, με τη σειρά της, την χρήση στοιχείων από μελέτες που έχουν αναλυθεί με αξιόπιστες στατιστικές μεθόδους και που χαρακτηρίζονται από αξιοπιστία και εγκυρότητα, σύμφωνες με την ηθική δεοντολογία που πρέπει να διέπει κάθε έρευνα.

Για τη λύση του προβλήματος απαραίτητη είναι η επιμόρφωση του κοινού που θεωρεί τη χορήγηση αντιμικροβιακού απαραίτητη ακόμα και αν δεν είναι. Το κοινό οφείλουν να επιμορφώσουν τόσο οι κρατικές δομές, όσο και οι θεράποντες ιατροί οποιασδήποτε ειδικότητας που οφείλουν να είναι ευαισθητοποιημένοι στο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής. Στο πλαίσιο των νοσοκομείων, την επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών, όσο και την ευθύνη ενημέρωσης των ιατρών για τις κατευθυντήριες οδηγίες που οφείλουν να ακολουθούν, έχουν στην Ελλάδα οι «Ομάδες Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ) [11-15].

Στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», η ΟΕΚΟΧΑ έχει περιορίσει τη χρήση όλων των καρβαπενεμών, της τιγκεκυκλίνης, της κεφταζιδίμης/αβιβακτάμης και της κολιστίνης («υπό προστασία» αντιβιοτικά). Σε καθημερινή βάση, κάθε ασθενής του νοσοκομείου για τον οποίο έχει συνταγογραφηθεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω αντιβιοτικά, καταχωρείται σε μια βάση δεδομένων. Στη συνέχεια, ένας ειδικός λοιμωξιολόγος αξιολογεί την καταλληλότητα κάθε συνταγής και, συνεπώς, εγκρίνει τη χορήγηση ή προτείνει μία εναλλακτική θεραπευτική αγωγή.

### **2. Σκοπός**

Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί την πτυχιακή εργασία για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση». Στο πλαίσιο που ήδη

περιγράφηκε στο γενικό μέρος, ο πρωταρχικός σκοπός της έρευνας είναι να καθορίσει τη συχνότητα της κατάλληλης χορήγησης «υπό προστασία» αντιβιοτικών στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν τη διερεύνηση των διαφορών στην κατάλληλη χρήση των προωθημένων ή «υπό προστασία» αντιβιοτικών μεταξύ των τμημάτων και μεταξύ των διαφόρων αντιβιοτικών, καθώς και τη διερεύνηση των παραγόντων που οδηγούν σε ακατάλληλη χρήση.

Πρόκειται για μια περιγραφική επιδημιολογική μελέτη, προοπτική, που θα προσεγγιστεί με ποσοτικές μεθόδους ανάλυσης.

Σύμφωνα με τη φύση της έρευνας, η εγκυρότητα, η αξιοπιστία και η αντικειμενικότητα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς από τον ερευνητή. Στόχος είναι η αναζήτηση της αλήθειας και η απόκτηση γνώσεων μέσω της έρευνας. Ο ερευνητής, προκειμένου να διασφαλίσει τα παραπάνω, θα πρέπει να προσδιορίσει, να προβλέψει και να αντιμετωπίσει τους περιορισμούς της έρευνας που μπορεί να προκύψουν με τη μορφή συστηματικών σφαλμάτων (bias), ακόμη και πριν ξεκινήσει η έρευνα.

### **3. Υλικό και Μέθοδος**

#### **3.1. Επιλογή του δείγματος και περιεχόμενο**

Ο χώρος διενέργειας της μελέτης είναι το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», ένα νοσοκομείο τριτοβάθμιας φροντίδας με 560 κλίνες, το οποίο βρίσκεται στο κέντρο της Αθήνας. Το Νοσοκομείο «Λαϊκό» αποτελείται από κλινικές που λειτουργούν στο πλαίσιο του Εθνικού Συστήματος Υγείας καθώς και κλινικές που ανήκουν στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η λειτουργία του ξεκίνησε το 1933 και σταδιακά επεκτάθηκε όσον αφορά τον αριθμό των κλινικών και των κλινών που διαθέτει. Σήμερα υπάρχουν μία Καρδιολογική κλινική, μία Νεφρολογική κλινική, τρεις πανεπιστημιακές Παθολογικές κλινικές, δύο πανεπιστημιακές Χειρουργικές κλινικές, μία πανεπιστημιακή Ουρολογική κλινική, μία πανεπιστημιακή Αιματολογική κλινική, μία Ορθοπαιδική κλινική, μία Γυναικολογική κλινική, μία Ωτορινολαρυγγολογική κλινική, μία πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική, Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού (MMN), Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων (ΜΕΛ) καθώς και διάφορα επιπρόσθετα τμήματα και εργαστήρια.

Η μελέτη θα καταγράψει κατά τη διάρκειά της όλες τις συνταγογραφήσεις των «υπό προστασία» αντιβιοτικών ανά κλινική του νοσοκομείου. Η καταγραφή όλων των

χορηγήσεων ελαχιστοποιεί τη μεροληψία κατά την επιλογή του δείγματος της μελέτης. Δεδομένου ότι το αντικείμενο της μελέτης θα είναι οι συνταγογραφήσεις των «υπό προστασία» αντιβιοτικών και όχι οι ασθενείς, αναμένεται ότι μπορεί να συνταγογραφηθούν αντιβιοτικά περισσότερες από μία φορές στον ίδιο ασθενή.

### **3.2. Καταληκτικά σημεία της μελέτης**

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η σύγκριση μεταξύ των κλινικών Παθολογικής και Χειρουργικής κατεύθυνσης, όσον αφορά την καταλληλότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας με προωθημένα αντιβιοτικά. Η μηδενική υπόθεση είναι ότι οι Παθολογικές και οι Χειρουργικές κλινικές συνταγογραφούν «υπό προστασία» αντιβιοτικά με την ίδια συχνότητα.

Όλες οι κλινικές του νοσοκομείου υποστηρίζονται από ειδικό λοιμωξιολόγο, τον οποίο μπορούν να συμβουλευόμαστε οι ιατροί τους όποτε το θεωρούν απαραίτητο. Ωστόσο, οι λοιμωξιολόγοι, στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων της ΟΕΚΟΧΑ, εξετάζουν εκ των προτέρων όλες τις συνταγές των «υπό προστασία» αντιβιοτικών. Κατά συνέπεια, η συμμόρφωση κάθε τμήματος με της οδηγίες του ειδικού θα αξιολογηθεί έμμεσα. Η ΟΕΚΟΧΑ του νοσοκομείου λειτουργεί από το Νοέμβριο 2016. Σύμφωνα με τα δεδομένα που διατηρεί κατά το χρόνο λειτουργίας της, είχε πετύχει την αρχική μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών- για παράδειγμα η χρήση της μεροπενέμης είχε μειωθεί από 22,4 σε 10,7 ημέρες θεραπείας ανά 100 ασθενοημέρες. Ωστόσο, παρά τις προσπάθειες περαιτέρω μείωσης της χρήσης των αντιβιοτικών, αυτό δεν έχει καταστεί εφικτό. Η μελέτη διενεργείται με την έγκριση της ΟΕΚΟΧΑ, στο πλαίσιο των δράσεών της. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης θα χρησιμοποιηθούν από την ΟΕΚΟΧΑ του νοσοκομείου για το σχεδιασμό περαιτέρω ενεργειών για τη μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών.

### **3.3. Συλλογή δεδομένων**

Στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», όλες οι συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών για τους νοσηλευόμενους ασθενείς γίνονται με τη χρήση του υποσυστήματος του Φαρμακείου, που ανήκει στο Πληροφοριακό Σύστημα του Νοσοκομείου και παραλαμβάνονται από τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό. Έτσι, η ακολουθία συλλογής των δεδομένων ξεκινάει από τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό, ο οποίος συλλέγει όλες τις συνταγογραφήσεις των «υπό προστασία» αντιβιοτικών σε μία λίστα, την οποία και προωθεί στον ερευνητή, ανά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. 3 φορές την εβδομάδα). Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η αξιοπιστία της συλλογής δεδομένων και αποφεύγεται η μεροληψία κατά την επιλογή του

δείγματος, καθώς η ακολουθία συλλογής δεδομένων είναι ανεξάρτητη από τις επιδράσεις του ανθρώπινου παράγοντα (μνήμη, αδιαφορία, έλλειψη χρόνου, κ.λπ.).

Τα δεδομένα στη συνέχεια συλλέγονται χρησιμοποιώντας ειδικά σχεδιασμένα για τη μελέτη έντυπα, με βάση παρόμοιες φόρμες καταγραφής που έχουν σχεδιαστεί από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), (<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/Gen-Assessment.docx>) [101]. Η χρήση των εντύπων μειώνει τον κίνδυνο απώλειας σημαντικών δεδομένων που ενδέχεται να μειώσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, οι φόρμες καταγραφής σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο, ώστε κάθε παράμετρος που περιέχουν να συμπληρώνεται βάσει περισσότερο ή λιγότερο αναμφισβήτητων γεγονότων και όχι βάσει απόψεων του θεράποντος ιατρού ή του ερευνητή. Με αυτόν τον τρόπο, μία καλά σχεδιασμένη φόρμα καταγραφής προάγει την αντικειμενικότητα και την αναπαραγωγικότητα της έρευνας.

Ο ερευνητής συμπληρώνει το έντυπο συλλογής δεδομένων μετά από προσωπική επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς, ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου του ασθενούς και χρήση του Εργαστηριακού Πληροφοριακού Συστήματος (ΕΠΣ) του νοσοκομείου. Η προσωπική επικοινωνία συμβάλλει στην αύξηση της ακρίβειας των παρεχόμενων πληροφοριών, καθώς επιλύονται τυχόν ασάφειες που προκύπτουν από τη φόρμα καταγραφής δεδομένων και από το ιατρικό ιστορικό που καταγράφεται στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.

Τα δεδομένα που συλλέγονται περιλαμβάνουν:

- Μεταβλητές σχετιζόμενες με τον ασθενή: ηλικία και φύλο, αξιολόγηση της συννοσηρότητας με το Charlson Comorbidity Index [102], την κλινική στην οποία ο ασθενής νοσηλεύτηκε, ημερομηνίες εισαγωγής και έναρξης της λοίμωξης.

- Μεταβλητές που σχετίζονται με τη λοίμωξη: Τα δεδομένα στα οποία βασίστηκε η διάγνωση της λοίμωξης (π.χ. κλινικά, απεικονιστικά ή μικροβιολογικά δεδομένα), πιθανός προηγούμενος αποικισμός ή μόλυνση με πολυανθεκτικό παθογόνο, παρουσία σηπτικής καταπληξίας, αποτελέσματα καλλιιεργειών.

- Μεταβλητές που σχετίζονται με τη θεραπεία: Είδος θεραπείας (Εμπειρική έναντι Στοχευμένης, Κλιμάκωση ή Αποκλιμάκωση), δραστηριότητα του προωθημένου αντιβιοτικού έναντι των παθογόνων που απομονώθηκαν, ημερομηνίες έναρξης και διακοπής του αντιβιοτικού, λόγος διακοπής της θεραπείας (δηλαδή ολοκλήρωση θεραπείας, ανεπιθύμητη ενέργεια, μη κλινική ανταπόκριση, αποκλιμάκωση της θεραπείας, αποδεδειγμένη μικροβιολογικά αντοχή στο αντιβιοτικό ή θάνατος) και προηγούμενη ή ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών.

Σύμφωνα με τις οδηγίες για τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο του CDC, σε κάθε νοσηλευτική μονάδα πρέπει να χορηγούνται τα αντιβιοτικά βάσει συγκεκριμένων ενδείξεων [103]. Στο νοσοκομείο μας, κατόπιν συμφωνίας της ΟΕΚΟΧΑ, η αρχική εμπειρική θεραπεία κρίνεται ως κατάλληλη όταν ο ασθενής πάσχει από βαριά σήψη ή σηπτική καταπληξία, όταν έχει ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης από πολυανθεκτικό μικρόβιο ή ιστορικό γνωστού αποικισμού από πολυανθεκτικά μικρόβια, καθώς και όταν σε νοσηλευόμενο ασθενή γίνεται κλιμάκωση της εμπειρικής θεραπείας, λόγω επανεμφάνισης εμπυρέτου ή κλινικής επιδείνωσης, ενώ λάμβανε προηγούμενη θεραπεία με αντιβιοτικά (π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη).

Η συλλογή δεδομένων από διαφορετικές πηγές [όπως ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου, προσωπική επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς και χρήση του ΕΠΣ του νοσοκομείου] ενισχύει την αξιοπιστία της μελέτης καθώς τα δεδομένα διασταυρώνονται και τυχόν ασάφειες μπορούν να επιλυθούν.

Για να διασφαλιστεί η αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων, δύο διαφορετικά μέλη της ερευνητικής ομάδας χαρακτηρίζουν κάθε συνταγογράφηση αντιβιοτικών ως "κατάλληλη" ή "ακατάλληλη", ανεξάρτητα μεταξύ τους. Οι διαφορές θα επιλυθούν με συναίνεση. Εάν η συναίνεση δεν είναι εφικτή, η καταγραφή (δηλαδή η συγκεκριμένη συνταγή) θα αποκλειστεί από την ανάλυση.

Τέλος, δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συλλογή δεδομένων ώστε να αποφευχθεί η αποκάλυψη της ταυτότητας των ασθενών. Τα δεδομένα που προέρχονται από τους ασθενείς είναι αποταυτοποιημένα, δηλαδή στη φόρμα καταγραφής των δεδομένων, αντί για το όνομα του ασθενούς, υπάρχει μόνος ένας αύξων αριθμός. Σε ένα διαφορετικό φύλλο καταγραφής αντιστοιχίζεται ο αύξων αριθμός στο ονοματεπώνυμο του ασθενούς. Η φόρμα αυτή φυλάσσεται αποκλειστικά από τους ερευνητές στο ερευνητικό κέντρο και δεν έχουν πρόσβαση σε αυτήν άλλα άτομα. Δεν καταγράφονται άλλα προσωπικά δεδομένα των ασθενών (αριθμοί μητρώου νοσοκομείων, διευθύνσεις, τηλέφωνα). Στόχος είναι η τήρηση του ιατρικού απορρήτου και της δεοντολογίας της έρευνας και η προστασία των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

#### **3.4. Αναλύοντας τα δεδομένα για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.**

Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα αποτελούν σημαντικά στοιχεία των ερευνών που αναλύονται με ποσοτικές μεθόδους. Το σφάλμα στην έρευνα είναι ένα μη έγκυρο αποτέλεσμα, και υπάρχουν δύο κύριοι τύποι σφαλμάτων:

- Το σφάλμα τύπου I (ψευδώς θετικό αποτέλεσμα) συμβαίνει όταν συναντούμε μια διαφορά η οποία δεν υπάρχει (ή όταν κάποιος απορρίπτει λανθασμένα μία μηδενική υπόθεση, ενώ είναι αληθής) και

- Το σφάλμα τύπου II (ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα) προκύπτει όταν δεν συναντούμε διαφορά, ενώ στην πραγματικότητα υπάρχει (ή όταν κάποιος δεν απορρίπτει τη μηδενική υπόθεση όταν είναι ψευδής). Η ισχύς είναι το αντίστροφο του ποσοστού του σφάλματος τύπου II, δηλαδή η πιθανότητα να απορριφθεί σωστά η μηδενική υπόθεση όταν είναι ψευδής.

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος είναι ένα σημαντικό στοιχείο για την έρευνα που χρησιμοποιεί ποσοτικές μεθόδους, καθώς επιδρά στο σφάλμα τύπου II και κατά συνέπεια στην εγκυρότητα της μελέτης. Ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος είναι επίσης απαραίτητος για να γίνει προϋπολογισμός των πόρων και του χρόνου που απαιτείται για τη διενέργεια μιας ισχυρής μελέτης και για να γίνει ο ανάλογος σχεδιασμός. Τέλος, ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος γίνεται και για ηθικούς λόγους, ειδικά σε παρεμβατικές μελέτες, καθώς διασφαλίζει ότι οι ασθενείς δεν θα εκτεθούν σε ερευνητικά πρωτόκολλα σε μια μελέτη με χαμηλή ισχύ, δηλαδή σε μια μελέτη που πιθανότατα δεν θα καταλήξει σε στατιστικά έγκυρο συμπέρασμα.

Για να υπολογίσουμε το ελάχιστο απαιτούμενο δείγμα, πρέπει να καθορίσουμε την επιθυμητή ισχύ της μελέτης (στη συγκεκριμένη μελέτη την ορίσαμε 80%), να ορίσουμε το αποδεκτό ποσοστό σφάλματος Τύπου I (η συνήθης τιμή είναι 5%) και να γνωρίζουμε το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών που μελετήθηκαν. Λόγω έλλειψης προηγούμενων δεδομένων για το θέμα που μελετάται, πραγματοποιήθηκε μια αρχική καταγραφή της χορήγησης «υπό προστασία» αντιβιοτικών, που περιέλαβε τις πρώτες 50 χορηγήσεις. Δεκατέσσερις (14) από τις συνταγογραφήσεις έγιναν σε κλινικές Χειρουργικής κατεύθυνσης και 36 σε Παθολογικές κλινικές. Το 72,22% των ασθενών στις Παθολογικές κλινικές έλαβε αρχικά την κατάλληλη θεραπεία, σε αντίθεση με το 92,86% των ασθενών στις Χειρουργικές κλινικές. Με βάση τα δεδομένα αυτά, εκτιμήθηκε ότι έπρεπε να καταγραφούν συνολικά 136 χορηγήσεις προωθημένων αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων 98 από τις Παθολογικές και 38 από τις Χειρουργικές κλινικές.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις Παθολογικής κατεύθυνσης κλινικές συμπεριελήφθησαν οι τρεις Παθολογικές κλινικές του νοσοκομείου, η Αιματολογική, η Νεφρολογική, η Καρδιολογική, η Γαστρεντερολογική κλινική και η Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων. Στις χειρουργικές κλινικές περιελήφθησαν οι δύο Γενικές Χειρουργικές κλινικές, η Οφθαλμολογική, η Γυναικολογική, η Ορθοπαιδική, η Ουρολογική και η



Ωτορινολαρυγγολογική κλινική. Από τη σύγκριση αποκλείστηκαν οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ και τη ΜΜΝ λόγω της ιδιαίτερης φύσης των τμημάτων, καθώς νοσηλεύουν ασθενείς που ανήκουν και στις δύο ομάδες σύγκρισης. Ωστόσο, αν και τα δεδομένα δεν θα χρησιμοποιηθούν στη σύγκριση, έγινε καταγραφή των ενδείξεων χορήγησης αντιβιοτικών στη ΜΜΝ σε μία προσπάθεια πληρέστερης αποτύπωσης της χρήσης των αντιβιοτικών. Τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν μόνο για τον υπολογισμό επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούν το σύνολο των κλινικών του νοσοκομείου.

Η θεραπεία των λοιμώξεων στη ΜΕΘ είναι ειδική, καθώς αποτελεί ένα τμήμα του νοσοκομείου, όπου οι νοσηλευόμενοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης και αποικισμού από ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα μικρόβια σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κλινικές, συνεπώς οι ενδείξεις χορήγησης αντιβιοτικών στο τμήμα αυτό είναι διαφορετικές. Λόγω των ανωτέρω, στο συγκεκριμένο τμήμα δεν έγινε καταγραφή δεδομένων καθώς κρίθηκε ότι τα δεδομένα αυτά δεν μπορούν να ομαδοποιηθούν με τα δεδομένα από τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου.

### **3.5. Στατιστική Ανάλυση**

Μετά την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων, έγινε στατιστική ανάλυση των ευρημάτων για τον υπολογισμό της εγκυρότητας τους σε ένα ορισμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Συγκεκριμένα, η επαγωγική στατιστική διευκολύνει την επαγωγική διαδικασία, ώστε να προκύψουν συμπεράσματα για τα χαρακτηριστικά ενός πληθυσμού, να δημιουργηθούν προβλέψεις, να δοθούν εξηγήσεις και να δοκιμαστεί η υπόθεση.

Τα στοιχεία της στατιστικής ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε περιγράφονται παρακάτω. Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  και το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα (p) τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25.0.

## **4. Αποτελέσματα**

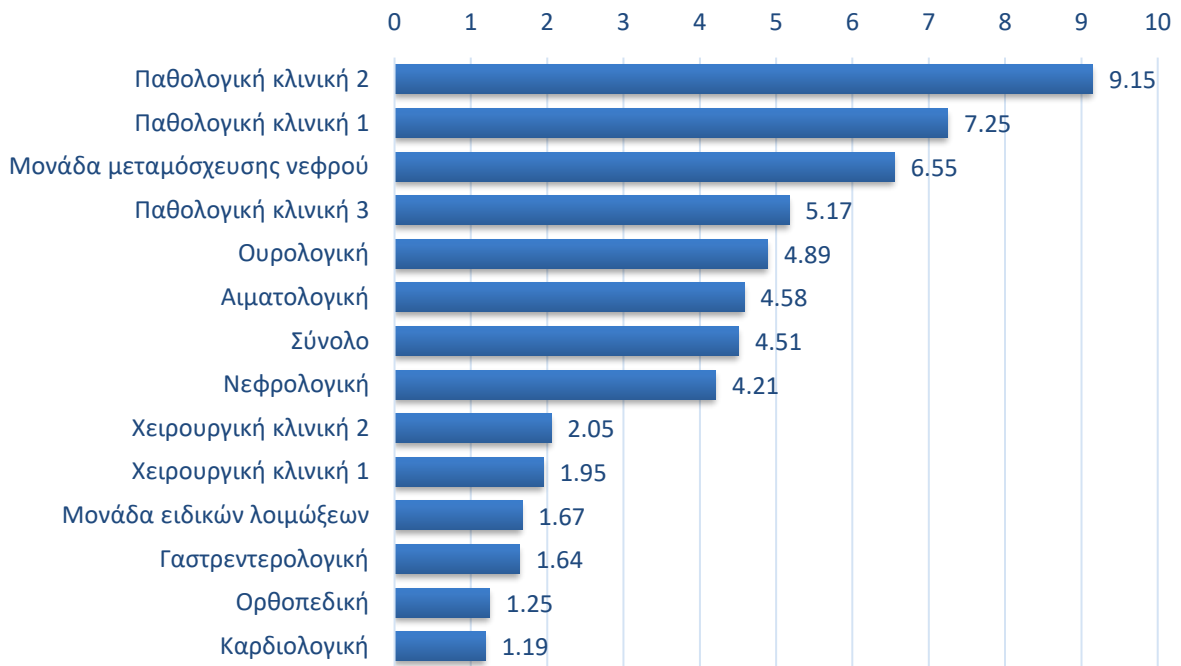
### **4.1. Γενικά στοιχεία**

Η περίοδος καταγραφής της μελέτης (μετά την αρχική περίοδο καταγραφής για τον υπολογισμό του ελάχιστου δείγματος) διήρκησε από 6 Μαΐου έως 15 Ιουνίου 2018 και από 4 Σεπτεμβρίου έως 23 Νοεμβρίου 2018.

Συνολικά καταγράφηκαν 256 συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών (187 από τον παθολογικό τομέα, 45 από το χειρουργικό και 24 από τη MMN). Οι συνταγογραφήσεις ευθύνονται για συνολικά 2112 ημέρες θεραπείας (DOTs). Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν ήταν τα 68 έτη. Το 41,8% των ασθενών ήταν γυναίκες και το 58,2% άνδρες. Ως δείκτης συννοσηρότητας χρησιμοποιήθηκε το Charlson Comorbidity Index (διάμεσος 3) [102]. Η θνησιμότητα των ασθενών που έλαβαν υπό προστασία αντιβιοτικά ήταν 22,3%, συνεπώς πρόκειται για ένα πληθυσμό βαρέως πασχόντων.

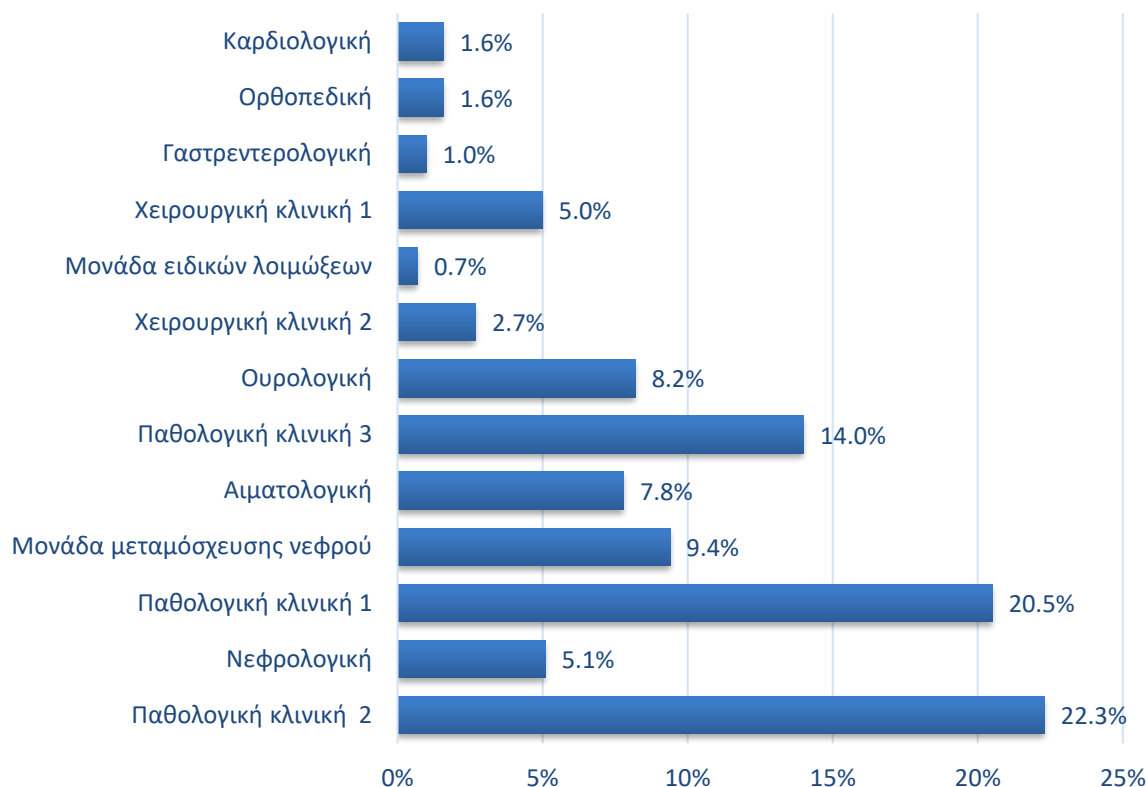
#### **4.2. Συνταγογραφήσεις ανά τομέα του νοσοκομείου**

Η πλειοψηφία των αντιβιοτικών χορηγήθηκε σε κλινικές του παθολογικού τομέα (73,1% των χορηγήσεων), με τις τρεις Παθολογικές κλινικές να ευθύνονται για το 56,9% των συνταγών. Ο χειρουργικός τομέας ευθύνεται για το 17,5% των συνταγών και η MMN για το 9,4%. Υπολογίστηκε ο μέσος όρος των ημερών θεραπείας (DOTs) ανά 100 ασθενοημέρες ανά κλινική (Εικόνα 3) και το ποσοστό των συνταγογραφήσεων ανά κλινική (Εικόνα 4), ώστε να εντοπιστούν οι κλινικές με τα μεγαλύτερα ποσοστά χορήγησης αντιβιοτικών, όπου θα πρέπει να γίνουν και οι περισσότερες παρεμβάσεις. Οι κλινικές με τις περισσότερες DOTs ανά 100 ασθενοημέρες, είναι οι τρεις παθολογικές κλινικές του νοσοκομείου και η μονάδα μεταμοσχεύσεων νεφρού. Ανάμεσα στις χειρουργικές κλινικές προηγείται η ουρολογική.



**Εικόνα 3:** Η κατανάλωση των προωθημένων αντιβιοτικών ανά κλινική (DOTS/ 100 patient-days).

DOTS: μέσος όρος των ημερών θεραπείας ανά 100 ασθενοημέρες



**Εικόνα 4:** Ποσοστό των συνταγογραφήσεων των αντιβιοτικών ανά κλινική (% του συνόλου).

#### 4.3. Συνταγογραφήσεις ανά αντιβιοτικό

Η μεροπενέμη αποτελεί το συχνότερα συνταγογραφούμενο αντιβιοτικό (156/256, 60,9% των συνταγογραφήσεων). Ακολουθεί η κολιστίνη (42/256, 16,4%) και η τιγκεκυκλίνη (20/256, 7,8%). Μετά την ανάλυση ανά DOTs, η μεροπενέμη ευθύνεται για 1252/2112 (59,3%) DOTs, η κολιστίνη για 354/2112 (16,8%) και η τιγκεκυκλίνη για 177/2112 (8,4%) DOTs.

Όσον αφορά την ένδειξη χορήγησης των αντιβιοτικών, το 33% χορηγείται ως στοχευμένη θεραπεία βάσει αποτελεσμάτων καλλιέργειας και το 67% εμπειρικά. Στο ποσοστό αυτό, ωστόσο, περιλαμβάνεται και η κατευθυνόμενη θεραπεία (14%) που χορηγείται με βάση αποτελέσματα καλλιεργειών από γνωστό αποικισμό ή προηγούμενες λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια.

Από τα αντιβιοτικά η μεροπενέμη χορηγείται συχνότερα ως εμπειρική θεραπεία (82.1%, 128/156 συνταγογραφήσεις) και η ερταπενέμη ως στοχευμένη θεραπεία, με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Αναλυτικά στοιχεία για τη χορήγηση όλων των αντιμικροβιακών φαρμάκων, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8:** Αριθμός των συνταγογραφήσεων, των ημερών θεραπείας (DOTs) και της διάμεσης διάρκειας της θεραπείας για το κάθε υπό προστασία αντιβιοτικό στην εμπειρική θεραπεία και τις συνολικές συνταγογραφήσεις

| Αντιμικροβιακό         | ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΓΩΓΗ          |              |                        | ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΕΙΣ            |                           |                        |
|------------------------|--------------------------|--------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|                        | Συνταγογραφήσεις (n, %*) | DOTs (n, %*) | Διάρκεια (median, IQR) | Συνταγογραφήσεις (n, % <sup>‡</sup> ) | DOTs (n, % <sup>‡</sup> ) | Διάρκεια (median, IQR) |
| Μεροπενέμη             | 128, 82.1                | 989, 79.0    | 6.0 (3 - 11)           | 156, 60.9                             | 1252, 59.3                | 7.0 (3 - 11)           |
| Ερταπενέμη             | 4, 25.0                  | 19, 16.8     | 5.0 (2 - 7.5)          | 16, 6.3                               | 113, 5.4                  | 7.0 (3 - 11.5)         |
| Ιμιπενέμη              | 4, 66.7                  | 44, 58.7     | 10.0 (7 - 15)          | 6, 2.3                                | 75, 3.6                   | 11.0 (7 - 17)          |
| Κολιστίνη              | 21, 50.0                 | 150, 42.4    | 6.0 (4 - 9)            | 42, 16.4                              | 354, 16.8                 | 6.0 (4 - 10)           |
| Τιγκεκυκλίνη           | 8, 40.0                  | 73, 41.2     | 8.5 (7.5 - 9.5)        | 20, 7.8                               | 177, 8.4                  | 8.5 (6.5 - 10)         |
| Κεφταζιδίμη-Αβιβακτάμη | 7, 43.8                  | 41, 29.1     | 6.0 (2 - 9)            | 16, 6.3                               | 141, 6.7                  | 8.0 (5 - 12.5)         |
| Σύνολο                 | 172, 67.2                | 1316, 62.3   | 7.0 (3 - 10)           | 256, 100                              | 2112, 100                 | 7.0 (3 - 11)           |

Στις στήλες της εμπειρικής θεραπείας, τα ποσοστά εκφράζουν τις εμπειρικές συνταγογραφήσεις / συνολικές συνταγογραφήσεις ανά αντιβιοτικό, ενώ στις στήλες των συνολικών συνταγογραφήσεων, εκφράζουν το ποσοστό των συνταγογραφήσεων για ένα συγκεκριμένο αντιμικροβιακό / όλες τις συνταγογραφήσεις.

#### 4.4. Ενδείξεις εμπειρικής χορήγησης αντιβιοτικών

Οι ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής θεραπείας με υπό προστασία αντιβιοτικά που καταγράφηκαν, περιλάμβαναν την σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία (79/172, 45,9%), τον προηγούμενο αποικισμό από πολυανθεκτικά μικρόβια (13/172, 7,6%), την προηγούμενη λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια (35/172, 12,8%), την κλιμάκωση της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής λόγω εμφάνισης νέας επιδείνωσης του ασθενούς (38/172, 47,7%), την κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης του ασθενούς στην προηγούμενη εμπειρική θεραπεία (82/172, 47,7%) και την πρόσφατη νοσηλεία στο νοσοκομείο (125/172, 72,7%). Σε κάθε ασθενή μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας παράγοντες κινδύνου. Μόλις σε 5/172 (2,9%) των συνταγογραφήσεων δεν υπήρχε καμία από τις παραπάνω ενδείξεις χορήγησης αντιμικροβιακού. Στις 37/172 (21,5%) συνταγογραφήσεις υπήρχε μία από τις παραπάνω ενδείξεις, 79/172 (45,9%) είχαν δύο ενδείξεις, 45/172 (26,2%) είχαν τρεις, ενώ σε 6/172 συνταγογραφήσεις (6,4%) υπήρχαν περισσότερες από τρεις ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής θεραπείας. Στις 11/172 (6,4%) συνταγογραφήσεις η μόνη ένδειξη χορήγησης εμπειρικής θεραπείας ήταν η πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο.

#### **4.5. Καταλληλότητα χορήγησης εμπειρικής θεραπείας**

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εμπειρική θεραπεία, καλλιέργειες προ της χορήγησης αντιβιοτικών ελήφθησαν σε 163/172 (94,8%) των χορηγήσεων. Αιμοκαλλιέργειες ελήφθησαν στο 97,5% (159/163) των χορηγήσεων, καλλιέργειες ούρων στο 61,3% (100/163), ενώ τα υπόλοιπα είδη καλλιέργειών (πύο, χολή, πτύελα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό [ΕΝΥ]) ελήφθησαν σε ποσοστό μικρότερο του 5%.

Υπήρξαν 14/172 (8,1%) μη κατάλληλες χορηγήσεις αντιβιοτικών, εκ των οποίων στις 9 δεν είχαν ληφθεί καλλιέργειες και στις 5 δεν υπήρχε ένδειξη χορήγησης προωθημένου αντιβιοτικού.

#### **4.6. Αποτελέσματα καλλιέργειών στην εμπειρική χορήγηση.**

Παθογόνο απομονώθηκε στο 30.7% (50/163) των ασθενών στους οποίους είχαν ληφθεί καλλιέργειες προ της έναρξης της εμπειρικής αγωγής. Πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί απομονώθηκαν σε 21/163 (12,9%) των περιπτώσεων. Οι αιμοκαλλιέργειες ήταν θετικές σε 48/159 (30,2%) των περιπτώσεων, ενώ οι καλλιέργειες ούρων, πτυέλων και πύου ήταν θετικές σε 32/100 (32%), 2/9 (22,2%) και 7/8 (87,5%) των περιπτώσεων, αντίστοιχα.

Προ της λήψης καλλιέργειών, στο μεγαλύτερο ποσοστό είχαν χορηγηθεί άλλα (μη προστατευόμενα) αντιβιοτικά (117 χορηγήσεις). Σε εκείνους που ελήφθησαν καλλιέργειες, η πιθανότητα απομόνωσης παθογόνου τις πρώτες 72 ώρες ήταν μεγαλύτερη όταν δεν έχει προηγουμένως χορηγηθεί αντιβιοτικό (23/45 vs 27/117,  $p=0.002$ ). Αν και η πιθανότητα απομόνωσης πολυανθεκτικού μικροβίου είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει αντιβιοτικά, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική [10/45 (22,2%) vs 11/117 (9.4%),  $p=0.086$ ].

#### **4.7. Προβλεπτικοί παράγοντες απομόνωσης πολυανθεκτικών μικροβίων**

Αρχικά, διερευνήθηκε η συσχέτιση των ενδείξεων χορήγησης εμπειρικής θεραπείας με υπό προστασία αντιβιοτικά με την απομόνωση παθογόνου (πολυανθεκτικού και μη) σε καλλιέργειες (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9:** Αποτέλεσμα των καλλιιεργειών ανά ένδειξη χορήγησης εμπειρικής αγωγής με υπό προστασία αντιβιοτικό

| ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ |     | Πολυανθεκτικό |       | Μη πολυανθεκτικό |       | Όχι παθογόνο |       | P            |
|--|-----|---------------|-------|------------------|-------|--------------|-------|--------------|
|  |     | N             | %     | N                | %     | N            | %     |              |
| Σηπτική καταπληξία                     | Ναι | 15            | 19.0% | 17               | 21.5% | 47           | 59.5% | <b>0.004</b> |
|  | Όχι | 6             | 6.7%  | 12               | 13.5% | 71           | 79.8% |              |
| Γνωστός αποικισμός από πολυανθεκτικό   | Ναι | 5             | 38.5% | 0                | 0.0%  | 8            | 61.5% | NS           |
|  | Όχι | 16            | 10.5% | 26               | 17.1% | 110          | 72.4% |              |
| Προηγούμενη λοίμωξη από πολυανθεκτικό  | Ναι | 8             | 22.9% | 3                | 8.6%  | 24           | 68.6% | NS           |
|  | Όχι | 13            | 10.1% | 22               | 17.1% | 94           | 72.9% |              |
| Κλιμάκωση λόγω υποτροπής ή επιδείνωσης | Ναι | 1             | 2.6%  | 5                | 13.2% | 32           | 84.2% | <b>0.032</b> |
|  | Όχι | 20            | 15.4% | 24               | 18.5% | 86           | 66.2% |              |
| Κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης         | Ναι | 8             | 9.8%  | 12               | 14.6% | 62           | 75.6% | NS           |
|  | Όχι | 13            | 15.1% | 17               | 19.8% | 56           | 65.1% |              |
| Πρόσφατη νοσηλεία                      | Ναι | 20            | 16.0% | 18               | 14.4% | 87           | 69.6% | NS           |
|  | Όχι | 1             | 2.5%  | 8                | 20.0% | 31           | 77.5% |              |

Το P (2-sided) αναφέρεται στη συσχέτιση της ένδειξης για χορήγηση εμπειρικής αγωγής με το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών (απομόνωση πολυανθεκτικού και ευαίσθητου παθογόνου έναντι στείρας καλλιέργειας).

NS: μη σημαντικό

Μόνο η εμπειρική θεραπεία λόγω σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας παρουσίασε συσχέτιση με την απομόνωση παθογόνου (πολυανθεκτικού και μη) (chi-square,  $p=0.004$ ). Η συσχέτιση της κλιμάκωσης της αγωγής λόγω υποτροπής ή επιδείνωσης του ασθενούς με αρνητικές καλλιέργειες είναι στατιστικά σημαντική (chi-square,  $p=0.032$ ).

Χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε ότι η εμπειρική θεραπεία λόγω σηπτικής καταπληξίας ή σοβαρής σήψης, προηγηθείσας λοίμωξης ή γνωστού αποικισμού με πολυανθεκτικό μικρόβιο σχετίζονται σημαντικά με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου [(έναντι της απομόνωσης ενός μη πολυανθεκτικού μικροβίου ή αρνητικής καλλιέργειας),  $p=0.017$ ,  $p=0.045$ ,  $p=0.004$ , αντιστοίχως]. Η κλιμάκωση της εμπειρικής θεραπείας λόγω μη ανταπόκρισης δεν συσχετίστηκε με απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου ενώ είναι αξιοσημείωτη η αρνητική συσχέτιση της κλιμάκωσης λόγω κλινικής επιδείνωσης με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10:** Μονοπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης διαφόρων παραγόντων με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου

|  |                        | Όχι πολυανθεκτικό* |        | Πολυανθεκτικό |       | P            |
|--|------------------------|--------------------|--------|---------------|-------|--------------|
|  |                        | N                  | N %    | N             | N %   |              |
| Φύλο   | Θήλυ                   | 67                 | 91.8%  | 6             | 8.2%  | NS           |
|  | Άρρεν                  | 84                 | 84.8%  | 15            | 15.2% |              |
|  | 66-80                  | 54                 | 85.7%  | 9             | 14.3% | NS           |
|  | >80                    | 34                 | 97.1%  | 1             | 2.9%  |              |
| Τομέας   | Παθολογικός            | 119                | 88.1%  | 16            | 11.9% | NS           |
|  | Χειρουργικός           | 23                 | 92.0%  | 2             | 8.0%  |              |
| 21. Charlson Comorbidity Index                 | 0-4                    | 111                | 88.8%  | 14            | 11.2% | NS           |
|  | >4                     | 40                 | 85.1%  | 7             | 14.9% |              |
| Αντιβιοτικό                                    | Μεροπενέμη             | 112                | 87.5%  | 16            | 12.5% | NS           |
|  | Ερταπενέμη             | 3                  | 75.0%  | 1             | 25.0% |              |
|  | Ιμιπενέμη              | 4                  | 100.0% | 0             | 0.0%  |              |
|  | Κολιστίνη              | 18                 | 85.7%  | 3             | 14.3% |              |
|  | Τιγκεκυκλίνη           | 7                  | 87.5%  | 1             | 12.5% |              |
|  | Κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη | 7                  | 100.0% | 0             | 0.0%  |              |
| Μέρες νοσηλείας μέχρι την έναρξη της θεραπείας | 0-7 ημέρες             | 70                 | 82.4%  | 15            | 17.6% | <b>0.024</b> |
|  | >7 ημέρες              | 66                 | 94.3%  | 4             | 5.7%  |              |
| Προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικού              | ΝΑΙ                    | 124                | 92.5%  | 10            | 7.5%  | <b>0.001</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 24                 | 68.6%  | 11            | 31.4% |              |
| Συγχορήγηση άλλου αντιβιοτικού                 | ΝΑΙ                    | 105                | 89.0%  | 13            | 11.0% | NS           |
|  | ΟΧΙ                    | 41                 | 85.4%  | 7             | 14.6% |              |
| Εμπειρική θεραπεία για σηπτική καταπληξία      | ΝΑΙ                    | 64                 | 81.0%  | 15            | 19.0% | <b>0.017</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 83                 | 93.3%  | 6             | 6.7%  |              |
| Γνωστός αποικισμός με πολυανθεκτικό            | ΝΑΙ                    | 8                  | 61.5%  | 5             | 38.5% | <b>0.004</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 136                | 89.5%  | 16            | 10.5% |              |
| Προηγούμενη λοίμωξη με πολυανθεκτικό           | ΝΑΙ                    | 27                 | 77.1%  | 8             | 22.9% | <b>0.045</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 116                | 89.9%  | 13            | 10.1% |              |
| Κλιμάκωση λόγω επιδείνωσης ή υποτροπής         | ΝΑΙ                    | 37                 | 97.4%  | 1             | 2.6%  | <b>0.037</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 110                | 84.6%  | 20            | 15.4% |              |
| Κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης                 | ΝΑΙ                    | 74                 | 90.2%  | 8             | 9.8%  | NS           |
|  | ΟΧΙ                    | 73                 | 84.9%  | 13            | 15.1% |              |
| Πρόσφατη νοσηλεία                              | ΝΑΙ                    | 105                | 84.0%  | 20            | 16.0% | <b>0.026</b> |
|  | ΟΧΙ                    | 39                 | 97.5%  | 1             | 2.5%  |              |



|                          |               |     |        |    |       |              |
|--------------------------|---------------|-----|--------|----|-------|--------------|
| Προδιαθεσικοί παράγοντες | Κανένας       | 14  | 100.0% | 0  | 0.0%  | <b>0.025</b> |
|                          | 1 παράγοντας  | 35  | 97.2%  | 1  | 2.8%  |              |
|                          | >1 παράγοντες | 102 | 83.6%  | 20 | 16.4% |              |

(\*)Περιλαμβάνει καλλιέργειες που δεν απομονώθηκε παθογόνο και καλλιέργειες που απομονώθηκε ευαίσθητο παθογόνο.

NS: μη σημαντικό

Η πιθανότητα απομόνωσης πολυανθεκτικού στελέχους αυξάνεται σε σχέση με τον αριθμό των ενδείξεων χορήγησης εμπειρικής αγωγής: 2.7% για 1 ένδειξη, 12.7% για 2 ενδείξεις, 15.6% για 3 ενδείξεις και 50% για παραπάνω από 3 ενδείξεις ( $p=0.015$ ). Η προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών κατά τη νοσηλεία σχετίζεται αρνητικά με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου και η έναρξη αγωγής με προωθημένα αντιβιοτικά τις πρώτες 7 ημέρες από την εισαγωγή σχετίζεται σημαντικά με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου (Πίνακας 10). Η πρόσφατη νοσηλεία σχετίζεται με την απομόνωση πολυανθεκτικού ( $p=0.026$ ), ωστόσο έχει αρνητική προγνωστική αξία. Μεταξύ των ασθενών χωρίς πρόσφατη νοσηλεία, μόλις 1/39 ανέπτυξε λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο (Πίνακας 10). Συνεπώς, η αρνητική προγνωστική αξία της πρόσφατης νοσηλείας για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου είναι 38/39 (97.4%).

Στη συνέχεια, έγινε περαιτέρω ανάλυση της συσχέτισης των ενδείξεων χορήγησης εμπειρικής θεραπείας ως παράγοντες κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου, χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση. Η εμπειρική θεραπεία λόγω σοβαρής σήψης και σηπτικής καταπληξίας ήταν ο μόνος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου (OR=5.26, 95% CI 1.5 – 18.4,  $p=0.009$ ) (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11:** Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης των ενδείξεων έναρξης εμπειρικής αγωγής με προωθημένα αντιβιοτικά με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου

|   | OR    | 95% C.I. for EXP(B) |        | p            |
|---|-------|---------------------|--------|--------------|
|   |       | Lower               | Upper  |              |
| Εμπειρική θεραπεία για σηπτική καταπληξία | 5.261 | 1.505               | 18.395 | <b>0.009</b> |
| Προηγούμενη λοίμωξη με πολυανθεκτικό      | 1.021 | 0.243               | 4.284  | NS           |
| Γνωστός αποικισμός με πολυανθεκτικό       | 5.913 | 0.867               | 40.344 | NS           |
| Κλιμάκωση λόγω επιδείνωσης ή υποτροπής    | 0.166 | 0.018               | 1.520  | NS           |
| Κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης            | 0.580 | 0.196               | 1.715  | NS           |
| Πρόσφατη νοσηλεία                         | 5.847 | 0.712               | 47.988 | NS           |

OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

#### **4.8. Διακοπή της χορήγησης των προωθημένων αντιβιοτικών**

Μεταξύ των 172 ασθενών που έλαβαν εμπειρική θεραπεία, 61 (35,5%) συμπλήρωσαν τον προβλεπόμενο χρόνο θεραπείας, 41 (23.8%) απεβίωσαν, σε 52 (39.2%) έγινε αποκλιμάκωση σε άλλα αντιβιοτικά, ενώ σε 7 εξ αυτών (4.1%) διεκόπη λόγω απομόνωσης μικροβίου ανθεκτικό στο υπό προστασία αντιβιοτικό που λάμβανε ο ασθενής. Σε 7 (4.1%) ασθενείς, η εμπειρική θεραπεία διεκόπη λόγω έλλειψης κλινικής ανταπόκρισης και σε 4 (2.3%) λόγω αλλεργικής αντίδρασης στο φάρμακο.

#### **4.9. Σύγκριση μεταξύ παθολογικών και χειρουργικών κλινικών**

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που νοσηλεύτηκαν και έλαβαν θεραπεία με «υπό προστασία» αντιβιοτικά στις Παθολογικές και τις Χειρουργικές κλινικές φαίνονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 12:** Χαρακτηριστικά των ασθενών Παθολογικών και Χειρουργικών κλινικών

|   |   | Τομέας         |               |                |               | P<br>Pearson's<br>$\chi^2$ test |
|---|---|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------------------------|
|   |   | Παθολογικός    |               | Χειρουργικός   |               |                                 |
|   |   | N              | %             | N              | %             |                                 |
| Φύλο  | Θήλυ  | 83             | 44,4          | 12             | 26,7          | <b>0,030</b>                    |
|   | Άρρεν   | 104            | 55,6          | 33             | 73,3          |                                 |
| Ηλικία, μέση τιμή (SD)  |   | 68,9<br>(15,8) |               | 68,4<br>(10,5) |               | 0,852‡                          |
| Charlson Comorbidity Index, μέση τιμή (SD)<br>διάμεσος (ενδ. εύρος) |   | 3,4<br>(2,3)   | 3 (2 -<br>4)  | 3,1<br>(2,3)   | 3 (1 -<br>5)  | 0,107‡‡                         |
| «Υπό προστασία»<br>αντιβιοτικό                                      | Μεροπενέμη  | 113            | 60,4          | 26             | 57,8          | 0,927+                          |
|   | Ερταπενέμη  | 10             | 5,3           | 4              | 8,9           |                                 |
|   | Ιμιπενέμη   | 5              | 2,7           | 1              | 2,2           |                                 |
|   | Κολιστίνη   | 32             | 17,1          | 8              | 17,8          |                                 |
|   | Τιγκεκυκλίνη  | 14             | 7,5           | 4              | 8,9           |                                 |
|   | Κεφταζιδίμη-<br>αβιβακτάμη  | 13             | 7,0           | 2              | 4,4           |                                 |
| Είδος θεραπείας   | Στοχευμένη  | 52             | 27,8          | 20             | 44,4          | <b>0,030</b>                    |
|   | Εμπειρική   | 135            | 72,2          | 25             | 55,6          |                                 |
| Προηγούμενη<br>χορήγηση αντιβιοτικού                                | Ναι   | 159            | 86,4          | 33             | 73,3          | <b>0,033</b>                    |
|   | Όχι   | 25             | 13,6          | 12             | 26,7          |                                 |
| Σύγχρονη χορήγηση<br>άλλου αντιβιοτικού                             | Ναι   | 130            | 71,4          | 31             | 70,5          | 0,898                           |
|   | Όχι   | 52             | 28,6          | 13             | 29,5          |                                 |
| Διάρκεια θεραπείας, μέση τιμή (SD) διάμεσος<br>(ενδ. εύρος)         |   | 8,0<br>(6,9)   | 7 (3 -<br>11) | 8,9<br>(5,3)   | 7 (5 -<br>12) | 0,559‡‡                         |
| Αιτία διακοπής της<br>θεραπείας                                     | Αποκλιμάκωση  | 47             | 25,1          | 7              | 15,6          | <b>0,025</b>                    |
|   | Ολοκλήρωση<br>θεραπείας   | 68             | 36,4          | 27             | 60,0          |                                 |
|   | Θάνατος   | 46             | 24,6          | 9              | 20,0          |                                 |
|   | Μη ανταπόκριση,<br>ανοχή, ανεπιθύμητη<br>ενέργεια ή άλλοι λόγοι<br>διακοπής | 26             | 13,9          | 2              | 4,4           |                                 |
| Κατάλληλότητα<br>χορήγησης  | Κατάλληλη   | 41             | 21,9          | 2              | 4,4           | <b>0,007</b>                    |
|   | Ακατάλληλη  | 146            | 78,1          | 43             | 95,6          |                                 |

+: Fisher's exact test, ‡: Student's t-test, ‡‡: Mann-Whitney test

Οι δύο πληθυσμοί είναι ομοιόμορφοι ως προς την ηλικία και το δείκτη των συννοσηροτήτων (Charlson Comorbidity Index). Διαφέρουν σημαντικά στο φύλο των ασθενών που νοσηλεύονται, με τους άνδρες ασθενείς να επικρατούν σημαντικά στον χειρουργικό τομέα. Παρόμοια είναι και τα ποσοστά κατανάλωσης των επιμέρους αντιβιοτικών μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς και η συνολική διάρκεια θεραπείας (Πίνακας 12).

Ωστόσο, ο παθολογικός τομέας έχει μεγαλύτερο αριθμό νοσηλευόμενων ασθενών, κατά συνέπεια και ασθενών που λαμβάνουν προωθημένα αντιβιοτικά. Χωρίς τη MMN, το 80% των αντιβιοτικών χορηγούνται στον παθολογικό τομέα και το 20% στον χειρουργικό.

Όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή την καταλληλότητα χορήγησης των αντιβιοτικών, κατάλληλη κρίθηκε η χορήγηση σε 146 συνταγογραφήσεις (78,1%) του Παθολογικού τομέα και σε 43 συνταγογραφήσεις (95,6%) του Χειρουργικού τομέα. Η διαφορά ανάμεσα σε παθολογικό και χειρουργικό τομέα είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.007$ ).

Επίσης, η εμπειρική θεραπεία χορηγείται συχνότερα στις παθολογικές από ότι στις χειρουργικές κλινικές (72.2% έναντι 55.5%). Πιο συγκεκριμένα, ο παθολογικός τομέας ευθύνεται για το 69% των εμπειρικών θεραπειών (160 από το σύνολο των 232, δεν περιλαμβάνεται η MMN). Η διαφορά στη συχνότητα χορήγησης εμπειρικής θεραπείας μεταξύ παθολογικών και χειρουργικών κλινικών είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.03$ ).

Και στους δύο τομείς, καταγράφεται σε μεγάλο ποσοστό συγχορήγηση των προωθημένων αντιβιοτικών με άλλο αντιβιοτικό («υπό προστασία» ή μη). Ωστόσο, στον Παθολογικό τομέα οι ασθενείς λαμβάνουν σε μεγαλύτερο ποσοστό προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία πριν τη χορήγηση «υπό προστασία» αντιβιοτικών ( $p=0.033$ ). Ως προς το λόγο διακοπής της θεραπείας, στον Χειρουργικό τομέα είναι πιο συχνή η ολοκλήρωση της θεραπείας, ενώ στον Παθολογικό τομέα είναι πιο συχνή η αποκλιμάκωση του αντιβιοτικού. Και στις δύο ομάδες, η ολοκλήρωση της θεραπείας είναι ο κύριος λόγος διακοπής των αντιβιοτικών (Πίνακας 12). Η διάρκεια θεραπείας ανά αντιβιοτικό δεν διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς (πίνακας 13).

**Πίνακας 13:** Σύγκριση της διάρκειας θεραπείας ανά αντιβιοτικό ανάμεσα στις Παθολογικές και τις Χειρουργικές κλινικές.

|                            |              | Τομέας         |                       |                |                       | P Mann-Whitney test |
|----------------------------|--------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
|                            |              | Παθολογικός    |                       | Χειρουργικός   |                       |                     |
|                            |              | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (ενδ. εύρος) |                     |
| "Υπό προστασία αντιβιοτικό | Μεροπενέμη   | 7,7 (6,8)      | 6 (3-11)              | 9,4 (6,1)      | 7,5 (4-15)            | 0,123               |
|                            | Ερταπενέμη   | 5,5 (5)        | 3,5 (1-7)             | 11 (2,6)       | 11 (9-13)             | 0,063               |
|                            | Κολιστίνη    | 8,2 (9,2)      | 6 (3,5-9,5)           | 5,6 (2,9)      | 6 (3,5-7,5)           | 0,683               |
|                            | Τιγκεκυκλίνη | 9,1 (3,8)      | 9 (8-10)              | 9,8 (5,6)      | 7,5 (6,5-13)          | 0,592               |

Όσον αφορά τις ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής θεραπείας, οι δύο πληθυσμοί διαφέρουν σημαντικά ως προς τον προηγούμενο αποικισμό ή λοίμωξη με πολυανθεκτικό μικρόβιο, με τους ασθενείς που νοσηλεύονται στον χειρουργικό τομέα να έχουν έρθει συχνότερα σε επαφή με πολυανθεκτικό μικρόβιο στο παρελθόν ( $p=0.007$ ) (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14:** Ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής αγωγής σε Παθολογικό και Χειρουργικό τομέα.

|  |     | Τομέας      |      |              |      | P Pearson's $\chi^2$ test |
|--|-----|-------------|------|--------------|------|---------------------------|
|  |     | Παθολογικός |      | Χειρουργικός |      |                           |
|  |     | N           | %    | N            | %    |                           |
| Σοβαρή σήψη/ σηπτική καταπληξία                              | ΝΑΙ | 64          | 48,9 | 12           | 48,0 | 0,938                     |
|  | ΟΧΙ | 67          | 51,1 | 13           | 52,0 |                           |
| Προηγούμενος αποικισμός ή λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο | ΝΑΙ | 22          | 17,2 | 10           | 41,7 | <b>0,007</b>              |
|  | ΟΧΙ | 106         | 82,8 | 14           | 58,3 |                           |
| Κλιμάκωση λόγω επιδείνωσης                                   | ΝΑΙ | 30          | 22,9 | 5            | 20,0 | 0,750                     |
|  | ΟΧΙ | 101         | 77,1 | 20           | 80,0 |                           |
| Πρόσφατη νοσηλεία  | ΝΑΙ | 96          | 75,0 | 20           | 80,0 | 0,593                     |
|  | ΟΧΙ | 32          | 25,0 | 5            | 20,0 |                           |
| Κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης                               | ΝΑΙ | 68          | 51,9 | 9            | 36,0 | 0,145                     |
|  | ΟΧΙ | 63          | 48,1 | 16           | 64,0 |                           |

Τα ποσοστά αποκλιμάκωσης της εμπειρικής θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών δεν διαφέρουν μεταξύ των παθολογικών και χειρουργικών κλινικών (Πίνακας 15).

**Πίνακας 15:** Ποσοστά αποκλιμάκωσης της εμπειρικής θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών ανάμεσα στις παθολογικές και χειρουργικές κλινικές.

|                       |     | Τομέας      |     |              |     | P Fisher's exact test |
|-----------------------|-----|-------------|-----|--------------|-----|-----------------------|
|                       |     | Παθολογικός |     | Χειρουργικός |     |                       |
|                       |     | N           | %   | N            | %   |                       |
| Δυνατή η αποκλιμάκωση | ΝΑΙ | 23          | 62% | 4            | 67% | 0,375                 |
|                       | ΌΧΙ | 14          | 38% | 2            | 33% |                       |
| Αποκλιμάκωση          | ΝΑΙ | 17          | 46% | 1            | 17% | 1                     |
|                       | ΌΧΙ | 20          | 54% | 5            | 83% |                       |

## 5. Συζήτηση

Η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, λόγω του υψηλού δημοσιονομικού κόστους που συνεπάγεται, αλλά και λόγω των άμεσων επιπτώσεων σε ατομικό επίπεδο ανάμεσα στους ασθενείς. Η δημιουργία ομάδων διαχείρισης της χορήγησης των αντιβιοτικών σε νοσοκομειακό επίπεδο και η σωστή λειτουργία τους έχει γίνει επιβεβλημένη, σε μία προσπάθεια να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα [11-15]. Οι ομάδες αυτές με συμβουλευτικό- εκπαιδευτικό ρόλο, αλλά και

αρμοδιότητες ελέγχου- περιορισμού της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών έχουν μειώσει τη χρήση των προωθημένων αντιβιοτικών σε πρώτη φάση. Στόχος είναι η περαιτέρω μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών με ανάπτυξη νέων τρόπων δράσης της ΟΕΚΟΧΑ.

Η παρούσα μελέτη στόχο έχει την καταγραφή δεδομένων για την ενδεδειγμένη ή μη χορήγηση των αντιβιοτικών σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο ης Αθήνας, αλλά και την κατάδειξη επιμέρους ιδιαιτεροτήτων ανάμεσα στα διαφορετικά τμήματα του νοσοκομείου. Μελετήθηκε, επίσης, η προγνωστική αξία των διάφορων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης από πολυανθεκτικό μικρόβιο. Απώτερος στόχος είναι να αναδειχθούν τρόποι για περαιτέρω μείωση της συνταγογράφησης.

Στο δείγμα των ασθενών που καταγράφηκε, η εμπειρική θεραπεία αποτελεί το 67,2% των συνταγογραφήσεων και το 62,3% του συνόλου των DOTs. Το ποσοστό εμπειρικής χορήγησης, διαφέρει ανάμεσα στα διάφορα αντιμικροβιακά και είναι υψηλότερο για τη μεροπενέμη και την κολιστίνη (82,1% και 50%, αντίστοιχα). Μπορέσαμε να βρούμε σχετικά λίγα δεδομένα στη βιβλιογραφία όσον αφορά το ποσοστό χορήγησης υπό προστασία αντιβιοτικών ως εμπειρική θεραπεία. Τα δημοσιευμένα ποσοστά κυμαίνονται από 50,6% στη Ρουμανία, 60% στη Γαλλία, 80,9% στην Ταϊλάνδη και 96% στο Ομάν [5-8]. Άρα, φαίνεται ότι η περαιτέρω μείωση του ποσοστού χορήγησης εμπειρικής θεραπείας στο νοσοκομείο μας είναι δυνατή.

Το κύριο εμπόδιο, ωστόσο, στη μείωση της χρήσης προωθημένων αντιβιοτικών ως εμπειρική θεραπεία είναι η παρουσία της αντιμικροβιακής αντοχής. Σύμφωνα με το WHONET GREECE, στο νοσοκομείο μας, το 33.6% της *K. Pneumonia* που απομονώνεται από ασθενείς που νοσηλεύονται στον παθολογικό τομέα είναι ανθεκτικό στην Piperacillin/Tazobactam και το 29.8% είναι ανθεκτικό στις καρβαπενέμες. Ο σταθμισμένος μέσος όρος των ποσοστών αντοχής από όλα τα νοσοκομεία που συμμετέχουν στο WHONET GREECE ήταν 48.3% και 45.3%, αντίστοιχα [16]. Έτσι, παρόλο που το νοσοκομείο μας έχει μικρότερο ποσοστό αντοχής σε σχέση με το μέσο όρο στην Ελλάδα, η αντιμικροβιακή αντοχή παραμένει εκτεταμένη. Στο υπό μελέτη δείγμα, απομονώθηκαν πολυανθεκτικά στελέχη σε 21/163 (12.9%) των ασθενών που έλαβαν εμπειρική θεραπεία και είχαν ληφθεί καλλιέργειες και σε 21/50 (42.0%) εκείνων που είχαν μία θετική καλλιέργεια οποιουδήποτε είδους. Μεταξύ των 50 ασθενών που απομονώθηκε παθογόνο (πολυανθεκτικό ή όχι), σε 7 (14%) το παθογόνο ήταν ανθεκτικό στο χορηγούμενο υπό προστασία αντιβιοτικό. Επομένως, στη μελέτη η συνολική πιθανότητα ανεπαρκούς εμπειρικής κάλυψης με αντιβιοτικό ήταν 14%, μεταξύ των ασθενών με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη.

Το αν ένα αντιμικροβιακό θεωρείται κατάλληλο ως εμπειρική θεραπεία (μεταξύ άλλων) εξαρτάται από τα αναμενόμενα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής και τις επιπτώσεις της ανεπαρκούς θεραπείας. Στην περίπτωση ασθενών με σήψη ή σοβαρή λοίμωξη, όπως οι περισσότεροι από τους ασθενείς μας, στην εμπειρική θεραπεία δεν μπορεί να υπάρξει μία γενικά αποδεκτή κατεύθυνση. Οι McFaden και συν., ανέπτυξαν μοντέλα λήψης απόφασης για επιλογή αντιβιοτικού ως εμπειρική κάλυψη σε ασθενείς με μικροβιαμία από gram αρνητικό μικρόβιο, ανάλογα με το επιθυμητό ποσοστό κάλυψης (όπως 80%, 90% ή 95%) [105,106]. Στο δείγμα μας, με μία πιθανότητα ανεπαρκούς θεραπείας στο 14%, η εμπειρική θεραπεία με υπό προστασία αντιβιοτικά θα πρέπει να θέτει ως χαμηλότερο επιθυμητό ποσοστό κάλυψης το 80%. Επομένως, θα μπορούσαμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η δική μας εμπειρική χορήγηση προωθημένων αντιβιοτικών είναι οριακά αποδεκτή και μία περαιτέρω ελάττωση της χορήγησης των φαρμάκων χωρίς διακρίσεις, πιθανότατα, θα οδηγήσει σε ανεπαρκή κάλυψη και φτωχότερη έκβαση των ασθενών [107].

Η υψηλή πιθανότητα ανεπαρκούς κάλυψης, υποδηλώνει ότι η μείωση της χορήγησης προωθημένων αντιβιοτικών απαιτεί εστιασμένη προσέγγιση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, έχουμε επικεντρωθεί στο πως οι θεράποντες ιατροί τεκμηρίωσαν την έναρξη θεραπείας με υπό προστασία αντιβιοτικό. Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων (75,6%), υπήρχαν περισσότεροι από μία ενδείξεις χορήγησης των αντιβιοτικών και μόνο σε 5/172 (2,9%) ασθενείς δεν υπήρχε καμία ένδειξη χορήγησης των αντιβιοτικών. Ωστόσο, ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικό είναι η σοβαρή σήψη και η σηπτική καταπληξία. Απροσδόκητα, η προηγούμενη λοίμωξη και ο αποικισμός με πολυανθεκτικό μικρόβιο δεν ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Ο γνωστός αποικισμός εμφάνισε μία τάση συσχέτισης με τη λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο ( $p=0.07$ ). Η αδυναμία ανεύρεσης σχέσης στατιστικά σημαντικής, πιθανότατα οφείλεται στο μικρό αριθμό των ασθενών ( $n=13$ ), όπως προτείνουν τα διαστήματα εμπιστοσύνης (0,867-40.344). Ωστόσο, δεν υπάρχει επαρκής εξήγηση για τη μη απόδειξη της προηγούμενης λοίμωξης από πολυανθεκτικό μικρόβιο ως παράγοντα κινδύνου για απομόνωση εκ νέου πολυανθεκτικού μικροβίου. Στον αντίποδα, η κλιμάκωση λόγω επιδείνωσης, υποτροπής ή μη ανταπόκρισης του ασθενούς δεν σχετίζονται με την απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, φαίνεται ότι η κλιμάκωση της εμπειρικής αγωγής θα πρέπει να είναι ο στόχος των δράσεων της ΟΕΚΟΧΑ. Μία από τις παρεμβάσεις της ΟΕΚΟΧΑ, θα μπορούσε να είναι η καθυστέρηση της κλιμάκωσης της θεραπείας σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην προηγούμενη αγωγή, αλλά είναι σταθεροί. Το

παραπάνω θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με προγνωστικούς αλγορίθμους για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια και ταχείες δοκιμασίες διάγνωσης [108-111].

Η πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο είναι η συχνότερη αιτία χορήγησης προωθημένων αντιβιοτικών (72,7%). Παρόλο που δεν συσχετίζεται με λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια στην πολυπαραγοντική ανάλυση, έχει ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία (97,4%). Επομένως, η έλλειψη πρόσφατης νοσηλείας είναι ένα ισχυρό επιχείρημα κατά της απόφασης χορήγησης υπό προστασία αντιβιοτικών.

Τέλος, ένα σημαντικό εύρημα είναι ότι οι παθολογικές κλινικές χορηγούν το μεγαλύτερο ποσοστό προωθημένων αντιβιοτικών. Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς νοσηλεύουν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με συννοσηρότητες και προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομεία και, κατά συνέπεια, συχνότερα αποικισμό και λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια. Οι πληροφορίες αυτές θα μπορούσαν να εντείνουν τις δράσεις των ΟΕΚΟΧΑ στις συγκεκριμένες κλινικές, με στόχο τη σωστότερη χρήση των διαθέσιμων αντιβιοτικών.

Για τη μελέτη συλλέχθηκαν δεδομένα από το σύνολο των κλινικών του νοσοκομείου. Τα επείγοντα του νοσοκομείου λειτουργούν κάθε τέταρτη ημέρα, κυκλικά με άλλα τριτοβάθμια νοσοκομεία που βρίσκονται στην Αθήνα, σύμφωνα με τον προγραμματισμό του Υπουργείου Υγείας. Λόγω αυτής της κυκλικής εναλλαγής μεταξύ των νοσοκομείων, δεν είναι ασυνήθιστο οι ασθενείς που έχουν πρόσφατα λάβει εξιτήριο από άλλα νοσοκομεία να εισαχθούν στο «Λαϊκό» και αντίστροφα. Εξαιρέση αποτελούν ορισμένα τμήματα (όπως το Αιματολογικό και το Νεφρολογικό), όπου οι περισσότεροι ασθενείς τους παρακολουθούνται σε αυτά τα τμήματα. Ωστόσο, σε νοσοκομειακό επίπεδο, η πλειονότητα των νοσηλευόμενων ασθενών δεν παρακολουθείται στο νοσοκομείο. Με άλλα λόγια, υπάρχει υψηλός βαθμός κινητικότητας των ασθενών μεταξύ των νοσοκομείων της Αθήνας. Ως εκ τούτου, τα χαρακτηριστικά των ασθενών (το λεγόμενο "case mix") που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο «Λαϊκό» είναι παρόμοια με αυτά των ασθενών των άλλων τριτοβάθμιων νοσοκομείων της Αθήνας με παρόμοια δυναμική σε κλίνες και δομή. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, τα αποτελέσματα της έρευνάς μας θα μπορούσαν να ισχύουν και για άλλα νοσοκομεία με παρόμοια χαρακτηριστικά. Επιπλέον, λόγω της τυχαίας φύσης της εισαγωγής των ασθενών κατά τη διάρκεια του χρόνου λειτουργίας του τμήματος των επειγόντων, τα σφάλματα που ενδέχεται να προκύψουν κατά τη δειγματοληψία και που θα μπορούσαν να υπονομεύσουν την αξιοπιστία και την δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων κατάλληλων να γενικευτούν, είναι περιορισμένα.



## 5. Περιορισμοί της μελέτης

Ένα πρόβλημα που θα έπρεπε να επιλυθεί πριν από την έναρξη της συλλογής δεδομένων ήταν η περίοδος καταγραφής, καθώς μία από τις αρχικές προϋποθέσεις ήταν η δυνατότητα υποστήριξης από ειδικό λοιμωξιολόγο όλων των τμημάτων του νοσοκομείου. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών, οι Χειρουργικές συγχωνεύονται ή εξυπηρετούν μικρότερο αριθμό ασθενών λόγω των αδειών του προσωπικού, συνεπώς το δείγμα από τις Χειρουργικές κλινικές δεν ήταν αντιπροσωπευτικό. Για τους παραπάνω λόγους, η συλλογή δεδομένων διακόπηκε στις 15/6 λόγω της έναρξης των καλοκαιρινών αδειών του προσωπικού του νοσοκομείου. Η καταγραφή κρίθηκε σκόπιμο να ξεκινήσει και πάλι στις 4/9, έτσι ώστε το ιατρικό προσωπικό και όλες οι κλινικές να έχουν επιστρέψει στην κανονική τους λειτουργία, προκειμένου να αυξηθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Ένας δεύτερος περιορισμός είναι ότι κατά τους δύο πρώτους μήνες (που περιελάμβανε την αρχική περίοδο συλλογής δεδομένων για τον υπολογισμό του ελάχιστου δείγματος και τις πρώτες 40 ημέρες της καταγραφής των δεδομένων), ο ερευνητής ήταν ταυτόχρονα και μέλος ιατρικής ομάδας που αντιμετώπισε κάποιους από τους ασθενείς. Ωστόσο, στο μέτρο του δυνατού, οι αποφάσεις θεραπείας ελήφθησαν ανεξάρτητα από το ερωτηματολόγιο της μελέτης, όπως θα γινόταν και πριν την έναρξη της μελέτης. Όταν η συλλογή δεδομένων ξεκίνησε πάλι μετά τους καλοκαιρινούς μήνες, ο ερευνητής δεν εργαζόταν πλέον στο νοσοκομείο, μειώνοντας τον κίνδυνο εισαγωγής συστηματικού σφάλματος.

## 6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή ευθύνεται για το 67,2% των συνταγογραφήσεων και η μεροπενέμη είναι το συχνότερα συνταγογραφούμενο αντιβιοτικό (82,1%). Ο παθολογικός τομέας ευθύνεται για το 73,1% των συνταγογραφήσεων «υπό προστασία» αντιβιοτικών.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, υπήρχαν περισσότερες από μία ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής αγωγής με προωθημένα αντιβιοτικά, ωστόσο, η εμπειρική θεραπεία για τη θεραπεία σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου. Από την άλλη μεριά, η απουσία πρόσφατης νοσηλείας σε νοσοκομείο έχει υψηλή αρνητική προβλεπτική αξία για λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο. Πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί απομονώθηκαν στο 12,9% των ασθενών και στο 14% των μικροβιολογικά τεκμηριωμένων λοιμώξεων οι μικροοργανισμοί ήταν ανθεκτικοί στην συνταγογραφούμενη αγωγή με «υπό προστασία» αντιβιοτικό.

Συνεπώς, σε ένα περιβάλλον με αυξημένη επίπτωση αντιμικροβιακής αντοχής, θα μπορούσε να είναι δύσκολο να μειωθεί η χρήση των προωθημένων αντιβιοτικών ως εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή. Ωστόσο, αυτό θα μπορούσε να γίνει εφικτό, μέσω της ΟΕΚΟΧΑ, με υποστήριξη της λήψης αποφάσεων των κλινικών γιατρών και μέσω της χρήσης κλινικών αλγορίθμων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Ο νέος στόχος των προγραμμάτων επιτήρησης και διαχείρισης των αντιβιοτικών είναι ο περιορισμός της χρήσης των «υπό προστασία» αντιβιοτικών. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να αναλύσει τις συνθήκες της συνταγογράφησης των προωθημένων αντιβιοτικών, ώστε να σχεδιαστούν οι περαιτέρω δράσεις της «Ομάδας Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ).

### Υλικό και μέθοδος

Σε μία προοπτική μελέτη, μελετήθηκαν όλες οι συνταγογραφήσεις των «υπό προστασία» αντιβιοτικών (καρβαπενέμες, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, κεφταζιδίμη- αβιβακτάμη) στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Συλλέχθηκαν δεδομένα που αφορούν δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τον τύπο της θεραπείας, τη διάρκεια θεραπείας, τη λήψη καλλιεργειών, τις αιτίες τροποποίησης της χορηγούμενης αγωγής και την αιτιολόγηση χορήγησης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής (σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία, αποικισμός ή προηγούμενη λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια, κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης ή εμφάνισης επιδείνωσης και νοσηλεία σε νοσοκομείο το τελευταίο τρίμηνο).

### Αποτελέσματα

Αναλύθηκαν 256 συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών, που ευθύνονται για 2112 ημέρες θεραπείας (DOTs). Τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά ήταν η μεροπενέμη (60,9% των συνταγογραφήσεων) και η κολιστίνη (16,4%). Η εμπειρική θεραπεία αποτελεί το 67,2% των συνταγογραφήσεων. Ως εμπειρική θεραπεία χορηγούνται συχνότερα η μεροπενέμη (82,1%) και η κολιστίνη (50%). Η εμπειρική θεραπεία ήταν συχνότερη στις παθολογικής κατεύθυνσης κλινικές (73.1%), με τις τρεις Παθολογικές κλινικές να ευθύνονται για το 56,9% των συνταγογραφήσεων. Ο χειρουργικός τομέας συνταγογράφησε το 17,5% των χορηγήσεων και η Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού το 9,4%. Η αγωγή κρίθηκε ως κατάλληλη συχνότερα στις χειρουργικές κλινικές (95,6%). Οι ενδείξεις χορήγησης εμπειρικής αγωγής με «υπό προστασία» αντιβιοτικό που καταγράφηκαν ήταν η πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο (125/172, 72,7%), η κλιμάκωση λόγω μη ανταπόκρισης στην προηγούμενη αγωγή με αντιβιοτικά (82/172, 47,7%), η θεραπεία για σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία (79/172, 45,9%), η κλιμάκωση λόγω επιδείνωσης ή υποτροπής (38/172, 7,6%), η προηγούμενη λοίμωξη με πολυανθεκτικό μικρόβιο (35/172, 12,8%) και ο προηγούμενος αποικισμός με πολυανθεκτικό μικρόβιο (13/172, 7,6%). Η εμπειρική

θεραπεία για σηπτική καταπληξία είναι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου (OR=5.26, 95% CI 1.5-18.4,  $p=0.009$ ), ενώ η απουσία πρόσφατης νοσηλείας έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για απομόνωση πολυανθεκτικού μικροβίου (97,4%).

### **Συμπεράσματα**

Σε ένα περιβάλλον με υψηλό ποσοστό αντιμικροβιακής αντοχής, θα μπορούσε να είναι δύσκολη η μείωση της εμπειρικής χρήσης των «υπό προστασία» αντιβιοτικών, χωρίς τον κίνδυνο ανεπαρκούς θεραπείας των ασθενών. Ο στόχος θα μπορούσε να γίνει εφικτός, με υποστήριξη της λήψης αποφάσεων των κλινικών γιατρών και μέσω της χρήσης κλινικών αλγορίθμων από την επιτροπή ελέγχου λοιμώξεων.

## **ABSTRACT**

### **Background**

The current challenge for Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) is to limit the use of “under restriction” antibiotics. The aim of the present study was to analyze prescribing of restricted antibiotics, in order to plan further actions of the ASP.

### **Methods**

Prospectively, all prescriptions for restricted antimicrobials i.e. carbapenems, colistin, tigecycline and ceftazidime-avibactam at «Laikon» General Hospital of Athens were collected through a specific time period. The data recorded regarded information on patient demographics, form of treatment, duration of treatment, cultures obtained, and reasons for modification of treatment.

### **Results**

We reviewed 256 prescriptions of restricted antibiotics, which accounted for 2112 Days of Therapy (DOTs). The most commonly prescribed “restricted” antibiotics were meropenem (60.9% of prescriptions) and colistin (16.4%). Empirical treatment accounted for 67.2% of prescriptions. The highest percentage of empirical prescriptions was for meropenem followed colistin at 82.1% and 50%, respectively. Most prescriptions were issued in medical wards (73.1%), with the three Internal Medicine Departments accounting for 56.9% of all prescriptions. The surgical wards issued 17.5% of prescriptions and Kidney Transplantation Unit issued 9.4%. The treatment was deemed appropriate more frequently in Surgical wards (95,6% vs 78,1%,  $p=0.007$ ). The stated reasons for empirical prescription of restricted antimicrobial were recent hospitalization (125/172, 72.7%), escalation due to non-response to previous antimicrobials (82/172, 47.7%), treatment for severe sepsis/ septic shock (79/172, 45.9%), escalation due to recurrence or deterioration (38/172, 22.1%), prior multi-drug resistance (MDR) bacterial infection (35/172, 12.8%), and prior MDR bacterial colonization (13/172, 7.6%). Empirical treatment for septic shock or severe sepsis was the only significant predictor of MDR bacterial isolation (OR=5.26, 95% CI 1.5 – 18.4,  $p=0.009$ ), while recent hospitalization had a high negative predictive value for MDR bacteria (97.4%).

### **Conclusion**

in a setting with widespread antimicrobial resistance, it could be difficult to reduce the empirical use of “restricted” antibiotics without risking inadequate treatment. However, this might be possible by using decision support and diagnostic stewardship tools.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017; 43(3):304-77.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1-12.
3. Sarkar P, Gould IM. Antimicrobial agents are societal drugs: how should this influence prescribing? *Drugs*. 2006; 66(7):893-901.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC [serial online], 2017 [cited 2019 Jan 14]. Διαθέσιμο από: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.
5. Tarcea Bizo P, Dumitras D, Popa A. Evaluation of restricted antibiotic use in a hospital in Romania. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(3):452-6.
6. Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besancon university hospital. *Med Mal Infect*. 2012; 42(10):510-6.
7. Ayuthya SK, Matangkasombut OP, Sirinavin S, Malathum K, Sathapatayavongs B. Utilization of restricted antibiotics in a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34(1):179-86.
8. Al-Hadithi D, Al-Zakwani I, Balkhair A, Al Suleimani YM. Evaluation of the appropriateness of meropenem prescribing at a tertiary care hospital: A retrospective study in Oman. *Int J Infect Dis*. 2020; 96:180-6.
9. Pollock M, Bazaldua OV, Dobbie AE. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach. *Am Fam Physician*. 2007; 75(2):231-6.
10. Aronson JK. Balanced prescribing - principles and challenges. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(4):566-72.
11. Society for Healthcare Epidemiology of A, Infectious Diseases Society of A, Pediatric Infectious Diseases S. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection control and hospital epidemiology*. 2012; 33(4):322-7.
12. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, Esgap. What is antimicrobial stewardship? *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017; 23(11):793-8.
13. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Current opinion in infectious diseases*. 2011; 24 Suppl 1:S11-20.

14. Owens RC, Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008; 61(1):110-28.
15. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical microbiology reviews*. 2005; 18(4):638-56.
16. WHONET GREECE: National Public Health Organization; [updated 17-7-2020; accessed 20-12-2020]. Available from: <http://www.mednet.gr/whonet/>.
17. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(6):1053–1061.
18. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009; 302(7):758–766.
19. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998; 279(11):875– 877.
20. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(2):156-67.
21. Tubett S, Pierce V. Overview of antibacterial susceptibility testing. Uptodate [serial online], 2017 [cited 2019 Jan 14]. Διαθέσιμο από: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antibacterial-susceptibility-testing>.
22. Elsevier, Dorland's Illustrated Medical Dictionary, Elsevier.
23. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Mäkelä M, Zaat J (2011). "Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs". *Int J Qual Health Care*. 15 (1): 31–45.
24. AGREE Collaboration (2003). "Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project". *Qual Saf Health Care*. 12 (1): 18–23.
25. Institute of Medicine (edt). *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington DC, 2011.
26. Beović B. Empiric Antimicrobial Therapy. *Esgap-escmid* [serial online], 2019 [cited 2019 Jan 15]. Διαθέσιμο από: [http://esgap.escmid.org/?page\\_id=389](http://esgap.escmid.org/?page_id=389).
27. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011; 17 Suppl 6:E1-59.
28. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014; 59(2):e10-52.
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for

- Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(5):e103-20.
30. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39(9):1267-84.
  31. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 53(1):49-56.
  32. Breen JD, Karchmer AW. Staphylococcus aureus infections in diabetic patients. *Infectious disease clinics of North America*. 1995; 9(1):11-24.
  33. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 44 Suppl 2:S27-72.
  34. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016; 193(3):259-72.
  35. Γιαμαρέλλος-Μπουρμουλής Ε . Το σηπτικό σύνδρομο. In: Γιαμαρέλλου Ε (eds) *Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία*, pp 1585. Athens, Greece: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ, 2009.
  36. WHONET Greece. Cumulative results July-December 2017. Mednet [serial online], 2017 [sited 2019 Jan 14]. Διαθέσιμο από: <http://www.mednet.gr/whonet/>.
  37. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
  38. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
  39. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63.
  40. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
  41. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
  42. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762.
  43. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996; 22(7):707-10.



44. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998; 26(11):1793-800.
45. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433):545-8.
46. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995; 23(10):1638-52.
47. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(17):1629-38.
48. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015; 192(8):958-64.
49. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. *Uptodate* [serial online], 2018 [cited 2019 Jan 16]. Διαθέσιμο από: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>.
50. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest*. 1992; 101(6):1656-62.
51. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *The American journal of medicine*. 1980; 68(3):344-55.
52. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001; 29(7):1303-10.
53. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009; 41(6-7):469-79.
54. O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, Martin GS, Abernethy SK, Marsh CB, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:345.
55. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006; 129(6):1432-40.
56. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest*. 2014; 146(5):1205-13.

57. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *The Journal of infectious diseases*. 1983; 148(1):57-62.
58. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204.
59. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Critical care medicine*. 2006; 34(10):2588-95.
60. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment\*. *Critical care medicine*. 2012; 40(7):2016-21.
61. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 44(2):159-77.
62. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO [serial online], 2015 [cited 2019 Jan 16]. Διαθέσιμο από: [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf).
63. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance. European Commission [serial online], 2017 [cited 2019 Jan 16]. Διαθέσιμο από: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf).
64. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic proceedings*. 2011; 86(11):1113-23.
65. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*. 1983; 5(6):1033-1048.
66. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2000; 3(5):496-501.
67. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat*. 2000; 3(5):303-311.
68. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008; 29(12):1099-106.
69. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005; 115(4):942-9.
70. Talon D, Bailly P, Bertrand X, Thouverez M, Mulin B, Réseau Franc-Comtois de Lutte contre les Infections N. Clinical and molecular epidemiology of chromosome-mediated resistance to third-generation cephalosporins in *Enterobacter* isolates in eastern France. *Clinical microbiology and*

- infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000; 6(7):376-84.
71. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003; 36(1):53-9.
  72. Seligman SJ. Reduction in antibiotic costs by restricting use of an oral cephalosporin. *The American journal of medicine*. 1981; 71(6):941-4.
  73. Britton HL, Schwinghammer TL, Romano MJ. Cost containment through restriction of cephalosporins. *American journal of hospital pharmacy*. 1981; 38(12):1897-900.
  74. Hayman JN, Sbravati EC. Controlling cephalosporin and aminoglycoside costs through pharmacy and therapeutics committee restrictions. *American journal of hospital pharmacy*. 1985; 42(6):1343-7.
  75. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ECDC [serial online], 2017 [cited 2019 Jan 16]. Διαθέσιμο από: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final\\_2017\\_EAAD\\_ESAC-Net\\_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf).
  76. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. ECDC [serial online], 2017 [cited 2019 Jan 16]. Διαθέσιμο από: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EAAD%20EARS-Net%20summary.pdf>.
  77. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006; 42 Suppl 2:S82-9.
  78. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, group Bs. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS medicine*. 2011; 8(10):e1001104.
  79. Simou E, Koutsogeorgou E. Effects of the economic crisis on health and healthcare in Greece in the literature from 2009 to 2013: a systematic review. *Health policy*. 2014;115(2-3):111-9.
  80. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012; 33(4):338-45.
  81. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *American journal of infection control*. 2013; 41(2):145-8.
  82. Kourlaba G, Gkrania-Klotsas E, Kourkouni E, Mavrogeorgos G, Zaoutis TE. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient adults in Greece, 2010 to 2013: evidence from real-world practice. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016; 21(26).

83. Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, Giannitsioti E, Poulakou G, Kanellakopoulou K, et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010; 15(7).
84. Contopoulos-Ioannidis DG, Koliototi ID, Koutroumpa IC, Giannakakis IA, Ioannidis JP. Pathways for inappropriate dispensing of antibiotics for rhinosinusitis: a randomized trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001; 33(1):76-82.
85. Hellenic parliament. Αριθμ. Υ1.Γ.Π.114971-Μέτρα, όροι και διαδικασίες για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων που συνδέονται με τη νοσηλεία των ασθενών στους Χώρους Παροχής Υγείας. *Government Gazette (Efimeris tis Kyverniseos) [serial online]*, 2014 [cited 2019 Jan 14]; 338(2):5103-10. Διαθέσιμο από: [https://www.eeel.gr/articlefiles/nomothesia/fek\\_388\\_2013\\_peri\\_enl.pdf](https://www.eeel.gr/articlefiles/nomothesia/fek_388_2013_peri_enl.pdf).
86. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 Metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41(8):3893-6.
87. Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, Pappa O, Polemis M, Tryfinopoulou K, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009-10). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66(7):1510-3.
88. Giakkoupi P, Tryfinopoulou K, Kontopidou F, Tsonou P, Golegou T, Souki H, et al. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;77(4):382-4.
89. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos DE, Vrioni G, Mamali V, et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013; 68(1):84-8.
90. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, Karagouni AD, Daikos GL, Tzouvelekis LS, et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2012; 17(11).
91. Gogou V, Pournaras S, Giannouli M, Voulgari E, Piperaki ET, Zarrilli R, et al. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66(12):2767-72.
92. Giakkoupi P, Petrikos G, Tzouvelekis LS, Tsonas S, Legakis NJ, Vatopoulos AC, et al. Spread of integron-associated VIM-type metallo-beta-lactamase genes among imipenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* strains in Greek hospitals. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41(2):822-5.
93. Γαλανάκης Ν, Γιαμαρέλλου Ε. Καρβαπενέμες. In: Γιαμαρέλλου Ε (eds) *Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία*, pp 179-183. Athens, Greece: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ, 2009.

94. Imipenem and cilastatin: Drug information. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/imipenem-and-cilastatin-drug-information?search=imipenem&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~113&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/imipenem-and-cilastatin-drug-information?search=imipenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~113&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).
95. Meropenem: Drug information. Uptodate. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?search=meropenem&source=search\\_result&selectedTitle=1~2&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?search=meropenem&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1).
96. Ertapenem: Drug information. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/ertapenem-drug-information?search=ertapenem&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~45&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ertapenem-drug-information?search=ertapenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~45&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).
97. Γιαμαρέλλου Ε, Πλαχούρας Δ. Πολυπεπτίδια. In: Γιαμαρέλλου Ε (eds) Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία, pp 179-183. Athens, Greece: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ, 2009.
98. Colistin (colistimethate): Drug information. Uptodate. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/colistin-colistimethate-drug-information?search=colistin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~58&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/colistin-colistimethate-drug-information?search=colistin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~58&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).
99. Tigecycline: Drug information. Uptodate. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/tigecycline-drug-information?search=tygacil&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~33&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tigecycline-drug-information?search=tygacil&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
100. Ceftazidime and avibactam: Drug information. Uptodate. Διαθέσιμο από:  
[https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=zavicefta&source=search\\_result&selectedTitle=1~1&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=zavicefta&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1).
101. Anonymous. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs: Center for Disease Control; [accessed 29-06-2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
102. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
103. Centers for Disease Control and Prevention of USA. Strategies to assess antibiotic use to drive improvements in hospitals. Cdc.gov [serial online], 2017. (Accessed 5 January, 2018, at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/Strategies-to-assess-antibiotic-use-in-hospitals-508.pdf>).

104. Burgmann H, Stoiser B, Heinz G, Schenk P, Apfalter P, Zedtwitz-Liebenstein K, et al. Likelihood of inadequate treatment: a novel approach to evaluating drug-resistance patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):672-7.
105. MacFadden DR, Coburn B, Shah N, Robicsek A, Savage R, Elligsen M, et al. Decision-support models for empiric antibiotic selection in Gram-negative bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):108 e1- e7.
106. MacFadden DR, Daneman N, Coburn B. Optimizing Empiric Antibiotic Selection in Sepsis: Turning Probabilities Into Practice. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):479.
107. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:395.
108. Goodman KE. Prediction models for carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) and other multidrug-resistant gram-negative (MDRGN) bacteria in healthcare settings. [Doctoral Dssertation]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2018.
109. Lodise TP, Bonine NG, Ye JM, Folse HJ, Gillard P. Development of a bedside tool to predict the probability of drug-resistant pathogens among hospitalized adult patients with gram-negative infections. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):718.
110. Mohd Sazlly Lim S, Wong PL, Sulaiman H, Atiya N, Hisham Shunmugam R, Liew SM. Clinical prediction models for ESBL-Enterobacteriaceae colonization or infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2019;102(1):8-16.
111. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):715-23.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ASP: Antimicrobial Stewardship Programs

AIDS: Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

APTT: Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

CDC: Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ΗΠΑ

CrCl: Κάθαρση της κρεατινίνης

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

DOTS: Days of treatment- ημέρες θεραπείας

EC: Ευρωπαϊκή επιτροπή

ESBL: Extended spectrum beta-lactamases

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

FiO<sub>2</sub>: Συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου

INR: International Normalized Ratio

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MODS: Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων

MR-proADM: Mid-regional pro-Adrenomedullin

MRSA: Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*

MRSE: Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *St. epidermidis*

MSSA: Ευαίσθητος στη μεθικιλίνη *St. aureus*

MSSE: *St. Epidermidis* ευαίσθητος στην μεθικιλίνη

NDM: New Delhi metallo-beta- lactamase 1

PaCO<sub>2</sub>: Μερική πίεση αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα

PaO<sub>2</sub>: Μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου

PEEP: Τελοεκπνευστική πίεση

SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SD: Standard Deviation

SIRS: Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης

VIM: Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase

VRE: Vancomycin resistant *Enterococcus*

WBC: White Blood Cells

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΕΠΣ: Εργαστηριακό Πληροφοριακό Σύστημα

ΚΕΕΛΠΝΟ: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΜΕΛ: Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων

ΜΜΝ: Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού

ΟΕΚΟΧΑ: Ομάδες Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση