

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΚΟΣΤΟΣ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΗ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ**

ΚΑΦΑΖΙ ΑΛΚΜΕΝΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

**ΚΟΣΤΟΣ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΗ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ**

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΚΟΣΤΟΣ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΗ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ**

ΚΑΦΑΖΙ ΑΛΚΜΕΝΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΠΕΝΕΤΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΠΕΝΕΤΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΤΣΟΥΛΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΣΟΥΜΑΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΤΣΕΡΩΝΗ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΑΛΑΝΗΣ ΠΕΤΡΟΣ

Copy right 2023 ΚΑΦΑΖΙ ΑΛΚΜΕΝΑΣ για την Ελληνική γλώσσα σε όλο τον κόσμο.
Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ανάγκη ρήτρας απαγορευτικής των προσβολών της. Επισημαίνεται πάντως ότι κατά ο Ν. 2387/20 (όπως έχει τροποποιηθεί από το Ν 100/1975 και ισχύει σήμερα) και κατά τη Διεθνή Σύμβαση της Βέρνης (όπως έχει κυρωθεί με το Ν. 100/1975) απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αποθήκευση σε οποιοδήποτε σύστημα διάσωσης και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε τρόπο ή μορφή τμηματικά ή περιληπτικά, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή άλλη διασκευή, χωρίς γραπτή άδεια του συγγραφέα.

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών δεν σημαίνει και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα»

(Σχετικές διατάξεις του άρθρου 50 του Νόμου 1268/82, σε συνδυασμό με τις διατάξεις του Πανεπιστημίου Αθηνών, Άρθρο 202 παρ 2 του Νόμου 5343/32)

Στην Ισμήνη και στον Χρίστο για την αγάπη και την υποστήριξη

Στον παππού μου, που το ονειρεύτηκε πριν από εμένα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ	9
A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	11
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
1. ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ	15
1.1 Τύποι μηχανικού αερισμού	15
1.2 Επιπλοκές μηχανικού αερισμού	17
2. ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ.....	22
2.1 Επιδημιολογία	22
2.2 Παράγοντες κινδύνου	22
2.3 Πρόληψη.....	23
2.4 Γενικές στρατηγικές βελτίωσης της ποιότητας	26
3. ΚΟΣΤΟΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ.....	29
3.1 Είδη κόστους	30
3.2 Μορφές χρηματοδότησης των νοσοκομείων	36
3.3 Η οικονομική πολιτική για τα νοσήλια στην Ελλάδα	38
3.4 Σύστημα αποζημίωσης των νοσοκομείων στην Ελλάδα.....	39
3.5 Μεθοδολογία κοστολόγησης.....	41
3.6 Υπηρεσίες υγείας που πρέπει να κοστολογηθούν	43
3.7 Κόστος λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας.....	44
3.8 Μεθοδολογίες εκτίμησης κόστους λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας.....	45
3.9 Παράγοντες που επηρεάζουν το νοσοκομειακό κόστος.....	55
3.10 Κόστος συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα	56
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	57
4. ΣΚΟΠΟΣ.....	58
5. ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ	58
6. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ	60
6.1 Γενικές αρχές επιτήρησης συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα	60
6.2 Γενικοί, αντικειμενικοί ορισμοί επιτήρησης του NHSN/CDC	61
6.3 Αλγόριθμος επιτήρησης συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα	62
6.4 Σύστημα εκτίμησης πιθανότητας θανάτου και βαρύτητας της νόσου	65
7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	66

7.1 Ερευνητικός σχεδιασμός	66
7.2 Χώρος μελέτης	66
7.3 Δείγμα ασθενών.....	66
7.4 Κριτήρια αποκλεισμού	66
7.5 Εργαλεία συλλογής δεδομένων	67
7.6 Μέθοδος συλλογής δεδομένων	68
7.7 Υπολογισμός μέσης επίπτωσης των VAE.....	68
7.8 Μέθοδοι εκτίμησης επιπτώσεων HCAI	69
7.9 Ανάλυση κόστους.....	79
7.10 Στατιστική ανάλυση	82
8. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	83
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	84
I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.....	84
9.1 Γενικά περιγραφικά χαρακτηριστικά	84
9.2 Βασικά χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού.....	85
9.3 Μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού.....	86
II. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ	87
9.4 Βασικά περιγραφικά στοιχεία του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων.....	87
9.5 Ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο με τη χρήση των VAE σαν χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή	88
9.6 Δεδομένα που απαιτούνται για την εκτίμηση των κινδύνων του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων	89
9.7 Σταθεροί κίνδυνοι των VAE, VAC, IVAC και PVAP.....	94
9.8 Εμφάνιση των VAE.....	95
9.9 Θνητότητα	101
9.10 Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP στη ΜΕΘ ..	104
9.11 Αναλύσεις κόστους.....	107
10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	111
11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	121
Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	125
Ε. ABSTRACT.....	134
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141
Ζ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	168

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

HCAI (Health Care-Associated Infections): Λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη φροντίδα υγείας

CLA-BSI (Central Line - Associated Bloodstream Infection): Βακτηριαμία σχετιζόμενη με κεντρική φλεβική γραμμή

VAP (Ventilator-Associated Pneumonia): Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

VAE (Ventilator - Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα

VALI (Ventilator Associated Lung Injury): Πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα

VILI (Ventilator Induced Lung Injury): Πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τον αναπνευστήρα

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome): Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

NHSN (National Healthcare Safety Network): Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας της Υγειονομικής Περίθαλψης

CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα

IVAC (Infection - related Ventilator Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα

WHO (World Health Organization): Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

MCHP (Manitoba Centre for Health Policy): Κέντρο Πολιτικής Υγείας της Μανιτόμπα

DRG (Diagnostic Related Groups): Ομοιογενείς διαγνωστικές κατηγορίες

CAUTI (Catheter-Associated Urinary Tract Infection): Ουρολοίμωξη σχετιζόμενη με καθετήρα κύστεως

SSI (Surgical Site Infection): Λοίμωξη χειρουργικού πεδίου

PVAP (Possible Ventilator - Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

PEEP (Positive End Expiratory Pressure): Θετική τελοεκπνευστική πίεση

FiO₂ (Fraction of inspired oxygen): Κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου

SE (Standard Error): Τυπικό σφάλμα

CI (Confidence Interval): Διάστημα εμπιστοσύνης

BCaCIs (Bias-corrected and accelerated Confidence Intervals): Διαστήματα εμπιστοσύνης που λαμβάνουν υπόψη τη διόρθωση της μεροληψίας

A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη φροντίδα υγείας (Health Care-Associated Infections = HCAI) αποτελούν ένα από τα σοβαρότερα ζητήματα ασφάλειας των ασθενών στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, καθώς επηρεάζουν πάνω από 1,4 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.¹ Παρά το γεγονός ότι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου και οι κατάλληλες μέθοδοι πρόληψης έχουν ταυτοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, οι HCAI συνεχίζουν να αποτελούν ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στον κόσμο.²

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, κάθε χρόνο 4.131.000 ασθενείς εμφανίζουν περίπου 4.544.100 επεισόδια HCAI.³ Ο επιπολασμός των HCAI το 2016 ήταν 5,4% για την Ευρώπη και 9,6% για την Ελλάδα, αντίστοιχα.⁴ Στις Η.Π.Α., το 2015 η επίπτωση των HCAI ήταν 3,2%, που αντιστοιχεί σε 687.200 λοιμώξεις και 633.300 ασθενείς.⁵

Ο κίνδυνος HCAI είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, περίπου 30% των ασθενών των ΜΕΘ εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο HCAI με σημαντική σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα.⁶ Με βάση πολυκεντρικές μελέτες από τις Η.Π.Α. και την Ευρώπη, ο ρυθμός επίπτωσης των HCAI κυμαίνεται μεταξύ 13,0 και 20,3 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες νοσηλείας σε ΜΕΘ βιομηχανοποιημένων χωρών.^{5,7-10} Αντίθετα, ο ρυθμός επίπτωσης των HCAI σε ΜΕΘ χωρών με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα ήταν 42,7 επεισόδια ανά 1000 ημέρες νοσηλείας.¹¹ Η υψηλή συχνότητα HCAI σχετίζεται με τη χρήση επεμβατικών συσκευών, ιδίως κεντρικών φλεβικών γραμμών, καθετήρων κύστεως και αναπνευστήρων.¹¹

Οι HCAI σχετίζονται με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, μακροπρόθεσμη αναπηρία, αυξημένη αντοχή μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά, με τεράστια πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας, υψηλό κόστος για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους και επιπλέον θανάτους.^{12,13} Οι ευρωπαϊκές εκτιμήσεις δείχνουν ότι οι HCAI προκαλούν 16 εκατομμύρια επιπλέον ημέρες νοσηλείας, 37.000 αποδιδόμενους θανάτους και συμβάλλουν σε 110.000 επιπλέον θανάτους ετησίως.³ Κάθε χρόνο οι οικονομικές απώλειες υπολογίζονται σε περίπου 7 δισεκατομμύρια ευρώ, συμπεριλαμβάνοντας μόνο το άμεσο κόστος.³ Παρόμοια δραματικά στοιχεία καταγράφονται και στις Η.Π.Α., όπου ετησίως περίπου 99.000

θάνατοι αποδίδονται στις HCAI, ενώ ο ετήσιος οικονομικός αντίκτυπος αυτών των λοιμώξεων είναι περίπου 6,5 δισεκατομμύρια δολάρια.⁵

Σημειωτέον, σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες υψηλού εισοδήματος, μερικές λοιμώξεις, όπως η βακτηριαμία σχετιζόμενη με κεντρική φλεβική γραμμή (Central Line - Associated Bloodstream Infection = CLA-BSI) και η πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Ventilator-Associated Pneumonia = VAP) έχουν σοβαρότερο αντίκτυπο από άλλες HCAI.¹¹ Από περίπου 250.000 CLA-BSI που συμβαίνουν κάθε χρόνο στις Η.Π.Α., περίπου 28.000 καταλήγουν σε θάνατο στη ΜΕΘ, με ετήσιο κόστος έως 2,3 δισεκατομμύρια δολάρια.¹⁴ Επιπλέον, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις ευρωπαϊκές χώρες, η αποδιδόμενη παράταση νοσηλείας ανά επεισόδιο CLA-BSI κυμαινόταν μεταξύ 4 και 14 ημερών.¹⁵ Το αποδιδόμενο κόστος ανά επεισόδιο CLA-BSI κυμαινόταν από 4.200 ευρώ έως 13.030 ευρώ, με το ετήσιο κόστος για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης να κυμαίνεται μεταξύ 53,9 εκατομμυρίων ευρώ στο Ηνωμένο Βασίλειο και 130 εκατομμυρίων ευρώ στη Γαλλία.¹⁵ Για τη VAP, η αποδιδόμενη θνητότητα εκτιμήθηκε μεταξύ 7% και 30% και το αποδιδόμενο κόστος σε 10.000-25.000 δολάρια ανά περίπτωση.^{16,17}

Παρά το γεγονός ότι οι οικονομικές επιπτώσεις της VAP είναι αξιοσημείωτες, το αποδιδόμενο κόστος των συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα (Ventilator - Associated Events = VAE) παραμένει ασαφές.¹⁸ Προκειμένου οι διοικήσεις των νοσοκομείων να μπορέσουν να προσδιορίσουν τις πιο κατάλληλες στρατηγικές για τη μείωση των επιπτώσεων των HCAI, κρίνεται σκόπιμο να παραχθούν αξιόπιστα δεδομένα για τις δαπάνες που σχετίζονται με τα VAE. Η περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη δυνητική σημασία των οικονομικών επιπτώσεων των VAE δημιουργεί την ανάγκη πραγματοποίησης μελετών που θα αξιολογήσουν τη συμβολή τους στο νοσοκομειακό κόστος, χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντικά μοντέλα, προσαρμοσμένα για διάφορες μεταβλητές, που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν το συνολικό κόστος. Επομένως, η παρούσα μελέτη είναι σημαντική, καθώς είναι η πρώτη που στοχεύει στην ανίχνευση της πιθανής επίδρασης των VAE στο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια κυρία Παυλοπούλου Ιωάννα, που μου έδωσε τη δυνατότητα να εκπονήσω την παρούσα διατριβή, καθώς και την Ομότιμη Καθηγήτρια κυρία Αποστολοπούλου Ελένη για τη συνεχή υποστήριξη και τις εξειδικευμένες γνώσεις της στον τομέα των λοιμώξεων. Επίσης, θα ήθελα να

ευχαριστήσω την Καθηγήτρια κυρία Μπενέτου Βασιλική για τις εύστοχες παρατηρήσεις της καθ'όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας διατριβής.

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Ο μηχανικός αερισμός ενδείκνυται για ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια που δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν φυσιολογική ανταλλαγή αερίων. Εφαρμόζεται δηλαδή ως μια υποστηρικτική μέθοδος για τη διευκόλυνση ανταλλαγής αερίων. Συνήθως χρειάζεται ένας τεχνητός αεραγωγός, αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μη επεμβατικές μέθοδοι. Ο μηχανικός αερισμός μπορεί να είναι θετικής ή αρνητικής πίεσης. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος αερισμού των ασθενών στην οξεία φάση της φροντίδας είναι ο αερισμός θετικής πίεσης.¹⁹

1.1 Τύποι μηχανικού αερισμού

Οι συχνότεροι τύποι μηχανικού αερισμού (συμβατικός μηχανικός αερισμός) είναι:

1. Μηχανικός αερισμός ελεγχόμενου όγκου-Volume Control
2. Μηχανικός αερισμός ελεγχόμενης πίεσης- Pressure Control
3. Μηχανικός αερισμός υποστήριξης πίεσης- Pressure Support
4. Συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός- Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

Μηχανικός αερισμός ελεγχόμενου όγκου (Volume Control): Είναι ένας τύπος μηχανικού αερισμού που λειτουργεί τόσο όταν ο ασθενής βρίσκεται σε καταστολή ή/και μυοχάλαση και ως εκ τούτου δεν κάνει εισπνευστικές προσπάθειες (control mechanical ventilation), όσο και όταν ο ασθενής κάνει δικές του εισπνευστικές προσπάθειες (assist control mechanical ventilation).²⁰

Η πίεση που αναπτύσσεται εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Έτσι για δεδομένο αναπνεόμενο όγκο, όσο πιο χαμηλή είναι η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ή μεγαλύτερες οι αντιστάσεις των αεραγωγών, τόσο αυξάνεται η πίεση του αεραγωγού που αναπτύσσεται.²⁰

Όταν ο ασθενής κάνει δικές του εισπνευστικές προσπάθειες (assist volume control), τότε ο αριθμός των αναπνοών που θα λάβει από τον αναπνευστήρα εξαρτάται από τη σχέση της αναπνευστικής συχνότητας του ασθενούς και της ελάχιστης αναπνευστικής συχνότητας που έχει τεθεί στον αναπνευστήρα.²⁰

Μηχανικός αερισμός ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Control): Λειτουργεί τόσο όταν ο ασθενής βρίσκεται σε βαθιά καταστολή ή/και μυοχάλαση και ως εκ τούτου δεν κάνει εισπνευστικές προσπάθειες (pressure control mechanical ventilation), όσο και όταν ο ασθενής κάνει δικές του εισπνευστικές προσπάθειες (assist pressure control mechanical ventilation).²¹

Ο αναπνευστήρας χορηγεί στον ασθενή μια προκαθορισμένη πίεση σε κάθε εισπνοή. Ο όγκος που εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα δεν ελέγχεται, αλλά εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Για παράδειγμα, για δεδομένη χορηγούμενη πίεση, όσο πιο δύσκαμπτο (χαμηλής ενδοτικότητας) είναι το αναπνευστικό σύστημα, τόσο μικρότερος είναι ο όγκος που λαμβάνει ο ασθενής.²¹

Όταν ο ασθενής κάνει δικές του αναπνευστικές προσπάθειες (assist pressure control), τότε η οδηγός πίεση για την είσοδο του εισπνεόμενου μείγματος στον ασθενή είναι το άθροισμα της χορηγούμενης από τον αναπνευστήρα πίεσης και της πίεσης που γεννά η εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς. Η πίεση αυτή μπορεί να αυξομειώνεται σε κάθε εισπνευστική προσπάθεια, με συνέπεια να μεταβάλλεται ο αναπνεόμενος όγκος και ο χρόνος εισπνοής.²¹

Το εν λόγω μοντέλο θεωρείται προστατευτικό για τους πνεύμονες, λόγω του απόλυτου ελέγχου των πιέσεων που αναπτύσσονται στο αναπνευστικό και χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Τα πλεονεκτήματα του συγκεκριμένου μοντέλου σε σύγκριση με το μοντέλο υποχρεωτικού όγκου είναι η μειωμένη πίεση κορυφής, η προστασία του πνεύμονα και η καλύτερη κατανομή των εισπνεόμενων αερίων. Παρόλο που συνοδεύεται από χαμηλότερες μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις αεραγωγών, η επίδραση του αερισμού ελεγχόμενης πίεσης στην ανταλλαγή των αερίων και στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, ποικίλει. Σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο των αεραγωγών ο περιορισμός των πιέσεων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο βαροτραύματος, αλλά λόγω του ευμετάβλητου των αντιστάσεων των αεραγωγών μπορεί να οδηγήσει σε υποαερισμό. Το ίδιο ισχύει και στις περιοριστικές πνευμονοπάθειες, όπου η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος είναι μικρή και πολλές φορές ευμετάβλητη.²¹

Μηχανικός αερισμός υποστήριξης πίεσης (Pressure Support): Λειτουργεί μόνο όταν ο ασθενής κάνει δικές του αναπνευστικές προσπάθειες. Στον μηχανικό αερισμό υποστήριξης πίεσης ο αναπνευστήρας χορηγεί στον ασθενή μια προεπιλεγμένη

σταθερή πίεση σε κάθε εισπνοή όμοια με εκείνη στον μηχανικό αερισμό ελεγχόμενης πίεσης. Ο χρόνος που διαρκεί η χορήγηση της θετικής πίεσης δεν είναι προκαθορισμένος, αλλά εξαρτάται από τη διάρκεια της αναπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς και τις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα.²²

Συνήθως ο αερισμός υποστήριξης πίεσης χρησιμοποιείται στους ασθενείς κατά τη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Η αποτελεσματικότητά του στην επιτυχή αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα είναι τεκμηριωμένη και ισάξια, αν όχι καλύτερη, από τη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής μέσω σωλήνα T, ενώ υπερτερεί άλλων μοντέλων μηχανικού αερισμού, όπως ο συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός.²²

Συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation): Είναι ένας τύπος αερισμού στον οποίο ο ασθενής κάνει δικές του εισπνευστικές προσπάθειες και διαλείποντως λαμβάνει έναν αριθμό υποχρεωτικών αναπνοών, συγχρονισμένων με τις εισπνευστικές προσπάθειες. Οι υποχρεωτικές αναπνοές μπορεί να είναι είτε ελεγχόμενου όγκου είτε ελεγχόμενης πίεσης. Ανάμεσα στις υποχρεωτικές αναπνοές ο ασθενής μπορεί να αναπνέει αυτόματα, χωρίς υποβοήθηση. Υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης υποστήριξης πίεσης σε κάθε αυτόματη αναπνοή. Ο συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός είναι ο λιγότερο αποτελεσματικός τρόπος υποβοήθησης των αναπνευστικών μυών. Αυτό συμβαίνει διότι η υποβοήθηση είναι διαλείπουσα και το αναπνευστικό κέντρο δεν έχει τη δυνατότητα να την αντιληφθεί και να μειώσει ανάλογα την νευρική διέγερση προς τους αναπνευστικούς μύες. Έτσι είναι λιγότερο αποτελεσματικός τρόπος αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό.²³

1.2 Επιπλοκές μηχανικού αερισμού

Οι ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών και δυσμενών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου.²⁴ Μεταξύ των επιπλοκών συμπεριλαμβάνονται κλινικές οντότητες όπως είναι η πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με/ ή προκαλείται από τον αναπνευστήρα (Ventilator Induced/Associated Lung Injury= VILI/VALI).²⁵ Άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome= ARDS), η σήψη, η πνευμονική εμβολή, η VAP και το

πνευμονικό οίδημα.²⁴ Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, μεγαλύτερο κόστος και αυξημένο κίνδυνο αναπηρίας και θανάτου.²⁶

Πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα: Η επιπλοκή του μηχανικού αερισμού που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι η πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με /ή προκαλείται από τον αναπνευστήρα (VILI/VALI) και περιλαμβάνει τους εξής τύπους: το ογκότραυμα, το ατελεκτότραυμα και το βαρότραυμα. Κύρια συνιστώσα του VILI είναι η υπερδιάταση των κυψελίδων. Το ογκότραυμα αναφέρεται στην υπερδιάταση των υγιών κυψελίδων και τη ρήξη της επιφάνειας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Η επακόλουθη διήθηση των άπω αεραγωγών με φλεγμονώδη κύτταρα και πρωτεϊνικό υλικό προκαλεί μία κατάσταση που προσομοιάζει με το ARDS. Οι παθολογοανατομικές βλάβες στους πνεύμονες των ασθενών είναι ανομοιογενείς, με περιοχές ατελεκτασίας και πύκνωσης που γειτνιάζουν με υγιείς ζώνες. Έτσι, η χορήγηση ενός «φυσιολογικού» αναπνεόμενου όγκου, με βάση το προβλεπόμενο σωματικό βάρος έχει ως συνέπεια την εκλεκτική υπερδιάταση των υγιών περιοχών που έχουν τη μικρότερη αντίσταση των αεραγωγών και την υψηλότερη ενδοτικότητα, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι. Το βαρότραυμα αναφέρεται στη ρήξη των κυψελίδων ως αποτέλεσμα αυξημένων διακυψελιδικών πιέσεων (η διαφορά μεταξύ της κυψελιδικής πίεσης και της πίεσης του γειτονικού διάμεσου χώρου). Η εμφάνισή του εξαρτάται από την υποκείμενη παθολογία, το στάδιο της νόσου και τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Η πιο σοβαρή μορφή βαροτραύματος είναι ο πνευμοθώρακας.²⁶

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας: Το ARDS είναι ένας τύπος οξείας διάχυτης πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με κάποιον προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή που οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών αγγείων και απώλεια λειτουργικού πνευμονικού ιστού.²⁷ Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, που είναι η υποξαιμία και οι διηθήσεις στην ακτινογραφία άμφω, συσχετίζονται με παθοφυσιολογικές διαταραχές, όπως διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων και αύξηση του νεκρού χώρου. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ARDS είναι το πνευμονικό οίδημα, η φλεγμονή και η κυψελιδική αιμορραγία.^{27,28}

Κοινοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ARDS είναι η πνευμονία, η σήψη, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, το σοβαρό τραύμα, η πνευμονική κάκωση, η παγκρεατίτιδα, το εισπνευστικό έγκαυμα, το μη καρδιογενές σοκ, η υπερβολική δόση ναρκωτικών, οι πολλαπλές μεταγγίσεις ή η πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με πολλαπλές μεταγγίσεις, η πνευμονική αγγειίτιδα και ο πνιγμός.²⁸ Η αναγνώριση του παράγοντα κινδύνου που οδήγησε στο ARDS, ανεξάρτητα αν ήταν άμεσος ή έμμεσος θεωρείται οδηγός για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας του υποκείμενου νοσήματος που προκάλεσε το ARDS.²⁷

Σήψη: Πρόκειται για μια απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία που προκαλείται από μια αντίδραση του ξενιστή σε σοβαρή λοίμωξη. Η οργανική δυσλειτουργία ορίζεται ως μια οξεία μεταβολή του SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) μεγαλύτερη των δύο μονάδων και έπεται της λοίμωξης.²⁹

Με πιο απλά λόγια, η σήψη αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση στην οποία η αντίδραση του ξενιστή κατά της λοίμωξης στρέφεται εναντίον των δικών του ιστών και οργάνων. Είναι ένα σύνδρομο παθοφυσιολογικών και βιοχημικών ανωμαλιών προκαλούμενων από λοίμωξη και αποτελεί μείζον θέμα για τη δημόσια υγεία καθώς υπολογίζεται ότι για το έτος 2011 το κόστος ήταν 20 δις δολάρια αποτελώντας το 5,2% του συνολικού νοσοκομειακού κόστους.³⁰ Σύμφωνα με το νεότερο ορισμό της σήψης δίδεται προτεραιότητα στη μη ομοιοστατική αντίδραση του ξενιστή στη λοίμωξη, την πιθανότητα θανάτου, η οποία ενδεχομένως να είναι σημαντική όταν είναι επιπλεγμένη με λοίμωξη και την αναγκαιότητα της επείγουσας αναγνώρισής της. Αυτή η έγκαιρη αναγνώριση είναι σημαντική καθώς ακόμα και μέτριου βαθμού οργανική δυσλειτουργία επί εδάφους υποψίας λοίμωξης σχετίζεται με αύξηση της νοσοκομειακής θνητότητας κατά 10%.²⁹

Το σηπτικό σοκ αποτελεί υποκατηγορία της σήψης στην οποία υποκείμενες κυκλοφορικές και κυτταρικές /μεταβολικές ανωμαλίες είναι τόσο σημαντικές ώστε να αυξήσουν σημαντικά τη θνητότητα. Οι ασθενείς με σηπτικό σοκ αναγνωρίζονται βάσει κλινικών χαρακτηριστικών, όπως εμμένουσα υπόταση που απαιτεί τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων ώστε να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση τουλάχιστον 65 mmHg και γαλακτικό οξύ στον ορό του αίματος περισσότερο από 2 mmol/L, παρά την επαρκή αναπλήρωση όγκου.²⁹

Πνευμονική εμβολή: Πρόκειται για σοβαρή κλινική οντότητα που αφορά τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς και αποτελεί υποκατηγορία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Η πνευμονική εμβολή συνήθως προέρχεται από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με παρατεταμένη ακινητοποίηση και ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, εγκύους και μετεγχειρητικούς ασθενείς.³¹ Η πνευμονική εμβολή ορίζεται ως απόφραξη στην πνευμονική αρτηρία ή τους κλάδους της από ένα θρόμβο αίματος, όγκο, αέρα ή λίπος.³¹ Η ταξινόμηση της πνευμονικής εμβολής μπορεί να γίνει βάσει κλινικής εικόνας, θέσης και αιμοδυναμικής σταθερότητας.³² Η κλινική εικόνα μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξεία αν τα σημεία και τα συμπτώματα αναπτυχθούν αμέσως μετά την απόφραξη, υποξεία αν τα συμπτώματα αναπτυχθούν κάποιες μέρες μετά το αρχικό γεγονός ή χρόνια αν αυτό συμβεί μετά την πάροδο ετών, φαινόμενο που παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.³¹

Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα: Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και κυρίως η VAP είναι από τις συχνότερες επιπλοκές του μηχανικού αερισμού. Η επίπτωση της VAP δεν είναι σταθερή στις διάφορες μελέτες και κυμαίνεται από 9% έως 70% των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό για περισσότερες από 48 ώρες, διακύμανση που προκύπτει από τη δυσκολία τεκμηρίωσης της διάγνωσης της.³² Το πιθανότερο σενάριο για την παθογένεια της είναι ο αποικισμός των ανώτερων αεροφόρων οδών και του ανώτερου πεπτικού με μικροοργανισμούς και η επακόλουθη εισρόφηση του περιεχομένου του υποφάρυγγα στις κατώτερες αεροφόρες οδούς.²⁶ Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί για την ανάπτυξη VAP είναι η κακή θρέψη, η νεφρική, η ηπατική και η πολυοργανική ανεπάρκεια καθώς και η διάρκεια του μηχανικού αερισμού.²⁶

Πνευμονικό οίδημα: Πρόκειται για μια κατάσταση η οποία προκαλείται από περίσσεια όγκου υγρών στους πνεύμονες και συγκεκριμένα υγρό που εισέρχεται στις κυψελίδες δυσχεραίνοντας την ανταλλαγή αερίων. Στις περισσότερες περιπτώσεις το αίτιο του πνευμονικού οιδήματος είναι καρδιογενές, ωστόσο, το υγρό μπορεί να συσσωρευτεί στις κυψελίδες εξαιτίας πνευμονίας, έκθεσης σε συγκεκριμένες τοξίνες και φάρμακα και εξαιτίας τραύματος του θωρακικού τοιχώματος. Το πνευμονικό οίδημα που αναπτύσσεται αιφνιδίως (οξύ πνευμονικό οίδημα) αποτελεί επείγον περιστατικό και απαιτεί επείγουσα φροντίδα και η αντιμετώπισή του εξαρτάται από το αίτιο που το προκάλεσε.³³

Πλευριτική συλλογή: Ονομάζεται η συσσώρευση μεγαλύτερης της φυσιολογικής ποσότητας υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Αποτελεί συχνό φαινόμενο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, χωρίς ωστόσο να αποτελεί άμεση συνέπεια του μηχανικού αερισμού. Τα δυο συχνότερα αίτια της πλευριτικής συλλογής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και η ατελεκτασία. Η πλευριτική συλλογή συσχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού.³⁴ Κύρια επιπλοκή σχετιζόμενη με πλευριτική συλλογή αποτελεί η ανάπτυξη πνευμοθώρακα μετά από παρακέντηση για θωρακική παροχέτευση.³³

2. ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

2.1 Επιδημιολογία

Τα VAE συσχετίζονται σταθερά με αύξηση της διάρκειας μηχανικής αναπνοής, της νοσοκομειακής νοσηλείας, της νοσηλείας στη ΜΕΘ και της θνητότητας. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Εθνικού Δικτύου Ασφάλειας της Υγειονομικής Περίθαλψης (National Healthcare Safety Network = NHSN) του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention = CDC) των Η.Π.Α. για το έτος 2016 η μέση επίπτωση των VAE κυμαινόταν από 2 έως 11,8 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικής αναπνοής, η μέση συχνότητα χρήσης του αναπνευστήρα μεταξύ 24% έως 47% και η θνητότητα στους ασθενείς με VAE ήταν 31%.³⁵

Από το 2014 μέχρι και σήμερα η βιβλιογραφία σχετικά με τα VAE είναι περιορισμένη τόσο στις Η.Π.Α., όσο και στην Ευρώπη. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Η.Π.Α., η αποδιδόμενη στις καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Ventilator-Associated Conditions = VAC) παράταση στη διάρκεια μηχανικής αναπνοής κυμαίνεται από 7 έως 14 ημέρες, στη νοσοκομειακή νοσηλεία από 4 έως 16 ημέρες, στη νοσηλεία σε ΜΕΘ από 6 έως 15 ημέρες, ενώ η αποδιδόμενη θνητότητα κυμαίνεται από 10% έως 65,7%.^{25, 36-40}

Στην Ευρώπη, η αναφερόμενη μέση επίπτωση των VAE κυμαίνεται από 10 έως 107 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικής αναπνοής, η παράταση στη διάρκεια μηχανικής αναπνοής κυμαίνεται από 4,1 έως 13 ημέρες, στη νοσοκομειακή νοσηλεία από 8,1 έως 16 ημέρες, στη νοσηλεία σε ΜΕΘ από 8,2 έως 14 ημέρες, ενώ η αποδιδόμενη θνητότητα από 22,2% έως 37%.^{41,42}

2.2 Παράγοντες κινδύνου

Με σκοπό την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης, η σύγχρονη έρευνα στρέφεται στην ανίχνευση πιθανών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης VAE. Από την μέχρι τώρα έρευνα ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VAC θεωρούνται το θετικό ισοζύγιο υγρών, οι υποχρεωτικές συνθήκες αερισμού 7 ημέρες πριν την εμφάνιση VAC, το τραύμα και το πνευμονικό οίδημα ως πρωταρχικά αίτια διασωλήνωσης, το APACHE II Score εισαγωγής (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), οι

μεταβολές στο βάρος σώματος (αύξηση), η αυξημένη οδηγός πίεση αναπνευστήρα (cm H₂O) και ο αερισμός με υψηλούς αναπνεόμενους όγκους (>7ml/kg), ενώ η πρόωμη έναρξη βενζοδιαζεπινών στο χρονικό διάστημα μεταξύ εισαγωγής και διασωλήνωσης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τις λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Infection - related Ventilator Associated Complications = IVAC).^{25, 43-48}

2.3 Πρόληψη

Παρόλο που τα VAE είναι πλέον το συνιστώμενο μέτρο παρακολούθησης του CDC για τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, σχεδόν όλη η υπάρχουσα βιβλιογραφία για την πρόληψη βασίζεται στους παραδοσιακούς ορισμούς της VAP και όχι στους ορισμούς VAE. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των VAE που δημοσιεύτηκαν το 2014 σύμφωνα με το Society for Healthcare Epidemiology of America και την Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων των Η.Π.Α. βασίστηκαν σε στρατηγικές πρόληψης της VAP και περιλαμβάνουν βασικές πρακτικές πρόληψης που βελτιώνουν τα αντικειμενικά αποτελέσματα με μικρό κίνδυνο βλάβης και ειδικές προσεγγίσεις που βελτιώνουν τα αντικειμενικά αποτελέσματα αλλά φέρουν κάποιο κίνδυνο βλάβης ή υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους.⁴⁹

Οι βασικές πρακτικές πρόληψης VAE περιλαμβάνουν: την αποφυγή της διασωλήνωσης, την ελαχιστοποίηση της καταστολής με συνδυασμό δοκιμών αυτόματης αναπνοής και αυτόματου ξυπνήματος, τη διατήρηση και βελτίωση της φυσικής κατάστασης, την ελαχιστοποίηση της συγκέντρωσης εκκρίσεων πάνω από το cuff του ενδοτραχειακού σωλήνα, την ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού στις 30°-45° και τη διατήρηση των κυκλωμάτων του αναπνευστήρα.⁵⁰⁻⁶¹

Οι ειδικές προσεγγίσεις πρόληψης VAE περιλαμβάνουν: την επιλεκτική αντισηψία του στοματοφάρυγγα για μείωση του μικροβιακού φορτίου, τη στοματική υγιεινή με χλωρεξιδίνη 0,12%, την προφυλακτική χορήγηση προβιοτικών, τη χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με cuff πολυουρεθάνης, την παροχή αυτοματοποιημένου ελέγχου της πίεσης του cuff, την εισπνοή φυσιολογικού ορού πριν από την ενδοτραχειακή αναρρόφηση και το βούρτσισμα των δοντιών.⁶²⁻⁶⁸

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα VAE δεν αποδίδονται αποκλειστικά στην πνευμονία. Συνεπώς, τα μέτρα πρόληψης της VAP ίσως να μην αποτελούν την ιδανικότερη στρατηγική για την μείωση των ποσοστών VAE. Η επιλογή παρεμβάσεων με βάση τους παράγοντες κινδύνου για VAE αποτελεί ένα λογικό πλαίσιο πρόληψης, αφού μειώνει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού (και επομένως τον χρόνο σε κίνδυνο για VAE) και προλαμβάνει μια ή περισσότερες καταστάσεις που σχετίζονται με τα VAE (πνευμονία, περίσσεια όγκου υγρών, ατελεκτασία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας).⁶⁹⁻⁷¹ Χρησιμοποιώντας αυτό το πλαίσιο, έχουν προταθεί οι εξής παρεμβάσεις για την πρόληψη των VAE:

1. Η αποφυγή της διασωλήνωσης και η πρόληψη της επαναδιασωλήνωσης:

Η χορήγηση ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (high flow nasal oxygen) ή μη επεμβατικού αερισμού υψηλής πίεσης σχετίζεται με μείωση της διάρκειας μηχανικού αερισμού, της διάρκειας νοσηλείας, της θνητότητας και/ή του κόστους.⁷²⁻⁷⁴

2. Η ελαχιστοποίηση της καταστολής:

Σχετίζεται με μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού και μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών που μπορεί να συνδέονται με τα VAE, όπως η ατελεκτασία, η εισρόφηση και η μειωμένη κάθαρση των αναπνευστικών εκκρίσεων.^{25,45,75-77}

3. Οι δοκιμές αυτόματου ξυπνήματος και αυτόματης αναπνοής:

Μπορεί να μειώσουν τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και επομένως τον χρόνο σε κίνδυνο για VAE.^{40,77-79}

4. Η πρόωμη κινητοποίηση:

Μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας, τον κίνδυνο πνευμονίας, ατελεκτασίας και άλλων επιπλοκών.⁸⁰⁻⁸³

5. Ο αερισμός χαμηλού αναπνεόμενου όγκου:

Συνδέεται με πρόληψη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ατελεκτασίας και λοιμώξεων του αναπνευστικού σε ασθενείς χωρίς σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.⁸⁴⁻⁸⁸ Επομένως, υπάρχει μια λογική πιθανότητα ότι ο αερισμός χαμηλού όγκου θα αποτρέψει επίσης τα VAE.

6. Η συντηρητική διαχείριση υγρών:

Το θετικό ισοζύγιο υγρών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και

μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο πνευμονίας, ενώ η συντηρητική διαχείριση υγρών σχετίζεται με περισσότερες ημέρες χωρίς αναπνευστήρα.⁸⁹⁻¹⁰¹

7. **Τα συντηρητικά όρια μετάγγισης αίματος:** Σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονίας.^{85,97,102-110}
8. **Η παροχή πρώιμης εντερικής έναντι παρεντερικής διατροφής:** Σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο νοσοκομειακής πνευμονίας και μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε σύγκριση με την πρώιμη παρεντερική διατροφή.¹¹¹

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση Νοσοκομείων (American Hospital Association) το σύνολο των μέτρων για την πρόληψη των VAE περιλαμβάνει:

- **Ανύψωση κεφαλής κρεβατιού 30-45⁰:**
 - Χρήση οπτικών υποδείξεων (π.χ. τοποθέτηση κόκκινης ταινίας στον τοίχο).
 - Συνεργασία νοσηλευτών και φυσιοθεραπευτών.
 - Προσδιορισμός προσωπικού, υπεύθυνου για εφαρμογή του μέτρου.
 - Καθημερινή παρακολούθηση συμμόρφωσης προσωπικού και τεκμηρίωση αντενδείξεων.
 - Διατήρηση μέτρου και εκτός ΜΕΘ.^{49,112-117}
- **Προφύλαξη από πεπτικό έλκος:**
 - Αναφορά στην ημερήσια νοσηλευτική παρακολούθηση.
 - Συμμετοχή φαρμακοποιού στη διεπιστημονική ομάδα της ΜΕΘ.^{112,118}
- **Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση:**
 - Ενθάρρυνση για εφαρμογή του μέτρου, εκτός αν αντενδείκνυται.
 - Εξασφάλιση διεπιστημονικής υποστήριξης.^{112,119}
- **Υγιεινή στόματος:**
 - Δημιουργία πρωτοκόλλων.
 - Εκπαίδευση νοσηλευτικού προσωπικού.¹²⁰⁻¹²⁷
- **Χρησιμοποίηση ABCDEF δέσμης μέτρων:**

«Α» - Εκτίμηση, πρόληψη και διαχείριση πόνου.

 - χρήση εργαλείου εκτίμησης πόνου σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ.¹²⁸⁻¹³⁰

«B» - Συνδυασμός δοκιμών αυθόρμητης αναπνοής και δοκιμών αυθόρμητου ξυπνήματος.

- υιοθέτηση πρωτοκόλλων με καθορισμένους ρόλους και ευθύνες προσωπικού. ¹³¹⁻¹³⁷

«C» - Επιλογή αναλγησίας και καταστολής.

- χρήση αλγορίθμου ή κλίμακας καταστολής. ^{138,139}

«D» - Παρακολούθηση και διαχείριση παραληρήματος.

- Χρήση εργαλείων εκτίμησης παραληρήματος.
- Αποφυγή βενζοδιαζεπινών. ¹⁴⁰⁻¹⁴²

«E» - Έγκαιρη προοδευτική κινητοποίηση και άσκηση.

- χρήση πλάνου κινητοποίησης στις διεπιστημονικές συναντήσεις. ¹⁴³⁻¹⁴⁶

«F» - Δέσμευση και ενδυνάμωση της οικογένειας.

- αντιμετώπιση οικογένειας σαν αναπόσπαστο μέλος της ομάδας φροντίδας. ¹⁴⁷

2.4 Γενικές στρατηγικές βελτίωσης της ποιότητας

Επιτήρηση: Η τακτική επιτήρηση και η εσωτερική αναφορά των αποτελεσμάτων των ασθενών και των ποσοστών συμμόρφωσης με τα προτεινόμενα μέτρα πρόληψης αποτελούν σημαντικές στρατηγικές βελτίωσης της ποιότητας.⁴⁹

Η αναφορά τόσο των μέτρων αποτελέσματος όσο και των μέτρων διαδικασίας είναι πιθανότατα ωφέλιμη. Η βελτίωση των αποτελεσμάτων είναι ο πρωταρχικός στόχος, αλλά η ανάλυση των ποσοστών απόδοσης για βασικές διαδικασίες φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό συγκεκριμένων διαδικασιών που στοχεύουν στη βελτίωση.⁴⁹

Παρόλο που οι ορισμοί των μέτρων διαδικασίας και οι στρατηγικές μέτρησης ποικίλλουν μεταξύ των οργανισμών, τα μέτρα διαδικασίας θα πρέπει να ορίζονται ξεκάθαρα, συμπεριλαμβανόμενων των πηγών δεδομένων, των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, της συχνότητας παρακολούθησης και των αριθμητών και παρανομαστών.⁴⁹

Η συμμόρφωση μπορεί να μετρηθεί μέσω άμεσων παρατηρήσεων ή μέσω ελέγχων των διαγραμμάτων των ασθενών ή / και των ηλεκτρονικών ιατρικών φακέλων. Η βέλτιστη

συχνότητα των αξιολογήσεων δεν είναι γνωστή, αλλά μπορεί να προσαρμοστεί με βάση τα ποσοστά συμμόρφωσης.⁴⁹

Σε ΜΕΘ ενηλίκων διεξάγουμε επιτήρηση και αναφέρουμε τα ποσοστά για όλα τα VAE. Ωστόσο, τα ποσοστά των VAC και IVAC είναι περισσότερο κατάλληλα για τη δημοσίευση αναφορών, τη σύγκριση μεταξύ νοσοκομείων και την ανάλυση κόστους.⁴⁹

Εκπαίδευση: Οι εκπαιδευτικές συνεδρίες βοηθούν στη σύνοψη των στοιχείων, την επεξήγηση νέων διαδικασιών, τον ορισμό προσδοκιών και στην ενθάρρυνση του προσωπικού να υιοθετήσει τις συνιστώμενες πρακτικές.^{148,149} Οι εκπαιδευτικές συναντήσεις μπορεί να περιλαμβάνουν εργαστήρια, πρακτικές ασκήσεις, συνέδρια, παρουσιάσεις διαφανειών ή συζητήσεις,¹⁵⁰⁻¹⁵² ενώ πρέπει να είναι συναφείς με τον εκπαιδευόμενο, δηλαδή να προσαρμόζονται στις διαφορετικές ειδικότητες.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού συμβάλλει στη διατήρηση υψηλών επιπέδων συμμόρφωσης με τις συνιστώμενες πρακτικές, ενώ η εκπαίδευση των ασθενών και των μελών της οικογένειας μπορεί να τους βοηθήσει να εμπλακούν καλύτερα και να υποστηρίξουν το σχέδιο φροντίδας.¹⁵²

Ανατροφοδότηση: Παροχή τακτικών ανατροφοδοτήσεων σχετικά με τα δεδομένα διαδικασιών ή / και αποτελεσμάτων στο προσωπικό.^{148,153-156} Η παροχή ανατροφοδότησης βοηθά το προσωπικό να εκτιμήσει τον τρόπο με τον οποίο οι προσπάθειές τους για βελτίωση επηρεάζουν τα ποσοστά απόδοσης και την έκβαση των ασθενών. Αυτό βοηθάει στη διατήρηση του κινήτρου και μπορεί να ενισχύσει την αφοσίωση σε νέες διαδικασίες.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Συμμετοχή ηγετών: Προσδιορισμός των ηγετών, συμπεριλαμβανομένων επίσημων (π.χ. οι διευθυντές ιατροί, οι προϊστάμενοι νοσηλευτές) και ανεπίσημων ηγετών (π.χ. εμπλεκόμενοι υπάλληλοι πρώτης γραμμής).¹⁵⁹⁻¹⁶⁴ Οι ηγέτες είναι σημαντικοί για την επιτυχία, προκειμένου να ενθαρρύνουν τη βελτίωση τόσο του προσωπικό όσο και των διοικητών.^{159,164-167} Οι ηγέτες θα πρέπει να γνωρίζουν τα ενδιαφέροντα και τις ανάγκες του νοσοκομείου τους, να διαμορφώνουν στρατηγικές που να ταιριάζουν με την κουλτούρα των τοπικών μονάδων, να παρακολουθούν την πρόοδο και να διευκολύνουν τις απαραίτητες αλλαγές κατά την εφαρμογή τους.¹⁴⁸ Η έγκαιρη και συνεχής επικοινωνία μεταξύ ηγετών και προσωπικού πρώτης γραμμής επιτρέπει στους επαγγελματίες υγείας να θέτουν ερωτήσεις και να προετοιμάζονται για δράση και βελτίωση.^{148,150}

Υπευθυνότητα: Αποτελεί βασική αρχή για την πρόληψη των λοιμώξεων σχετιζόμενων με την φροντίδα υγείας. Παρέχει την απαραίτητη σύνδεση μεταξύ επιστήμης και εφαρμογής. Χωρίς σαφή ευθύνη, οι στρατηγικές υλοποίησης με βάση την επιστημονική γνώση θα χρησιμοποιηθούν με ασυνεπή και κατακερματισμένο τρόπο, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των λοιμώξεων. Η ευθύνη ξεκινά από τους ανώτερους ηγέτες στο να προβάλλουν την αναγκαιότητα της πρόληψης των λοιμώξεων, καθιστώντας την οργανωτική προτεραιότητα. Η ανώτερη ηγεσία είναι υπεύθυνη για την παροχή των πόρων που απαιτούνται για την αποτελεσματική εφαρμογή ενός προγράμματος πρόληψης λοιμώξεων.⁴⁹

Αφοσίωση: Ανάπτυξη μιας διεπιστημονικής ομάδας θέτοντας στόχους, προσδιορίζοντας κάθε βήμα και παρακολουθώντας την πρόοδο.¹⁶⁸ Τα προγράμματα που αναπτύσσονται με συλλογική συναίνεση είναι πιο αποτελεσματικά και αυξάνουν τη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες.^{168,169} Οι διεπιστημονικές ομάδες περιλαμβάνουν εκπροσώπους από όλους τους κλάδους που προσφέρουν φροντίδα στον μηχανικά αεριζόμενο ασθενή, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον των διευθυντών των ΜΕΘ, των ιατρών, των νοσηλευτών και των φυσικοθεραπευτών. Οι άλλοι επαγγελματίες που μπορούν να ενισχύσουν την ομάδα περιλαμβάνουν τους επαγγελματίες πρόληψης λοιμώξεων, τους φαρμακοποιούς, τους διατροφολόγους, τους εργοθεραπευτές, τα μέλη της οικογένειας και τους υποστηρικτές των ασθενών.¹⁶¹⁻

3. ΚΟΣΤΟΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

Η συνειδητοποίηση των επιπτώσεων των αποφάσεων στο κόστος και η κατανόηση της έννοιας του κόστους είναι κρίσιμης σημασίας σε όλα τα επίπεδα υγειονομικής περίθαλψης και ακόμη περισσότερο στο πλαίσιο της έλλειψης πόρων που χαρακτηρίζει τις χώρες που πλήττονται από την οικονομική κρίση. Η συλλογή και ανάλυση δεδομένων σχετικά με το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αποτελεί βασικό μέλημα των διοικήσεων. Χωρίς ανάλυση κόστους είναι αδύνατο να γίνει σχεδιασμός, παρακολούθηση και αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας. Η έλλειψη επαρκών πληροφοριών και η αντικειμενική δυσκολία στην ανάλυση κόστους οδηγούν στην υποκειμενική λήψη αποφάσεων. Παρ'όλα αυτά, ακόμη και η στοιχειώδης ανάλυση κόστους, ή τουλάχιστον η συνειδητοποίηση των εννοιών στις οποίες βασίζεται, είναι βασικά στοιχεία λογικών, αν όχι ορθών, διοικητικών αποφάσεων.

Το νοσοκομειακό κόστος αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα για την αύξηση των δαπανών υγείας, καλύπτοντας μεγαλύτερο από το 50% των συνολικών δαπανών υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες.¹⁷⁰ Για το λόγο αυτό το ενδιαφέρον οικονομολόγων υγείας επικεντρώθηκε από πολύ νωρίς στη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη των δαπανών για νοσοκομειακή περίθαλψη.¹⁷¹ Διεθνείς οργανισμοί, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization=WHO) και το CDC έχουν αναφερθεί σε πληθώρα θεωρητικών και οικονομετρικών προσεγγίσεων που αποσκοπούν στην ανάλυση του κόστους της νοσοκομειακής περίθαλψης, καθώς και στον προσδιορισμό παραγόντων που επηρεάζουν τη διαμόρφωση και την εξέλιξη αυτού του κόστους.^{11,172}

3.1 Είδη κόστους

Στον Πίνακα 3.1.1 παρουσιάζονται οι βασικές έννοιες ανάλυσης κόστους, όπως αυτές αναφέρονται στο CDC, το Κέντρο Πολιτικής Υγείας της Μανιτόμπα του Καναδά (Manitoba Centre for Health Policy= MCHP) και το WHO.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Σύμφωνα με το CDC, για να εκτιμηθεί το κόστος μιας λοίμωξης ή η αναλογία κόστους - οφέλους ενός προγράμματος πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων, θα πρέπει να υπάρχει γνώση της θεμελιώδους διάκρισης μεταξύ του πραγματικού κόστους (actual cost) και των τελικών χρεώσεων (charges).^{172,175-178} Το πραγματικό κόστος είναι αυτό που πραγματικά πληρώνουν τα νοσοκομεία για τα υλικά αγαθά και το προσωπικό που παρέχει φροντίδα, ενώ οι χρεώσεις είναι τα χρήματα που πληρώνουν οι ασθενείς και τα ασφαλιστικά ταμεία. Αυτό σημαίνει ότι το πραγματικό κόστος νοσηλείας δεν ισούται με τις χρεώσεις, δηλαδή το ποσό της αποζημίωσης που καλείται να πληρώσει ο ασθενής ή ο ασφαλιστικός του φορέας.^{172,175-178}

Σε έναν μη κερδοσκοπικό οργανισμό δεν μπορεί να μην υπάρχει διαφορά μεταξύ κόστους και χρεώσεων εάν ο οργανισμός θέλει να επιβιώσει. Οι ασφαλιστικές εταιρείες ή τα ασφαλιστικά ταμεία δεν θα πληρώσουν το σύνολο του ποσού επειδή δέχονται εκπτώσεις. Κάποιες υπηρεσίες δεν αποζημιώνονται στα πλαίσια φιλανθρωπίας ή ανασφάλιστων ασθενών. Επίσης, πρέπει να λάβουμε υπόψη την ανάγκη επέκτασης και αντικατάστασης εξοπλισμού και εγκαταστάσεων. Επομένως, κατά μέσο όρο η χρέωση στον τελικό λογαριασμό είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με το πραγματικό κόστος, ώστε να καλυφθούν οι απώλειες που προαναφέρθηκαν.^{175,179} Αυτό σημαίνει ότι η χρήση των τελικών χρεώσεων ως προσέγγιση του πραγματικού κόστους μπορεί να οδηγήσει τους ερευνητές σε εσφαλμένα συμπεράσματα σχετικά με την οικονομική αποτελεσματικότητα των υπηρεσιών υγείας, ειδικά σε μελέτες που υποστηρίζουν ότι συγκρίνουν το κόστος, ενώ στην πραγματικότητα συγκρίνουν τις νοσοκομειακές χρεώσεις.¹⁷⁵

Πίνακας 3.1.1 Βασικές έννοιες ανάλυσης κόστους υπηρεσιών φροντίδας υγείας μεταξύ του CDC, MCHP και WHO

CDC ¹⁷²	MCHP ¹⁷³	WHO ¹⁷⁴
Ταξινόμηση συνολικού κόστους		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Άμεσο κόστος <ol style="list-style-type: none"> a) Σταθερό b) Μεταβαλλόμενο 2. Έμμεσο κόστος 3. Άυλο κόστος 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Άμεσο κόστος 2. Έμμεσο κόστος 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Άμεσο κόστος <ol style="list-style-type: none"> a) Σταθερό b) Μεταβαλλόμενο c) Ημι-μεταβαλλόμενο d) Κλιμακωτό 2. Έμμεσο κόστος 3. Άυλο κόστος 4. Επιπλέον ταξινόμηση κόστους <ol style="list-style-type: none"> a) Κόστος μονάδας b) Κέντρο κόστους c) Κόστος κεφαλαίου d) Επαναλαμβανόμενο κόστος
Μέθοδοι κοστολόγησης υπηρεσιών υγείας		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Μικρο-κοστολόγηση (πραγματικό κόστος) 2. Νοσοκομειακές χρεώσεις 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μικρο-κοστολόγηση 2. Πρότυπη κοστολόγηση <ol style="list-style-type: none"> a) Ημερήσιο κόστος b) Κοστολόγηση μείγματος περιπτώσεων ασθενών (π.χ. ομοιογενείς διαγνωστικές κατηγορίες) 	
Υπηρεσίες υγείας που πρέπει να κοστολογηθούν		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Νοσοκομειακές υπηρεσίες 2. Ιατρικές υπηρεσίες 3. Υπηρεσίες κατ' οίκον νοσηλείας 4. Υπηρεσίες μακροχρόνιας φροντίδας 5. Φαρμακευτικά προϊόντα 	

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Manitoba Centre for Health Policy (MCHP): Κέντρο Πολιτικής Υγείας της Μανιτόμπα, World Health Organization (WHO): Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Σύμφωνα με το CDC, η πλέον συνηθισμένη μορφή αποτίμησης του κόστους μιας ασθένειας βασίζεται στον προσδιορισμό του άμεσου, του έμμεσου και του άυλου κόστους. Οι κατηγορίες του κόστους παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1.2.¹⁷² Αν και σε μια κοινωνικοοικονομική μελέτη θα ήταν μεθοδολογικά το ορθότερο και το πλέον επιθυμητό να συμπεριλαμβάνονται όλες οι μορφές του άμεσου, του έμμεσου και του άυλου κόστους, στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό δεν είναι εφικτό.

Πίνακας 3.1.2 Κατηγορίες άμεσου, έμμεσου και άυλου κόστους.

Κατηγορίες κόστους	Συντελεστές κόστους
Άμεσο κόστος	
Σταθερό	Μισθοδοσία προσωπικού Απόσβεση αξίας ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού και συσκευών Συντήρηση – επισκευή εξοπλισμού/μηχανημάτων Απόσβεση παγίων εγκαταστάσεων Γενικές λειτουργικές δαπάνες (ΟΤΕ, ΔΕΗ, ΕΥΔΑΠ, κ.λπ.)
Μεταβαλλόμενο	Φάρμακα και συναφή αναλώσιμα Διαγνωστικές εξετάσεις Υγειονομικό υλικό
Έμμεσο κόστος	Απώλεια εισοδήματος από τον ασθενή Μειωμένη παραγωγικότητα Βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα Θνησιμότητα Απώλεια εισοδήματος από μέλη της οικογένειας Χρόνος που ξοδεύτηκε από τον ασθενή και την οικογένεια
Άυλο κόστος	Ψυχολογικό κόστος (π.χ. αγωνία, θλίψη, αναπηρία, απώλεια εργασίας) Πόνος και υποφέρειν Αλλαγή στην κοινωνική λειτουργικότητα και τις καθημερινές δραστηριότητες

3.1.1 Άμεσο κόστος (direct cost): Περιλαμβάνει το κόστος που σχετίζεται άμεσα με τη νοσηλεία και τη φροντίδα των ασθενών.^{171,172} Ενδεικτικά αναφέρουμε τους μισθούς των ιατρών, του νοσηλευτικού και λοιπού προσωπικού, τα φάρμακα και τα λοιπά υλικά. Το άμεσο κόστος διακρίνεται σε σταθερό και μεταβαλλόμενο.

- **Σταθερό κόστος (fixed cost):** Είναι το κόστος που είναι ανεξάρτητο του όγκου παραγωγής και κατά συνέπεια παραμένει αμετάβλητο κατά τη βραχυχρόνια περίοδο λειτουργίας ενός νοσοκομείου. Το σταθερό κόστος θεωρείται δεδομένο, ανεξάρτητα από τον αριθμό των νοσηλευθέντων ασθενών, ανεξάρτητα από την κάλυψη των κρεβατιών και τη μέση διάρκεια νοσηλείας

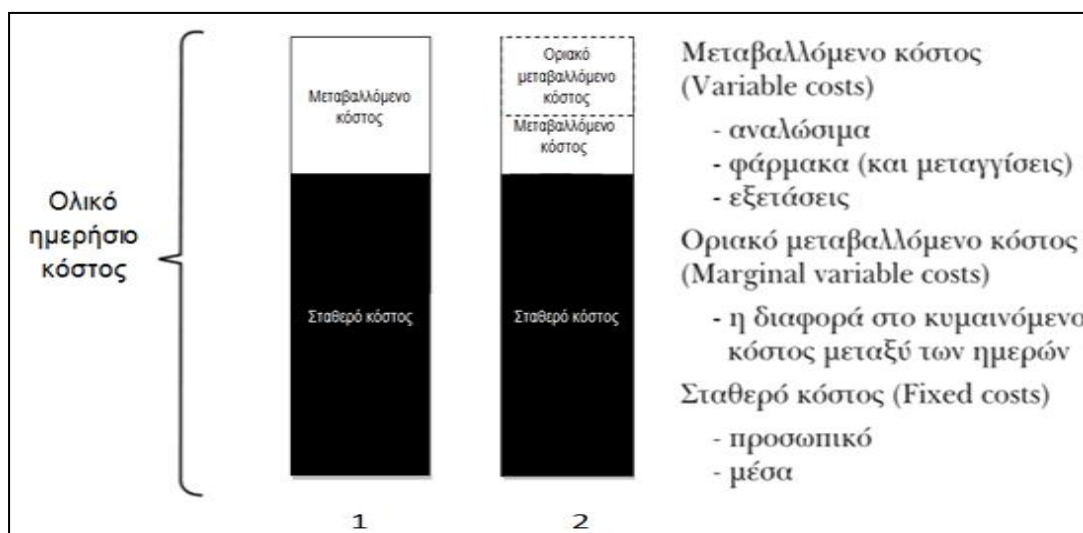
του νοσοκομείου. Το σταθερό κόστος προκύπτει από τη μισθοδοσία του προσωπικού και τα έξοδα συντήρησης του τμήματος και του εξοπλισμού και συνήθως ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος των δαπανών, που μπορεί να φτάσει έως και το 80% του συνόλου. Ένας τρόπος υπολογισμού του σταθερού κόστους ενός τμήματος είναι πολλαπλασιάζοντας το σύνολο των ημερών νοσηλείας με το αντίστοιχο ημερήσιο νοσοκομειακό κόστος.^{171,172,180-182}

- **Μεταβαλλόμενο κόστος (variable cost):** Είναι το κόστος που επηρεάζεται από το επίπεδο λειτουργίας του νοσοκομείου και αυξάνει αναλογικά με τον αριθμό των νοσηλευθέντων ασθενών και τη διάρκεια νοσηλείας. Στο μεταβαλλόμενο κόστος περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων το υγειονομικό υλικό, τα φάρμακα και οι διαγνωστικές εξετάσεις.^{171,172,180-182}

Επιπλέον ταξινόμηση του άμεσου κόστους:

- **Κλιμακωτό κόστος (stepped cost):** Έχει την ίδια συμπεριφορά με το σταθερό κόστος έως ότου το επίπεδο δραστηριότητας φτάσει σε μια ουδό. Παράδειγμα: ένας ιατρός μπορεί να θεραπεύσει έναν ορισμένο αριθμό ασθενών, εάν ξεπεραστεί αυτός ο αριθμός, πρέπει να προσληφθεί άλλος ιατρός. Αυτό σημαίνει ότι το κόστος της εργασίας αυξάνεται όταν ξεπεραστεί το όριο.¹⁷⁴
- **Ημι-μεταβαλλόμενο κόστος (semi-variable cost):** Έχει ένα σταθερό και ένα μεταβαλλόμενο στοιχείο. Για παράδειγμα, οι μισθοί μπορεί να αποτελούνται από ένα σταθερό μέρος, που σχετίζεται με τους δημόσιους υπαλλήλους που πρέπει να πληρώνονται ανεξάρτητα από το επίπεδο λειτουργίας του νοσοκομείου και από ένα μεταβαλλόμενο μέρος, που σχετίζεται με το προσωπικό που προσλαμβάνεται με συμβάσεις ορισμένου χρόνου.¹⁷⁴

3.1.2 Οριακό κόστος (marginal cost): Με τον όρο οριακό κόστος εννοούμε τη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) που επέρχεται στο κόστος του νοσοκομείου από μια μικρή μεταβολή (αύξηση ή μείωση) του αριθμού των ασθενών.¹⁷¹ Αντιπροσωπεύει τη διαφορά του μεταβαλλόμενου κόστους μεταξύ των ημερών νοσηλείας ή διαφορετικά, τις δαπάνες που θα μπορούσαν να εξοικονομηθούν από τη μείωση της διάρκειας νοσηλείας κατά 1 ημέρα (Εικόνα 3.1.2).^{181,182} Το οριακό κόστος είναι αυτό που πληρώνει το νοσοκομείο για να παράσχει μια υπηρεσία σε έναν ακόμη ασθενή που δεν θα πλήρωνε εάν δεν παρείχε την υπηρεσία αυτή.¹⁷⁵ Το οριακό κόστος είναι αυτό που αποφεύγεται (και εξοικονομείται) εάν προληφθεί η εμφάνιση λοιμώδους επιπλοκής σε έναν ασθενή.



Εικόνα 3.1.2 Η σχηματική αναπαράσταση του ολικού ημερήσιου κόστους νοσηλείας ενός ασθενή. (Πηγή: *Cooke C. Economics of mechanical ventilation and respiratory failure. Crit Care Clin 2012; 28:39-55.*)

3.1.3 Έμμεσο κόστος (indirect cost): Αντιπροσωπεύει την οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας και του οικονομικού - παραγωγικού συστήματος, λόγω της ασθένειας ή του πρόωγου θανάτου. Ενδεικτικά αναφέρουμε το διαφυγόν εισόδημα και τη μειωμένη απόδοση λόγω νοσηρότητας, αναπηρίας, θανάτου.^{171,172,180}

3.1.4 Άυλο κόστος (intangible cost): Αποτελεί μια σημαντική διάσταση στην κοινωνικοοικονομική αξιολόγηση και αναφέρεται σε ποιοτικά μεγέθη, τα οποία είναι δύσκολο να προσεγγισθούν και να αποτιμηθούν με ποσοτικές μεθόδους. Ενδεικτικά αναφέρουμε τον πόνο, το ψυχολογικό κόστος της απομόνωσης και του «στιγματισμού» λόγω της ασθένειας.^{171,172,180}

3.1.5 Μέσο κόστος (average cost): Με τον όρο μέσο κόστος εννοούμε το λόγο του συνολικού κόστους διά του αριθμού των ασθενών. Σε μια νοσοκομειακή μονάδα το μέσο κόστος νοσηλείας μπορεί να εκφρασθεί με διαφορετικούς δείκτες, όπως είναι το κόστος ανά ασθενή, το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας, το κόστος ανά αριθμό κρεβατιών ή το κόστος ανά ιατρό ή σύνολο προσωπικού. Στις περισσότερες μετρήσεις το μέσο κόστος νοσηλείας εκφράζεται ως το πηλίκο του συνολικού κόστους προς τον αριθμό των νοσηλευθέντων ασθενών.¹⁷¹

3.1.6 Κόστος μονάδας (unit cost): Διαιρώντας το συνολικό κόστος με τον αριθμό των παραγόμενων μονάδων λαμβάνουμε το κόστος μονάδας, όπως π.χ. το κόστος θεραπείας ενός ασθενούς.¹⁷⁴

3.1.7 Κέντρο κόστους (cost centre): Αναφέρεται στη μονάδα του οργανισμού - τμήμα νοσοκομείου, κέντρο υγείας κ.λπ. - για το οποίο κάποιος θέλει να προσδιορίσει και να αναλύσει το κόστος.¹⁷⁴

3.1.8 Ταξινόμηση κόστους με βάση τη διάρκεια χρήσης των εισροών που απαιτούνται για την εκτέλεση μιας δραστηριότητας:

- **Κόστος κεφαλαίου (capital cost):** Το κόστος για πόρους που διαρκούν περισσότερο από ένα έτος (π.χ. κτίρια, οχήματα, υπολογιστές, άλλος εξοπλισμός).¹⁷⁴
- **Επαναλαμβανόμενο κόστος (recurrent cost):** Αναφέρεται σε εισροές με διάρκεια μικρότερη του ενός έτους, που αγοράζονται τακτικά (μισθοί, φάρμακα, ηλεκτρική ενέργεια, θέρμανση κ.λπ.).¹⁷⁴

3.2 Μορφές χρηματοδότησης των νοσοκομείων

Η οικονομική πολιτική υγείας, που έχει υιοθετηθεί σήμερα για τη χρηματοδότηση των νοσοκομείων στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τις Ηνωμένες Πολιτείες, βασίζεται σε ευέλικτα συστήματα χρηματοδότησης, στα οποία πρωτανεύει η αντίληψη της ορθολογικής διαχείρισης και της αποδοτικότητας.¹⁸³

Ο βασικός διαχωρισμός που υπάρχει στις μεθόδους χρηματοδότησης αφορά το χρόνο που διενεργείται η πληρωμή. Οι κύριες (χρονικά) κατηγορίες είναι:

1. **Η προϋπολογιστική** που αφορά μια αρχική ετήσια εκτίμηση και αντίστοιχη πληρωμή.
2. **Η απολογιστική** που αφορά την εκ των υστέρων αμοιβή, βάσει παραστατικών των δαπανών και των υποχρεώσεων.
3. **Ο μεικτός τρόπος αμοιβής.**¹⁷¹

Το παραγόμενο έργο ενός νοσοκομείου υπολογίζεται λογιστικά με τους εξής τρόπους:

A. Ημερήσιο νοσήλιο: Αποτελεί την ημερήσια πληρωμή που καταβάλλεται από τον ασθενή ή τον ασφαλιστικό του φορέα, για κάθε μέρα νοσηλείας.^{171,183} Διακρίνουμε τρεις μορφές ημερήσιου νοσηλίου:

1. **Το κλειστό νοσήλιο**, που αφορά μια συγκεκριμένη σταθερή αμοιβή ανά ημέρα νοσηλείας, ανεξαρτήτως ασθένειας και αιτιών νοσηλείας. Η πολιτική αυτή είναι εύκολα εφαρμόσιμη, αλλά δεν δίνει κίνητρα για παραγωγική αξιοποίηση των πόρων και δεν λαμβάνει καθόλου υπόψη την κλινική αποτελεσματικότητα των προσφερόμενων υπηρεσιών.^{171,183}

2. **Το ανοικτό νοσήλιο**, που διακυμαίνεται ημερησίως ανάλογα με την κατανάλωση των προσφερόμενων υπηρεσιών υγείας. Κάθε υπηρεσία κοστολογείται αναλυτικά και υπάρχει μια συγκεκριμένη τιμή για κάθε υπηρεσία. Η μέθοδος αυτή προϋποθέτει την ύπαρξη ενός καλά οργανωμένου λογιστικού συστήματος, το οποίο υποστηρίζεται από την ανάλογη πληροφορική υποδομή, για την αναλυτική κοστολόγηση των προσφερόμενων υπηρεσιών.^{171,183}

3. **Το σύνθετο νοσήλιο**, που συμπεριλαμβάνει δυο βασικά στοιχεία χρηματοδότησης: μια σταθερή αμοιβή ανά ημέρα νοσηλείας (κλειστό νοσήλιο) και μια μεταβαλλόμενη αμοιβή ανά ημέρα νοσηλείας.^{171,183}

Η κριτική που έχει υποστεί το ημερήσιο νοσήλιο ως μορφή χρηματοδότησης των νοσοκομείων είναι πολλαπλή, γιατί:

- Παράγει υψηλά διοικητικά κόστη, χωρίς να εξασφαλίζει την αποδοτικότητα των υπηρεσιών (υψηλή μέση διάρκεια νοσηλείας).
- Δεν λαμβάνει υπόψη τις εσωτερικές διαφοροποιήσεις του «προϊόντος» ανά είδος νοσοκομείου ή σοβαρότητα της νόσου.
- Δεν προάγει την αξιολόγηση και ορθολογική τιμολόγηση των υπηρεσιών υγείας.
- Δίνει έμφαση στην ξενοδοχειακή «φιλοξενία». ^{171,184}

Παρά τα μειονεκτήματα αυτά, έχει υιοθετηθεί ως μορφή χρηματοδότησης των νοσοκομείων στην Ελλάδα.

Β. Αμοιβή κατά πράξη: Αποτελεί, επίσης, έναν απολογιστικό τρόπο αμοιβής των υπηρεσιών και των κατά περίπτωση νοσοκομειακών πράξεων. Δίνει το κίνητρο στον ασθενή να χρησιμοποιεί χωρίς φειδώ τις υπηρεσίες και στον ιατρό ή το νοσοκομείο να τις πραγματοποιεί για να αυξάνει τα κέρδη του. Παράλληλα, το διοικητικό κόστος είναι σημαντικό, ιδιαίτερα στα νοσοκομεία, όπου ο ακριβής υπολογισμός του κόστους είναι επώδυνη διαδικασία. ^{183,185}

Γ. Σφαιρικός προϋπολογισμός: Βασίζεται στη φιλοσοφία της προπληρωμής, που υπολογίζεται συνήθως στη χρονική περίοδο ενός έτους. Πολλές φορές, λαμβάνεται υπόψη ο προϋπολογισμός της προηγούμενης χρονικής περιόδου και αναπροσαρμόζεται με μια προσαύξηση. Εάν μια νοσοκομειακή μονάδα είναι αντιπαραγωγική, θα χρηματοδοτείται συνεχώς διαχρονικά, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η παραγωγικότητα και αποδοτικότητα των πόρων. ¹⁸³

Δ. Ομοιογενείς διαγνωστικές κατηγορίες: Οι ομοιογενείς διαγνωστικές κατηγορίες (Diagnostic Related Groups = DRG) εφαρμόστηκαν το 1983 στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό το σύστημα χρηματοδότησης στηρίζεται στην εκ των προτέρων κοστολόγηση των νοσοκομειακών υπηρεσιών. Η κοστολόγηση προκύπτει από την ομαδοποίηση των ασθενειών σε κατηγορίες, σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Ασθενειών (International Classification of Diseases). Μετά τη αρχική ταξινόμηση, γίνεται υποδιαίρεση των ασθενειών σε άλλες συγκεκριμένες διαγνωστικές κατηγορίες και με βάση αυτές κατατάσσονται οι ασθενείς. Η συνεχής επέκταση και διεύρυνση αυτού του

συστήματος χρηματοδότησης στον διεθνή χώρο, το καθιστά την πλέον ολοκληρωμένη μέθοδο αξιολόγησης της δραστηριότητας της κάθε νοσηλευτικής μονάδας.^{186,187}

3.3 Η οικονομική πολιτική για τα νοσήλια στην Ελλάδα

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι από το 1922 μέχρι το 1983, η νομική ιδιότητα του κάθε νοσοκομείου ήταν καθοριστική στη χρηματοδοτική του λειτουργία. Το νομοθετικό και διαχειριστικό πλαίσιο της νοσοκομειακής περίθαλψης έδινε τη δυνατότητα στα Νομικά Πρόσωπα Ιδιωτικού Δικαίου (ΝΠΙΔ), μέσω της ισχύουσας πολιτικής νοσηλίου, να επιτυγχάνουν μια διαχειριστική αυτοτέλεια και απεξάρτηση. Ειδικότερα, μέχρι την εφαρμογή του Εθνικού Συστήματος Υγείας στην Ελλάδα, το 1983, η δημόσια νοσοκομειακή περίθαλψη παρέχεται από: α) κρατικά νοσοκομεία, που λειτουργούσαν υπό τη μορφή Νομικών Προσώπων Δημοσίου Δικαίου (ΝΠΔΔ) και β) νοσοκομεία, που λειτουργούσαν ως ΝΠΙΔ και ήταν επιχορηγούμενα από το κράτος.¹⁷¹

Αξίζει να αναφερθεί ότι κατ' αυτήν την περίοδο ήταν σημαντική η συμβολή των νοσηλευτηρίων που λειτουργούσαν με τη μορφή των ΝΠΙΔ. Οι πόροι αυτών προέρχονταν από την είσπραξη των ημερήσιων νοσηλίων (ανοικτό νοσήλιο), των οποίων το ύψος καθόριζε η διοίκηση των νοσοκομείων, και από τα νοσήλια, που τα καθόριζαν οι συμβάσεις των ασφαλιστικών οργανισμών με τα εκάστοτε ΝΠΙΔ, καθώς και από ίδιους πόρους.¹⁷¹

Η γενικευμένη εμφάνιση των ελλειμματικών προϋπολογισμών στα δημόσια νοσοκομεία, σε αντιδιαστολή με τα πλεονάσματα που εμφάνιζαν τα ΝΠΙΔ όταν διαχειρίζονταν ορθολογικά, υποχρέωνε την κάλυψή τους από τον κρατικό προϋπολογισμό.¹⁷¹

Η καθιέρωση όμως, του κλειστού νοσηλίου ανέτρεψε οριστικά κάθε στοιχείο διαχειριστικού ορθολογισμού, με αποτέλεσμα οι δυσμενέστερες οικονομικές επιπτώσεις να επέλθουν στα ΝΠΙΔ, τα οποία δεν στήριζαν κατ' αποκλειστικότητα την κάλυψη των ελλειμμάτων τους στον κρατικό προϋπολογισμό. Χαρακτηριστικό αυτής της περιόδου είναι η διάσταση των τιμών του κλειστού νοσηλίου με τις πραγματικές τιμές του κόστους της ημερήσιας νοσηλείας. Συνέπεια αυτής της τιμολογιακής πολιτικής ήταν η εμφάνιση, από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, τεράστιων ελλειμμάτων και στους δυο τύπους δημόσιων νοσοκομείων.¹⁷¹

Ο Νόμος 1397/83 περί Εθνικού Συστήματος Υγείας απέβλεπε στη δημιουργία ενιαίας δημόσιας νοσοκομειακής περίθαλψης και, με δεδομένη πλέον την αδυναμία οικονομικής διαχείρισης στα ΝΠΙΔ νοσοκομεία, κατήργησε το νομικό τους καθεστώς και τα μετέτρεψε σε ΝΠΔΔ.¹⁷¹

Επομένως, ο νοσοκομειακός τομέας, περίπου μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1970, στηριζόταν στη χρηματοδότηση από την κοινωνική ασφάλιση, γεγονός το οποίο τουλάχιστον θεσμικά, αποτελούσε τη βασική πηγή χρηματοδότησης των νοσοκομείων.¹⁷¹

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, εξαιτίας της επέκτασης του κλειστού νοσηλίου υποχρεωτικά σε όλα τα νοσοκομεία της χώρας, η κοινωνική ασφάλιση αντικαταστάθηκε ως πηγή χρηματοδότησης των νοσοκομείων από τον κρατικό προϋπολογισμό.¹⁷¹

Από το έτος 1995 και μετέπειτα, οι κύριες πηγές χρηματοδότησης των δημόσιων νοσοκομείων είναι οι ακόλουθες:

- **Ο κρατικός προϋπολογισμός**, ο οποίος μαζί με τον προϋπολογισμό επενδύσεων αντιπροσωπεύει περίπου το 60% των εσόδων.
- **Τα νοσήλια** και τα έσοδα από τις εξετάσεις των ασφαλισμένων και των ιδιωτών, τα οποία ως άθροισμα ανέρχονται περίπου στο 34% των εσόδων.
- **Τα έσοδα από ίδιους πόρους** που ανέρχονται στο 6% των εσόδων.¹⁷¹

3.4 Σύστημα αποζημίωσης των νοσοκομείων στην Ελλάδα

Τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια (KEN) συνιστούν μια απόπειρα συγκρότησης της ελληνικής εκδοχής των DRG. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα αποζημίωσης των νοσοκομειακών υπηρεσιών, σε κάθε διαγνωστική κατηγορία αντιστοιχίζονται οι κωδικοί νόσων και οι κωδικοί ιατρικών πράξεων. Μέσα από αυτή την αντιστοίχιση προκύπτει ο αλγόριθμος επιλογής του κατάλληλου KEN.^{184,188}

Σύμφωνα με την υπ' αριθμ. Υ4α/οικ. 18051/27.3.2012 υπουργική απόφαση (Β' 946), στην έννοια του KEN περιλαμβάνεται κάθε ιατρική και νοσηλευτική προς τον άρρωστο συνδρομή, που παρέχεται από το νοσοκομείο, καθώς και η σχετική δαπάνη που πραγματοποιείται για την παροχή σε αυτόν των ανωτέρω υπηρεσιών.¹⁸⁹ Επίσης, στην έννοια αυτή περιλαμβάνονται και τα εξαιρούμενα του ημερήσιου ενοποιημένου

(κλειστού) νοσηλίου, όπως περιγράφονται στην κοινή υπουργική απόφαση με αριθμό Υ4α/οικ. 1320/10-2-1998 (Β'99), όπως τροποποιήθηκε με την κοινή υπουργική απόφαση Α3(γ)/οικ. 55552/2017 (Β' 2630).¹⁹⁰ Στην κατηγορία των εξαιρούμενων ανήκει το σύνολο των υλικών εμβολισμού εγκεφάλου, των διακαθετηριακών καρδιακών βαλβίδων, καθώς και των αντινεοπλασματικών φαρμάκων, των φαρμάκων που έχουν ένδειξη ως επικουρικά της χημειοθεραπείας, των παρεντερικών αντιπηκτικών και των κορτικοειδών, των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών, των συστηματικά δρώντων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, των ινωδολυτικών και θρομβολυτικών φαρμάκων, των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων, των ενδοφλέβιων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, της ανθρώπινης φυσιολογικής ή anti-D ανοσοσφαιρίνης για ενδοφλέβια χρήση, των υποκατάστατων του επιφανειοδραστικού παράγοντα και των ραδιοφαρμάκων.¹⁹⁰

Στην Ελλάδα, το κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ αποτιμάται με το ημερήσιο νοσήλιο. Σύμφωνα με την υπ' αριθμ. ΕΑΛΕ/Γ.Π.80157/01.11.2018 κοινή υπουργική απόφαση (Β' 4898) για νοσηλεία σε ΜΕΘ, το ημερήσιο νοσήλιο καθορίζεται ως ακολούθως: 800 ευρώ για τις τρεις πρώτες ημέρες νοσηλείας, 550 ευρώ από την τέταρτη ως την δέκατη πέμπτη ημέρα νοσηλείας και 400 ευρώ ημερησίως για το υπόλοιπο της αναγκαίας νοσηλείας.¹⁹¹ Αυτός ο μηχανισμός χρηματοδότησης ωστόσο δυσχεραίνει τον έλεγχο των δαπανών του νοσοκομείου, με συνέπεια τις συχνές αναθεωρήσεις στους προϋπολογισμούς. Οι προβλεπόμενες τιμές νοσηλίων καλύπτουν χαμηλό ποσοστό του πραγματικού κόστους νοσηλείας, με αποτέλεσμα την αναπόφευκτη εμφάνιση ελλειμμάτων. Το γεγονός ότι τα προκαλούμενα ελλείμματα ισοσκελίζονται με κρατική επιχορήγηση, αποτελεί μια επιπλέον απόδειξη της απόκλισης μεταξύ πραγματικού κόστους και της εξόφλησης του από τα ασφαλιστικά ταμεία προς τα νοσοκομεία.¹⁹²

3.5 Μεθοδολογία κοστολόγησης

Οι βασικές μορφές κοστολόγησης των νοσοκομειακών υπηρεσιών είναι οι εξής:

3.5.1 Μικρο-κοστολόγηση (micro-costing) ή από κάτω προς τα πάνω κοστολόγηση (bottom - up)

Αυτή η προσέγγιση απαιτεί από τον ερευνητή να εντοπίσει και να προσδιορίσει όλους τους πόρους που χρησιμοποιούνται για κάθε μεμονωμένο ασθενή. Αποτελεί αναλυτική μέθοδο κοστολόγησης. Βασίζεται στην μικροοικονομική προσέγγιση και απαιτεί εντατικό έργο και γνώσεις για την καταγραφή όλων των παραμέτρων, υπολογίζοντας τα κόστη ανά κατηγορίες (π.χ. αμοιβές προσωπικού, κόστος φαρμάκων, αναλώσιμων, διαγνωστικών και επεμβατικών δοκιμασιών). Για κάθε ασθενή ξεχωριστά υπολογίζεται το σταθερό κόστος (π.χ. μισθοδοσία προσωπικού), όπως αυτό προκύπτει από τις ημέρες νοσηλείας, καθώς και το μεταβαλλόμενο κόστος (π.χ. φάρμακα) ανάλογα με τους πόρους που χρησιμοποιήθηκαν. Για παράδειγμα, ο υπολογισμός του μικρο-κόστους για τη νοσηλεία σε ΜΕΘ απαιτεί τον προσδιορισμό των τιμών των φαρμάκων και των υλικών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ασθενούς, αναγνώριση και υπολογισμό του κόστους των επαγγελματιών υγείας, του κόστους του εξοπλισμού, και οποιουδήποτε άλλου κόστους που μπορεί να συνεισφέρει στη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Σε αυτήν την προσέγγιση, το κόστος παρόμοιων περιπτώσεων μπορεί να ποικίλει λόγω μιας μικρής διαφοράς στη θεραπεία ή / και στις παρεχόμενες υπηρεσίες. Η αναλυτική προσέγγιση πλεονεκτεί έναντι της αναδρομικής, αφού μπορεί να εφαρμοστεί προοπτικά, επιτρέποντας την ανάλυση κόστους ανά ασθενή, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και την έκβαση.^{172,173,179,193,194}

3.5.2 Πρότυπο κόστος (standard cost) ή από πάνω προς τα κάτω κοστολόγηση (top-down)

Αυτή η προσέγγιση αναφέρεται συνήθως ως «μέση» κοστολόγηση, επειδή διαιρεί τα συνολικά έξοδα υγειονομικής περίθαλψης με τις συνολικές παρεχόμενες υπηρεσίες (το αποτέλεσμα) για τον προσδιορισμό του κόστους ανά ασθενή.^{173,195} Ο απλός τύπος που ακολουθεί απεικονίζει τη συγκεκριμένη μέθοδο: Μέσο κόστος = συνολική δαπάνη ÷ συνολική παραγωγή. Για παράδειγμα, εάν ένα νοσοκομείο ξοδεύει 2.000.000 δολάρια για τη θεραπεία όλων των ασθενών και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία είναι 2.000, τότε το μέσο κόστος ανά περίπτωση είναι 1.000 δολάρια. Η μέθοδος αυτή θεωρείται ευκολότερη, αφού είναι αναδρομική και υπολογίζει το κόστος διαιρώντας

τις συνολικές δαπάνες με τον αριθμό των νοσηλευόμενων ή με τον αριθμό των ημερών νοσηλείας. Ωστόσο, επειδή προϋποθέτει την ίση κατανομή πόρων για όλους τους νοσηλευόμενους, δεν επιτρέπει συγκρίσεις για ασθενείς με διαφορετικές παθήσεις και θεραπείες.^{172,175-178} Επειδή με τη μέθοδο του πρότυπου κόστους δημιουργούνται κόστη αναφοράς, απαιτείται η εκτίμηση όλων των ενεργειών και του σχετικού κόστους που συνεπάγεται κάθε υπηρεσία.^{193,196}

Το πρότυπο κόστος μπορεί να υπολογιστεί με δύο διαφορετικές μεθόδους κοστολόγησης:

- **Ημερήσιο κόστος (per diem cost):** Το ημερήσιο κόστος μπορεί να υπολογιστεί διαιρώντας τις συνολικές δαπάνες για υπηρεσίες με τον συνολικό αριθμό ημερών παροχής των υπηρεσιών, για να προκύψει το μέσο κόστος ανά ημέρα. Γενικά, το ημερήσιο κόστος θεωρείται φτωχή εκτίμηση της ατομικής χρήσης πόρων επειδή δεν γίνονται προσαρμογές για διαφορές στα χαρακτηριστικά του ασθενούς που είναι πιθανό να επηρεάσουν τη χρήση πόρων. Ωστόσο, ορισμένες οικονομικές αναλύσεις μπορούν να χρησιμοποιήσουν κατάλληλα το ημερήσιο κόστος, ιδιαίτερα όταν οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών δεν είναι σημαντικές ή οι πληροφορίες δεν είναι διαθέσιμες.¹⁷³
- **Κοστολόγηση μείγματος περιπτώσεων ασθενών (case mix costing):** Με την κοστολόγηση περιπτώσεων, οι ασθενείς χωρίζονται σε κλινικά σημαντικές ομάδες που αναμένεται να χρησιμοποιούν παρόμοιες ποσότητες νοσοκομειακών πόρων. Το σύστημα ανάμειξης περιπτώσεων αποδίδει ένα «σχετικό» βάρος σε περιπτώσεις ασθενών και υπολογίζει την πρότυπη κατανάλωση πόρων μεταξύ παρόμοιων περιπτώσεων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, γίνονται προσαρμογές για την πολυπλοκότητα / σοβαρότητα της περίπτωσης και το εύρος ηλικιών διαφορετικών περιπτώσεων. Η πιο γνωστή μέθοδος κοστολόγησης μείγματος περιπτώσεων ασθενών είναι η κοστολόγηση με βάση τα DRG. Τα DRG περιγράφουν τη σύνθεση των νοσηλευόμενων και την κάλυψη των κλινών κάθε διαγνωστικής κατηγορίας σε μια μονάδα υγείας. Το κόστος για κάθε ασθενή που εντάσσεται σε μια συγκεκριμένη διαγνωστική κατηγορία διαφοροποιείται ανάλογα με τους πόρους που θα χρησιμοποιηθούν.¹⁷³

3.6 Υπηρεσίες υγείας που πρέπει να κοστολογηθούν

3.6.1 Νοσοκομειακές υπηρεσίες

Οι νοσοκομειακές υπηρεσίες περιλαμβάνουν περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών ή εξωτερικών ασθενών (χειρουργικές επεμβάσεις ημέρας). Με την πάροδο του χρόνου, τα νοσοκομεία έχουν εφαρμόσει πολλές διαφορετικές μεθόδους για τον υπολογισμό του κόστους των νοσοκομειακών υπηρεσιών, με βάση τη διαθεσιμότητα δεδομένων και τον σκοπό του ερευνητικού έργου. Οι περισσότερες από αυτές τις προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό του «σχετικού» κόστους των υπηρεσιών με βάση ένα σύστημα ταξινόμησης ανά περίπτωση.¹⁷³

3.6.2 Ιατρικές υπηρεσίες

Οι πληροφορίες σχετικά με το κόστος των ιατρικών υπηρεσιών συλλέγονται στα δεδομένα ιατρικών υπηρεσιών. Ωστόσο, δεν καταγράφονται όλες οι υπηρεσίες σε αυτήν τη βάση δεδομένων. Για παράδειγμα, δεν πληρώνονται όλοι οι ιατροί έναντι αμοιβής. Μερικοί ιατροί πληρώνονται με μισθό ή σύμβαση.¹⁷³

3.6.3 Υπηρεσίες κατ' οίκον νοσηλείας

Τα δεδομένα της κατ' οίκον νοσηλείας αναφέρονται σε ένα αρχείο για κάθε άτομο που λαμβάνει φροντίδα στο σπίτι. Αυτή η βάση δεδομένων περιέχει πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των ημερών που ένα άτομο έλαβε υπηρεσίες κατ' οίκον νοσηλείας. Το ημερήσιο κόστος της κατ' οίκον νοσηλείας προκύπτει εάν διαιρέσουμε τις συνολικές δαπάνες του προγράμματος με το συνολικό αριθμό ημερών παροχής κατ' οίκον νοσηλείας.¹⁷³

3.6.4 Υπηρεσίες μακροχρόνιας φροντίδας

Το ημερήσιο κόστος υπηρεσιών μακροχρόνιας φροντίδας προκύπτει διαιρώντας τις συνολικές δαπάνες του προγράμματος με το συνολικό αριθμό ημερών παροχής μακροχρόνιας φροντίδας.¹⁷³

3.6.5 Φαρμακευτικά προϊόντα

Οι πληροφορίες σχετικά με το κόστος των φαρμακευτικών προϊόντων εμπεριέχονται σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Ο τύπος των

δεδομένων που συλλέγονται περιλαμβάνει έναν κωδικό ασθενούς, τον τύπο του φαρμάκου, τη δοσολογία και την ημερομηνία συνταγογράφησης.¹⁷³

3.7 Κόστος λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας

Περίπου 1,7 εκατομμύρια HCAI εμφανίζονται ετησίως, προκαλώντας 99.000 θανάτους ασθενών, ενώ το εκτιμώμενο άμεσο κόστος είναι περίπου 10 δισεκατομμύρια δολάρια.¹⁹⁷ Το συνολικό άμεσο και έμμεσο κόστος των HCAI εκτιμάται σε περίπου 96 δισεκατομμύρια έως 147 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, συμπεριλαμβανομένων απώλειας εργασίας και άλλων εξόδων.¹⁹⁸

Το μέσο κόστος ανά είδος λοίμωξης φθάνει τα 1.000 δολάρια για τις ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρα κύστεως (Catheter-Associated Urinary Tract Infection = CAUTI), 20.800 δολάρια για τις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου (Surgical Site Infection = SSI), 40.000 δολάρια για τη VAP και 45.800 δολάρια για την CLA-BSI, αντίστοιχα. Οι HCAI οδηγούν επίσης σε μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, γεγονός που αυξάνει το νοσοκομειακό κόστος. Η μέση παράταση νοσηλείας είναι 10,4 ημέρες σε ασθενείς με CLA-BSI, 11,2 ημέρες σε ασθενείς με SSI και 13,1 ημέρες σε ασθενείς με VAP. Η θνητότητα είναι 1,5-2 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με HCAI, με τη VAP να προκαλεί τη μεγαλύτερη θνητότητα, με ποσοστό 36% και ακολουθεί η CLA-BSI με ποσοστό 31% και η CAUTI με ποσοστό 13%, αντίστοιχα.¹⁹⁹

Σύμφωνα με απόφαση της αρμόδιας υπηρεσίας του Υπουργείου Υγείας των Η.Π.Α., από τον Οκτώβριο του 2008 τα νοσοκομεία δεν αποζημιώνονται εάν οι ασθενείς αποκτούν οποιαδήποτε από τις HCAI κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Αυτές οι HCAI περιλαμβάνουν τις CLA-BSI, τη VAP και τις CAUTI. Υπό τη νέα πολιτική, τα νοσηλευτικά ιδρύματα δεν μπορούν να ταξινομήσουν αυτές τις καταστάσεις σε μια διαγνωστική κατηγορία (DRG) για να λάβουν επιπλέον αποζημίωση, γεγονός που επιβαρύνει την οικονομική τους κατάσταση.²⁰⁰ Το 2014, τα νοσοκομεία στις Η.Π.Α. έχασαν περίπου 227 εκατομμύρια δολάρια σε παρακρατούμενη αποζημίωση, ενώ το 2015, οι αυξήσεις των προστίμων και οι αλλαγές στην αποζημίωση κόστισαν κατά μέσο όρο σε κάθε νοσοκομείο 1,3 εκατομμύρια δολάρια.²⁰¹ Αυτή η πολιτική αποσκοπεί να ενθαρρύνει τα νοσοκομεία να παρέχουν καλύτερη ποιότητα φροντίδας

ελαχιστοποιώντας τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω της πρόληψης λοιμώξεων.

3.8 Μεθοδολογίες εκτίμησης κόστους λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας

Η συνεχής αλλαγή στην υγειονομική περίθαλψη, η τεχνολογική εξέλιξη, και η ανάγκη βελτιστοποίησης των πόρων απαιτούν ακριβή εκτίμηση του κόστους των HCAI. Η αξιολόγηση των κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεων των HCAI διαδραματίζει ολοένα και σημαντικότερο ρόλο στην εφαρμογή συστημάτων πρόληψης και επιτήρησης. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός μελετών εκτίμησης του κόστους των λοιμώξεων, προκειμένου να υιοθετηθούν αποτελεσματικές στρατηγικές παρέμβασης που αποσκοπούν στην εξοικονόμηση πόρων.

Η συντριπτική πλειοψηφία των οικονομικών αναλύσεων και αναλύσεων κόστους των HCAI επικεντρώνεται κυρίως στο άμεσο νοσοκομειακό κόστος, καθώς αυτό επηρεάζει άμεσα τα νοσοκομεία. Οι περισσότεροι ερευνητές πραγματοποιούν την ανάλυσή τους μόνο από την προοπτική του νοσοκομείου, για να αποδείξουν ότι μπορούν να έχουν οικονομικά οφέλη μέσω επενδύσεων σε προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες αναλυτικές προοπτικές που ενσωματώνουν ευρύτερες ερμηνείες του κόστους των λοιμώξεων, ιδίως όσον αφορά τις οικονομικές επιπτώσεις που προκύπτουν από τη μειωμένη παραγωγικότητα των εργαζομένων ασθενών (που οφείλεται σε πρόσθετη νοσηρότητα λόγω λοιμώξεων) ή την απώλεια ζωής. Παρόλο που οι επιπτώσεις αυτές επηρεάζουν τους ασθενείς και την κοινωνία συνολικά, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με το κόστος που συνδέεται με αυτά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.¹⁷⁰

Όπως αναφέρει το CDC, οι μεθοδολογίες εκτίμησης της αποδιδόμενης διάρκειας νοσηλείας και του αποδιδόμενου κόστους των HCAI περιλαμβάνουν την μελέτη περιπτώσεων (case study), τις μελέτες ασθενών – μαρτύρων με εξομοίωση (matched case-control) ή χωρίς εξομοίωση (unmatched case-control), την ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) και το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων (multi-state model) (Πίνακας 3.8.1).^{172,179,202-206}

Πίνακας 3.8.1 Χαρακτηριστικά μεθοδολογιών εκτίμησης του αποδιδόμενου κόστους των λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας.

Μεθοδολογία	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί	Ποιότητα
Μελέτη περιπτώσεων	Εύκολο να πραγματοποιηθεί Μικρότερο κόστος	Υποκειμενική μέθοδος Όχι τυποποιημένη μέθοδος	Μέτρια
Μελέτη ασθενών-μαρτύρων χωρίς εξομοίωση	Εύκολο να πραγματοποιηθεί Μικρότερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής Μικρότερο κόστος	Υποκειμενική μέθοδος Όχι τυποποιημένη μέθοδος	Χαμηλή
Μελέτη ασθενών - μαρτύρων με εξομοίωση (Μη χρονοεξαρτώμενη εξομοίωση)	Μειώνει εν μέρει τη σύγχυση των μελετών ασθενών-μαρτύρων χωρίς εξομοίωση	Ο αριθμός των κριτηρίων μπορεί να μειώσει τους διαθέσιμους μάρτυρες, εξαιρώντας μερικούς ασθενείς από την ανάλυση	Μέτρια
Μελέτη ασθενών - μαρτύρων με εξομοίωση (Χρονοεξαρτώμενη εξομοίωση)	Διορθώνει τη σύγχυση των μελετών ασθενών-μαρτύρων χωρίς εξομοίωση (Η διάρκεια νοσηλείας των μαρτύρων δεν είναι μικρότερη από τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών από την ημέρα εισαγωγής μέχρι την ημέρα εμφάνισης της λοίμωξης)	Ο αριθμός των κριτηρίων μπορεί να μειώσει τους διαθέσιμους μάρτυρες, εξαιρώντας μερικούς ασθενείς από την ανάλυση	Υψηλή
Ανάλυση παλινδρόμησης	Περιλαμβάνει σχεδόν όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες	Εξαιρετικά εκπαιδευμένο προσωπικό Πρέπει να είναι γνωστά συγκεκριμένα κλινικά δεδομένα	Υψηλή
Μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων	Περιλαμβάνει σχεδόν όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες	Εξαιρετικά εκπαιδευμένο προσωπικό Πρέπει να είναι γνωστά συγκεκριμένα κλινικά δεδομένα	Υψηλή

3.8.1 Μελέτη περιπτώσεων

Είναι μια υποκειμενική μέθοδος στην οποία ο ιατρός με βάση τις κλινικές πληροφορίες και λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα του ασθενή με επιβεβαιωμένη HCAI κρίνει εάν οποιαδήποτε μέρα νοσηλείας πρέπει να αποδοθεί στη λοίμωξη ή όχι. Αυτή η μέθοδος είναι απλή και χρειάζεται περιορισμένους πόρους. Επίσης, σε αντίθεση με τις συγκριτικές μεθόδους, περιλαμβάνει στη μελέτη μόνο τους ασθενείς και όχι τους μάρτυρες.²⁰⁵⁻²⁰⁷

Τα κύρια μειονεκτήματα της μελέτης περιπτώσεων είναι η υψηλού βαθμού υποκειμενικότητα και η χαμηλή αξιοπιστία σχετικά με την αποδιδόμενη διάρκεια νοσηλείας. Αυτή η μέθοδος αποδίδει λιγότερες ημέρες στη λοίμωξη σε σύγκριση με άλλες μεθόδους και θεωρείται ότι υποεκτιμά την πραγματική παράταση νοσηλείας,

καθώς ο κριτής αποδίδει επιπλέον ημέρες μόνο εάν είναι σαφώς συνέπεια της λοίμωξης.²⁰⁵⁻²⁰⁷

3.8.2 Μελέτες ασθενών - μαρτύρων χωρίς εξομοίωση

Οι μελέτες ασθενών - μαρτύρων χωρίς εξομοίωση εκτιμούν το αποδιδόμενο κόστος συγκρίνοντας δύο ομάδες ασθενών, αυτούς με HCAI και αυτούς χωρίς. Οι διαφορές στη συνολική διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δυο ομάδων αποδίδονται στη συνέχεια στη λοίμωξη. Αυτή η μεθοδολογία βασίζεται στην υπόθεση ότι οποιαδήποτε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας, επομένως και στο κόστος, αποδίδεται στη HCAI. Γενικά, η σύγκριση πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας το μέσο κόστος των ασθενών και των μαρτύρων.²⁰⁵⁻²⁰⁹

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η χρήση φθηνών, άμεσα διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη διάρκεια νοσηλείας. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα είναι η αποδοχή ότι οποιαδήποτε διαφορά στην επιπλέον διάρκεια νοσηλείας αποδίδεται αποκλειστικά στη λοίμωξη και δεν σχετίζεται με καμία άλλη εγγενής διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Επομένως, φαίνεται ότι οι μελέτες ασθενών - μαρτύρων χωρίς εξομοίωση υπερεκτιμούν την αποδιδόμενη στη λοίμωξη διάρκεια νοσηλείας. Ωστόσο, θα ήταν χρήσιμες σε περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαία η γρήγορη εκτίμηση του αποδιδόμενου κόστους, με την προϋπόθεση ότι θα πρέπει να ακολουθούνται από περισσότερο ακριβείς και αναλυτικές μελέτες.²⁰⁵⁻²⁰⁹

3.8.3 Μελέτες ασθενών - μαρτύρων με εξομοίωση

Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την εξομοίωση για την εκτίμηση του κόστους που προκαλείται από τις HCAI. Το κύριο πλεονέκτημα των συγκριτικών αναλύσεων μετά από εξομοίωση είναι η σχετική απλότητα, η οποία ανταποκρίνεται στην ανάγκη για υπερβολικά περίπλοκες γνώσεις στατιστικής από τη μεριά των αναλυτών.²⁰⁵⁻²⁰⁸

Η εξομοίωση ξεπερνά τους περιορισμούς της απλής μελέτης ασθενών - μαρτύρων συγκρίνοντας ασθενείς που έχουν HCAI με παρόμοιους ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αλλά χωρίς HCAI, μάρτυρες χρησιμοποιώντας ως κριτήρια εξομοίωσης παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η διάγνωση, οι παράγοντες κινδύνου και τα συστήματα εκτίμησης βαρύτητας (π.χ. APACHE II Score). Η αποδιδόμενη διάρκεια νοσηλείας υπολογίζεται αφαιρώντας τη διάρκεια νοσηλείας των μαρτύρων από τη

διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Η διαφορά που προκύπτει αποδίδεται στη λοίμωξη.²⁰⁵⁻²⁰⁸

Τα ποικίλα χαρακτηριστικά των ασθενών καθιστούν ιδιαίτερος δύσκολη την εξομοίωση με έναν μάρτυρα. Η πιθανότητα δημιουργίας σφάλματος επιλογής μπορεί να αυξηθεί λόγω αποκλεισμού ασθενών και μαρτύρων για τους οποίους δεν έγινε εξομοίωση. Μειώνοντας την αυστηρότητα των κριτηρίων εξομοίωσης αυξάνεται ο αριθμός των ζευγαριών, αλλά ταυτόχρονα δεν λαμβάνονται υπόψη χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η βαρύτητα της νόσου.^{179,205-209}

Αυτή η μέθοδος υποθέτει ότι οι ασθενείς δεν έχουν καμία επιπλέον προδιάθεση, εκτός της λοίμωξης, για μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Μια ιδανική διαδικασία εξομοίωσης πρέπει να ενσωματώνει το πλήρες εύρος πιθανών συγχυτικών παραγόντων, που δεν είναι πάντα διαθέσιμοι. Επομένως, όσο ο αριθμός των μεταβλητών που χρησιμοποιούνται για εξομοίωση αυξάνεται, η ομάδα των μαρτύρων μπορεί να είναι ανεπαρκής και να έχει ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό ασθενών για τους οποίους δεν μπορεί να βρεθεί μάρτυρας. Η πλήρης εξομοίωση ασθενών και μαρτύρων καθιστά την κατανομή των συγχυτικών παραγόντων στους ασθενείς ίδια με την κατανομή των συγχυτικών παραγόντων στους μάρτυρες. Έτσι, όταν η εξομοίωση αφορά σε αρκετούς συγχυτές, οι μάρτυρες γίνονται «όμοιοι» με τους ασθενείς.^{179,205-209}

Από τις διάφορες μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αποδιδόμενης διάρκειας νοσηλείας και του κόστους των HCAI οι μελέτες ασθενών - μαρτύρων με εξομοίωση είναι από τις πιο κατάλληλες. Ωστόσο, γενικά θεωρείται ότι υπερεκτιμούν ελαφρώς την αποδιδόμενη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος. Για να βελτιώσουν την εξομοίωση ορισμένοι ερευνητές εισήγαγαν ένα σύστημα βαθμολόγησης που μετρά ακριβώς την καταλληλότητα της εξομοίωσης των μαρτύρων. Άλλοι συγγραφείς περιελάμβαναν επιπρόσθετα κριτήρια: η διάρκεια νοσηλείας των μαρτύρων δεν πρέπει να είναι μικρότερη από το χρονικό διάστημα μεταξύ εισαγωγής στο νοσοκομείο και εμφάνισης λοίμωξης στους ασθενείς. Αυτό το κριτήριο δεν εξαλείφει πλήρως την εξαρτώμενη από το χρόνο σύγχυση, αλλά την μειώνει σημαντικά.²⁰⁵⁻²⁰⁶

3.8.4 Ανάλυση παλινδρόμησης

Η εξομοίωση παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, καθώς όταν χρησιμοποιούνται πολλές μεταβλητές απαιτείται μια σημαντική αύξηση του μεγέθους της δεξαμενής των μαρτύρων, που δεν είναι πάντοτε δυνατή, ενώ η εξομοίωση πολύ λίγων μεταβλητών μπορεί να προκαλέσει σύγχυση λόγω παράληψης μεταβλητών που είναι σημαντικοί παράγοντες στην εκτίμηση του κόστους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το αποδιδόμενο κόστος των HCAI να υπερεκτιμάται ή να υποτιμάται. Επίσης, εάν οι ασθενείς αποκλείονται στη συνέχεια από τη μελέτη για να χρησιμοποιηθούν περισσότερες μεταβλητές στην εξομοίωση (δηλαδή, για να μετριαστεί η σύγχυση λόγω παράληψης μεταβλητών), τότε προκύπτει σφάλμα επιλογής επειδή δεν έχουν όλοι οι ασθενείς την ίδια ευκαιρία να συμπεριληφθούν στη σύγκριση των αποτελεσμάτων του κόστους. Με τη χρήση της ανάλυσης παλινδρόμησης για μια ομάδα ασθενών μπορεί να αποφευχθεί εντελώς το σφάλμα επιλογής ενώ αποτελεί μια ευκαιρία για μείωση της σύγχυσης από παραληφθείσες μεταβλητές.^{205, 206}

Η ανάλυση παλινδρόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της τιμής μιας εξαρτημένης μεταβλητής (π.χ. νοσοκομειακό κόστος) μέσω της δημιουργίας προγνωστικών μοντέλων. Ένα μαθηματικό προγνωστικό μοντέλο εξάγει μια μαθηματική ισότητα που στη συνέχεια χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής σε ένα άτομο. Για παράδειγμα, ένα μαθηματικό μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κόστους νοσηλείας ενός ατόμου με βάση την ηλικία, το φύλο, τα υποκείμενα νοσήματα, τη διάρκεια νοσηλείας, τη διάρκεια μηχανικού αερισμού, το είδος λοίμωξης και το είδος που παθογόνου μικροοργανισμού. Οι συντελεστές παλινδρόμησης για τον καθένα από τους προγνωστικούς αυτούς προσδιοριστές είναι δυνατόν να εισέλθουν σε μια μαθηματική ισότητα που προβλέπει το κόστος νοσηλείας.^{205, 206}

Η γραμμική παλινδρόμηση, η ανάλυση διασποράς, καθώς και κάποια μοντέλα της ανάλυσης επιβίωσης αποτελούν μεθόδους γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (Generalized Linear Models) που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ανάλυση χρηματοοικονομικών μεγεθών. Η πολυμεταβλητή παλινδρόμηση είναι μια μαθηματική μέθοδος με την οποία επιτυγχάνεται εγκυρότητα, καθώς επιτρέπει το αποτέλεσμα της κάθε μεταβλητής να μην συγχέεται από τη δράση των υπόλοιπων μεταβλητών. Έτσι, εξουδετερώνεται η σύγχυση που προκαλείται από πολλές μεταβλητές ταυτόχρονα. Η

συγκεκριμένη μέθοδος επιτρέπει την ένταξη όλων σχεδόν των ασθενών και των μαρτύρων στην ανάλυση και επομένως αποφεύγει το σφάλμα επιλογής.^{179,205, 206, 210}

Αναφορικά με το τελικό πολυμεταβλητό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, πρέπει να γίνει έλεγχος της ανεξαρτησίας των παρατηρήσεων, της ύπαρξης ακραίων παρατηρήσεων, της γραμμικής σχέσης μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και των ανεξάρτητων μεταβλητών, της κανονικής κατανομής των υπολοίπων και της σταθερής διασποράς της κατανομής των υπολοίπων.²⁰²

Ο πιο εύκολος τρόπος να διαχειριστούμε δεδομένα που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις εφαρμογής της γραμμικής παλινδρόμησης είναι ο μετασχηματισμός της εξαρτημένης μεταβλητής, καθώς θεωρητικά μπορεί να κάνει την κατανομή των δεδομένων πιο συμμετρική από ότι είναι στην πραγματικότητα. Παρόλα αυτά, η τεχνική του μετασχηματισμού παρουσιάζει ένα βασικό μειονέκτημα, που σχετίζεται με το γεγονός ότι εάν μετασχηματίσουμε την εξαρτημένη μεταβλητή, τότε και τα αποτελέσματα - εκτιμήσεις που θα πάρουμε θα είναι σε κλίμακα μετασχηματισμού. Ωστόσο, αυτό το πρόβλημα μπορεί να ξεπεραστεί με την αναφορά των αποτελεσμάτων στις φυσικές τους μονάδες αναστρέφοντας τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου με έναν υπό όρους μέσο.²¹¹

3.8.5 Μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων

3.8.5.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων (multistate model) ορίζεται ως το μοντέλο για μια συνεχούς χρόνου στοχαστική διαδικασία, η οποία σε κάθε χρονικό σημείο απασχολεί ένα σύνολο από διακριτές καταστάσεις και επιτρέπει στα άτομα να μετακινούνται μεταξύ πεπερασμένου αριθμού καταστάσεων.^{205,212-216} Στην επιδημιολογία, οι καταστάσεις μπορούν να περιγράψουν καταστάσεις όπως υγίης, ασθενής, ασθενής με επιπλοκές και νεκρός. Η αλλαγή κατάστασης καλείται μετάβαση ή γεγονός. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται η διαφορά μεταξύ ενός γεγονότος (όπως ο θάνατος) και μιας κατάστασης (όπως η κατάσταση νεκρός). Η δομή των καταστάσεων καθορίζει τις καταστάσεις και ποιες μεταβάσεις από κατάσταση σε κατάσταση είναι πιθανές. Η πολυπλοκότητα των μοντέλων πολλαπλών καταστάσεων εξαρτάται σημαντικά από τον αριθμό των καταστάσεων αλλά και τις πιθανές μεταβάσεις.²¹²⁻²¹⁷

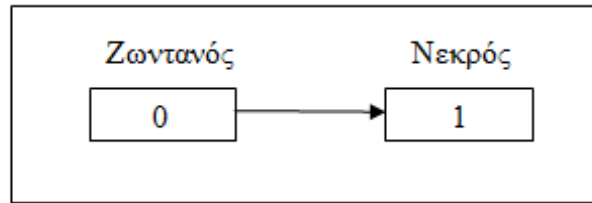
Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων μπορούν να θεωρηθούν ως μια γενίκευση του βασικού πλαισίου για τον χειρισμό δεδομένων επιβίωσης σε περίπτωση που διάφορα γεγονότα (πιθανώς και ανταγωνιστικά) συμβαίνουν επιτυχώς με την πάροδο του χρόνου, και για αυτό επιτρέπουν τον χειρισμό και των ανταγωνιστικών κινδύνων. Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων αποδείχθηκαν ένα χρήσιμο και εύκολα κατανοητό πλαίσιο για τον ορισμό και την εκτίμηση της θνητότητας και της διάρκειας νοσηλείας που αποδίδεται στις HCAI.²¹²⁻²¹⁷ Είναι μια κατάλληλη μέθοδος για να αποφευχθεί η εξαρτώμενη από το χρόνο σύγχυση, αφού λαμβάνει υπόψη τον χρόνο εισαγωγής, εμφάνισης λοίμωξης, καθώς και εξόδου ή θανάτου.^{205,206}

Ωστόσο, τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων έχουν επίσης μερικούς περιορισμούς. Πρώτον, επειδή το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων είναι μια αναπαράσταση των γεγονότων όπως αυτά εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου, καθημερινά πρέπει να συλλέγονται μεμονωμένα δεδομένα σε επίπεδο ασθενούς και αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα δαπανηρό και χρονοβόρο. Δεύτερον, τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων βασίζονται σε δύο περιοριστικές παραδοχές: η πιθανότητα μετάβασης στην επόμενη κατάσταση εξαρτάται μόνο από την τρέχουσα κατάσταση και η μελλοντική πορεία ενός ασθενή (όπως να εξέλθει ή να πεθάνει) υποτίθεται ότι εξαρτάται από την τρέχουσα κατάσταση λοίμωξης και όχι από τη στιγμή της διάγνωσής της, υποθέτει δηλαδή ότι η ακριβής ώρα της εμφάνισης της λοίμωξης είναι γνωστή. Ο πρώτος περιορισμός μπορεί να επιλυθεί συμπεριλαμβάνοντας το χρόνο από τη στιγμή που γίνεται διάγνωση της λοίμωξης σε ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων. Ο δεύτερος περιορισμός μπορεί να είναι πιο σχετικός σε κλινικές δοκιμές με περιοδικές επισκέψεις παρακολούθησης ασθενών εκτός νοσοκομείου, όπου τα καθημερινά δεδομένα είναι διαθέσιμα.^{205,206}

3.8.5.2 Τυπικά μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων

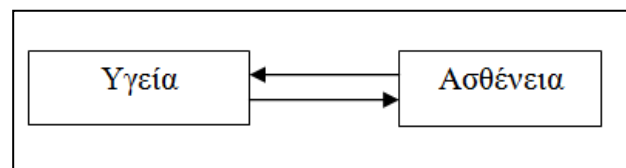
Η δομή των καταστάσεων δεν είναι μοναδική. Οι συνήθεις δομές καταστάσεων είναι έξι και φαίνονται στην Εικόνα 3.8.5.2.1 έως 3.8.5.2.5:²¹⁸

i. Το μοντέλο θνησιμότητας (mortality model) με καταστάσεις ζωντανός-νεκρός και μια μόνο πιθανή μετάβαση είναι το πιο απλό πιθανό μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων.²¹⁸



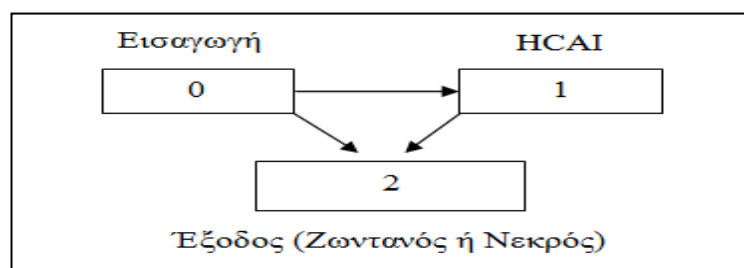
Εικόνα 3.8.5.2.1 Μοντέλο θνησιμότητας (mortality model)

ii. Το μοντέλο εναλλασσόμενων καταστάσεων (alternating state model) σχετίζεται με αναστρέψιμες ασθένειες όπου τα άτομα μετακινούνται μπρος-πίσω μεταξύ υγείας και ασθένειας.²¹⁸



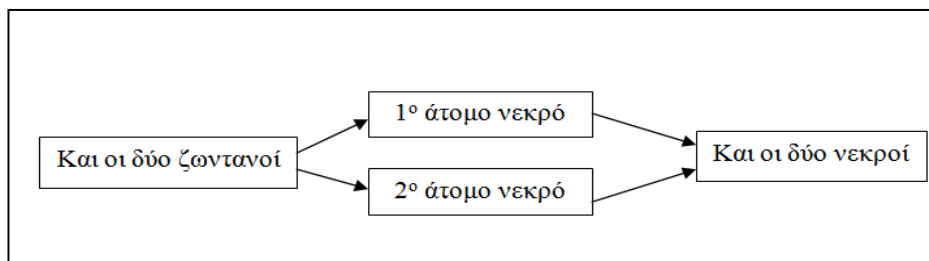
Εικόνα 3.8.5.2.2 Μοντέλο εναλλασσόμενων καταστάσεων (alternating state model)

iii. Το μοντέλο ανικανότητας (disability model) με καταστάσεις υγής, άρρωστος, νεκρός σχετίζεται με μη αναστρέψιμες ασθένειες και συγκεκριμένα όταν η ασθένεια αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου. Ορίζεται αλλιώς και μοντέλο ασθένειας-θανάτου. Όπως φαίνεται και στην απεικόνιση του μοντέλου δεν είναι δυνατό να επιστρέψει κανείς στην κατάσταση «υγής» από την κατάσταση «ασθενής». Χρησιμοποιείται για να μελετηθεί η εμφάνιση των ΗCAI και ο ρυθμός του θανάτου, ενώ εκτιμάται επίσης και το κατά πόσον όσοι προηγουμένως είχαν ασθενήσει έχουν τον ίδιο κίνδυνο θανάτου με όσους ήταν υγιείς. Αυτό μπορεί να μοντελοποιηθεί αφήνοντας τον κίνδυνο θανάτου να εξαρτάται από το αν η ιστορία της διαδικασίας περιέχει ασθένεια. Σε αυτό το μοντέλο είναι εμφανές ότι ο κίνδυνος θανάτου για όσους είχαν προηγουμένως ασθενήσει είναι πιθανώς διαφορετικός από τον κίνδυνο θανάτου για αυτούς που δεν είχαν ασθενήσει ποτέ.²¹⁸



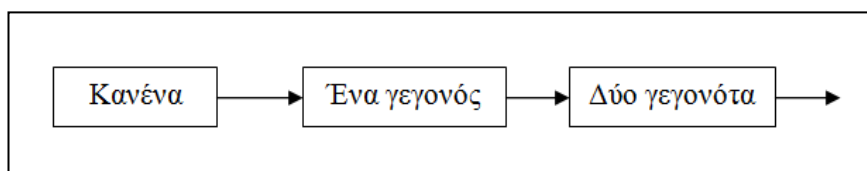
Εικόνα 3.8.5.2.3 Μοντέλο ανικανότητας (disability model)

iv. Το **διμεταβλητό μοντέλο (bivariate model)** είναι το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων για διμεταβλητά παράλληλα δεδομένα με καταστάσεις: και οι δύο ζωντανοί, το 1^ο άτομο νεκρό, το 2^ο άτομο νεκρό και οι 2 νεκροί.²¹⁸



Εικόνα 3.8.5.2.4 Διμεταβλητό μοντέλο (bivariate model)

v. Το **μοντέλο επαναλαμβανόμενων γεγονότων (recurrent events model)** είναι το μοντέλο το οποίο περιγράφει τους πληθυσμούς οι οποίοι επαναλαμβάνουν το ίδιο γεγονός αρκετές φορές. Αν το ενδιαφέρον εστιάζεται σε επαναλαμβανόμενα συμβάματα ενός συγκεκριμένου γεγονότος π.χ. εισαγωγή σε νοσοκομείο, γεννήσεις παιδιών, λοιμώξεις κ.ά., τότε μπορεί να θεωρηθεί το μοντέλο που περιγράφεται στην Εικόνα 8.8.2.2.6 ως μοντέλο επαναλαμβανόμενων γεγονότων.²¹⁹



Εικόνα 3.8.5.2.5 Μοντέλο επαναλαμβανόμενων γεγονότων (recurrent events model)

3.8.5.3 Επιλογή δομής καταστάσεων

Ένα επιπλέον σημαντικό στοιχείο όσον αφορά στη δομή των καταστάσεων είναι ότι η γραφική διάταξη είναι σημαντική. Συγκεκριμένα, για πιο πολύπλοκα μοντέλα είναι σημαντικό να αναλογισθούμε πως απεικονίζεται το μοντέλο ώστε να αναδειχθούν με τον καλύτερο τρόπο τα σημεία-κλειδιά. Για παράδειγμα, ένας συνήθης κανόνας είναι ότι οι απλές μεταβάσεις εμφανίζονται είτε δεξιά είτε κάτω ώστε -αν υπάρχει φυσική κατεύθυνση του χρόνου- να συμβαδίζει με την κατεύθυνση του διαβάσματος.²¹²⁻²¹⁷

Όταν χρειάζεται, οι καταστάσεις αριθμούνται: 1, ..., S. Μια κατάσταση μπορεί να είναι απορροφητική (absorbing), δηλαδή να μην υπάρχει καμία μετάβαση από την κατάσταση αυτή σε άλλη. Έτσι μετά την είσοδο στην κατάσταση αυτή η διαδικασία

παραμένει σε αυτήν για πάντα. Υπάρχουν δυο περιπτώσεις απορροφητικών καταστάσεων. Υπάρχουν καταστάσεις που είναι από τη φύση τους απορροφητικές, χαρακτηριστικό παράδειγμα: η κατάσταση νεκρός. Και άλλες που είναι απορροφητικές λόγω της δομής της μελέτης, για παράδειγμα αν αποφασισθεί ότι αν συμβεί κάποιο συγκεκριμένο γεγονός και δεν θέλουμε να ληφθεί υπ' όψιν στη μελέτη. Αλλιώς οι καταστάσεις λέγονται μεταβατικές.²¹²⁻²¹⁷

3.8.5.4 Μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων στη νοσοκομειακή επιδημιολογία (Multistate models in hospital epidemiology)

Η κατανόηση της σωστής χρήσης των στατιστικών μεθόδων στη νοσοκομειακή επιδημιολογία αποτελεί πρόκληση. Διάφορα στατιστικά μοντέλα και προσεγγίσεις είναι διαθέσιμα για τη μελέτη της εμφάνισης, των προσδιοριστών και του φορτίου των HCAI και κυμαίνονται από την απλή λογιστική παλινδρόμηση έως τα σύνθετα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων σε αναλύσεις επιβίωσης. Αν και το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης είναι το συχνότερο που χρησιμοποιείται έχει πολλούς περιορισμούς. Καθώς αγνοεί το χρόνο των συμβαμάτων, είναι κατάλληλο μόνο για απλή διερεύνηση των δεδομένων. Αντίθετα, οι προσεγγίσεις μοντέλων πολλαπλών καταστάσεων εξηγούν επαρκώς τις χρονοεξαρτήσεις, αλλά έχουν ένα σύνθετο μαθηματικό υπόβαθρο.²²⁰

Τα μεροληπτικά αποτελέσματα φαίνεται να είναι συνηθισμένα σε μελέτες σχετικά με τις HCAI. Για παράδειγμα, μια σοβαρή πηγή μεροληψίας αγνοώντας την χρονοεξάρτηση των HCAI στις αναλύσεις της διάρκειας νοσηλείας μπορεί να μας οδηγήσει σε σοβαρή υπερεκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των HCAI.^{206, 221} Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων περιγράφουν την εμφάνιση γεγονότων κατά τη διάρκεια του χρόνου ως μεταβάσεις μεταξύ πολλαπλών καταστάσεων. Αποτελούν ένα ελκυστικό εργαλείο για την αντιμετώπιση της χρονικής εξάρτησης των HCAI και προσφέρουν περαιτέρω βαθιά εξαρτώμενες από το χρόνο γνώσεις σχετικά με το φορτίο των HCAI. Παρέχουν ένα εννοιολογικό πλαίσιο έτσι ώστε να μπορούν να αντιμετωπιστούν ζητήματα, όπως η μεροληψία χρονοεξαρτώμενης έκθεσης (time-dependent exposure bias) και ανταγωνιστικών κινδύνων (competing risk bias) καθώς και διάφορα πρόσθετα ζητήματα, όπως η εκτίμηση της αποδοτέας θνητότητας και η παράταση της διάρκειας νοσηλείας.^{206, 221} Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων μπορεί να επεκταθούν με διάφορους τρόπους, καθώς δεν περιορίζονται στις HCAI, αλλά μπορεί επίσης να εφαρμοστούν και σε άλλες χρονικά εξαρτώμενες επιπλοκές στο

νοσοκομείο, όπως το παραλήρημα (delirium) κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ.²²¹

3.8.5.5 Μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων και ανταγωνιστικοί κίνδυνοι

Όταν μελετάται το φορτίο των ΗCAI δεν πρέπει να εξηγείται μόνο η χρονοδυναμική της απόκτησης των ΗCAI αλλά επίσης και οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι (νοσοκομειακός θάνατος και έξοδος). Οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι αποτελούν μια άλλη σοβαρή πηγή μεροληψίας (competing risk bias). Ανταγωνιστικός κίνδυνος ονομάζεται ένα γεγονός ή συχνότητα του οποίου αποκλείει την εμφάνιση του υπό μελέτη γεγονότος. Στην περίπτωση μας, ο θάνατος και η έξοδος ζωντανών είναι οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι για την εμφάνιση των ΗCAI και η έξοδος ζωντανών είναι ο ανταγωνιστικός κίνδυνος για τη νοσοκομειακή θνητότητα, αντίστοιχα. Η αθροιστική πιθανότητα λοίμωξης εξαρτάται τόσο από τον κίνδυνο λοίμωξης όσο και από τον κίνδυνο ανταγωνιστικών γεγονότων που αποκλείουν την ενδονοσοκομειακή λοίμωξη. Επομένως, η παράβλεψη αυτών των ανταγωνιστικών κινδύνων μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του αθροιστικού κινδύνου των ΗCAI λόγω μη αποφυγής της μεροληψίας ανταγωνιστικών κινδύνων^{206, 221} Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων επιτρέπουν την ανάλυση των κινδύνων για όλα τα ανταγωνιστικά γεγονότα και με αυτό τον τρόπο αποτελούν μια κατάλληλη βάση για την κατανόηση και την επαρκή στατιστική ανάλυση των λοιμώξεων, καθώς λαμβάνουν υπόψη τους ανταγωνιστικούς κινδύνους εμφάνισης των ΗCAI και της νοσοκομειακής θνητότητας.^{206, 221}

3.9 Παράγοντες που επηρεάζουν το νοσοκομειακό κόστος

Από τις μελέτες ανάλυσης κόστους που χρησιμοποίησαν πολυπαραγοντικά μοντέλα φαίνεται ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με μεγαλύτερο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ είναι η ηλικία, το φύλο, τα υποκείμενα νοσήματα, το APACHE II score εισαγωγής, η διάρκεια νοσηλείας και η διάρκεια μηχανικού αερισμού, η αιμοκάθαρση, τα προϊόντα αίματος, τα αντιμυκητιακά προϊόντα, τα πολυανθεκτικά παθογόνα και οι ΗCAI, όπως η VAP και η CLA-BSI.^{182,222-225}

3.10 Κόστος συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα

Το νοσοκομειακό κόστος που αποδίδεται στη VAP κυμαίνεται από 12.000 έως 40.000 δολάρια ανά λοίμωξη,²²⁶⁻²³² ενώ η βιβλιογραφία που αφορά το κόστος των VAE είναι αρκετά περιορισμένη.¹⁸

Η μελέτη των Harris et al.¹⁸ είναι η μοναδική που στοχεύει στην εκτίμηση του μεταβαλλόμενου κόστους των VAE σε ένα Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο με τη χρήση ενός συντηρητικού μοντέλου. Το κόστος καταγράφηκε ξεκινώντας από την επομένη ημέρα εκδήλωσης των VAE και περιορίστηκε σε επτά ημέρες μετά την εκδήλωση ή μέχρι την ημέρα του εξιτηρίου, όποιο από τα δύο ήταν νωρίτερα. Το μέσο κόστος ήταν 10.848 δολάρια ανά επεισόδιο VAC, 20.278 δολάρια ανά επεισόδιο IVAC και 16.346 δολάρια ανά επεισόδιο πιθανής πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (Possible Ventilator - Associated Pneumonia = PVAP), αντίστοιχα. Το μέσο κόστος ανά επεισόδιο VAE ήταν 14.557 δολάρια, με το συνολικό κόστος των VAE (1.877.893 δολάρια) να ξεπερνάει αυτό των CAUTI (1,3 εκατομμύρια δολάρια) και των CLA-BSI (1,4 εκατομμύρια δολάρια).

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΣΚΟΠΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους –σταθερού και μεταβαλλόμενου– των συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα (Ventilator - Associated Events = VAE) σε ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ.

5. ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ

Οι επιμέρους στόχοι της μελέτης ήταν:

- Ο υπολογισμός του ρυθμού επίπτωσης των καταστάσεων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα (Ventilator - Associated Condition = VAC), των λοιμώξεων που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Infection - related Ventilator - Associated Complication = IVAC), της πιθανής πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (Possible Ventilator - Associated Pneumonia = PVAP) και του συνόλου των VAE ως χρονοεξαρτώμενη έκθεση από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.
- Η εκτίμηση του αθροιστικού κινδύνου των VAC, IVAC, PVAP και του συνόλου των VAE.
- Η εκτίμηση των αθροιστικών κινδύνων των ανταγωνιστικών γεγονότων θανάτου και εξόδου χωρίς VAE, VAC, IVAC και PVAP.
- Ο υπολογισμός της συνολικής θνητότητας στη ΜΕΘ.
- Η εκτίμηση της αναλογίας του κινδύνου θανάτου και εξόδου των ασθενών με VAC, IVAC, PVAP και VAE.
- Ο υπολογισμός της αποδοτέας θνητότητας των VAC, IVAC, PVAP και του συνόλου των VAE.
- Ο υπολογισμός του αποδοτέου κλάσματος θνητότητας στον πληθυσμό της μελέτης.
- Ο υπολογισμός της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAC, IVAC, PVAP και του συνόλου των VAE.
- Ο υπολογισμός της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAC, IVAC, PVAP και του συνόλου των VAE για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί.
- Η εκτίμηση του άμεσου κόστους (σταθερού και μεταβαλλόμενου) ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

- Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους ανά επεισόδιο VAC, IVAC, PVAP και VAE.
- Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους ανά επεισόδιο VAC, IVAC, PVAP και VAE για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί.
- Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους για το σύνολο των VAC, IVAC, PVAP και VAE.

6. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

6.1 Γενικές αρχές επιτήρησης συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα

Τα VAE ορίζονται με τη χρήση ενός συνδυασμού αντικειμενικών κριτηρίων που περιλαμβάνουν την επιδείνωση της αναπνευστικής κατάστασης μετά από μια περίοδο σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα, την τεκμηρίωση λοίμωξης ή φλεγμονής και την εργαστηριακή τεκμηρίωση της αναπνευστικής λοίμωξης.²⁴

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι μηχανικά αεριζόμενοι για τουλάχιστον 4 ημερολογιακές ημέρες για να καλυφθούν τα κριτήρια VAE. Η ημέρα διασωλήνωσης ή έναρξης του μηχανικού αερισμού είναι η πρώτη ημέρα, ενώ η πιο σύντομη ημερομηνία του γεγονότος για VAE (η ημερομηνία έναρξης της επιδείνωσης της οξυγόνωσης) είναι η τρίτη ημέρα του μηχανικού αερισμού.

Η περίοδος αναφοράς σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα αναφέρεται στις πρώτες δυο ημερολογιακές ημέρες που προηγούνται της πρώτης ημέρας της αυξημένης ημερήσιας ελάχιστης τιμής της PEEP (θετική τελοεκπνευστική πίεση) ή του FiO₂ (κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου) και πρέπει να χαρακτηρίζεται από ≥ 2 ημερολογιακές ημέρες σταθεροποίησης ή μείωσης των ημερήσιων ελάχιστων τιμών της PEEP ή του FiO₂. Η ελάχιστη ημερήσια τιμή της PEEP ή του FiO₂ που χρησιμοποιείται για την επιτήρηση των VAE είναι η χαμηλότερη τιμή κατά τη διάρκεια μιας ημερολογιακής ημέρας αν διατηρήθηκε για τουλάχιστον 1 ώρα.

Για τους σκοπούς της επιτήρησης των VAE, οι τιμές της PEEP μεταξύ 0 cmH₂O και 5 cmH₂O θεωρούνται ισοδύναμες. Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με ημερήσιες ελάχιστες τιμές PEEP από 0 έως 5 cmH₂O θα πρέπει να έχουν μια αύξηση στην ημερήσια ελάχιστη PEEP σε τουλάχιστον 8 cmH₂O, διατηρούμενη για τουλάχιστον 2 ημερολογιακές ημέρες, για να καλυφθεί ο ορισμός των VAC.

6.2 Γενικοί, αντικειμενικοί ορισμοί επιτήρησης του NHSN/CDC

Ημερομηνία του γεγονότος (Date of event): Η ημερομηνία έναρξης της επιδείνωσης της οξυγόνωσης. Ορίζεται ως η πρώτη ημερολογιακή ημέρα, όπου η ημερήσια ελάχιστη τιμή της PEEP ή του FiO_2 αυξάνει πάνω από το όριο που αναφέρεται στον ορισμό VAE. Η «ημερομηνία του γεγονότος» δεν είναι η ημερομηνία όπου όλα τα κριτήρια VAE πρέπει να έχουν καλυφθεί. Είναι η πρώτη ημέρα (μιας περιόδου 2 τουλάχιστον ημερών) όπου καλύπτονται τα κριτήρια επιδείνωσης της οξυγόνωσης (για την PEEP ή το FiO_2).²⁴

Περίοδος παράθυρο VAE (VAE Window Period): Είναι η περίοδος των ημερών γύρω από την ημερομηνία του γεγονότος (η ημέρα έναρξης της επιδείνωσης της οξυγόνωσης), όπου τα άλλα κριτήρια VAE πρέπει να καλυφθούν. Είναι συνήθως μια πενθήμερη περίοδος και περιλαμβάνει 2 ημέρες πριν, την ημέρα του γεγονότος και 2 ημέρες μετά την ημερομηνία του γεγονότος.²⁴

Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση (Positive End Expiratory Pressure - PEEP): Στους ασθενείς με μηχανικό αερισμό, η PEEP είναι μια παράμετρος κλειδί, η οποία μπορεί να διορθώνεται εξαρτώμενη από τις ανάγκες οξυγόνωσης του ασθενή και κυμαίνεται από 0 - 15 cm H₂O. Μια αμείωτη αύξηση στην ημερήσια ελάχιστη PEEP \geq 3 cm H₂O σε συνέχεια μιας περιόδου σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα είναι ένα από τα δύο κριτήρια που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κάλυψη του ορισμού VAC.²⁴

Ημερησία ελάχιστη PEEP (Daily minimum PEEP): Η χαμηλότερη τιμή της PEEP που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 1 ώρα κατά τη διάρκεια μιας ημερολογιακής ημέρας. Τιμές PEEP από 0 - 5 cm H₂O θεωρούνται ισοδύναμες.²⁴

Κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (Fraction of inspired oxygen - FiO_2): Στους ασθενείς με μηχανικό αερισμό, το FiO_2 είναι μια από τις παραμέτρους κλειδιά, η οποία μπορεί να διορθώνεται εξαρτώμενη από τις ανάγκες οξυγόνωσης του ασθενή και κυμαίνεται από 0,30 (30% συγκέντρωση οξυγόνου) σε 1,0 (100% συγκέντρωση οξυγόνου). Μια αμείωτη αύξηση στο ημερήσιο ελάχιστο $FiO_2 \geq$ 0,20 (20%) σε συνέχεια μιας περιόδου σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα είναι το δεύτερο από τα κριτήρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον ορισμό VAC.²⁴

Ημερήσιο ελάχιστο FiO₂ (Daily minimum FiO₂): Η χαμηλότερη τιμή του FiO₂ που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 1 ώρα κατά τη διάρκεια μιας ημερολογιακής ημέρας.²⁴

Νέος αντιμικροβιακός παράγοντας (New antimicrobial agent): Κάθε αντιμικροβιακός παράγοντας, ο οποίος άρχισε να χορηγείται στον ασθενή την τρίτη ή μετά την τρίτη ημερολογιακή ημέρα του μηχανικού αερισμού και μέσα στην περίοδο παράθυρο.²⁴

Προσδιορισμός αντιμικροβιακής ημέρας (Qualifying Antimicrobial Day): Μια ημέρα όπου χορηγήθηκε στον ασθενή ένας αντιμικροβιακός παράγοντας, ο οποίος καθορίστηκε ότι είναι «νέος» μέσα στην VAE περίοδο παράθυρο. Χρειάζονται τέσσερες συνεχείς ημέρες για να καλυφθεί το αντιμικροβιακό κριτήριο IVAC.²⁴

Πυώδεις αναπνευστικές εκκρίσεις (Purulent Respiratory Secretions): Οι εκκρίσεις από τους πνεύμονες, τους βρόγχους και την τραχεία που περιέχουν ≥ 25 ουδετερόφιλα και ≤ 10 επιθηλιακά κύτταρα.²⁴

6.3 Αλγόριθμος επιτήρησης των συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα

Στο Σχήμα 6.3.1 φαίνεται ο αλγόριθμος επιτήρησης των VAE, που αποτελείται από τα VAC, IVAC και PVAP.²⁴

Σχήμα 6.3.1. Αλγόριθμος Επιτήρησης των VAE

Ο ασθενής έχει μια περίοδο αναφοράς σταθερότητας ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα, που προσδιορίζεται από ≥ 2 ημερολογιακές ημέρες σταθερότητας ή μείωσης των ημερήσιων ελάχιστων* τιμών του FiO_2 ή της PEEP. Η περίοδος αναφοράς ορίζεται ως οι δύο ημερολογιακές ημέρες που προηγούνται της πρώτης ημέρας της αυξημένης ημερήσιας ελάχιστης τιμής της PEEP ή του FiO_2 .



Μετά την περίοδο σταθερότητας ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα, ο ασθενής έχει τουλάχιστον μία από τις παρακάτω ενδείξεις επιδείνωσης της οξυγόνωσης:

1. Αύξηση της ημερήσιας ελάχιστης τιμής* του $FiO_2 \geq 0,20$ (20 μονάδες) περισσότερο από την ημερήσια ελάχιστη τιμή του FiO_2 στην περίοδο αναφοράς, που διατηρείται για ≥ 2 ημερολογιακές ημέρες.
2. Αύξηση της ημερήσιας ελάχιστης τιμής* της PEEP $\geq 3\text{cmH}_2\text{O}$ περισσότερο από την ημερήσια ελάχιστη τιμή της PEEP στην περίοδο αναφοράς†, που διατηρείται για ≥ 2 ημερολογιακές ημέρες.

*Ημερήσια ελάχιστη τιμή ορίζεται η χαμηλότερη τιμή του FiO_2 ή της PEEP κατά τη διάρκεια μιας ημερολογιακής ημέρας που διατηρείται για τουλάχιστον 1 ώρα

†Ημερήσιες ελάχιστες τιμές PEEP 0-5 cmH_2O θεωρούνται ισοδύναμες για τους σκοπούς της επιτήρησης των VAE.



Καταστάσεις Σχετιζόμενες με τον Αναπνευστήρα (Ventilator - Associated Condition - VAC)



Την τρίτη ή μετά την τρίτη ημερολογιακή ημέρα μηχανικής αναπνοής και μέσα σε 2 ημερολογιακές ημέρες πριν ή μετά την έναρξη της επιδείνωσης της οξυγόνωσης, ο ασθενής πληροί και τα 2 ακόλουθα κριτήρια:

1. Θερμοκρασία $>38^\circ\text{C}$ ή $<36^\circ\text{C}$, **H** λευκά αιμοσφαίρια ≥ 12.000 κύτταρα/ mm^3 ή ≤ 4.000 κύτταρα/ mm^3

Και

2. Ένας νέος αντιμικροβιακός παράγοντας αρχίζει και συνεχίζεται για ≥ 4 ημερολογιακές ημέρες.



Λοιμώξεις που Αποδίδονται σε Επιπλοκές Σχετιζόμενες με τον Αναπνευστήρα (Infection - related Ventilator - Associated Complication - IVAC)



Την τρίτη ή μετά την τρίτη ημερολογιακή ημέρα μηχανικής αναπνοής και μέσα σε 2 ημερολογιακές ημέρες πριν ή μετά την έναρξη της επιδείνωσης της οξυγόνωσης, καλύπτεται ΕΝΑ από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Θετική καλλιέργεια από ένα από τα ακόλουθα δείγματα, καλύπτοντας τα ποσοτικά ή ημιποσοτικά όρια χωρίς την απαίτηση για πυώδεις αναπνευστικές εκκρίσεις:
 - Ενδοτραχειακής αναρρόφησης, $\geq 10^5$ αποικίες/ml ή ισοδύναμο ημιποσοτικό αποτέλεσμα
 - Βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, $\geq 10^4$ αποικίες/ml ή ισοδύναμο ημιποσοτικό αποτέλεσμα
 - Πνευμονικού ιστού, $\geq 10^4$ αποικίες/ml ή ισοδύναμο ημιποσοτικό αποτέλεσμα
 - Προστατευμένου δείγματος με βούρτσισμα, $\geq 10^3$ αποικίες/ml ή ισοδύναμο ημιποσοτικό αποτέλεσμα

2. Πυώδεις εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος (εκκρίσεις από τους πνεύμονες, τους βρόγχους ή την τραχεία που περιέχουν ≥ 25 ουδετερόφιλα και ≤ 10 πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα ανά πεδίο χαμηλής ισχύος) συν μικροοργανισμούς που αναγνωρίζονται σε ένα από τα ακόλουθα δείγματα, χωρίς όμως να καλύπτουν τα όρια του κριτηρίου 1:
 - Πτύελα
 - Ενδοτραχειακή αναρρόφηση
 - Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
 - Πνευμονικό ιστό
 - Προστατευμένο δείγμα με βούρτσισμα

3. Θετικό αποτέλεσμα σε έναν από τους ακόλουθους διαγνωστικούς ελέγχους:
 - Αναγνωρισμένος μικροοργανισμός σε πλευριτικό υγρό που ελήφθη κατά τη διάρκεια θωρακοπαρακέντησης ή κατά την αρχική τοποθέτηση του σωλήνα στο θώρακα και ΟΧΙ από έναν τοποθετημένο σωλήνα θώρακα
 - Ιστοπαθολογική εξέταση πνεύμονα που δείχνει: 1) σχηματισμό αποστήματος ή πύκνωσης με έντονη συσσώρευση ουδετεροφίλων στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες, 2) τεκμηρίωση μυκήτων στο πνευμονικό παρέγχυμα 3) τεκμηρίωση λοίμωξης από ιογενή παθογόνα βασισμένα στα αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικών αναλύσεων, κυτταρολογίας ή μικροσκόπησης που πραγματοποιείται στον πνευμονικό ιστό
 - Διαγνωστικός έλεγχος για Legionella spp
 - Διαγνωστικός έλεγχος των αναπνευστικών εκκρίσεων για ιό της γρίπης, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, αδενοϊό, ιό παραϊνφλουέντζας, ρινοϊό, ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό, κορωνοϊό



**Πιθανή Πνευμονία Σχετιζόμενη με Αναπνευστήρα
(Possible Ventilator - Associated Pneumonia - PVAP)**

6. 4 Σύστημα εκτίμησης πιθανότητας θανάτου και βαρύτητας της νόσου

6.4.1 Δείκτης McCabe

Πρόκειται για μια ταξινόμηση της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου σε 3 κατηγορίες, που ουσιαστικά είναι μια εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης του ασθενούς. Η εκτίμηση στηρίζεται κατά βάση στη γνώμη του θεράποντα ιατρού, αλλά κατευθυντήριες οδηγίες και παραδείγματα για την ταξινόμηση McCabe δίνονται στον Πίνακα 6.4.1. Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει νοσοκομειακή λοίμωξη, η ταξινόμηση McCabe γίνεται ανεξάρτητα της νοσοκομειακής λοίμωξης, δηλαδή αφορά την πρότερη της λοίμωξης κατάσταση του ασθενούς.²³³

Πίνακας 6.4.1. Ταξινόμηση Σοβαρότητας Υποκείμενης Νόσου (Δείκτης McCabe)

Δείκτης McCabe	Υποκείμενη κατάσταση	Ενδεικτικά παραδείγματα
Ταχεία θανατηφόρος	Κεραυνοβόλος. Αναμένεται θάνατος σε λιγότερο από 1 έτος.	Μηνιγγίτιδα, Σηψαιμία και σηπτικό σοκ, Βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση, Αιματολογική κακοήθεια τελικού σταδίου, Καρδιακή ανεπάρκεια, Ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων στη ΜΕΘ, Πνευμονική νόσος με πνευμονική καρδιά,
Τελικά Θανατηφόρος	Ανίατη. Θάνατος αναμένεται μεταξύ 1 έως 5 ετών, παρά τη βέλτιστη θεραπεία.	Μεταστατικός καρκίνος, Μη-ελεγχόμενο λέμφωμα, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χωρίς μεταμόσχευση, Χρόνια λευχαιμία, μυέλωμα, λέμφωμα, Μεταστατικός καρκίνος, Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (χωρίς μεταμόσχευση), Νόσος του κινητικού νευρώνα, Πολλαπλή σκλήρυνση ανθεκτική στη θεραπεία, Alzheimer – άνοια, Διαβήτης που απαιτεί ακρωτηριασμό
Μη-Θανατηφόρος	Χρόνια ή οξεία αναστρέψιμη. Προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 5 έτη.	Σακχαρώδης διαβήτης, Μη-νεοπλασματική χρόνια νόσος του γαστρεντερικού ή του ουροποιογεννητικού, κλπ

7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1 Ερευνητικός σχεδιασμός

Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη για το διάστημα Ιανουάριος 2018 - Δεκέμβριος 2019.

7.2 Χώρος μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σε τέσσερις πολυδύναμες ΜΕΘ ενηλίκων, δυο νοσοκομείων της Αττικής. Και στις τέσσερις ΜΕΘ πραγματοποιούνται αιματολογικές εξετάσεις καθημερινά, ακτινογραφίες θώρακος 2 - 4 φορές την εβδομάδα και καλλιέργειες αίματος, βρογχικών εκκρίσεων, ούρων ή τραύματος όταν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Οι ορισμοί επιτήρησης, οι διαγνωστικές διαδικασίες και η κλινική διαχείριση των ασθενών με VAE δεν άλλαξε κατά την περίοδο της μελέτης.

Σε κάθε νοσοκομείο λειτουργεί επιτροπή νοσοκομειακών λοιμώξεων και εφαρμόζονται πρωτόκολλα σχετικά με τον έλεγχο και την πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη φροντίδα υγείας.

7.3 Δείγμα ασθενών

Το δείγμα αποτέλεσαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν συμβατικό μηχανικό αερισμό (μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου, μηχανικό αερισμό ελεγχόμενης πίεσης, μηχανικό αερισμό υποστήριξης πίεσης και συγχρονισμένο διαλείπων υποχρεωτικό αερισμό) στη ΜΕΘ για χρονικό διάστημα ≥ 4 ημέρες κατά τη διάρκεια της επιτήρησης και η παρακολούθησή τους διήρκησε μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή μέχρι την επέλευση θανάτου. Στους ασθενείς με περισσότερα από ένα επεισόδια VAE, ελήφθη υπόψη μόνο το πρώτο επεισόδιο.

7.4 Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ηλικία κάτω των 18 ετών, η διάρκεια μηχανικής αναπνοής στη ΜΕΘ λιγότερο από 4 ημέρες και η επιβεβαιωμένη λοίμωξη την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ.

7.5 Εργαλεία συλλογής δεδομένων

7.5.1 Έντυπο επιτήρησης VAE

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε προτυπωμένο έντυπο σύμφωνα με το NHSN/CDC (The Ventilator - Associated Event form). Το έντυπο αυτό χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή και αναφορά κάθε επεισοδίου VAE που ανιχνεύτηκε κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της επιτήρησης. Η συγκεκριμένη φόρμα περιλαμβάνει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, την ημερομηνία και τοποθεσία έναρξης του μηχανικού αερισμού, τα κριτήρια που πληρούνται για την ταυτοποίηση των VAE και την έκβαση του ασθενούς (θάνατος ή έξοδος από τη ΜΕΘ) (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).²⁴

7.5.2 Έντυπο συλλογής στοιχείων για τις ημέρες νοσηλείας και τις ημέρες στον αναπνευστήρα

Οι ημέρες νοσηλείας (patient days) και οι ημέρες με συσκευή (device days) χρησιμοποιούνται ως παρανομαστές για τον υπολογισμό της επίπτωσης των VAE. Οι ημέρες των ασθενών στον αναπνευστήρα, δηλαδή οι ημέρες των ασθενών υπό μηχανικό αερισμό, συλλέχτηκαν καθημερινά, την ίδια ώρα κάθε μέρα, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο έντυπο (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).²⁴

7.5.3 Έντυπο συλλογής στοιχείων που χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ορισμών VAC, IVAC, PVAP

Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα ακόλουθα για τη διάγνωση των VAE: ελάχιστη PEEP, ελάχιστο FiO₂, ελάχιστη και μέγιστη θερμοκρασία, ελάχιστος και μέγιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αντιβιοτικά που λαμβάνει ο ασθενής, δείγμα που ελήφθη για καλλιέργεια, αριθμός πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων από τις βρογχικές εκκρίσεις, παθογόνα που απομονώθηκαν και τύπος VAE (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).²⁴

7.5.4 Έντυπο εκτίμησης άμεσου συνολικού κόστους και ειδικών κατηγοριών κόστους

Για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκε προτυπωμένο έντυπο εκτίμησης άμεσου συνολικού κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ και ειδικών κατηγοριών άμεσου κόστους, όπως το σταθερό κόστος, που προκύπτει από τη διάρκεια νοσηλείας και το μεταβαλλόμενο κόστος που αποτελεί το άθροισμα του κόστους αντιβιοτικών, άλλων φαρμάκων, μετάγγισης, εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, καθώς και του κόστους

του υγειονομικού υλικού (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).

7.6 Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Καθημερινά γινόταν συλλογή δεδομένων από τους φακέλους των ασθενών, από τα έντυπα του νοσηλευτικού προσωπικού καθώς και από το μικροβιολογικό εργαστήριο. Για κάθε ασθενή υπό μηχανική αναπνοή γινότανε καταγραφή της ημερήσιας ελάχιστης τιμής της PEEP και του FiO₂ που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 1 ώρα κατά τη διάρκεια κάθε ημερολογιακής ημέρας. Μια διακοπή στον μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον μια ημέρα, ακολουθούμενη από επαναδιασωλήνωση ή επανέναρξη της μηχανικής αναπνοής κατά τη διάρκεια της ίδιας νοσηλείας καταγράφηκε ως ένα καινούργιο επεισόδιο μηχανικού αερισμού.

Για τους ασθενείς με VAE συλλέχθηκαν πληροφορίες όσον αφορά στις συνθήκες μηχανικού αερισμού, την ποσότητα και το χρώμα των εκκρίσεων του αναπνευστικού, τις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων, την αντιβιοτική αγωγή και τις ακτινογραφίες θώρακος.

Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκησε μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή μέχρι την επέλευση θανάτου. Τονίζεται ότι η παρακολούθηση των συμμετεχόντων δεν σταματούσε πριν από το τέλος της παραμονής τους στη ΜΕΘ προκειμένου να αποφευχθούν λανθασμένα συμπεράσματα.

7.7 Υπολογισμός μέσης επίπτωσης των VAE (VAE Mean Rate)

Η μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού: υπολογίστηκε διαιρώντας τον αριθμό των VAE με το σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού και πολλαπλασιάζοντας το αποτέλεσμα με το 1.000 (ημέρες σε μηχανικό αερισμό).²⁴

Μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού = Αριθμός VAE / Σύνολο ημερών μηχανικού αερισμού x 1.000

Το σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού ήταν το άθροισμα των ημερών στον αναπνευστήρα για το σύνολο του δείγματος.

7.8 Μέθοδοι εκτίμησης επιπτώσεων HCAI

7.8.1 Γενικό θεωρητικό πλαίσιο εκτίμησης επιπτώσεων HCAI

Η ακριβής εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των HCAI είναι ζωτικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων και τη χάραξη πολιτικής υγείας, καθώς η παράταση νοσηλείας είναι ο βασικός παράγοντας αύξησης του κόστους.^{234,235} Ωστόσο, η ανάλυση κόστους περιπλέκεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αποκτούν HCAI κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο, επομένως έχουν ήδη περάσει χρόνο νοσηλείας χωρίς να έχουν λοίμωξη. Αυτός ο χρόνος πρέπει να ληφθεί υπόψη στην ανάλυση, αντιμετωπίζοντας τις HCAI ως χρονοεξαρτώμενες μεταβλητές.²³⁴

Οι περισσότεροι έχουν διερευνήσει την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των HCAI χρησιμοποιώντας μεθόδους, όπως η εξομοίωση ασθενών-μαρτύρων και η παλινδρόμηση.^{205,206, 221, 205, 213} Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι είναι επιρρεπείς στην «εξαρτώμενη από το χρόνο μεροληψία», αφού δεν αντιμετωπίζουν τις HCAI ως χρονοεξαρτώμενες.²¹⁴⁻²¹⁹ Αυτή η προκατάληψη εμφανίζεται όταν ο κίνδυνος που εξαρτάται από το χρόνο δεν αντιμετωπίζεται σωστά στη στατιστική ανάλυση,²¹⁹ με αποτέλεσμα να υπερεκτιμάται η παράταση νοσηλείας.^{214-217, 220} Σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε από τους Manoukian et al.²⁰⁵ φαίνεται ότι το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων είναι κατάλληλο για την αποφυγή της μεροληψίας που εξαρτάται από το χρόνο, καθώς αντιμετωπίζει τις HCAI ως χρονικά εξαρτώμενες. Επομένως ελέγχει σωστά την εμφάνιση συμβαμάτων με την πάροδο του χρόνου, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να γίνει ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων (competing risks) εξόδου ή θανάτου, αποφεύγοντας το φαινόμενο της «λογοκρισίας» (censoring), στο οποίο οι ασθενείς αφαιρούνται από την ανάλυση τη στιγμή που εμφανίζεται ένα ανταγωνιστικό γεγονός.²¹⁵ Έτσι, οι έρευνες που χρησιμοποιούν αυτά τα μοντέλα μπορούν να παρέχουν υψηλότερης ποιότητας στοιχεία σε σύγκριση με άλλες έρευνες που χρησιμοποιούν σταθερές στο χρόνο μεθόδους.²⁰⁵

7.8.2 Μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων

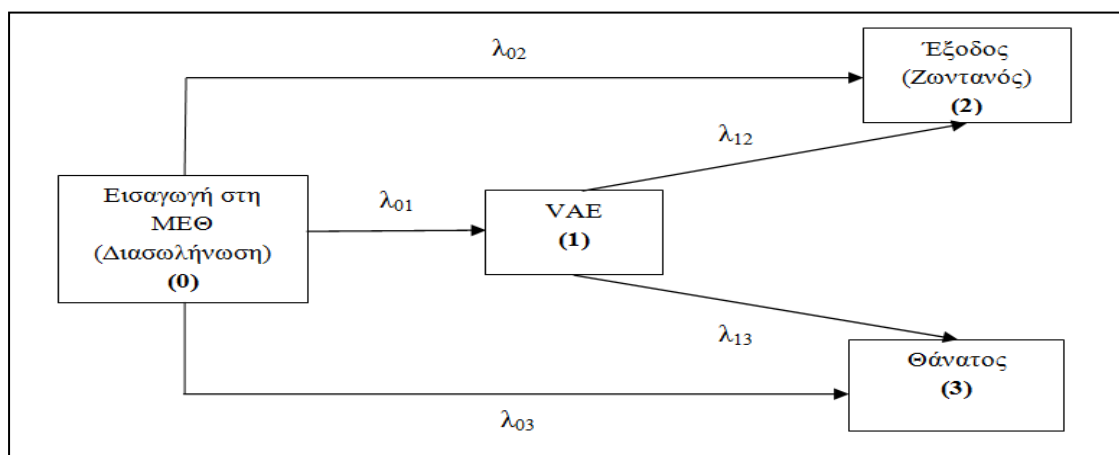
Σε ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων που αξιολογεί την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των HCAI, η εμφάνιση της λοίμωξης θα ήταν η εξαρτώμενη από το χρόνο κατάσταση έκθεσης, ενώ η έξοδος και ο θάνατος θα ήταν το καταληκτικό σημείο ή η έκβαση της μελέτης και θα αντιμετωπίζονταν ως ξεχωριστά αποτελέσματα.^{205,206} Τα δεδομένα των ασθενών μοντελοποιούνται μεταξύ ενός συνόλου καταστάσεων (όπως οι HCAI, η έξοδος και ο θάνατος) με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια πραγματοποιείται ανάλυση κινδύνου για κάθε μετάβαση (αλλαγή από τη μια κατάσταση στην άλλη, όπως για παράδειγμα από την εισαγωγή στη λοίμωξη ή την έξοδο). Η διάρκεια νοσηλείας καθορίζεται μεταβαίνοντας στην τελική κατάσταση, που αντιπροσωπεύεται από την ημέρα εξόδου ή θανάτου.²⁰⁵

Σε ένα μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων για την ύπαρξη και την επίδραση των VAE, θεωρούμε την είσοδο (δηλαδή τη διασωλήνωση) στη ΜΕΘ, τα VAE, τον θάνατο και την έξοδο από τη ΜΕΘ ως πιθανές καταστάσεις ασθένειας. Η απόκτηση VAE από έναν ασθενή κατά τη διάρκεια της παραμονής του στη ΜΕΘ θεωρείται ως μια μετάβαση στην κατάσταση «VAE» από την αρχική υγιή κατάσταση. Η εμφάνιση VAE, ο θάνατος και η έξοδος από τη ΜΕΘ είναι τα γεγονότα στην πορεία του ασθενούς.

Όλοι οι ασθενείς ξεκινούν από την κοινή αρχική, μεταβατική, μη επαναλαμβανόμενη κατάσταση που υποδηλώνει την είσοδο τους στη ΜΕΘ τη χρονική στιγμή $t = 0$. Η εμφάνιση των VAE μοντελοποιείται ως η μετάβαση στην ενδιάμεση κατάσταση και έχει ως ανταγωνιστικά τελικά σημεία τον θάνατο ή την έξοδο από τη ΜΕΘ.

Χειριστήκαμε τα VAE ως χρονικά εξαρτημένη μεταβλητή. Δηλαδή τη χρονική στιγμή (ημέρα) που ο ασθενής απέκτησε VAE άλλαξε η κατάσταση του από μη εκτεθειμένος σε αυτή τη λοίμωξη σε εκτεθειμένος. Από εκεί και πέρα οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται εκτεθειμένοι μέχρι και την έξοδο τους από τη ΜΕΘ. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να αποφανθούμε εάν τα VAE επιδρούν στον κίνδυνο θανάτου ή εξόδου (π.χ. στον συνολικό χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ). Αν θεωρούσαμε τα VAE ως μη χρονικά εξαρτημένη μεταβλητή, τότε θα οδηγούμασταν σε υπερεκτίμηση της επίδρασης στην αναλογία κινδύνου (hazard ratio).

Η Εικόνα 7.8.2.1 δείχνει εμφανώς τις βασικές πιθανές μετακινήσεις ενός ασθενή με τη μορφή ενός μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων. Οι ασθενείς και οι χρόνοι των γεγονότων τους υποτίθεται ότι είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Η παρατήρηση των γεγονότων γίνεται σε συνεχή χρόνο και η βασική χρονική κλίμακα είναι ο χρόνος (δηλαδή οι ημέρες) από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ. Στα διαθέσιμα δεδομένα μας η κατάσταση «VAE» είναι μη επαναλαμβανόμενη.



Εικόνα 7.8.2.1 Το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας. Τα τετράγωνα δηλώνουν τις πιθανές καταστάσεις και τα βέλη τις πιθανές μεταβάσεις για έναν ασθενή κατά τη διάρκεια της παραμονής του στη ΜΕΘ. Από τις τέσσερις καταστάσεις, οι δύο (0 και 1) είναι μεταβατικές, δηλαδή οι καταστάσεις αυτές ακολουθούνται από μετάβαση σε άλλη κατάσταση. Οι άλλες δυο καταστάσεις (2 και 3) είναι απορροφητικές, δηλαδή καταστάσεις από τις οποίες δεν μπορεί να υπάρξει περαιτέρω μετάβαση. Η συνάρτηση κινδύνου προκύπτει από το λ_{ij} , με τους δείκτες i και j να υποδεικνύουν τις καταστάσεις που συνδέουν. VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που Σχετίζονται με τον Αναπνευστήρα.

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 7.8.2.1, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο ανικανότητας, το οποίο έχει τέσσερις καταστάσεις: η «Εισαγωγή στη ΜΕΘ» ήταν η κατάσταση 0, τα «VAE» η κατάσταση 1, η «Εξοδος» η κατάσταση 2 και ο «Θάνατος» η κατάσταση 3 και μοντελοποιήσαμε τους κινδύνους μεταξύ τους. Οι ασθενείς στην κατάσταση 2 δεν μπορούσαν να εισέλθουν στην κατάσταση 3.

Στο μοντέλο μας κάθε βέλος αντιπροσωπεύει ένα ποσοστό κινδύνου λ_{ij} από την κατάσταση i στην κατάσταση j . Η μετάβαση μεταξύ των καταστάσεων καθορίστηκε

από τη συνάρτηση κινδύνου λ_{ij} , η οποία εκτιμά τον ημερήσιο κίνδυνο μετάβασης από μια κατάσταση i σε μια κατάσταση j . Ο κίνδυνος της μετάβασης από την κατάσταση i στην κατάσταση j ορίζεται ως: ²²¹

$$\lambda_{ij} = \frac{\text{Αριθμός ασθενών που μετακινείται από την κατάσταση } i \text{ στην κατάσταση } j}{\text{Άθροισμα ασθενοημερών στην κατάσταση } i}$$

Αυτό σημαίνει ότι κάποιος μπορεί να εκτιμήσει τον κίνδυνο λ_{ij} χρησιμοποιώντας ένα γνωστό μέτρο συχνότητας, τον ρυθμό επίπτωσης.

Για την εκτίμηση των κινδύνων που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων απαιτούνται μόνο οι ακόλουθοι 7 απλοί αριθμοί: (1) ο αριθμός των ασθενών με VAE, (2) ο αριθμός των ασθενών χωρίς VAE που εξήλθε, (3) ο αριθμός των ασθενών με VAE που εξήλθε, (4) ο αριθμός των ασθενών χωρίς VAE που πέθανε, (5) ο αριθμός των ασθενών με VAE που πέθανε, (6) το σύνολο των ημερών νοσηλείας χωρίς VAE και (7) το σύνολο των ημερών νοσηλείας με VAE.²²¹

7.8.2.1 Βασική ανάλυση του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων

Στον Πίνακα 7.8.2.1.1 φαίνεται συγκεντρωτικά η βασική ανάλυση των VAE χρησιμοποιώντας το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων.^{220,221}

Πίνακας 7.8.2.1.1 Βασική ανάλυση των VAE χρησιμοποιώντας το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων

Σταθεροί κίνδυνοι	
Κίνδυνος των VAE (VAE hazard)	λ_{01} = Αριθμός ασθενών με VAE / Ημέρες νοσηλείας χωρίς VAE
Κίνδυνος εξόδου χωρίς VAE (Discharge hazard without VAE)	λ_{02} = Αριθμός ασθενών χωρίς VAE που εξήλθε / Ημέρες νοσηλείας χωρίς VAE
Κίνδυνος θανάτου χωρίς VAE (Death hazard without VAE)	λ_{03} = Αριθμός ασθενών χωρίς VAE που πέθανε / Ημέρες νοσηλείας χωρίς VAE
Κίνδυνος εξόδου με VAE (Discharge hazard with VAE)	λ_{12} = Αριθμός ασθενών με VAE που εξήλθε / Ημέρες νοσηλείας με VAE
Κίνδυνος θανάτου με VAE (Death hazard with VAE)	λ_{13} = Αριθμός ασθενών με VAE που πέθανε / Ημέρες νοσηλείας με VAE
Εμφάνιση των VAE	
Ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά ημέρα νοσηλείας (= Κίνδυνος των VAE) (Incidence rate of VAE per patient day)	λ_{01}
Ποσοστό επίπτωσης των VAE (Incidence proportion of VAE)	λ_{01} / λ_0
Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE (Odds Ratio of VAE)	$\lambda_{01} / (\lambda_{02} + \lambda_{03})$
Αθροιστικός κίνδυνος των VAE μέχρι την ημέρα t (Cumulative risk of VAE until day t)	$(\lambda_{01} / \lambda_0) (1 - \exp(-\lambda_0 t))$
Αθροιστικός κίνδυνος ανταγωνιστικών γεγονότων	
Αθροιστικός κίνδυνος εξόδου χωρίς VAE μέχρι την ημέρα t (Cumulative risk of discharge without VAE until day t)	$(\lambda_{02} / \lambda_0) (1 - \exp(-\lambda_0 t))$
Αθροιστικός κίνδυνος θανάτου χωρίς VAE μέχρι την ημέρα t (Cumulative risk of death without VAE until day t)	$(\lambda_{03} / \lambda_0) (1 - \exp(-\lambda_0 t))$
Θνητότητα των VAE	
Συνολική θνητότητα στη ΜΕΘ (Overall ICU mortality)	$\frac{\lambda_{01}\lambda_{13}}{(\lambda_{01}\lambda_{02}\lambda_{03})(\lambda_{12}\lambda_{13})} + \frac{\lambda_{03}}{\lambda_{01}\lambda_{02}\lambda_{03}}$

Αναλογία κινδύνου θανάτου ασθενών με VAE (Hazard ratio of VAE-death)	$\lambda_{13} / \lambda_{03}$
Αναλογία κινδύνου εξόδου ασθενών με VAE (Hazard ratio of VAE-discharge)	$\lambda_{12} / \lambda_{02}$
Αποδοτέα θνητότητα των VAE (Attributable mortality of VAE)	$\frac{\lambda_{02}\lambda_{13} - \lambda_{03}\lambda_{12}}{(\lambda_{12} + \lambda_{13})(\lambda_{02} + \lambda_{03})}$
Αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό (Population attributable fraction for mortality)	$\frac{\lambda_{01}(\lambda_{02}\lambda_{13} - \lambda_{03}\lambda_{12})}{(\lambda_{02} + \lambda_{03})(\lambda_{03}\lambda_{11} + \lambda_{01}\lambda_{13})}$, όπου $\lambda_1 = \lambda_{12} + \lambda_{13}$

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα

7.8.2.1.1 Ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά ημέρα μηχανικού αερισμού

Ο ρυθμός επίπτωσης των VAE προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών με VAE με τις ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο.

Ρυθμός επίπτωσης των VAE = Αριθμός ασθενών με VAE / Ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο.

Οι ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο δεν ήταν το σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού, αλλά οι ημέρες μηχανικού αερισμού μέχρι την εμφάνιση των VAE στους ασθενείς με VAE συν τις ημέρες μηχανικού αερισμού των ασθενών χωρίς VAE.²²¹

7.8.2.1.2 Σταθεροί κίνδυνοι ανά ημέρα νοσηλείας

Οι σταθεροί κίνδυνοι που εκτιμήσαμε ανά ημέρα νοσηλείας ήταν: ο κίνδυνος των VAE (λ_{01}), ο κίνδυνος εξόδου (λ_{02}) και θανάτου (λ_{03}) των ασθενών χωρίς VAE και ο κίνδυνος εξόδου (λ_{12}) και θανάτου (λ_{13}) των ασθενών με VAE.²²¹

Ο κίνδυνος των VAE ταυτίζεται με τον ρυθμό επίπτωσης και προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών με VAE με τις ημέρες σε κίνδυνο χωρίς VAE.

Κίνδυνος των VAE (λ_{01}) = Αριθμός ασθενών με VAE / Ημέρες σε κίνδυνο χωρίς VAE

Οι ημέρες σε κίνδυνο ήταν το άθροισμα των ημερών νοσηλείας των ασθενών χωρίς VAE και των ημερών νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση των VAE για τους ασθενείς με VAE.²²¹

Ο κίνδυνος εξόδου των ασθενών χωρίς VAE προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών χωρίς VAE που εξήλθε με το σύνολο των ημερών νοσηλείας χωρίς VAE.²²¹

Κίνδυνος εξόδου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{02}) = Αριθμός ασθενών χωρίς VAE που εξήλθε / Ημέρες νοσηλείας χωρίς VAE

Ο κίνδυνος θανάτου των ασθενών χωρίς VAE προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών χωρίς VAE που πέθανε με το σύνολο των ημερών νοσηλείας χωρίς VAE.²²¹

Κίνδυνος θανάτου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{03}) = Αριθμός ασθενών χωρίς VAE που πέθανε / Ημέρες νοσηλείας χωρίς VAE

Ο κίνδυνος εξόδου των ασθενών με VAE προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών με VAE που εξήλθε με το σύνολο των ημερών νοσηλείας με VAE.²²¹

Κίνδυνος εξόδου των ασθενών με VAE (λ_{12}) = Αριθμός ασθενών με VAE που εξήλθε / Ημέρες νοσηλείας με VAE

Ο κίνδυνος θανάτου των ασθενών με VAE προκύπτει διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών με VAE που πέθανε με το σύνολο των ημερών νοσηλείας με VAE.²²¹

Κίνδυνος θανάτου των ασθενών με VAE (λ_{13}) = Αριθμός ασθενών με VAE που πέθανε / Ημέρες νοσηλείας με VAE

7.8.2.1.3 Εμφάνιση των VAE

7.8.2.1.3.1 Ποσοστό επίπτωσης των VAE

Το **ποσοστό επίπτωσης των VAE (Incidence proportion of VAE)** μπορεί να υπολογιστεί διαιρώντας τον κίνδυνο των VAE (λ_{01}) με το άθροισμα του κινδύνου των VAE (λ_{01}), του κινδύνου εξόδου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{02}) και του κινδύνου θανάτου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{03}).²²¹

$$\text{Ποσοστό επίπτωσης των VAE} = \frac{\lambda_{01}}{\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}}$$

7.8.2.1.3.2 Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE

Ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE (Odds Ratio of VAE), δηλαδή η πιθανότητα ένα επεισόδιο VAE να εμφανιστεί διαιρούμενη με την πιθανότητα ένα επεισόδιο VAE να μην εμφανιστεί κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, υπολογίστηκε διαιρώντας τον κίνδυνο των VAE (λ_{01}) με το άθροισμα του κινδύνου εξόδου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{02}) και του κινδύνου θανάτου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{03}).²²¹

$$\text{Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE} = \frac{\lambda_{01}}{\lambda_{02} + \lambda_{03}}$$

7.8.2.1.3.3 Αθροιστικός κίνδυνος των VAE και αθροιστικός κίνδυνος των ανταγωνιστικών γεγονότων εξόδου και θανάτου χωρίς VAE

Ο αθροιστικός κίνδυνος των VAE (Cumulative risk of VAE) είναι η πιθανότητα απόκτησης VAE μέχρι την ημέρα t και υπολογίστηκε από τον τύπο $[\lambda_{01}/(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03})] \times [1 - \exp(-(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}) \times t)]$, όπου $\exp =$ η εκθετική συνάρτηση e^x και t = χρόνος σε ημέρες. Με άλλα λόγια, απεικονίζει τον τρόπο με τον οποίο ο κίνδυνος των VAE αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.²²¹

Για να υπολογίσουμε τον αθροιστικό κίνδυνο των VAE λάβαμε υπόψη και τους **αθροιστικούς κινδύνους των ανταγωνιστικών γεγονότων εξόδου και θανάτου χωρίς VAE**. **Ο αθροιστικός κίνδυνος εξόδου από τη ΜΕΘ των ασθενών χωρίς VAE** μέχρι την ημέρα t υπολογίστηκε από τον τύπο $[\lambda_{02}/(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03})] \times [1 - \exp(-(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}) \times t)]$, όπου $\exp =$ η εκθετική συνάρτηση e^x και t = χρόνος σε ημέρες. **Ο αθροιστικός κίνδυνος θανάτου στη ΜΕΘ των ασθενών χωρίς VAE** μέχρι την ημέρα t υπολογίστηκε από τον τύπο $[\lambda_{03}/(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03})] \times [1 - \exp(-(\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}) \times t)]$, όπου $\exp =$ η εκθετική συνάρτηση e^x και t = χρόνος σε ημέρες.²²¹

7.8.2.1.4 Επίδραση των VAE στη θνητότητα

Η συνολική θνητότητα στη ΜΕΘ είναι το άθροισμα του κινδύνου θανάτου με και χωρίς VAE μεταξύ όλων των αρχικά μη μολυσμένων ασθενών: $\frac{\lambda_{01}\lambda_{13}}{\lambda_{0\lambda_1}} + \frac{\lambda_{03}}{\lambda_0}$, όπου $\lambda_0 = \lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}$ και $\lambda_1 = \lambda_{12} + \lambda_{13}$.²²⁰

Η συνάρτηση δείχνει ότι ο κίνδυνος θανάτου δεδομένης μη εμφάνισης VAE ($\frac{\lambda_{03}}{\lambda_0}$) εξαρτάται μόνο από τους κινδύνους χωρίς VAE ($\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}$). Αντίθετα, ο κίνδυνος θανάτου δεδομένης της εμφάνισης VAE ($\frac{\lambda_{01}\lambda_{13}}{\lambda_{0\lambda_1}}$) εξαρτάται και από τους 5 κινδύνους ($\lambda_{01}, \lambda_{02}, \lambda_{03}, \lambda_{12}, \lambda_{13}$).²²⁰

Η αναλογία του κινδύνου θανάτου των ασθενών με VAE (**Hazard ratio of VAE-death**) υπολογίστηκε διαιρώντας τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών με VAE (λ_{13}) με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{03}).²²¹

Αναλογία του κινδύνου θανάτου των ασθενών με VAE = $\frac{\lambda_{13}}{\lambda_{03}}$

Όταν η αναλογία του κινδύνου θανάτου στη ΜΕΘ είναι μεγαλύτερη του 1 σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών χωρίς VAE. Το ποσοστό αύξησης του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς με VAE όταν το HR είναι > 1 προκύπτει από τον τύπο $(HR - 1) \times 100$.²²¹

Όταν η αναλογία του κινδύνου θανάτου στη ΜΕΘ είναι μικρότερη του 1 σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών χωρίς VAE. Το ποσοστό μείωσης του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς με VAE όταν το HR είναι < 1 προκύπτει από τον τύπο $(1 - HR) \times 100$.²²¹

Η αναλογία του κινδύνου εξόδου των ασθενών με VAE (**Hazard ratio of VAE-discharge**) είναι ανταγωνιστική της αναλογίας του κινδύνου θανάτου και υπολογίστηκε διαιρώντας τον κίνδυνο εξόδου των ασθενών με VAE (λ_{12}) με τον κίνδυνο εξόδου των ασθενών χωρίς VAE (λ_{02}).²²¹

Αναλογία του κινδύνου εξόδου των ασθενών με VAE = $\frac{\lambda_{12}}{\lambda_{02}}$

Όταν η αναλογία του κινδύνου εξόδου από τη ΜΕΘ είναι μεγαλύτερη του 1 σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE έχουν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Το ποσοστό αύξησης του κινδύνου εξόδου στους ασθενείς με VAE όταν το HR είναι > 1 είναι $(HR - 1) \times 100$.²²¹

Όταν η αναλογία του κινδύνου εξόδου από τη ΜΕΘ είναι μικρότερη του 1 σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Το ποσοστό μείωσης του κινδύνου εξόδου στους ασθενείς με VAE όταν το HR είναι < 1 είναι $(1 - HR) \times 100$.²²¹

Η αποδοτέα θνητότητα των VAE υπολογίστηκε από τον τύπο:

$$\text{Αποδοτέα θνητότητα των VAE} = \frac{\lambda_{02}\lambda_{13} - \lambda_{03}\lambda_{12}}{(\lambda_{12} + \lambda_{13})(\lambda_{02} + \lambda_{03})}$$

Η αποδοτέα θνητότητα προκύπτει λαμβάνοντας τη διαφορά του κινδύνου θανάτου των ασθενών με και χωρίς VAE:

$$\begin{aligned} \text{Κίνδυνος θανάτου ασθενών με VAE} - \text{Κίνδυνος θανάτου των ασθενών χωρίς VAE} &= \\ \frac{\lambda_{13}}{\lambda_{12} + \lambda_{13}} - \frac{\lambda_{03}}{\lambda_{02} + \lambda_{03}} &= \frac{\lambda_{13}(\lambda_{02} + \lambda_{03}) - \lambda_{03}(\lambda_{12} + \lambda_{13})}{(\lambda_{12} + \lambda_{13})(\lambda_{02} + \lambda_{03})} = \frac{\lambda_{02}\lambda_{13} + \lambda_{03}\lambda_{13} - \lambda_{03}\lambda_{12} - \lambda_{03}\lambda_{13}}{(\lambda_{12} + \lambda_{13})(\lambda_{02} + \lambda_{03})} = \\ \frac{\lambda_{02}\lambda_{13} - \lambda_{03}\lambda_{12}}{(\lambda_{12} + \lambda_{13})(\lambda_{02} + \lambda_{03})} & \end{aligned}$$

Όταν η αποδοτέα θνητότητα είναι > 0 , τότε οι ασθενείς με VAE έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE, ενώ όταν η αποδοτέα θνητότητα είναι < 0 , τότε οι ασθενείς με VAE έχουν μικρότερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE.²²⁰

Το αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό (που αποτελείται από εκτεθέντες και μη εκτεθέντες) εκφράζει το ποσοστό της συνολικής θνητότητας που θα μπορούσε να μειωθεί, εάν δεν υπήρχαν VAE. Με άλλα λόγια το αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό εκφράζει το ποσοστό της συχνότητας θανάτου στο σύνολο του πληθυσμού που οφείλεται στα VAE. Είναι δηλαδή εκείνο το ποσοστό της συχνότητας θανάτου που θα μπορούσε να εξαλειφθεί εάν όλα τα μέλη του πληθυσμού ήταν μη εκτεθειμένα.

Αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό = $\frac{\lambda_{01}(\lambda_{02}\lambda_{13}-\lambda_{03}\lambda_{12})}{(\lambda_{02}+\lambda_{03})(\lambda_{03}\lambda_{11}+\lambda_{01}\lambda_{13})}$, όπου $\lambda_1 = \lambda_{12} + \lambda_{13}$.²²⁰

7.8.2.2 Υπολογισμός επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE

Για την εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων της Εικόνας 8.8.2.1, στο οποίο τα VAE αποτελούσαν μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ εισαγωγής και εξόδου ή θανάτου. Δεδομένου ότι η αλλαγή στη διάρκεια νοσηλείας που οφείλεται στα VAE προκαλείται από τις ημέρες μετά την απόκτηση των VAE, είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη ο χρόνος εμφάνισης των VAE.

Η μέση διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας υπολογίστηκε για κάθε ημέρα ως η διαφορά μεταξύ της εκτιμώμενης διάρκειας νοσηλείας δεδομένου ότι η ενδιάμεση κατάσταση (VAE) είχε επιτευχθεί ή όχι μέχρι εκείνη την ημέρα. Η συνολική αλλαγή στη διάρκεια νοσηλείας υπολογίστηκε ως σταθμισμένος μέσος όρος αυτών των ποσοτήτων, με την στάθμιση να προσδιορίζεται από την παρατηρούμενη κατανομή του χρόνου έως την εμφάνιση των VAE.²¹³ Υπολογίστηκε ξεχωριστά η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με VAE που εξήλθαν ζωντανοί, καθώς και των ασθενών με VAE που πέθαναν στη ΜΕΘ.

7.9 Ανάλυση κόστους

7.9.1 Υπολογισμός άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ

Το άμεσο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εκ των κάτω προς τα άνω μέθοδο (bottom - up). Με τη μέθοδο bottom - up, η οποία αποτελεί μια μικροοικονομική προσέγγιση, έγινε αναλυτική κατανομή του κόστους σε κάθε νοσηλευόμενο ανάλογα με τη χρήση πόρων.^{171,172}

Για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το άμεσο νοσοκομειακό κόστος που αποτελείται από το σταθερό και το μεταβαλλόμενο κόστος.

Άμεσο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ = Σταθερό κόστος + Μεταβαλλόμενο κόστος

Το έμμεσο κόστος, όπως η απώλεια παραγωγικότητας ή ο θάνατος, δεν συμπεριλήφθησαν. Όλα τα κόστη υπολογίστηκαν σε ευρώ, με τιμές του έτους 2018.

Το ημερήσιο σταθερό κόστος προέκυψε από τη μισθοδοσία του προσωπικού και τα

έξοδα λειτουργίας και συντήρησης του τμήματος και των μηχανημάτων. Αυτά τα κόστη ελήφθησαν από στοιχεία που παρείχε το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας με βάση τις ετήσιες εκθέσεις δαπανών των νοσοκομείων που συμμετείχαν στη μελέτη.^{236,237} Η διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ καταγράφηκε προοπτικά για κάθε ασθενή και ο αριθμός των ημερών στη ΜΕΘ χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του σταθερού κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ. Το σταθερό κόστος υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας τις ημέρες νοσηλείας με το αντίστοιχο ημερήσιο νοσοκομειακό κόστος. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε ασθενή το ημερήσιο σταθερό κόστος νοσηλείας ήταν 141,69 € για το πρώτο νοσοκομείο και 123,45 € για το δεύτερο νοσοκομείο, αντίστοιχα.

Το μεταβαλλόμενο κόστος προέκυψε από τα καθημερινά έξοδα για αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα, εντερική και παρεντερική διατροφή, παράγωγα αίματος, υγειονομικό υλικό και εργαστηριακές/ απεικονιστικές εξετάσεις.

Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας την ημερήσια δόση του κάθε φαρμάκου με τις ημέρες λήψης της φαρμακευτικής αγωγής για κάθε ασθενή και στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκε με την τιμή του φαρμάκου ανά καταγεγραμμένη μονάδα (gr, ml, κ.λπ.). Το νοσοκομειακό κόστος των φαρμάκων, της εντερικής και παρεντερικής διατροφής, καθώς και το κόστος μετάγγισης προέκυψε από σχετικά στοιχεία του Υπουργείου Υγείας στις 19.07.2017.²³⁸ Για να καταγραφεί η ακριβής δοσολογία των αντιβιοτικών και άλλων φαρμάκων έγινε καθημερινή ανασκόπηση των φακέλων των ασθενών.

Το κόστος του υγειονομικού υλικού ελήφθη από την επίσημη ιστοσελίδα «Observe Net» της Επιτροπής Προμηθειών Υγείας,²³⁹ η οποία αποτελεί το παρατηρητήριο τιμών προμηθειών υγείας για τα ελληνικά δημόσια νοσοκομεία. Το υγειονομικό υλικό που συμπεριλήφθηκε περιλαμβάνει τους ενδοτραχειακούς σωλήνες, τους σωλήνες τραχειοστομίας, τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, τους καθετήρες κύστεως, τα επιθέματα κατακλίσεων και τις συσκευές χορήγησης εντερικής και παρεντερικής διατροφής.

Το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων ελήφθη από την επίσημη ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας.²⁴⁰ Στη συνέχεια, αυτά τα κόστη πολλαπλασιάστηκαν με τον αριθμό των διαγνωστικών εξετάσεων που

πραγματοποιήθηκαν σε κάθε ασθενή. Οι διαγνωστικές εξετάσεις που συμπεριλήφθησαν είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, οι ακτινογραφίες, οι υπέρηχοι, οι αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες, καθώς και οι μικροβιολογικές εξετάσεις (καλλιέργειες).

7.9.2 Εκτίμηση άμεσου επιπρόσθετου κόστους των VAE

Το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE με το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE (€) = Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE x Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ

Το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ υπολογίστηκε διαιρώντας το άθροισμα του άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ για το σύνολο των ασθενών με το άθροισμα των ημερών νοσηλείας για το σύνολο των ασθενών αυτών.

Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ (€) = Άθροισμα άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ για το σύνολο των ασθενών / Άθροισμα των ημερών νοσηλείας για το σύνολο των ασθενών

Με τον ίδιο τρόπο υπολογίστηκε το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα.

Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE για το διάστημα των 2 ετών υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των ασθενών με VAE με την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE και το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE (€) = Αριθμός ασθενών με VAE x Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE x Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ

Με τον ίδιο τρόπο υπολογίστηκε το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα, για το διάστημα των 2 ετών.

Επιπλέον, τόσο για το σύνολο των VAE, όσο και για τα είδη VAE ξεχωριστά (VAC, IVAC και PVAP), υπολογίστηκε το άμεσο επιπρόσθετο κόστος σε κατηγορίες:

- Σταθερό επιπρόσθετο κόστος
- Μεταβαλλόμενο επιπρόσθετο κόστος
 - Επιπρόσθετο κόστος αντιβιοτικών
 - Επιπρόσθετο κόστος άλλων φαρμάκων
 - Επιπρόσθετο κόστος μετάγγισης
 - Επιπρόσθετο κόστος υγειονομικού υλικού
 - Επιπρόσθετο κόστος διαγνωστικών εξετάσεων

7.10 Στατιστική ανάλυση

7.10.1 Περιγραφική στατιστική

Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες (N) και σχετικές συχνότητες (%). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ή ως μέσος και τυπική αποκλιση. Για τον έλεγχο της κανονικότητας χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov – Smirnov.

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του πακέτου IBM SPSS Statistics, Έκδοση 22. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$, με ισχύ 95%.

7.10.2 Μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων

Για την εκτίμηση των σταθερών κινδύνων, την εμφάνιση των VAE και την θνητότητα χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων της Εικόνας 8.8.2.1. Τα VAE ήταν ένα από τα ακόλουθα συμβάματα: VAC, IVAC ή PVAP. Καθένας από τους ασθενείς είχε εμφανίσει μόνο ένα από αυτά τα συμβάματα.

7.10.3 Στατιστικό πρόγραμμα R

Η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE υπολογίστηκε λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική εξάρτηση των VAE (οι ημέρες νοσηλείας πριν τα VAE ανήκουν στην «μη μολυσμένη ομάδα» και όχι στην «μολυσμένη ομάδα») και επομένως αποφεύγοντας την χρονικά εξαρτώμενη μεροληψία. Το τυπικό σφάλμα (Standard Error = SE) της μέσης επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας, που μετρά πόσο πιθανό είναι να απέχει ο μέσος όρος του δείγματος από τον πραγματικό μέσο του πληθυσμού, υπολογίστηκε με

τη δειγματοληψία bootstrap χρησιμοποιώντας 1.000 επαναλήψεις.²⁴¹ Τα διαστήματα εμπιστοσύνης που λαμβάνουν υπόψη τη διόρθωση της μεροληψίας (Bias-corrected and accelerated Confidence Intervals = BCa CIs) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο των DiCiccio και Efron και προσαρμόζονται τόσο για τη μεροληψία όσο και την ασυμμετρία στη μέθοδο bootstrap.²⁴² Η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας υπολογίστηκε συνολικά για τα VAE, αλλά και ανά συμβάν (VAC, IVAC ή PVAP), ξεχωριστά για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί και για τους ασθενείς που πέθαναν στη ΜΕΘ. Επιπλέον, έγινε υπολογισμός της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE ανά φύλο (άνδρας, γυναίκα), ηλικία (<65 ετών, ≥65 ετών) και τύπο ασθενούς (παθολογικός, χειρουργικός).

Οι αναλύσεις του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων που αφορούν στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα R (Έκδοση 4.2.0) μέσω του RStudio (2022.02.2 – 485) χρησιμοποιώντας το πακέτο etm.

8. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα ερευνητική μελέτη ανταποκρίθηκε στις θεμελιώδεις αρχές της ηθικής και δεοντολογίας, οι οποίες διέπουν την διεξαγωγή έρευνας. Ειδικότερα:

- Τηρήθηκε πλήρης εχεμύθεια ως προς τα στοιχεία που συλλέχθηκαν.
- Κατοχυρώθηκε η ανωνυμία.
- Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τις Επιστημονικές Επιτροπές των νοσοκομείων, καθώς και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ανάγκη γραπτής ατομικής συγκατάθεσης των ασθενών αποφεύχθηκε λόγω του μη παρεμβατικού χαρακτήρα της παρούσας μελέτης.

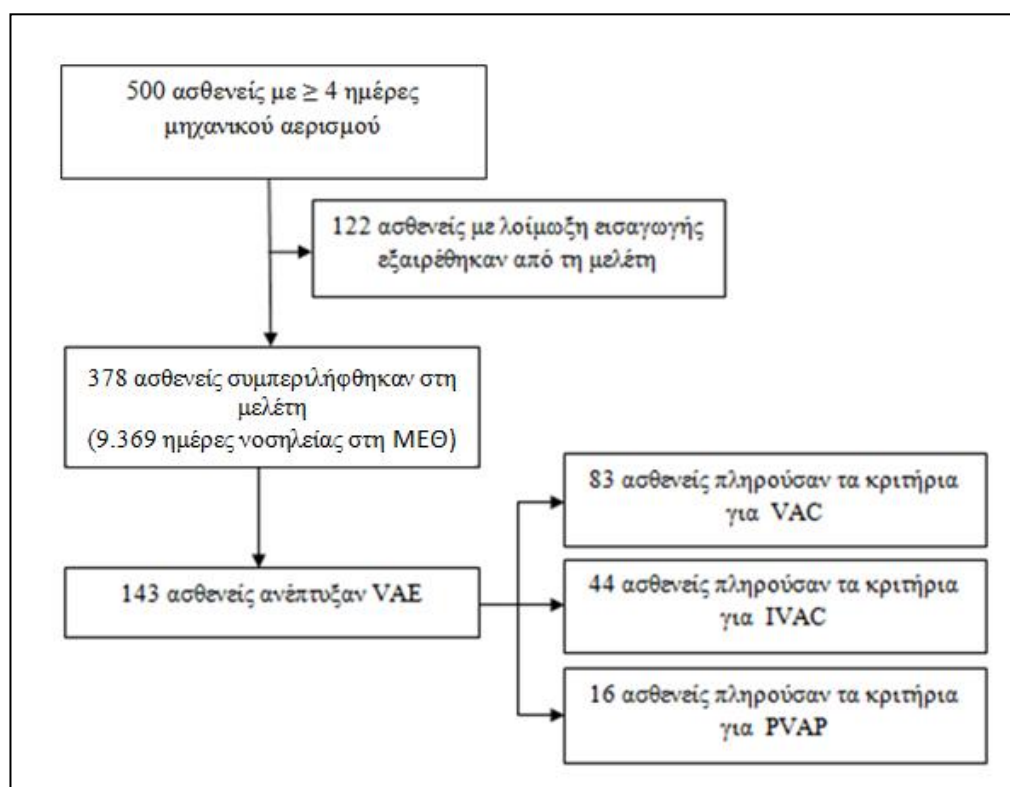
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ι. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

9.1 Γενικά περιγραφικά χαρακτηριστικά

Κατά τη διάρκεια της μελετώμενης περιόδου των 2 ετών 500 ασθενείς νοσηλεύθηκαν για ≥ 4 ημέρες με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε 4 πολυδύναμες ΜΕΘ των Αθηνών για 12.624 ημέρες νοσηλείας. Οι 207 από τους 500 ασθενείς (41,4%) ανέπτυξαν VAE.

Οι 122 ασθενείς με διάγνωση «λοιμώξη εισαγωγής» εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθησαν 378 ασθενείς με 9.369 ημέρες νοσηλείας. Οι 143 από τους 378 ασθενείς (37,8%) ανέπτυξαν VAE (Εικόνα 9.1.1).



Εικόνα 9.1.1 Διάγραμμα ροής των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη

Τα 71 VAE (49,7%) εμφανίστηκαν την 3^η ή 4^η ημέρα από την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Συνολικά, 72 VAE (50,3%) είχαν ημερομηνία έναρξης την 5^η ή μετά την 5^η ημέρα μηχανικού αερισμού.

9.2 Βασικά χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού

Στον Πίνακα 9.2.1 φαίνονται οι κατανομές των βασικών χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν στους ασθενείς των ΜΕΘ που συμμετείχαν στην μελέτη.

Πίνακας 9.2.1 Βασικά χαρακτηριστικά των 378 ασθενών των ΜΕΘ που συμμετείχαν στην μελέτη

Χαρακτηριστικά	N = 378	%
Ηλικία, έτη (διάμεσος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος)	60	45-73
Φύλο		
Άνδρας	222	58,7
Γυναίκα	156	41,3
Δείκτης McCabe		
Μη θανατηφόρος νόσος	164	43,4
Τελικά θανατηφόρος νόσος	36	9,5
Ταχεία θανατηφόρος νόσος	178	47,1
Διάγνωση εισαγωγής		
Τραύμα	85	22,5
Νευρολογική νόσος	72	19,0
Πνευμονική νόσος	68	18,0
Χειρουργική επέμβαση κοιλίας	42	11,1
Νόσος καρδιαγγειακού συστήματος	37	9,8
Χειρουργική επέμβαση κεφαλής – τραχήλου	25	6,6
Κακοήθεια	22	5,8
Χειρουργική επέμβαση θώρακα	13	3,4
Έγκαυμα	5	1,3
Δηλητηρίαση	5	1,3
Ορθοπεδική επέμβαση	2	0,5
Αγγειοχειρουργική επέμβαση	2	0,5

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 9.2.1 η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (58,7%) με διάμεση ηλικία τα 60 έτη. Η συχνότερη διάγνωση ήταν το τραύμα (22,5%), ακολουθούμενη από τη νευρολογική (19%) και την πνευμονική νόσο (18%).

9.3 Μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού

Στον Πίνακα 9.3.1 φαίνεται η μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού.

Πίνακα 9.3.1 Μέση επίπτωση των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού

Είδος VAE	Αριθμός VAE	Ημέρες Μηχανικού Αερισμού	Μέση επίπτωση/1.000 Ημέρες Μηχανικού Αερισμού, 95% CI
VAC	83	7.370	11,26 (9,02-13,89)
IVAC	44	7.370	5,97 (4,39-7,94)
PVAP	16	7.370	2,17 (1,28-3,45)
Σύνολο VAE	143	7.370	19,40 (16,41-22,79)

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, 95% CI (95% Confidence Interval): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Η μέση επίπτωση των VAE ήταν 19,40 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού. Η υψηλότερη επίπτωση (11,26 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) παρατηρήθηκε στη VAC και ακολουθεί η IVAC με επίπτωση 5,97 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού και η PVAP με επίπτωση 2,17 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού, αντίστοιχα.

II. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

9.4 Βασικά περιγραφικά στοιχεία του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων

Στον Πίνακα 9.4.1 φαίνονται τα ποσοτικά χαρακτηριστικά του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων.

Πίνακας 9.4.1 Ποσοτικά χαρακτηριστικά του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων

Μεταβλητή	Άθροισμα	Μέσος	Τυπική απόκλιση
Συνολική διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	9.369	24,78	20,04
Συνολική διάρκεια νοσηλείας στην κατάσταση 0, ημέρες	5.434	14,37	14,28
Συνολική διάρκεια νοσηλείας στην κατάσταση 1, ημέρες	3.935	27,51	19,96
Διάρκεια νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση VAE, ημέρες	1.114	7,79	7,70
Διάρκεια νοσηλείας από την εμφάνιση VAE μέχρι την έξοδο, ημέρες	2.489	31,11	19,17
Διάρκεια νοσηλείας από την εμφάνιση VAE μέχρι τον θάνατο, ημέρες	1.446	22,95	20,16
Διάρκεια νοσηλείας ασθενών με VAE που εξήλθαν ζωντανοί, ημέρες	2.833	35,41	19,26
Διάρκεια νοσηλείας ασθενών με VAE που πέθαναν, ημέρες	2.216	35,17	24,83
Διάρκεια νοσηλείας ασθενών χωρίς VAE που εξήλθαν ζωντανοί	3.214	17,85	13,44
Διάρκεια νοσηλείας ασθενών χωρίς VAE που πέθαναν, ημέρες	1.106	20,10	21,90

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που Σχετίζονται με τον Αναπνευστήρα

Η μέση διάρκεια νοσηλείας όλων των ασθενών ήταν $24,78 \pm 20,04$ ημέρες. Η συνολική διάρκεια νοσηλείας στην κατάσταση 0 και 1 ήταν 5.434 ημέρες και 3.935 ημέρες, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με και χωρίς VAE που εξήλθαν ζωντανοί ήταν $35,41 \pm 19,26$ ημέρες και $17,85 \pm 13,44$ ημέρες, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με και χωρίς VAE που πέθαναν ήταν $35,17 \pm 24,83$ ημέρες και $20,10 \pm 21,90$ ημέρες, αντίστοιχα.

9.5 Ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο με τη χρήση των VAE σαν χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή

Στον Πίνακα 9.5.1 φαίνεται ο ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο με τη χρήση των VAE σαν χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή. Λαμβάνοντας υπόψη την χρονοεξάρτηση των VAE, οι ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο ήταν το άθροισμα των ημερών μηχανικού αερισμού μέχρι την εμφάνιση των VAE στους ασθενείς με VAE και των ημερών μηχανικού αερισμού στους ασθενείς χωρίς VAE.

Πίνακας 9.5.1 Ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο με τη χρήση των VAE σαν χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή

Είδος VAE	Αριθμός VAE	Ημέρες Μηχανικού Αερισμού σε κίνδυνο	Ρυθμός επίπτωσης/1.000 Ημέρες Μηχανικού Αερισμού σε κίνδυνο, 95% CI
VAC	83	5.804	14,30 (11,46-17,64)
IVAC	44	6.418	6,85 (5,04-9,12)
PVAP	16	6.937	2,30 (1,36-3,66)
Σύνολο VAE	143	4.419	32,36 (27,37-38,00)

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, 95% CI (95% Confidence Interval): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Ο ρυθμός επίπτωσης των VAE ήταν 32,36 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο. Ο υψηλότερος ρυθμός επίπτωσης (14,30 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο) παρατηρήθηκε στη VAC και ακολουθεί η IVAC με ρυθμό επίπτωσης 6,85 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε

κίνδυνο και η PVAP με ρυθμό επίπτωσης 2,30 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο, αντίστοιχα.

9.6 Δεδομένα που απαιτούνται για την εκτίμηση των κινδύνων του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων

Στον Πίνακα 9.6.1 φαίνονται τα δεδομένα που απαιτούνται για την εκτίμηση των κινδύνων του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων.

Πίνακας 9.6.1 Δεδομένα που απαιτούνται για την εκτίμηση των κινδύνων του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων

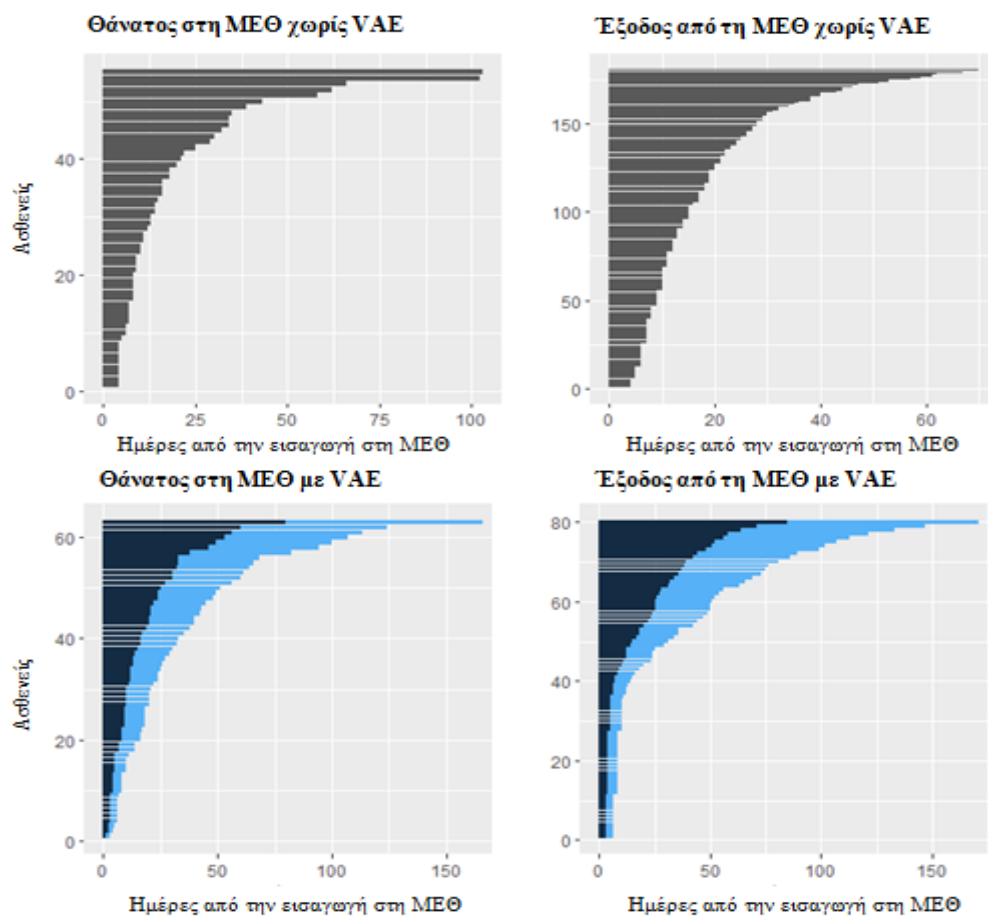
Χαρακτηριστικά	VAE	VAC	IVAC	PVAP
Σύνολο δείγματος	378	378	378	378
Σύνολο ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 0	5.434 4.320 ημέρες για τους ασθενείς χωρίς VAE + 1.114 ημέρες μέχρι την εμφάνιση VAE στους ασθενείς με VAE	7.134 6.474 ημέρες για τους ασθενείς χωρίς VAC + 660 ημέρες μέχρι την εμφάνιση VAC στους ασθενείς με VAC	8.167 7.823 ημέρες για τους ασθενείς χωρίς IVAC + 344 ημέρες μέχρι την εμφάνιση IVAC στους ασθενείς με IVAC	8.871 8.761 ημέρες για τους ασθενείς χωρίς PVAP + 110 ημέρες μέχρι την εμφάνιση PVAP στους ασθενείς με PVAP
Σύνολο ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 1	3.935 2.489 ημέρες από VAE μέχρι έξοδο + 1.446 ημέρες από VAE μέχρι θάνατο	2.235 1.531 ημέρες από VAC μέχρι έξοδο + 704 ημέρες από VAC μέχρι θάνατο	1.202 709 ημέρες από IVAC μέχρι έξοδο + 493 ημέρες από IVAC μέχρι θάνατο	498 249 ημέρες από PVAP μέχρι έξοδο + 249 ημέρες από PVAP μέχρι θάνατο
Αριθμός συμβαμάτων	143	83	44	16
Αριθμός εξιτηρίων χωρίς συμβάματα	180	213	234	253
Αριθμός θανάτων χωρίς συμβάματα	55	82	100	109
Αριθμός εξιτηρίων	80	47	26	7

με συμβάματα				
Αριθμός θανάτων με συμβάματα	63	36	18	9

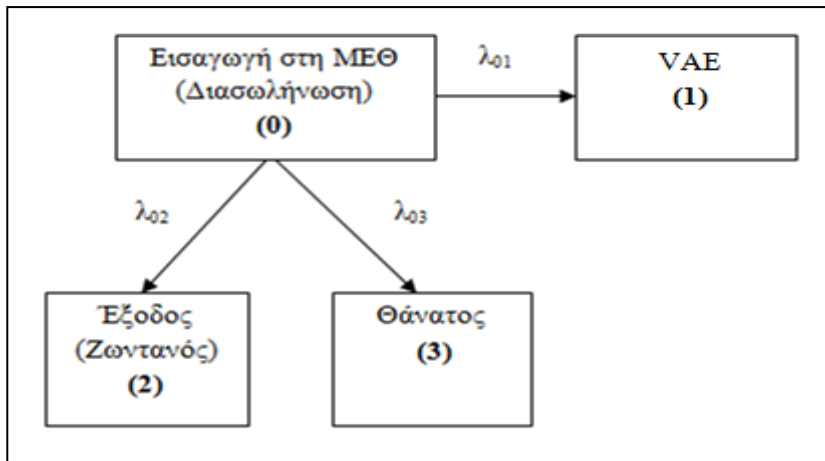
VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα

Το Σχήμα 9.6.1 δείχνει τα δεδομένα των 378 ασθενών των τεσσάρων ΜΕΘ. Όλοι οι ασθενείς εισέρχονται στη ΜΕΘ και όσο παραμένουν ζωντανοί χωρίς VAE κινδυνεύουν να αποκτήσουν VAE, να πεθάνουν ή να εξέλθουν ζωντανοί χωρίς VAE (σημειώνεται ως γκρι/σκούρο μπλε γραμμή). Συγκεκριμένα, λόγω του ορισμού των VAE, η έξοδος χωρίς VAE αποτελεί το τέλος της περιόδου σε κίνδυνο για VAE. Αυτή η κατάσταση κινδύνου για τα 3 ανταγωνιστικά γεγονότα αντιστοιχεί στην κατάσταση 0 από το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων (Σχήμα 9.6.2). Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα σε κίνδυνο, κάθε ασθενής είτε θα αποκτήσει VAE και θα εξέλθει (n= 80, δεξιό κάτω πλαίσιο του Σχήματος 9.6.1), είτε θα αποκτήσει VAE και θα πεθάνει (n= 63 αριστερό κάτω πλαίσιο του Σχήματος 9.6.1), είτε θα εξέλθει χωρίς VAE (n = 180, δεξιό πάνω πλαίσιο του Σχήματος 9.6.1), είτε θα πεθάνει χωρίς VAE (n = 55, αριστερό πάνω πλαίσιο του Σχήματος 9.6.1), που σημαίνει ότι μετακινείται στην κατάσταση 1, 2 ή 3, αντίστοιχα. Οι γκρι/σκούρο μπλε ημέρες νοσηλείας και από τα 4 πλαίσια του Σχήματος 9.6.1 συμβάλλουν στην κατάσταση 0. Το σύνολο των ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 0 ήταν 5.434 ημέρες. Το άθροισμα των 5.434 ημερών ισούται με το γινόμενο του αριθμού των ασθενών και της μέσης διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ χωρίς VAE ($5.434 = 378 \times 14,37$).

Οι ασθενείς με VAE (σημειώνονται με ανοιχτό μπλε μετά την απόκτηση VAE) βρίσκονται ακόμα σε κίνδυνο θανάτου ή εξόδου. Οι ανοιχτό μπλε ημέρες νοσηλείας των ίδιων ασθενών συμβάλλουν στην κατάσταση 1 του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων. Δηλαδή, οι ασθενείς με VAE συμβάλλουν τόσο στον χρόνο σε κίνδυνο στην κατάσταση 0 (χρόνος πριν την εμφάνιση VAE που σημειώνεται με γκρι/σκούρο μπλε), όσο και στην κατάσταση 1 (χρόνος μετά την εμφάνιση VAE που σημειώνεται με ανοιχτό μπλε). Το άθροισμα όλων (ανοιχτό μπλε) των ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 1 ήταν 3.935 ημέρες. Η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ με VAE ήταν 27,51 ημέρες.

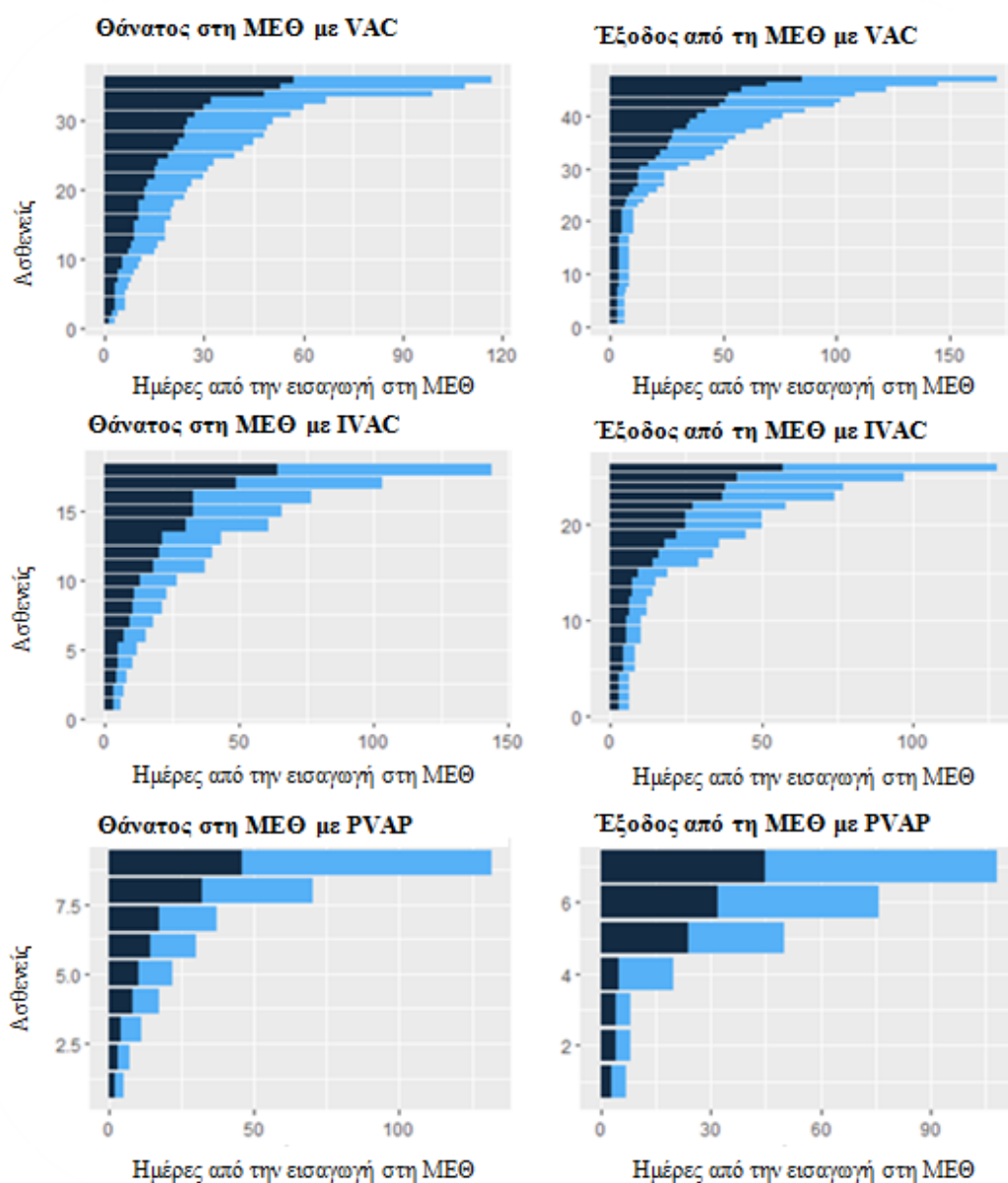


Σχήμα 9.6.1 Δεδομένα 378 ασθενών από τέσσερις ελληνικές ΜΕΘ. Κάθε γραμμή αντιπροσωπεύει 1 εισαγωγή ασθενούς. Η γκρι και η σκούρο μπλε γραμμή σημαίνει ότι ο ασθενής δεν έχει διαγνωστεί με VAE, η ανοιχτό μπλε σημαίνει ότι ο ασθενής έχει διαγνωστεί με VAE.



Σχήμα 9.6.2 Μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων. Η έξοδος και ο θάνατος χωρίς VAE αποτελούν ανταγωνιστικά γεγονότα στην εμφάνιση VAE, τα οποία πρέπει να ληφθούν υπόψη για την αποφυγή υπερεκτίμησης του αθροιστικού κινδύνου των VAE.

Στο Σχήμα 9.6.3 φαίνονται τα δεδομένα των 143 ασθενών που εμφάνισαν κάποιο είδος VAE (VAC, IVAC ή PVAP). Οι ασθενείς με VAC, IVAC ή PVAP (σημειώνονται με ανοιχτό μπλε μετά την απόκτηση VAE) βρίσκονται ακόμα σε κίνδυνο θανάτου ή εξόδου. Οι ανοιχτό μπλε ημέρες νοσηλείας των ίδιων ασθενών συμβάλλουν στην κατάσταση 1 του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων. Το άθροισμα όλων (ανοιχτό μπλε) των ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 1 είναι 2.235 ημέρες για τους ασθενείς με VAC, 1.202 ημέρες για τους ασθενείς με IVAC και 498 ημέρες για τους ασθενείς με PVAP, αντίστοιχα.



Σχήμα 9.6.3 Ημέρες νοσηλείας από την εισαγωγή στη ΜΕΘ μέχρι την έξοδο ή τον θάνατο των ασθενών με VAC, IVAC και PVAP. Η σκούρο μπλε γραμμή σημαίνει ότι ο ασθενής δεν έχει διαγνωστεί με κανένα VAE και η ανοιχτό μπλε γραμμή σημαίνει ότι ο ασθενής έχει διαγνωστεί με κάποιο VAE.

9.7 Σταθεροί κίνδυνοι των VAE, VAC, IVAC και PVAP

Στον Πίνακα 9.7.1 φαίνονται οι σταθεροί κίνδυνοι των VAE, VAC, IVAC και PVAP, όπως προκύπτουν από το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων. Οι σταθεροί κίνδυνοι των VAE, VAC, IVAC και PVAP ταυτίζονται με την πυκνότητα επίπτωσης των VAE, VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα.

Πίνακας 9.7.1 Σταθεροί κίνδυνοι των VAE, VAC, IVAC και PVAP

Σταθεροί κίνδυνοι (ρυθμός επίπτωσης)	VAE	VAC	IVAC	PVAP
λ_{01} Κίνδυνος συμβάματος	143/5.434 = 0,026 95% CI: 0,022-0,030	83/7.134 = 0,011 95% CI: 0,009-0,014	44/8.167 = 0,005 95% CI: 0,003-0,007	16/8.871 = 0,001 95% CI: 0,001-0,002
λ_{02} Κίνδυνος εξόδου χωρίς σύμβαμα	180/5.434 = 0,033 95% CI: 0,028-0,038	213/7.134 = 0,029 95% CI: 0,026-0,034	234/8.167 = 0,028 95% CI: 0,025-0,032	253/8.871 = 0,028 95% CI: 0,025-0,032
λ_{03} Κίνδυνος θανάτου χωρίς σύμβαμα	55/5.434 = 0,010 95% CI: 0,007-0,013	82/7.134 = 0,011 95% CI: 0,009-0,014	100/8.167 = 0,012 95% CI: 0,010-0,014	109/8.871 = 0,012 95% CI: 0,010-0,014
λ_{12} Κίνδυνος εξόδου με σύμβαμα	80/3.935 = 0,020 95% CI: 0,016-0,025	47/2.235 = 0,021 95% CI: 0,015-0,027	26/1.202 = 0,021 95% CI: 0,014-0,031	7/498 = 0,014 95% CI: 0,006-0,027
λ_{13} Κίνδυνος θανάτου με σύμβαμα	63/3.935 = 0,016 95% CI: 0,012-0,020	36/2.235 = 0,016 95% CI: 0,011-0,022	18/1.202 = 0,014 95% CI: 0,009-0,023	9/498 = 0,018 95% CI: 0,008-0,033

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, 95% CI (95% Confidence Intervals): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Από τον Πίνακα 9.7.1 βλέπουμε ότι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερο ημερήσιο κίνδυνο να αποκτήσουν VAC [0,011, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals=CI): 0,009-0,014], συγκριτικά με τον κίνδυνο απόκτησης IVAC (0,005, 95% CI: 0,003-0,007) και PVAP (0,001, 95% CI: 0,001-0,002), αντίστοιχα.

Για όλα τα είδη των VAE φαίνεται ότι το λ_{02} ήταν μεγαλύτερο του λ_{12} . Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς χωρίς VAC, IVAC και PVAP είχαν μεγαλύτερη ημερήσια πιθανότητα εξόδου (λ_{02}), συγκριτικά με την πιθανότητα εξόδου των ασθενών με VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα (λ_{12}). Επίσης, το λ_{13} ήταν μεγαλύτερο του λ_{03} . Αυτό σημαίνει ότι οι

ασθενείς με VAC, IVAC και PVAP είχαν μεγαλύτερο ημερήσιο κίνδυνο θανάτου στη ΜΕΘ (λ_{13}), συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAC, IVAC και PVAP (λ_{03}), αντίστοιχα.

9.8 Εμφάνιση των VAE

9.8.1 Ποσοστό επίπτωσης και λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE, VAC, IVAC και PVAP

Στον Πίνακα 10.8.1.1 φαίνεται το ποσοστό επίπτωσης και ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE, VAC, IVAC και PVAP.

Πίνακας 9.8.1.1 Ποσοστό επίπτωσης και λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων των VAE, VAC, IVAC και PVAP

	VAE	VAC	IVAC	PVAP
Ποσοστό επίπτωσης ($\lambda_{01}/\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}$) (Incidence proportion)	$\frac{0,0263}{0,0263 + 0,0331 + 0,0101}$ = 0,3784 = 37,8%	$\frac{0,0116}{0,0116 + 0,0298 + 0,0114}$ = 0,2196 = 21,9%	$\frac{0,0053}{0,0053 + 0,0286 + 0,0122}$ = 0,1149 = 11,4%	$\frac{0,0018}{0,0018 + 0,0285 + 0,0122}$ = 0,0423 = 4,2%
Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ($\lambda_{01} / \lambda_{02} + \lambda_{03}$) (Odds Ratio)	$\frac{0,0263}{0,0331 + 0,0101}$ = 0,608	$\frac{0,0116}{0,0298 + 0,0114}$ = 0,281	$\frac{0,0053}{0,0286 + 0,0122}$ = 0,129	$\frac{0,0018}{0,0285 + 0,0122}$ = 0,044

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα

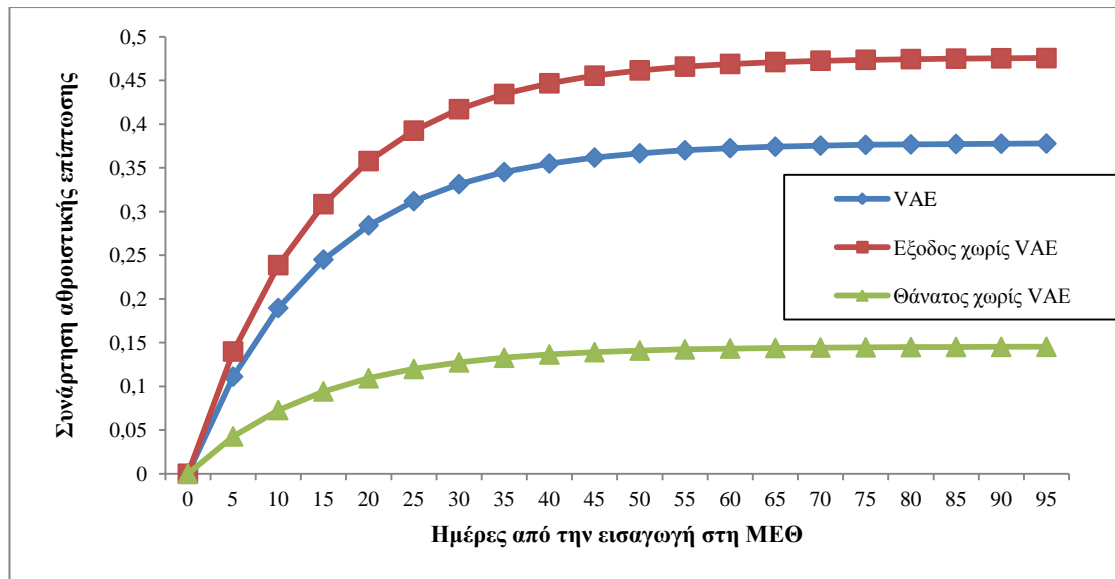
Από τον Πίνακα 9.8.1.1 βλέπουμε ότι το ποσοστό επίπτωσης προκύπτει από τον τύπο $\lambda_{01} / (\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03})$. Η συνάρτηση αυτή δείχνει ότι ο κίνδυνος των VAE, VAC, IVAC και PVAP εξαρτάται όχι μόνο από την πυκνότητα επίπτωσης λ_{01} , αλλά και από τους κινδύνους εξόδου (λ_{02}) και θανάτου (λ_{03}) των ασθενών χωρίς VAE, VAC, IVAC PVAP, αντίστοιχα. Το ποσοστό επίπτωσης για το σύνολο των VAE ήταν 37,8%. Ανά είδος VAE, το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης (21,9%) παρατηρήθηκε στη VAC και ακολουθεί η IVAC με ποσοστό επίπτωσης 11,4%, αντίστοιχα.

Ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio) για όλα τα είδη των VAE, δηλαδή η πιθανότητα ένα επεισόδιο VAE να εμφανιστεί διαιρούμενη με την πιθανότητα ένα επεισόδιο VAE να μην εμφανιστεί κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, ήταν <1 . Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα εμφάνισης των VAE ήταν μικρότερη από την πιθανότητα μη εμφάνισης τους.

9.8.2 Αθροιστικός κίνδυνος των VAE και των ανταγωνιστικών γεγονότων εξόδου και θανάτου χωρίς VAE ανάλογα με τον χρόνο

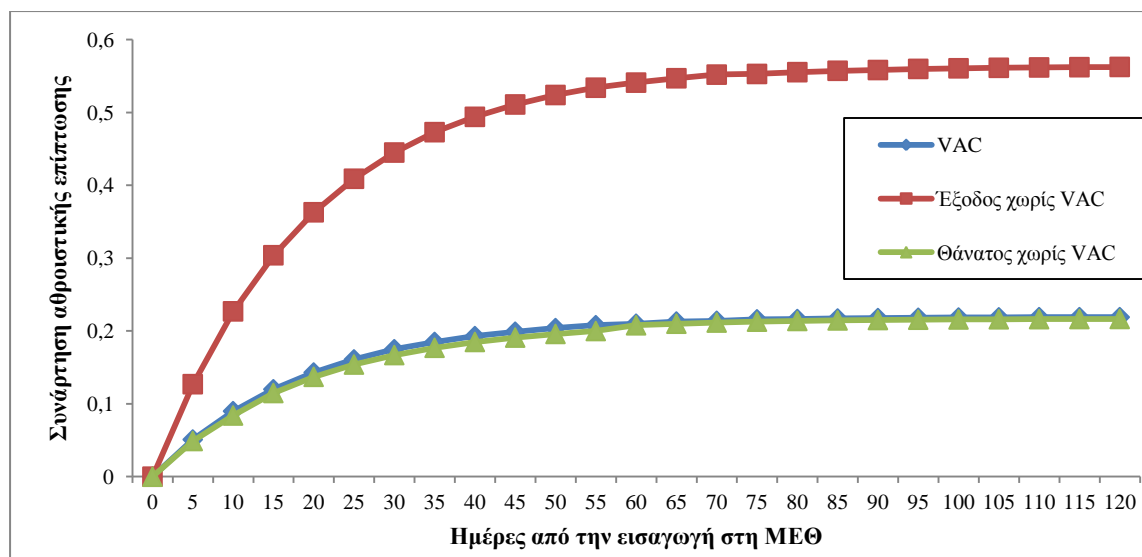
Ο αθροιστικός κίνδυνος (ή ποσοστό επίπτωσης) των VAE είναι η πιθανότητα εμφάνισης των VAE μέχρι την ημέρα t και μπορεί να γραφτεί ως $[\lambda_{01}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})] \times [1-\exp(-(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}) \times t)]$. Με άλλα λόγια, απεικονίζει τον τρόπο με τον οποίο ο κίνδυνος των VAE αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, μέχρι το ποσοστό επίπτωσης $\lambda_{01}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})$, δηλαδή μέχρι το 37,8%. Δηλαδή, το πρώτο σκέλος της συνάρτησης είναι ο αθροιστικός κίνδυνος $\lambda_{01} / \lambda_0 = 37,8\%$, ενώ το δεύτερο σκέλος της συνάρτησης δείχνει τον τρόπο πώς αυξάνονται τα VAE με το χρόνο.

Για να υπολογίσουμε τον κίνδυνο των VAE λάβαμε υπόψη και τους κινδύνους των ανταγωνιστικών γεγονότων (εξόδου και θανάτου). Ο αθροιστικός κίνδυνος εξόδου από τη ΜΕΘ των ασθενών χωρίς VAE μέχρι την ημέρα t μπορεί να γραφτεί ως $[\lambda_{02}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})] \times [1-\exp(-(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}) \times t)]$, ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος θανάτου στη ΜΕΘ των ασθενών χωρίς VAE μέχρι την ημέρα t μπορεί να γραφτεί ως $[\lambda_{03}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})] \times [1-\exp(-(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}) \times t)]$. Στα Σχήματα 9.8.2.1 έως 9.8.2.4 φαίνεται ο αθροιστικός κίνδυνος των VAE, VAC, IVAC και PVAP και των ανταγωνιστικών τους γεγονότων (θάνατος και έξοδος χωρίς VAE, VAC, IVAP και PVAP).



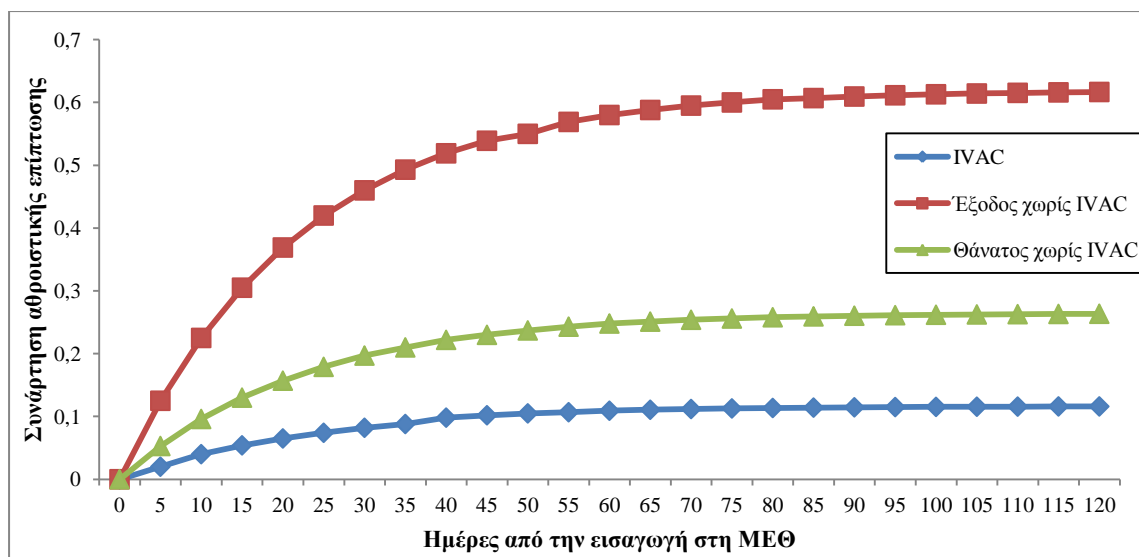
Σχήμα 9.8.2.1 Αθροιστικός κίνδυνος των VAE και των ανταγωνιστικών τους γεγονότων (θάνατος και έξοδος χωρίς VAE)

Από το Σχήμα 9.8.2.1 βλέπουμε ότι ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης των VAE αυξάνεται μέχρι το ποσοστό επίπτωσης $\lambda_{01} / \lambda_0 = 0,378 = 37,8\%$ και στη συνέχεια παραμένει σταθερός (επιπέδωση της καμπύλης). Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου χωρίς VAE αυξάνεται μέχρι το ποσοστό $\lambda_{03} / \lambda_0 = 0,1449 = 14,5\%$ και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης θανάτων χωρίς VAE $55 / 378 = 0,1455 = 14,5\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου χωρίς VAE αυξάνεται μέχρι το ποσοστό $\lambda_{02} / \lambda_0 = 0,476 = 47,6\%$ και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης εξόδου χωρίς VAE $180 / 378 = 0,476 = 47,6\%$. Ο κίνδυνος των VAE (37,8%) ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερος του ανταγωνιστικού κινδύνου θανάτου (14,5%) και 0,8 φορές μικρότερος του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου (47,8%). Οι ασθενείς χωρίς VAE είχαν τριπλάσια πιθανότητα να εξέλθουν (47,6%) από τον κίνδυνο να πεθάνουν (14,5%).



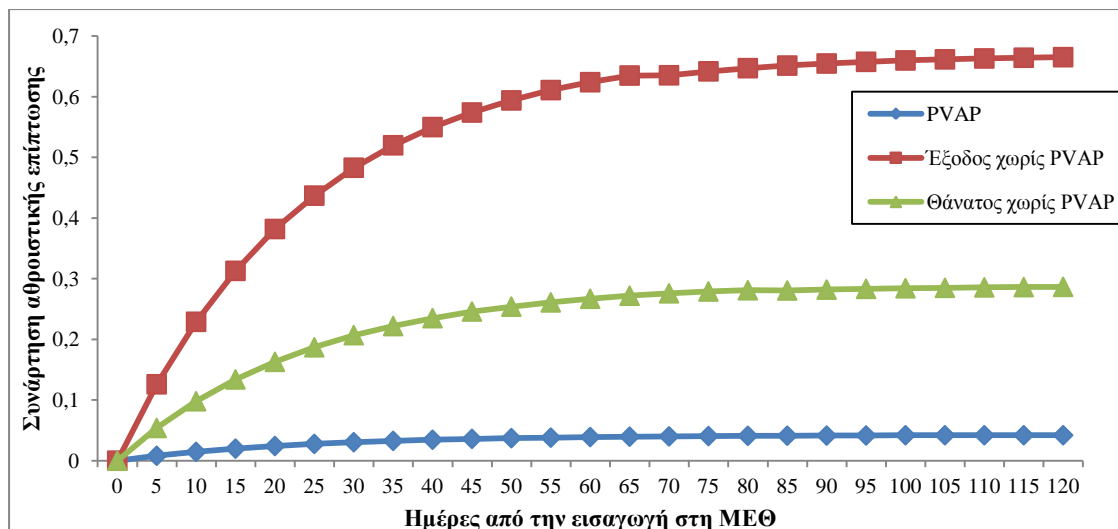
Σχήμα 9.8.2.2 Αθροιστικός κίνδυνος των VAC και των ανταγωνιστικών τους γεγονότων (θάνατος και έξοδος χωρίς VAC)

Από το Σχήμα 9.8.2.2 βλέπουμε ότι ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης των VAC αυξάνεται με τον χρόνο μέχρι το ποσοστό επίπτωσης 21,9% και στη συνέχεια παραμένει σταθερός. Η καμπύλη του αθροιστικού κινδύνου εμφάνισης των VAC σχεδόν ταυτίζεται με την καμπύλη του αθροιστικού κινδύνου θανάτου των ασθενών χωρίς VAC. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι δυο αθροιστικοί κίνδυνοι υπολογίζονται από τις συναρτήσεις $[\lambda_{01}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})] \times [1-\exp(-(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}) \times t)]$ και $[\lambda_{03}/(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03})] \times [1-\exp(-(\lambda_{01}+\lambda_{02}+\lambda_{03}) \times t)]$, αντίστοιχα, οι οποίες στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι ίσες, αφού $\lambda_{01} = \lambda_{03} = 0,011$ (Πίνακας 9.7.1). Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου χωρίς VAC αυξάνεται μέχρι το ποσοστό $\lambda_{03} / \lambda_0 = 0,216 = 21,6\%$ και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης θανάτων χωρίς VAC $82 / 378 = 0,216 = 21,6\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου χωρίς VAC αυξάνεται μέχρι το ποσοστό $\lambda_{02} / \lambda_0 = 0,563 = 56,3\%$ και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης εξόδου χωρίς VAC $213 / 378 = 0,563 = 56,3\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου (21,7%) ήταν ισοδύναμος του κινδύνου των VAC (21,9%), ενώ ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου (56,3%) ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερος του κινδύνου των VAC (21,9%). Ο αθροιστικός κίνδυνος εξόδου των ασθενών χωρίς VAC (56,3%) ήταν διπλάσιος του αθροιστικού κινδύνου θανάτου (21,7%) των ασθενών χωρίς VAC. Οι ασθενείς χωρίς VAC είχαν διπλάσια πιθανότητα να εξέλθουν (56,3%) από τον κίνδυνο να πεθάνουν (21,7%).



Σχήμα 9.8.2.3 Αθροιστικός κίνδυνος των IVAC και των ανταγωνιστικών τους γεγονότων (θάνατος και έξοδος χωρίς IVAC)

Από το Σχήμα 9.8.2.3 βλέπουμε ότι ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης των IVAC αυξάνεται μέχρι το ποσοστό επίπτωσης 11,6% και στη συνέχεια παραμένει σταθερός. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου χωρίς IVAC αυξάνεται μέχρι το ποσοστό 26,5% και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης θανάτων χωρίς IVAC $100 / 378 = 0,265 = 26,5\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου χωρίς IVAC αυξάνεται μέχρι το ποσοστό 61,9% και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης εξόδου χωρίς IVAC $234 / 378 = 0,619 = 61,9\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου (26,5%) ήταν 2 φορές μεγαλύτερος του κινδύνου των IVAC (11,6%), ενώ ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου (61,9%) ήταν 5 φορές μεγαλύτερος του κινδύνου των IVAC (11,6%). Οι ασθενείς χωρίς IVAC είχαν διπλάσια πιθανότητα να εξέλθουν (61,9%) από τον κίνδυνο να πεθάνουν (26,5%).



Σχήμα 9.8.2.4 Αθροιστικός κίνδυνος των PVAP και των ανταγωνιστικών τους γεγονότων (θάνατος και έξοδος χωρίς PVAP)

Από το Σχήμα 9.8.2.4 βλέπουμε ότι ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης των PVAP αυξάνεται μέχρι το ποσοστό επίπτωσης 4,2% και στη συνέχεια παραμένει σταθερός. Η καμπύλη του αθροιστικού κινδύνου εμφάνισης των PVAP έχει ελάχιστη κλίση, αφού το ποσοστό επίπτωσης των PVAP ήταν μόλις 4,2% (Πίνακας 9.8.1.1). Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου χωρίς PVAP αυξάνεται μέχρι το ποσοστό 28,8% και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης θανάτων χωρίς PVAP $109 / 378 = 28,8\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου χωρίς PVAP αυξάνεται μέχρι το ποσοστό 66,9% και ισοδυναμεί με το ποσοστό επίπτωσης εξόδου χωρίς PVAP $253 / 378 = 0,669 = 66,9\%$. Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος θανάτου (28,8%) ήταν 6 φορές μεγαλύτερος του κινδύνου των PVAP (4,2%), ενώ ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου (66,9%) ήταν 15 φορές μεγαλύτερος του κινδύνου των PVAP (4,2%). Ο αθροιστικός κίνδυνος εξόδου των ασθενών χωρίς PVAP (66,9%) ήταν 2 φορές μεγαλύτερος του αθροιστικού κινδύνου θανάτου των ασθενών χωρίς PVAP (28,8%). Οι ασθενείς χωρίς PVAP είχαν διπλάσια πιθανότητα να εξέλθουν (66,9%) από τον κίνδυνο να πεθάνουν (28,8%).

9.9 Θνητότητα

9.9.1 Συνολική θνητότητα και ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου ζωντανών από τη ΜΕΘ

Η συνολική θνητότητα στη ΜΕΘ ήταν 31,2%, όπως προέκυψε από τον τύπο $\frac{\lambda_{01}\lambda_{13}}{\lambda_{01}} + \frac{\lambda_{03}}{\lambda_{0}} = 0,167 + 0,145 = 0,312 \times 100 = 31,2\%$.

Ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου ζωντανών από τη ΜΕΘ ήταν 68,8% (260/378).

9.9.2 Επίδραση των VAE, VAC, IVAC και PVAP στη θνητότητα στη ΜΕΘ

9.9.2.1 Αναλογία κινδύνου θανάτου και εξόδου για τους ασθενείς με VAE, VAC, IVAC και PVAP

Στον Πίνακα 9.9.2.1.1 φαίνεται η αναλογία κινδύνου θανάτου και εξόδου για τους ασθενείς με VAE, VAC, IVAC και PVAP.

Πίνακας 9.9.2.1.1 Αναλογία κινδύνου θανάτου και εξόδου για τους ασθενείς με VAE, VAC, IVAC και PVAP

Είδος VAE	Αναλογία κινδύνου θανάτου (95% CI)	Αναλογία κινδύνου εξόδου (95% CI)
VAC	1,401 (0,938-2,063)	0,704 (0,509-0,960)
IVAC	1,223 (0,721-1,984)	0,755 (0,494-1,116)
PVAP	1,471 (0,701-2,788)	0,493 (0,233-1,044)
Σύνολο VAE	1,582 (1,101-2,278)	0,614 (0,470-0,797)

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα,

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.9.2.1.1, η αναλογία κινδύνου θανάτου στους ασθενείς με VAE ήταν 1,582 (95% CI: 1,101-2,278). Εφόσον η αναλογία κινδύνου θανάτου είναι > 1, τότε σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE σχετίζονται με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών χωρίς VAE. Το ποσοστό αύξησης του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς με VAE όταν η αναλογία κινδύνου θανάτου είναι > 1 είναι: (αναλογία κινδύνου θανάτου - 1) x 100 =

$(1,582 - 1) \times 100 = 0,582 \times 100 = 58,2\%$. Αυτό σημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, οι ασθενείς με VAE είχαν 58,2% αύξηση του κινδύνου θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Σε όλα τα είδη των VAE η αναλογία κινδύνου θανάτου ήταν >1 , που σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAC, IVAC και PVAP σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου στη ΜΕΘ, συγκριτικά με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών χωρίς VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με PVAP είχαν μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου θανάτου (αναλογία κινδύνου θανάτου - 1 = $1,471 - 1 = 0,471 \times 100 = 47,1\%$) και ακολουθούν οι ασθενείς με VAC, με 40,1% αύξηση του κινδύνου θανάτου (αναλογία κινδύνου θανάτου - 1 = $1,401 - 1 = 0,401 \times 100 = 40,1\%$) και οι ασθενείς με IVAC, με 22,3% αύξηση του κινδύνου θανάτου (αναλογία κινδύνου θανάτου - 1 = $1,223 - 1 = 0,223 \times 100 = 22,3\%$), αντίστοιχα, χωρίς τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά.

Η αναλογία κινδύνου εξόδου στους ασθενείς με VAE ήταν 0,614 (95% CI: 0,509 - 0,960). Εφόσον η αναλογία κινδύνου εξόδου είναι < 1 , τότε σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE σχετίζονται με στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα εξόδου, συγκριτικά με την πιθανότητα εξόδου των ασθενών χωρίς VAE. Το ποσοστό μείωσης της πιθανότητας εξόδου στους ασθενείς με VAE όταν η αναλογία κινδύνου εξόδου είναι < 1 είναι: $(1 - \text{αναλογία κινδύνου εξόδου}) \times 100 = (1 - 0,614) \times 100 = 0,386 \times 100 = 38,6\%$. Αυτό σημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, οι ασθενείς με VAE είχαν 38,6% μειωμένη πιθανότητα εξόδου, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Για όλα τα είδη των VAE η αναλογία κινδύνου εξόδου ήταν < 1 , που σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAC, IVAC και PVAP σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα εξόδου, δηλαδή είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAC, IVAC και PVAP, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με PVAP είχαν 50,7% μικρότερη πιθανότητα εξόδου ($1 - \text{αναλογία κινδύνου εξόδου} \times 100 = 1 - 0,493 \times 100 = 0,507 \times 100 = 50,7\%$) και ακολουθούν οι ασθενείς με VAC, με 29,6% μικρότερη πιθανότητα εξόδου ($1 - \text{αναλογία κινδύνου εξόδου} \times 100 = 1 - 0,704 \times 100 = 0,296 \times 100 = 29,6\%$) και οι ασθενείς με IVAC, με 24,5% μικρότερη πιθανότητα εξόδου ($1 - \text{αναλογία κινδύνου εξόδου} \times 100 = 1 - 0,755 \times 100 = 0,245 \times 100 = 24,5\%$), αντίστοιχα, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά μόνο για τους ασθενείς με VAC.

Σύμφωνα με το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων οι αναλογίες κινδύνου εξόδου και θανάτου δείχνουν ότι οι ασθενείς με VAE είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη

ΜΕΘ (αναλογία κινδύνου εξόδου < 1), καθώς και μεγαλύτερο ημερήσιο κίνδυνο θανάτου (αναλογία κινδύνου θανάτου > 1), συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Οι ασθενείς με PVAP είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, καθώς και μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς με VAC και IVAC, αντίστοιχα.

9.9.2.2 Αποδοτέα θνητότητα και αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό για όλα τα είδη VAE

Στον Πίνακα 9.9.2.2.1 φαίνεται η αποδοτέα θνητότητα και το αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό για όλα τα είδη των VAE.

Πίνακας 9.9.2.2.1 Αποδοτέα θνητότητα και αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό για όλα τα είδη των VAE

Είδος VAE	Αποδοτέα θνητότητα (attributable mortality) (95% CI)	Αποδοτέο κλάσμα θνητότητας στον πληθυσμό (population attributable fraction)
VAC	0,157 (-8,286 έως 8,601) 15,7%	11,0%
IVAC	0,100 (-8,427 έως 8,627) 10,0%	3,6%
PVAP	0,263 (-9,552 έως 10,080) 26,3%	2,1%
Σύνολο VAE	0,212 (-8,046 έως 8,470) 21,2 %	25,6%

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, 95% CI (95% Confidence Intervals): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Από τον Πίνακα 9.9.2.2.1 φαίνεται ότι η αποδοτέα θνητότητα των VAE ήταν 21,2%.

Αυτό σημαίνει ότι από το σύνολο των θανάτων στους ασθενείς με VAE (63/143 = 44,1%) το 21,2% των θανάτων αποδίδεται στα VAE, ενώ το υπόλοιπο 22,9% των θανάτων αποδίδεται σε άλλες αιτίες. Σχετικά με τα είδη των VAE, η αποδοτέα θνητότητα των PVAP ήταν μεγαλύτερη (26,3%) και ακολουθούν τα VAC, με αποδοτέα θνητότητα 15,7% και τα IVAC με αποδοτέα θνητότητα 10,0%, αντίστοιχα.

Το αποδοτέο κλάσμα θνητότητας των VAE στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν 25,6%. Αυτό σημαίνει ότι η συνολική θνητότητα στον μελετώμενο πληθυσμό θα ήταν μειωμένη κατά 25,6% εάν δεν υπήρχαν τα VAE. Ανά είδος VAE φαίνεται ότι η συνολική θνητότητα στον πληθυσμό της μελέτης θα είχε μειωθεί κατά 11% εάν δεν υπήρχαν VAC και κατά 3,6% και 2,1% εάν δεν υπήρχαν IVAC και PVAP, αντίστοιχα.

9.10 Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP στη ΜΕΘ

Στον Πίνακα 9.10.1 φαίνεται η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP στη ΜΕΘ.

Πίνακας 9.10.1 Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP στη ΜΕΘ

	Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ασθενών που εξήλθαν ζωντανοί, ημέρες	SE	95% BCa CI	Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ασθενών που πέθαναν, ημέρες	SE	95% BCa CI	Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας στο σύνολο των ασθενών, ημέρες	SE	95% BCa CI
VAC	4,50	1,93	1,14, 8,87	2,43	1,22	0,21, 4,81	6,93	2,38	2,45, 11,83
IVAC	1,92	1,81	-0,93, 6,18	5,35	2,45	0,85, 10,48	7,27	2,94	1,68, 13,08
PVAP	3,99	2,65	-0,25, 10,30	7,09	5,38	-1,21, 18,57	11,08	5,65	0,60, 22,05
Σύνολο VAE	3,25	1,37	0,71, 6,08	3,30	1,17	1,10, 5,64	6,55	1,78	2,76, 9,73

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, SE (Standard Error): Τυπικό σφάλμα, 95% BCa CI (Bias-corrected and accelerated confidence intervals): 95% διορθωμένα για την μεροληψία και επιταχυνόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης

Από τον Πίνακα 9.10.1 φαίνεται ότι η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE ήταν 6,55 ημέρες (95% BCa CI: 2,76 έως 9,73, SE: 1,78). Οι ασθενείς με VAE που εξήλθαν ζωντανοί από τη ΜΕΘ συνέβαλαν στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας

κατά 3,25 ημέρες (95% BCa CI: 0,71 έως 6,08, SE: 1,37), ενώ οι ασθενείς με VAE που απεβίωσαν κατά 3,30 ημέρες (95% BCa CI: 1,10 έως 5,64, SE: 1,17), αντίστοιχα.

Όσον αφορά στα είδη VAE ξεχωριστά φαίνεται ότι οι ασθενείς με PVAP είχαν τη μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας (11,08 ημέρες, 95% BCa CI: 0,60 έως 22,05, SE: 5,65) και ακολουθούν οι ασθενείς με IVAC (7,27 ημέρες, BCa CI: 1,68 έως 13,08, SE: 2,94) και VAC (6,93 ημέρες, 95% BCa CI: 2,45 έως 11,83, SE: 2,38). Οι ασθενείς με IVAC και PVAP που απεβίωσαν στη ΜΕΘ συνέβαλαν περισσότερο στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας (5,35 ημέρες, 95% BCa CI: 0,85 έως 10,48, SE: 2,45 και 7,09 ημέρες, 95% BCa CI: -1,21 έως 18,57, SE: 5,38, αντίστοιχα), συγκριτικά με τους ασθενείς με IVAC και PVAP που εξήλθαν ζωντανοί (1,92 ημέρες, 95% BCa CI: -0,93 έως 6,18, SE: 1,81 και 3,99 ημέρες, 95% BCa CI: -0,25 έως 10,30, SE: 2,65, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με VAC που εξήλθαν ζωντανοί συνέβαλαν περισσότερο (4,50 ημέρες, 95% BCa CI: 1,14 έως 8,87, SE: 1,93) στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, συγκριτικά με τους ασθενείς με VAC που πέθαναν (2,43 ημέρες, 95% BCa CI: 0,21 έως 4,81, SE: 1,22).

Στον Πίνακα 9.10.2 φαίνεται η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP ανά φύλο (άνδρας, γυναίκα), τύπο ασθενούς (παθολογικός, χειρουργικός) και ηλικία (<65 ετών, ≥65 ετών).

Πίνακας 9.10.2 Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAC, IVAC και PVAP ανά φύλο, ηλικία και τύπο ασθενούς

	VAE	VAC	IVAC	PVAP
Φύλο				
Ανδρας				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	9,32	9,99	9,14	20,25
SE	2,05	2,62	3,66	10,8
95% BCa CI	4,94, 13,02	5,12, 15,72	1,89, 16,23	0,21, 42,49
Γυναίκα				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	2,33	0,03	5,22	3,49
SE	2,86	3,62	4,31	4,86
95% BCa CI	-3,55, 7,50	-6,14, 7,49	-2,52, 14,6	-5,65, 13,11
Τύπος ασθενή				
Παθολογικός				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	1,51	-0,13	7,50	0,53
SE	2,53	2,99	4,28	4,81
95% BCa CI	-3,69, 6,23	-5,19, 6,08	-0,23, 16,46	-6,92, 11,37
Χειρουργικός				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	12,2	14,79	8,21	29,08
SE	2,43	3,26	4,41	11,06
95% BCa CI	7,95, 17,48	8,52, 21,63	-0,29, 16,68	6,05, 49,48
Ηλικία				
<65 ετών				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	8,32	8,37	11,30	6,06
SE	1,92	2,58	3,47	5,68
95% BCa CI	4,60, 12,26	4,02, 14,1	4,67, 18,55	-4,19, 17,58
≥65 ετών				
Μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	3,86	5,00	-1,20	14,00
SE	3,37	4,15	3,28	9,20
95% BCa CI	-2,43, 10,47	-2,02, 13,94	-7,30, 5,58	-1,79, 33,00

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, SE (Standard Error): Τυπικό σφάλμα, 95% BCa CI (Bias-corrected and accelerated confidence intervals): 95% διορθωμένα για την μεροληψία και επιταχυνόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης

Από τον Πίνακα 9.10.2 φαίνεται ότι για όλα τα είδη των VAE οι άνδρες ασθενείς είχαν μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, συγκριτικά με τις γυναίκες ασθενείς. Οι χειρουργικοί ασθενείς που απέκτησαν οποιοδήποτε είδος VAE είχαν

μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας, συγκριτικά με τους παθολογικούς ασθενείς. Για όλα τα είδη των VAE η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (<65 ετών), με εξαίρεση τους ασθενείς με PVAP, στους οποίους η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (≥65 ετών).

9.11 Αναλύσεις κόστους

9.11.1 Κόστη ανά κατηγορία

Στον Πίνακα 9.11.1.1 απεικονίζεται το άμεσο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ ανά κατηγορία.

Πίνακας 9.11.1.1 Άμεσο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ ανά κατηγορία

Κόστος (€)	Διάμεσος	Ενδοτεταρτημοριακό εύρος	Άθροισμα	Ποσοστό συμμετοχής στο άμεσο κόστος (%)
Άμεσο	7.105,60	2.976,40-16.170,75	4.617.073,18	100
Σταθερό	2.550,42	1.337,26-4.405,34	1.266.686,49	27,4
Μεταβαλλόμενο	3.953,20	1.221,04-11.220,57	3.350.386,69	72,6
Αντιβιοτικά	1.339,00	357,75-7.154,02	2.247.067,17	67,1
Άλλα φάρμακα	1.375,55	508,27-3.105,25	956.225,02	28,5
Μετάγγιση	0,00	0,00-11,73	5.979,46	0,2
Υγειονομικό υλικό	94,57	50,07-203,47	68.011,73	2,0
Διαγνωστικές εξετάσεις	126,14	42,26-275,29	73.103,31	2,2

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.11.1.1 το μεταβαλλόμενο κόστος ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό του άμεσου κόστους (72,6%), συγκριτικά με το σταθερό κόστος, που ευθύνεται για το 27,4% του συνολικού άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ. Όσον αφορά στο μεταβαλλόμενο κόστος, τα αντιβιοτικά ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό (67,1%) και ακολουθεί το κόστος των άλλων φαρμάκων (28,5%), των διαγνωστικών εξετάσεων (2,2%), του υγειονομικού υλικού (2%) και το κόστος μετάγγισης (0,2%).

9.11.2 Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ

Το άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ προκύπτει από τον τύπο:

$$\frac{\text{Άθροισμα άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ για το σύνολο των ασθενών}}{\text{Σύνολο ημερών νοσηλείας}}$$

Στον Πίνακα 9.11.2.1 φαίνεται το άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ ανά κατηγορία.

Πίνακας 9.11.2.1 Άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ ανά κατηγορία

Κατηγορίες κόστους	Άθροισμα άμεσου κόστους νοσηλείας, €	Ημέρες νοσηλείας	Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας, €
Άμεσο	4.617.073,18	9.369	492,80
Σταθερό	1.266.686,49	9.369	135,20
Μεταβαλλόμενο	3.350.386,69	9.369	357,60
Αντιβιοτικά	2.247.067,17	9.369	239,84
Άλλα φάρμακα	956.225,02	9.369	102,06
Μετάγγιση	5.979,46	9.369	0,64
Υγειονομικό υλικό	68.011,73	9.369	7,26
Διαγνωστικές εξετάσεις	73.103,31	9.369	7,80

Στον Πίνακα 9.11.2.1 βλέπουμε ότι το άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν 492,80 €. Το σταθερό και το μεταβαλλόμενο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας ήταν 135,20 € και 357,60 €, αντίστοιχα. Όσον αφορά στο μεταβαλλόμενο κόστος ανά κατηγορία φαίνεται ότι το κόστος των αντιβιοτικών ήταν μεγαλύτερο (239,84 €) και ακολουθεί το κόστος των άλλων φαρμάκων (102,06 €), των διαγνωστικών εξετάσεων (7,80 €), του υγειονομικού υλικού (7,26 €) και της μετάγγισης (0,64 €), αντίστοιχα.

9.11.3 Άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE

Στον Πίνακα 9.11.3.1 φαίνεται το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE, όπως αυτό προκύπτει από τον τύπο: Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας x Άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ, καθώς και το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος των 143 επεισοδίων VAE που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως

αυτό προκύπτει από τον τύπο: Αριθμός ασθενών με VAE x Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE x Άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Πίνακας 9.11.3.1 Άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE

Κατηγορίες κόστους	Άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο, €				Συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος, €			
	VAC	IVAC	PVAP	Σύνολο VAE	VAC	IVAC	PVAP	Σύνολο VAE
Άμεσο	3.415,10	3.582,65	5.460,22	3.227,84	283.453,30	157.636,60	87.363,52	461.581,12
Σταθερό	936,93	982,90	1.498,01	885,56	77.765,19	43.247,60	23.968,16	126.635,08
Μεταβαλλόμενο	2.478,16	2.599,75	3.962,20	2.342,28	205.687,28	114.389	63.395,20	334.946,04
Αντιβιοτικά	1.662,09	1.743,63	2.657,42	1.570,95	137.953,47	76.719,72	42.518,72	224.645,85
Άλλα φάρμακα	707,27	741,97	1.130,82	668,49	58.703,41	32.646,68	18.093,12	95.594,07
Μετάγγιση	4,43	4,65	7,09	4,19	367,69	204,6	113,44	599,17
Υγειονομικό υλικό	50,31	52,78	80,44	47,55	4.175,73	2.322,32	1.287,04	6.799,65
Διαγνωστικές εξετάσεις	54,05	56,70	86,42	51,09	4.486,15	2.494,80	1.382,72	7.305,87

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.11.3.1 το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE ήταν 3.227,84 €, ενώ όσον αφορά στα είδη VAE ξεχωριστά, μεγαλύτερο άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο είχαν τα PVAP (5.460,22 €) και ακολουθούν τα IVAC με 3.582,65 € και τα VAC με 3.415,10 € ανά επεισόδιο, αντίστοιχα.

Σχετικά με τις κατηγορίες κόστους, για όλα τα είδη VAE συνολικά, το μεταβαλλόμενο κόστος ευθύνεται για το 73% (2.342,28 / 3.227,84) του άμεσου κόστους, ενώ το σταθερό κόστος ευθύνεται για το υπόλοιπο 27% (885,56 / 3.227,84) του άμεσου κόστους. Αναφορικά με τις υποκατηγορίες του μεταβαλλόμενου κόστους, τα αντιβιοτικά ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό (1.570,95 / 2.342,28 = 67,1%) και ακολουθούν τα υπόλοιπα φάρμακα με 28,5% (668,49 / 2.342,28), οι διαγνωστικές

εξετάσεις με 2,2% (51,09 / 2.342,28), το υγειονομικό υλικό με 2% (47,55 / 2.342,28) και το κόστος μετάγγισης με 0,2% (4,19 / 2.342,28), αντίστοιχα.

Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος για το διάστημα των δύο ετών ήταν 461.581,12 € για το σύνολο των VAE. Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος ήταν μεγαλύτερο για τα VAC (283.453,30 €) και ακολουθούν τα IVAC με συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος 157.636,60 € και τα PVAP με συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος 87.363,52 €, αντίστοιχα.

Στον Πίνακα 9.11.3.2 φαίνεται το άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE, ξεχωριστά για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί από τη ΜΕΘ.

Πίνακας 9.11.3.2 Άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί από τη ΜΕΘ

Είδη VAE	Άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο, €		Συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος για την μελετώμενη περίοδο, €	
	Ασθενείς που πέθαναν	Ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί	Ασθενείς που πέθαναν	Ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί
VAC	1.197,50	2.217,60	43.110	104.227,2
IVAC	2.636,48	946,17	47.456,64	24.600,42
PVAP	3.493,95	1.966,27	31.445,55	13.763,89
Σύνολο VAE	1.626,24	1.601,60	102.453,12	128.128

VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, VAC (Ventilator-Associated Conditions): Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, IVAC (Infection-related Ventilator-Associated Complications): Λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, PVAP (Possible Ventilator-Associated Pneumonia): Πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.11.3.2 οι ασθενείς με IVAC και PVAP που πέθαναν είχαν μεγαλύτερο επιπρόσθετο κόστος, συγκριτικά με τους ασθενείς με IVAC και PVAP που εξήλθαν ζωντανοί από τη ΜΕΘ, εκτός από τη VAC, όπου οι ασθενείς που πέθαναν είχαν μικρότερο επιπρόσθετο κόστος από τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί.

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με στόχο την εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους –σταθερού και μεταβαλλόμενου– των VAE στη ΜΕΘ, πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη για 500 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 2018 μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2019 σε 4 πολυδύναμες ΜΕΘ της Αττικής. Για την ακριβή εκτίμηση του κόστους, οι 122 ασθενείς με λοίμωξη κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ εξαιρέθηκαν από τη μελέτη μας και η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε 378 ασθενείς που εμφάνισαν 143 επεισόδια VAE.

Η χρήση κατάλληλων στατιστικών μεθόδων για την εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE που αυξάνει το σχετιζόμενο κόστος δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που μελετάει το άμεσο (σταθερό και μεταβαλλόμενο) κόστος των VAE στη ΜΕΘ χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων για την αποφυγή της χρονοεξαρτώμενης μεροληψίας και της υπερεκτίμησης της διάρκειας νοσηλείας.

Επικεντρωθήκαμε στο άμεσο κόστος από τη νοσοκομειακή προοπτική, χωρίς να λάβουμε υπόψη τις οικονομικές επιπτώσεις των VAE μέσω μιας κοινωνικής οπτικής γωνίας (αναπηρία, απώλεια εργατωρών).²²⁵ Η απόφασή μας να εξετάσουμε το κόστος από τη νοσοκομειακή πλευρά υποκινήθηκε από το γεγονός ότι τα νοσοκομεία επηρεάζονται πιο άμεσα από το κόστος των ΗCAI και είναι υπεύθυνα για την αγορά νέων τεχνολογιών για την πρόληψη αυτών των λοιμώξεων.²²⁵ Παρόλο που το κόστος των VAE δεν είναι απαραίτητα επικεντρωμένο στον ασθενή με τον ίδιο τρόπο όπως η θνητότητα ή η ποιότητα ζωής, η κοινωνία ωστόσο ενδιαφέρεται σαφώς για το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, καθώς οι πόροι είναι περιορισμένοι. Η διατήρηση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης στο ελάχιστο σημαίνει ότι υπάρχουν περισσότεροι πόροι που απομένουν για να δαπανηθούν για άλλες κοινωνικές ανάγκες.²⁴³

Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι τα VAE αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα νοσηρότητας στις 4 ΜΕΘ που μελετήθηκαν. Ο κίνδυνος (αθροιστικός κίνδυνος) των VAE, δηλαδή η πιθανότητα ότι ένα VAE θα συμβεί κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ, ήταν 37,8%, ενώ η μέση επίπτωση των VAE ήταν 19,4 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού. Η υψηλότερη μέση επίπτωση των VAE (19,4 επεισόδια

ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) στη μελέτη αυτή συγκριτικά με δεδομένα του πρότυπου πληθυσμού που αναφέρει το CDC για το έτος 2014 (4,48 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού)³⁵ θα μπορούσε να αποδοθεί στην έλλειψη ενός καλά οργανωμένου συστήματος επιτήρησης και προγράμματος έλεγχου λοιμώξεων, στον ανεπαρκή αριθμό εκπαιδευμένου κλινικού προσωπικού και προσωπικού ελέγχου λοιμώξεων και στους μειωμένους πόρους για τον έλεγχο των λοιμώξεων.

Επίσης, η παρατηρηθείσα διαφορά στη μέση επίπτωση των VAE σε σχέση με προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο εξωτερικό μπορεί να αποδοθεί:

A. Στον διαφορετικό παρονομαστή που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της επίπτωσης, όπως φαίνεται από μελέτες που συμπεριέλαβαν όλους τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς (6,3–14,4 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού)^{25,35,36,38,244-247} ή μόνο ασθενείς με τουλάχιστον 48 ώρες (7–40,8 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού),^{40,91,248-253} 4 ημέρες (6–16,7 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού)²⁵⁴⁻²⁵⁹ ή 5 ημέρες (107 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού)⁴² στον αναπνευστήρα.

B. Στον διαφορετικό τύπο ΜΕΘ, όπως επιβεβαιώνεται και από δημοσιευμένα στοιχεία του CDC, που αναφέρει ότι η μέση επίπτωση των VAE ήταν μεγαλύτερη στις ΜΕΘ τραύματος (11,79 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) και στις νευρολογικές ΜΕΘ (8,92 επεισόδια VAE ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού).³⁵

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο υψηλότερος ρυθμός επίπτωσης των VAE (32,36 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) μετά την εφαρμογή του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων συγκριτικά με τη μέση επίπτωση των VAE στην παρούσα μελέτη (19,40 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) και στην τελευταία αναφορά του CDC για τον πρότυπο πληθυσμό (4,48 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού)³⁵ μπορεί να αποδοθεί στην καταλληλότητα του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων με την αποφυγή της χρονοεξαρτώμενης μεροληψίας και τονίζει την αναγκαιότητα της χρήσης του διαφορετικού χρόνου σε κίνδυνο στον παρονομαστή για τον υπολογισμό του ρυθμού επίπτωσης των VAE.²²¹ Προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων αναφέρουν ότι ο ρυθμός επίπτωσης των HCAI κυμαίνεται από 5,91 επεισόδια έως 19 επεισόδια ανά 1.000

ημέρες σε κίνδυνο.^{221,260} Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν στον διαφορετικό μελετώμενο πληθυσμό και τα διαφορετικά είδη των HCAI.

Το δε υψηλότερο ποσοστό (49,7%) της πρώιμης ημερομηνίας εμφάνισης των VAE (3^η και 4^η ημέρα μηχανικού αερισμού), συγκριτικά με το 36% του πρότυπου πληθυσμού³⁵ μπορεί να αποδοθεί στη βαρύτητα της νόσου και των οξέων παρεμβάσεων που πραγματοποιούνται για τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς που εισέρχεται στη ΜΕΘ.³⁸

Ένας από τους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης των VAE στη θνητότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι στη νοσοκομειακή επιδημιολογία το μοντέλο ασθένειας-θανάτου είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μελέτη της σύνδεσης μεταξύ των HCAI και της θνητότητας. Το μοντέλο αυτό δεν υπολογίζει μόνο τη χρονοεξάρτηση της απόκτησης των VAE, αλλά επίσης κάνει διαφοροποιήσεις μεταξύ των ανταγωνιστικών κινδύνων εξόδου ζωντανών και θανάτου. Η παράβλεψη του κινδύνου εξόδου ζωντανών θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεροληπτικές εκτιμήσεις.²²⁰

Η θνητότητα μετρούμενη σαν αποδοτέα θνητότητα των VAE, ήταν 21,2%, που σημαίνει ότι από το σύνολο των θανάτων στους ασθενείς με VAE (63/143 = 44,1%) το 21,2% αποδίδεται στα VAE, ενώ το υπόλοιπο 22,9% των θανάτων αποδίδεται σε άλλες αιτίες. Επιπρόσθετα, η θνητότητα μετρούμενη σαν αποδοτέο κλάσμα πληθυσμού ήταν 25,6%, που σημαίνει ότι η συνολική θνητότητα στον μελετώμενο πληθυσμό θα ήταν μειωμένη κατά 25,6% εάν δεν υπήρχαν τα VAE. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδοθούν:

A. Στη βαρύτητα του μελετώμενου πληθυσμού, αφού το 57% είχε τελικά θανατηφόρο και ταχεία θανατηφόρο νόσο κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

B. Στο μεγάλο ποσοστό των VAE όψιμης έναρξης (50,3%) που σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα (63,9%), συγκριτικά με τα πρώιμα VAE (23,9%) (τα δεδομένα δε φαίνονται στο κείμενο).²⁶¹

Εκτός από την παράβλεψη του χρόνου εμφάνισης της λοίμωξης (χρονοεξαρτώμενη μεροληψία), ένα άλλο ζήτημα που αξίζει ιδιαίτερης προσοχής στις μελέτες των HCAI και ειδικότερα των VAE είναι η μεροληψία των ανταγωνιστικών κινδύνων.^{206, 221, 262}

Ο ρυθμός επίπτωσης των VAE ανά ημέρα νοσηλείας (λ_{01}), που ερμηνεύεται ως η

ημερήσια πιθανότητα απόκτησης VAE κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ήταν 0,026, ενώ ο κίνδυνος των VAE ($\lambda_{01}/\lambda_{01} + \lambda_{02} + \lambda_{03}$), δηλαδή η πιθανότητα ότι ένα VAE θα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ήταν 37,8%. Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι ο κίνδυνος των VAE εξαρτάται και από τους ανταγωνιστικούς κινδύνους εξόδου (λ_{02}) και θανάτου (λ_{03}) χωρίς VAE και τονίζουν την αποφυγή μεροληψίας των ανταγωνιστικών κινδύνων κατά τον υπολογισμό του κινδύνου των VAE.²²¹

Αναγνωρίζοντας ότι η αναφορά της συχνότητας κάποιου γεγονότος προϋποθέτει και την αναφορά των ανταγωνιστικών του γεγονότων υπολογίσαμε ότι ο κίνδυνος των VAE (37,8%) ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερος του ανταγωνιστικού κινδύνου θανάτου (14,5%) και 0,8 φορές μικρότερος του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου (47,6%), που σημαίνει ότι οι ασθενείς της ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν VAE παρά να πεθάνουν χωρίς VAE και μεγαλύτερη πιθανότητα να εξέλθουν παρά να εμφανίσουν κάποιο επεισόδιο VAE κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ενώ, ο κίνδυνος θανάτου στη ΜΕΘ (31,2%) ήταν 0,5 φορές μικρότερος του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζωντανών από τη ΜΕΘ (68,8%), που σημαίνει ότι οι ασθενείς της ΜΕΘ είχαν περισσότερες πιθανότητες να εξέλθουν παρά να πεθάνουν. Τα ευρήματα μας τονίζουν ότι η μεροληψία ανταγωνιστικών κινδύνων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την αποφυγή υπερεκτίμησης των κινδύνων.^{206, 221, 262}

Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρώτο βήμα για τον προσδιορισμό των επιπτώσεων των VAE είναι να μοντελοποιηθεί η συσχέτιση μεταξύ VAE και των κινδύνων θανάτου και εξόδου. Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι οι ασθενείς με VAE συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 58,2% που σημαίνει ότι τα VAE αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών στη ΜΕΘ και μειωμένο κίνδυνο εξόδου κατά 38,6% που σημαίνει ότι οι ασθενείς με VAE μένουν περισσότερο στη ΜΕΘ.

Η διάρκεια νοσηλείας είναι ένας αναγνωρισμένος υποκατάστατος δείκτης νοσηρότητας του ασθενούς, παρέχει μια καλή εκτίμηση της επιβάρυνσης των πόρων του νοσοκομείου και χρησιμοποιείται ευρέως για σκοπούς σύγκρισης. Η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας δίνει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον αντίκτυπο των VAE στο φόρτο εργασίας και την απώλεια νέων εισαγωγών λόγω κλινών που καταλαμβάνονται από μολυσμένους ασθενείς.^{263,264} Η εφαρμογή του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων αποφεύγει την υπερεκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας

νοσηλείας, άρα και του επιπρόσθετου κόστους, καθώς λαμβάνει υπόψη τη μεροληψία της χρονοεξαρτώμενης έκθεσης των VAE.

Στην παρούσα μελέτη η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE ήταν 6,5 ημέρες και η σύγκριση της με προηγούμενες μελέτες VAE είναι δύσκολη διότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη που επιχείρησε την εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE λαμβάνοντας τα VAE σαν χρονοεξαρτώμενη έκθεση που οδηγεί στην αποφυγή υπερεκτίμησης της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας. Τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι το 37,8% των ασθενών που εισήχθη στη ΜΕΘ απέκτησε VAE. Αυτό ισοδυναμεί με 930 επιπλέον ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ που χρησιμοποιήθηκαν καθαρά λόγω των ασθενών που απέκτησαν VAE. Καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 35-70% των HCAI μπορεί να προληφθούν,²⁶⁵ μια ανάλογη μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των VAE θα οδηγούσε σε όφελος από 326 έως 651 ημέρες ελεύθερων κλινών ΜΕΘ μετά την εφαρμογή αποτελεσματικού προγράμματος πρόληψης των VAE. Τα ευρήματά μας σχετικά με την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας (6,5 ημέρες) είναι συγκρίσιμα με προηγούμενες μελέτες HCAI οι οποίες έλαβαν υπόψη την χρονοεξάρτηση και αναφέρουν ότι η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των HCAI κυμαίνεται από 1,3 ημέρες έως 17,6 ημέρες.²⁶⁶⁻²⁶⁹ Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν σε διαφορές του μελετώμενου πληθυσμού και των μελετώμενων λοιμώξεων.

Επίσης, εμείς βρήκαμε ότι η αδρή επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE (17 ημέρες) είναι παρόμοια με τα ευρήματα των Klompas et al. (16 ημέρες),³⁸ αλλά μικρότερη από τη μελέτη των Younan et al.³⁹ (21,9 ημέρες) και μεγαλύτερη από άλλες προηγούμενες μελέτες (6-9 ημέρες).^{36,41,42,244,252,254} Τα ευρήματα αυτά τονίζουν τη χρήση των VAE σαν χρονοεξαρτώμενη έκθεση και επιβεβαιώνουν τη σπουδαιότητα της ακρίβειας των αποτελεσμάτων με τη χρήση κατάλληλων στατιστικών μεθόδων.^{266, 270, 271}

Ένας άλλος σημαντικός στόχος της μελέτης μας ήταν να εκτιμηθεί ξεχωριστά η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με VAE που εξήλθαν ζωντανοί και αυτών που πέθαναν στη ΜΕΘ. Η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς με VAE που πέθαναν (3,3 ημέρες) και στους ασθενείς με VAE που εξήλθαν ζωντανοί (3,2 ημέρες). Η δε μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ασθενών που εξήλθαν ζωντανοί ήταν στη VAC (4,5 ημέρες)

και μεταξύ των ασθενών που πέθαναν στη ΜΕΘ ήταν στη PVAP (7,0 ημέρες). Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδοθούν στη χρήση του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων, που λαμβάνει υπόψη την χρονοεξαρτώμενη μεροληψία και μειώνει την υπερεκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας.

Βασιζόμενοι στην ακριβή εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας υπολογίσαμε το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE πολλαπλασιάζοντας την επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας με το ημερήσιο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ. Το ημερήσιο κόστος νοσηλείας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εκ των κάτω προς τα άνω μέθοδο (bottom - up), η οποία αποτελεί μια μικροοικονομική προσέγγιση που βασίζεται στην αναλυτική κατανομή του κόστους σε κάθε νοσηλευόμενο ανάλογα με τη χρήση πόρων.^{171,172} Για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το άμεσο νοσοκομειακό κόστος που αποτελείται από το σταθερό κόστος, όπως προκύπτει από τη μισθοδοσία του προσωπικού και τα έξοδα λειτουργίας και συντήρησης του τμήματος και των μηχανημάτων και το μεταβαλλόμενο κόστος, όπως προκύπτει από τα καθημερινά έξοδα για αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα, εντερική και παρεντερική διατροφή, παράγωγα αίματος, υγειονομικό υλικό και εργαστηριακές/ απεικονιστικές εξετάσεις.

Έχει αναφερθεί ότι το επιπρόσθετο νοσοκομειακό κόστος είναι ένας σημαντικός παράγοντας οικονομικής ανάλυσης των HCAI. Με την παρούσα μελέτη αποδείξαμε την υψηλή επίδραση της φροντίδας των ασθενών με VAE στη ΜΕΘ στο άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE (3.227,84 €), στο άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ (492,80€) και στο συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος (461.581,12 €).

Μερικοί ερευνητές αναφέρουν ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας του επιπρόσθετου κόστους είναι το σταθερό κόστος, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι αυτός ο παράγοντας είναι τα αντιβιοτικά.^{227, 229, 231,272} Εμείς βρήκαμε ότι ανά επεισόδιο VAE το σταθερό κόστος ήταν 885,56 € και το μεταβαλλόμενο κόστος 2.342,28 €, αντίστοιχα. Το 73% του συνολικού κόστους οφείλεται στο μεταβαλλόμενο κόστος και το 27% στο σταθερό κόστος. Αναφορικά με τις υποκατηγορίες του μεταβαλλόμενου κόστους, τα αντιβιοτικά ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό (67,1%).

Τα ευρήματά μας είναι δύσκολο να συγκριθούν, καθώς η σχετική βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη. Το μεγαλύτερο άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE στη μελέτη των He et al.²⁵⁴ (6.775,49 \$), που πραγματοποιήθηκε σε 5 ΜΕΘ της Κίνας από τον Απρίλιο του 2015 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2018, συγκριτικά με τη δική μας μελέτη (3.227,84 €) μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική μεθοδολογία κοστολόγησης των προηγούμενων συγγραφέων, που βασίστηκαν στην αδρή κοστολόγηση μέσω των κλειστών νοσηλίων. Παρομοίως, το μεγαλύτερο μεταβαλλόμενο κόστος ανά επεισόδιο VAE στη μελέτη των Harris et al.¹⁸ (14.557 \$), που πραγματοποιήθηκε σε ένα Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο των Η.Π.Α. από τον Ιούλιο του 2013 μέχρι τον Ιούνιο του 2014, συγκριτικά με την παρούσα μελέτη (2.342,28 €) μπορεί να αποδοθεί στη χρήση ενός συντηρητικού μοντέλου κοστολόγησης των προηγούμενων ερευνητών, που υπολόγισαν το κόστος από την επόμενη ημέρα εμφάνισης των VAE και περιορίστηκαν σε επτά ημέρες μετά.

Ανά είδος VAE, το μεγαλύτερο κόστος των PVAP (5.460,22 €) μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερη παράταση νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς (11,08 ημέρες). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά των He et al.²⁵⁴ που αναφέρουν ότι το κόστος ήταν μεγαλύτερο για τα PVAP (15.012,59 \$), αλλά έρχονται σε αντίθεση με τη μελέτη των Harris et al.¹⁸ που αναφέρει ότι το μεγαλύτερο κόστος αφορούσε τα IVAC (20.278 \$). Αυτές οι διαφορές μπορεί να αποδοθούν σε πολλούς παράγοντες:

- A. Το κόστος για ίδιες υπηρεσίες διαφέρει μεταξύ των χωρών.
- B. Η πρόοδος της τεχνολογίας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει το κόστος.
- Γ. Οι ΜΕΘ δεν είναι τυπικού μεγέθους και έχουν διαφορετικές αναλογίες προσωπικού/ασθενούς.
- Δ. Οι επιλογές θεραπείας διαφέρουν, επηρεάζοντας έτσι το κόστος των ασθενών.
- E. Το πιο σημαντικό είναι ότι δεν υπάρχει προτυπωμένη μεθοδολογία κοστολόγησης των ΗCAI στη ΜΕΘ και οι μέθοδοι διαφέρουν ουσιαστικά μεταξύ των μελετών.

Αυτοί οι παράγοντες αναδεικνύουν τα δυνατά σημεία της μελέτης μας, επιβεβαιώνοντας τη σπουδαιότητα εφαρμογής της μικροκοστολόγησης, που παρέχει τη δυνατότητα:

- A. Ανάλυσης του κόστους βάσει των πόρων που καταναλώθηκαν για κάθε ασθενή.
- B. Σύγκρισης των διαφορετικών δημοσιευμένων αναλύσεων του κόστους των ΗCAI, ιδίως μεταξύ διαφορετικών ιδρυμάτων.¹⁹⁴

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης μας ήταν η εκτίμηση του άμεσου κόστους των VAE ξεχωριστά για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί από τη ΜΕΘ βάσει ανταγωνιστικών κινδύνων. Το μεγαλύτερο κόστος των ασθενών με PVAP (3.493,95 €) που πέθαναν και το μεγαλύτερο κόστος των ασθενών με VAC (2.217,60 €) που εξήλθαν ζωντανοί μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερη παράταση νοσηλείας που συνδέεται με κατανάλωση περισσότερων πόρων για αυτούς τους ασθενείς.

Αξίζει να τονιστεί ότι τα νοσοκομεία επιβαρύνθηκαν κατά 461.581,12 € μόνο για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των 143 επεισοδίων VAE. Καθώς το 35-70% των VAE μπορεί να προληφθεί,²⁶⁵ το οικονομικό όφελος στα νοσοκομεία της δικής μας μελέτης θα ήταν από 161.553,39 € έως 323.106,78 €, δείχνοντας την αποτελεσματικότητα της δέσμης μέτρων πρόληψης των VAE.

Τέλος, στο τρέχον περιβάλλον των οικονομικών περιορισμών, οι πιθανές αντισταθμίσεις μεταξύ εξοικονόμησης κόστους και βελτιώσεων ποιότητας γίνονται όλο και πιο σημαντικές. Ενώ ο στόχος της ασφάλειας των ασθενών είναι να αποτραπεί η πρόκληση βλάβης, εάν θέλουμε να επιτευχθούν τα μέγιστα οφέλη για την ασφάλεια, είναι ζωτικής σημασίας οι πόροι να χρησιμοποιούνται όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι στρατηγικές πρόληψης των VAE μπορούν ταυτόχρονα να προωθήσουν τους διπλούς στόχους της βελτίωσης της ποιότητας και της ενίσχυσης της αποδοτικότητας του κόστους της παροχής υγειονομικής περίθαλψης.

Περιορισμοί της μελέτης

Τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο κάποιων πιθανών περιορισμών. Πρώτον, αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 4 παθολογικές / χειρουργικές ΜΕΘ και τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να μην μπορούν να γενικευθούν σε άλλα νοσοκομεία, δεδομένων των διαφορών στο προσωπικό, τον πληθυσμό των ασθενών και τους διαθέσιμους πόρους και δομές. Διαφορετικά νοσοκομεία και διαφορετικοί κλινικοί ιατροί μπορεί να διαφέρουν ως προς τους προτιμώμενους τρόπους και τις ρυθμίσεις του μηχανικού αερισμού, τις στρατηγικές απογαλακτισμού, τη λήψη αποφάσεων σχετικά με το πότε και τον τρόπο λήψης μικροβιολογικών δειγμάτων, τα εργαστηριακά πρωτόκολλα για την επεξεργασία

κλινικών καλλιεργειών, τα πρότυπα συνταγογράφησης και την τήρηση αρχείων καθημερινής ρύθμισης του αναπνευστήρα. Αυτές οι διαφορές πιθανότατα επηρεάζουν τα ποσοστά των VAE και το κόστος τους.

Δεύτερον, μπορεί να υπάρχουν και άλλες συγχυτικές μεταβλητές τις οποίες δεν λάβαμε υπόψη και που θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει το μέγεθος των ευρημάτων. Αυτός ο τύπος περιορισμού είναι χαρακτηριστικός των μελετών παρατήρησης. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με πιο βαριά νόσο είναι πιο πιθανό να παραμείνουν στο νοσοκομείο για παρατεταμένες περιόδους, κυρίως λόγω της σοβαρότητας της νόσου και όχι λόγω των VAE.²⁷³

Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η παρούσα έρευνα διεξήχθη υπό τη νοσοκομειακή προοπτική. Οι οικονομικές συνέπειες της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζονται με τα VAE από κοινωνική άποψη (π.χ. απώλεια παραγωγικότητας) δεν ελήφθησαν υπόψη. Λόγω αυτής της προοπτικής, ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης περιορίζεται στην περίοδο νοσηλείας στη ΜΕΘ. Ωστόσο, τα VAE επιβάλλουν σημαντική επιβάρυνση και σε άλλα περιβάλλοντα. Μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, οι ασθενείς μεταφέρονται σε κλινικές του νοσοκομείου. Εκτός από το κόστος που επιβαρύνει τον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, ενδέχεται να υπάρχουν δαπάνες για τον ασθενή και την οικογένεια του λόγω απώλειας εργατοωρών. Θα μπορούσε επομένως να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω ανάλυσης για την επέκταση της προοπτικής αυτής και εκτός της ΜΕΘ.²⁷³

Παρά τους περιορισμούς, η μελέτη μας έχει αρκετά δυνατά σημεία καθώς αποτελεί μια προοπτική μελέτη, η οποία παρουσιάζει μια ακριβή χαρτογράφηση του κλινικού και οικονομικού αντίκτυπου των VAE, βασισμένη σε πρότυπους ορισμούς και προτυπωμένα πρωτόκολλα του CDC για το έτος 2018 για τη διάγνωση των VAE και την παρακολούθηση των ασθενών.²⁴ Τα ευρήματά μας αναδεικνύουν το πρόβλημα των VAE και τονίζουν την ανάγκη για μια πολυκεντρική μελέτη που θα περιλαμβάνει μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε τα αποτελέσματα που θα προκύψουν να είναι περισσότερο αντιπροσωπευτικά της κατάστασης που επικρατεί στην Ελλάδα.

Σε μια περίοδο περιορισμού των δαπανών, η εκτίμηση της οικονομικής επιβάρυνσης των VAE είναι ένα βασικό εργαλείο για τους επαγγελματίες ελέγχου λοιμώξεων που

διεκδικούν πόρους.²⁷⁴ Έχει γίνει σαφές ότι πλέον απαιτείται μια προσέγγιση πιο δομημένη για την κοστολόγηση των VAE στη ΜΕΘ, έστω και μόνο για να καταστεί δυνατή η καλύτερη σύγκριση μεταξύ των δημοσιευμένων δεδομένων.¹⁹⁴ Ωστόσο, η εκτίμηση του κόστους δεν είναι απλή. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε για την εκτίμηση των οικονομικών επιπτώσεων των VAE διαφέρει από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες και μπορεί να θεωρηθεί ως ο χρυσός κανόνας. Πρώτον, χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων, το οποίο παρέχει ένα εννοιολογικό πλαίσιο για κατάλληλες στατιστικές αναλύσεις, όπως η χρονοεξαρτώμενη έκθεση, οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι και άλλα θέματα, όπως η εκτίμηση της αποδοτέας θνητότητας και της παράτασης της διάρκειας νοσηλείας.²²¹ Δεύτερον, η μέθοδός μας πλησιάζει τις τεχνικές μικροκοστολόγησης, οι οποίες επιτρέπουν τον υπολογισμό του συνολικού κόστους κάθε είδους και κάθε ασθενή, γνωρίζοντας την ακριβή κατανάλωση πόρων για κάθε ασθενή.^{192, 274} Δηλαδή, βασιστήκαμε σε μια μεθοδολογικά αυστηρή ανάλυση κόστους, που περιλαμβάνει όχι μόνο το σταθερό κόστος, αλλά και το κόστος των αντιβιοτικών, των άλλων φαρμάκων, των μεταγίσεων, των διαγνωστικών εξετάσεων και του υγειονομικού υλικού. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιήσαμε το πραγματικό κόστος με το οποίο επιβαρύνθηκε το νοσοκομείο αντί για τις χρεώσεις που προέκυψαν από τα ενωπιημένα νοσήλια, καθώς αποτελεί πιο ακριβές μέτρο.^{275, 276}

Τα αποτελέσματά μας είναι σημαντικά στην κλινική πράξη. Παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης του προσωπικού, των διεπιστημονικών προγραμμάτων ελέγχου των λοιμώξεων και της ανατροφοδότησης της απόδοσης μπορεί να είναι χρήσιμες για τη μείωση του κινδύνου των VAE στη ΜΕΘ.²⁷⁷ Οι στρατηγικές αυτές είναι σχετικά χαμηλού κόστους, ενέχουν ελάχιστους κινδύνους για τους ασθενείς και συνιστούν καλή νοσηλευτική πρακτική. Τέλος, η ορθή λήψη αποφάσεων απαιτεί να αξιολογείται και να συγκρίνεται η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας όλων των παρεμβάσεων, αλλά η κατανόηση της αποτελεσματικότητάς τους είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα.²⁷⁸

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα μελέτη ενσωμάτωσε μια σύγχρονη στατιστική μεθοδολογία βασισμένη στα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων που λαμβάνουν υπόψη τόσο την χρονοεξαρτώμενη φύση των VAE όσο και τα ανταγωνιστικά γεγονότα εξόδου και θανάτου των ασθενών χωρίς VAE. Με αυτή την καινοτομία αποφεύγονται τα σοβαρά προβλήματα της μεροληψίας χρονοεξαρτώμενης έκθεσης και των ανταγωνιστικών κινδύνων, που δεν περιορίζονται σε μελέτες HCAI, αλλά μπορούν να εμφανιστούν σε όλους τους τομείς της επιδημιολογίας και της κλινικής ιατρικής και προκύπτουν μη μεροληπτικές εκτιμήσεις, οι οποίες προσφέρουν μια πλήρη εικόνα της κατάστασης που επικρατεί στις ΜΕΘ.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που διερευνά το φορτίο των VAE σχετικά με τη νοσηρότητα, τη θνητότητα, την παράταση νοσηλείας και το κόστος χρησιμοποιώντας κατάλληλες στατιστικές μεθόδους και παρέχει αξιόπιστες και αντικειμενικές πληροφορίες για τους κλινικούς, τους επαγγελματίες ελέγχου λοιμώξεων και αυτούς που λαμβάνουν αποφάσεις για την κατανομή των οικονομικών πόρων και την επικαιροποίηση των μέτρων πρόληψης των VAE.

Η κατά 4,3 φορές μεγαλύτερη μέση επίπτωση των VAE συγκριτικά με αυτή του πρότυπου πληθυσμού τονίζει την ανάπτυξη και εφαρμογή ενεργητικών προγραμμάτων επιτήρησης και ελέγχου των VAE με έμφαση στα μέτρα πρόληψης, που περιλαμβάνουν:

- A. Ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού μεταξύ 30⁰ και 45⁰.
- B. Χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με δυνατότητα υπογλωττιδικής αναρρόφησης εκκρίσεων.
- Γ. Περιποίηση της στοματικής κοιλότητας με διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12%.
- Δ. Χρήση αερισμού χαμηλού αναπνεόμενου όγκου.
- Ε. Εκτίμηση, πρόληψη και αντιμετώπιση του πόνου.
- ΣΤ. Δοκιμασία αυτόματου ξυπνήματος και αυτόματης αναπνοής.
- Z. Επιλογή αναλγησίας και καταστολής.
- Η. Παρακολούθηση και διαχείριση του παραληρήματος.
- Θ. Πρώιμη προοδευτική κινητοποίηση.
- I. Οικογενειακή δέσμευση και ενδυνάμωση.²⁷⁷

Ο κατά 1,7 φορές υψηλότερος ρυθμός επίπτωσης των VAE λαμβάνοντας τα VAE σαν χρονοεξαρτώμενη έκθεση από την εισαγωγή, συγκριτικά με τη μέση επίπτωση, τονίζει τον σημαντικό ρόλο της διάκρισης μεταξύ του χρόνου πριν και μετά την εμφάνιση των VAE και του διαφορετικού χρόνου σε κίνδυνο στον παρονομαστή για τον υπολογισμό του ρυθμού επίπτωσης των VAE. Προτείνουμε τον υπολογισμό της επίπτωσης των VAE διαιρώντας τον αριθμό των VAE με τον αριθμό των συνολικών ημερών νοσηλείας στην κατάσταση 0 του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων, δηλαδή τον συνολικό αριθμό ημερών νοσηλείας όλων των ασθενών χωρίς VAE συν τον αριθμό των ημερών νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση των VAE στους ασθενείς με VAE.²²¹

Τα υψηλά ποσοστά αποδοτέας θνητότητας και αποδοτέου κλάσματος τονίζουν την εφαρμογή ενεργητικών προγραμμάτων επιτήρησης αποτελέσματος και διαδικασιών για την αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο, καθώς και για την αναγνώριση κενών στην πρακτική ελέγχου των VAE, την ανατροφοδότηση του προσωπικού και τη στοχευμένη καθοδήγηση των δραστηριοτήτων βελτίωσης της επίδοσης που θα συμβάλλουν στη μείωση των VAE.

Ο κατά 2,6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος των VAE έναντι του ανταγωνιστικού κινδύνου θανάτου και κατά 0,8 φορές μικρότερος έναντι του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζωντανών, καθώς και ο κατά 0,5 φορές μικρότερος κίνδυνος θανάτου στη MEΘ έναντι του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζωντανών από τη MEΘ, υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα της ταυτόχρονης αναφοράς και ανάλυσης των ανταγωνιστικών κινδύνων θανάτου και εξόδου ζωντανών όταν διερευνώνται τα VAE, καθώς και του κινδύνου εξόδου ζωντανών όταν διερευνάται η θνητότητα στη MEΘ για την αποφυγή μεροληπτικών εκτιμήσεων.

Η κατά 2,6 φορές μικρότερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE συγκριτικά με την αδρή επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας και η μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας στους ασθενείς με VAC που εξήλθαν ζωντανοί και στους ασθενείς με PVAP που πέθαναν στη MEΘ επιβεβαιώνει ότι το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων αντιπροσωπεύει μια κατάλληλη μέθοδο για την ακριβή εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας, καθώς εκτός από τη χρονοεξαρτώμενη έκθεση των VAE λαμβάνει υπόψη και τους ανταγωνιστικούς κινδύνους εξόδου και θανάτου.

Η ανάδειξη του πραγματικού κόστους των VAE που περιλαμβάνει το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ (492,80 €) και ανά επεισόδιο VAE (3.227,84 €), το κόστος των ασθενών με VAE που πέθαναν στη ΜΕΘ (1.626,24 €) και αυτών που εξήλθαν ζωντανοί (1.601,60 €), καθώς και το συνολικό κόστος των VAE (461.581,12 €) επιβεβαιώνει τη σπουδαιότητα:

A. Του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων για την εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας.

B. Της αφαίρεσης των ασθενών με λοίμωξη κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

Γ. Της μικροκοστολόγησης για την αναλυτική κατανομή του κόστους σε κάθε ασθενή, όπως προκύπτει από τη μισθοδοσία του προσωπικού και τα έξοδα λειτουργίας και συντήρησης του τμήματος και των μηχανημάτων, τα έξοδα για αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα, εντερική και παρεντερική διατροφή, παράγωγα αίματος, υγειονομικό υλικό και εργαστηριακές/ απεικονιστικές εξετάσεις.

Η πρόβλεψη του οφέλους των μελετώμενων ΜΕΘ από 326 έως 651 ημέρες ελεύθερων κλινών ΜΕΘ και από 161.553,39 έως 323.106,78 €, κυρίως σε μια περίοδο βαθιάς οικονομικής κρίσης και μεγάλης πίεσης του Εθνικού Συστήματος Υγείας για ελεύθερες κλίνες ΜΕΘ που βιώνει η χώρα μας, επιβεβαιώνει τη σπουδαιότητα εφαρμογής του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων που υπολογίζει τα VAE σαν χρονοεξαρτώμενη έκθεση, την αποτελεσματικότητα της μικροκοστολόγησης για τον υπολογισμό του πραγματικού οικονομικού κόστους και την αποτελεσματικότητα των μέτρων πρόληψης των VAE.

Ως τελικό συμπέρασμα, η παρούσα μελέτη χρησιμοποιώντας κατάλληλη στατιστική μεθοδολογία είναι η πρώτη που ανέδειξε το υψηλό πραγματικό φορτίο των VAE και επιβεβαίωσε τη σπουδαιότητα της ταυτόχρονης ανάλυσης των VAE και των ανταγωνιστικών γεγονότων όταν μελετάται ο κίνδυνος των VAE, καθώς και την ταυτόχρονη ανάλυση των κινδύνων θανάτου και εξόδου ζώντων ασθενών όταν μελετάται η νοσοκομειακή θνητότητα. Τα αξιόπιστα και πολύτιμα ευρήματα της μελέτης μας τονίζουν τη δέσμευση του κλινικού προσωπικού και του προσωπικού ελέγχου λοιμώξεων με τον διεθνή στόχο «μηδενική ανοχή στα VAE» και των διοικήσεων των νοσοκομείων και των κυβερνητικών αξιωματούχων στην αύξηση των πόρων στον έλεγχο των λοιμώξεων για τη μείωση του φορτίου των VAE, την

ασφάλεια και την παροχή ποιοτικής φροντίδας στους ασθενείς των ΜΕΘ της χώρας μας με το μικρότερο δυνατό κόστος.

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΚΟΣΤΟΣ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΑΦΑΖΙ ΑΛΚΜΕΝΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Ventilator-Associated Pneumonia = VAP) έχει αναγνωρισθεί ως απειλή για την ασφάλεια των ασθενών. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention) των Η.Π.Α. ξεκίνησε την επιτήρηση της VAP από το 1970. Ωστόσο, οι περιορισμοί στα διαγνωστικά κριτήρια της VAP οδήγησαν στην ανάπτυξη μιας πιο αντικειμενικής και δυνητικά αυτοματοποιημένης προσέγγισης για την επιτήρηση των καταστάσεων και των επιπλοκών που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα. Αυτή η προσέγγιση, που αναφέρεται στην επιτήρηση των «συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα» (Ventilator-Associated Events = VAE), σχεδιάστηκε για να καταγράφει μια σειρά συμβαμάτων (σχετιζόμενων και μη σχετιζόμενων με λοιμώξεις) σε ασθενείς που λαμβάνουν μηχανικό αερισμό και εφαρμόστηκε από το Εθνικό Δίκτυο για την Ασφάλεια της Υγείας (National Healthcare Safety Network-NHSN) από τον Ιανουάριο του 2013.

Υπάρχουν τρία επίπεδα ορισμού στον αλγόριθμο των VAE: οι καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Ventilator-Associated Conditions = VAC), οι λοιμώξεις που αποδίδονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Infection - related Ventilator Associated Complications = IVAC) και η πιθανή πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Possible Ventilator - Associated Pneumonia = PVAP). Αυτός ο αλγόριθμος δεν είναι κλινικός ορισμός και δεν σχεδιάστηκε για χρήση στη διαχείριση ασθενών, αλλά για νοσοκομειακή επιτήρηση.

Παρά το γεγονός ότι οι οικονομικές επιπτώσεις της VAP είναι αξιοσημείωτες, το επιπρόσθετο κόστος των VAE παραμένει ασαφές. Η ανάλυση κόστους περιπλέκεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αποκτούν λοιμώξεις κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο, έχοντας ήδη περάσει χρόνο σε κίνδυνο χωρίς να έχουν λοίμωξη. Αυτός ο χρόνος σε κίνδυνο πρέπει να ληφθεί υπόψη, αντιμετωπίζοντας τις λοιμώξεις ως χρονοεξαρτώμενες εκθέσεις από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τα μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων που περιγράφουν την εμφάνιση γεγονότων κατά τη διάρκεια του χρόνου ως μεταβάσεις μεταξύ πολλαπλών καταστάσεων αποτελούν ένα ελκυστικό εργαλείο που λαμβάνει υπόψη την χρονοεξαρτώμενη μεροληψία και τη μεροληψία των ανταγωνιστικών κινδύνων. Με αυτή την καινοτομία αποφεύγονται τα σοβαρά προβλήματα της μεροληψίας, που μπορεί να εμφανιστούν σε όλους τους τομείς της επιδημιολογίας και της κλινικής ιατρικής, και προκύπτουν μη μεροληπτικές εκτιμήσεις, οι οποίες προσφέρουν μια πλήρη εικόνα της κατάστασης που επικρατεί στις ΜΕΘ.

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους –σταθερού και μεταβαλλόμενου– των VAE σε ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ.

Οι επιμέρους στόχοι της μελέτης ήταν:

1. Ο υπολογισμός του ρυθμού επίπτωσης των VAE ως χρονοεξαρτώμενη έκθεση από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.
2. Η εκτίμηση του αθροιστικού κινδύνου των VAE.
3. Η εκτίμηση των αθροιστικών κινδύνων των ανταγωνιστικών γεγονότων θανάτου και εξόδου χωρίς VAE.
4. Ο υπολογισμός της συνολικής θνητότητας στη ΜΕΘ και του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζώντων από τη ΜΕΘ.
5. Η εκτίμηση της αναλογίας του κινδύνου θανάτου και εξόδου των ασθενών με VAE.
6. Ο υπολογισμός της αποδοτέας θνητότητας των VAE.
7. Ο υπολογισμός του αποδοτέου κλάσματος θνητότητας στον πληθυσμό της μελέτης.
8. Ο υπολογισμός της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE.
9. Ο υπολογισμός της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί.

10. Η εκτίμηση του άμεσου κόστους (σταθερού και μεταβαλλόμενου) ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.
11. Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους ανά επεισόδιο VAE.
12. Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους ανά επεισόδιο VAE για τους ασθενείς που πέθαναν και για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί.
13. Η εκτίμηση του άμεσου επιπρόσθετου κόστους για το σύνολο των VAE.

Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη για το διάστημα Ιανουάριος 2018-Δεκέμβριος 2019 σε τέσσερις ΜΕΘ της Αττικής. Το δείγμα αποτέλεσαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν συμβατικό μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ για χρονικό διάστημα ≥ 4 ημέρες κατά τη διάρκεια της επιτήρησης και η παρακολούθησή τους διήρκεσε μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή μέχρι την επέλευση θανάτου.

Για τη διάγνωση των VAE και την παρακολούθησή των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν πρότυποι ορισμοί και προτυπωμένα πρωτόκολλα του CDC για το έτος 2018. Τα VAE ορίστηκαν με τη χρήση ενός συνδυασμού αντικειμενικών κριτηρίων που περιλαμβάνουν την επιδείνωση της αναπνευστικής κατάστασης μετά από μια περίοδο σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα, την τεκμηρίωση λοίμωξης ή φλεγμονής και την εργαστηριακή τεκμηρίωση της αναπνευστικής λοίμωξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι μηχανικά αεριζόμενοι για τουλάχιστον 4 ημερολογιακές ημέρες για να καλυφθούν τα κριτήρια VAE. Η ημέρα έναρξης του μηχανικού αερισμού είναι η πρώτη ημέρα, ενώ η πιο σύντομη ημερομηνία του γεγονότος για VAE (η ημερομηνία έναρξης της επιδείνωσης της οξυγόνωσης) είναι η τρίτη ημέρα του μηχανικού αερισμού. Η περίοδος αναφοράς σταθεροποίησης ή βελτίωσης στον αναπνευστήρα αναφέρεται στις πρώτες δυο ημερολογιακές ημέρες που προηγούνται της πρώτης ημέρας της αυξημένης ημερήσιας ελάχιστης τιμής της PEEP (θετική τελοεκπνευστική πίεση) ή του FiO_2 (κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου) και πρέπει να χαρακτηρίζεται από ≥ 2 ημερολογιακές ημέρες σταθεροποίησης ή μείωσης των ημερήσιων ελάχιστων τιμών της PEEP ή του FiO_2 . Η ελάχιστη ημερήσια τιμή της PEEP ή του FiO_2 που χρησιμοποιείται για την επιτήρηση των VAE είναι η χαμηλότερη τιμή κατά τη διάρκεια μιας ημερολογιακής ημέρας αν διατηρήθηκε για τουλάχιστον 1 ώρα.

Για την εκτίμηση της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων, στο οποίο η «Εισαγωγή στη ΜΕΘ» ήταν η

κατάσταση 0, τα «VAE» η κατάσταση 1, η «Έξοδος» η κατάσταση 2 και ο «Θάνατος» η κατάσταση 3 και μοντελοποιήσαμε τους κινδύνους μεταξύ τους. Στο μοντέλο μας η μετάβαση μεταξύ των καταστάσεων καθορίστηκε από τη συνάρτηση κινδύνου λ_{ij} , η οποία εκτιμά τον ημερήσιο κίνδυνο μετάβασης από μια κατάσταση i σε μια κατάσταση j . Ο κίνδυνος της μετάβασης από την κατάσταση i στην κατάσταση j ορίζεται ως: $\lambda_{ij} =$ Αριθμός ασθενών που μετακινείται από την κατάσταση i στην κατάσταση j / Άθροισμα ασθενοημερών στην κατάσταση i . Για την εκτίμηση των κινδύνων που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων απαιτούνται μόνο οι ακόλουθοι 7 απλοί αριθμοί: (1) ο αριθμός των ασθενών με VAE, (2) ο αριθμός των ασθενών χωρίς VAE που εξήλθε, (3) ο αριθμός των ασθενών με VAE που εξήλθε, (4) ο αριθμός των ασθενών χωρίς VAE που πέθανε, (5) ο αριθμός των ασθενών με VAE που πέθανε, (6) το σύνολο των ημερών νοσηλείας χωρίς VAE και (7) το σύνολο των ημερών νοσηλείας με VAE. Χειριστήκαμε τα VAE ως χρονικά εξαρτημένη μεταβλητή. Δηλαδή τη χρονική στιγμή (ημέρα) που ο ασθενής απέκτησε VAE άλλαξε η κατάσταση του από μη εκτεθειμένος σε αυτή τη λοίμωξη σε εκτεθειμένος. Από εκεί και πέρα οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν εκτεθειμένοι μέχρι και την έξοδο τους από τη ΜΕΘ. Η βασική ανάλυση του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων βασίστηκε σε 5 σταθερούς κινδύνους: στον κίνδυνο των VAE, τον κίνδυνο εξόδου χωρίς VAE, τον κίνδυνο θανάτου χωρίς VAE, τον κίνδυνο εξόδου με VAE και τον κίνδυνο θανάτου με VAE.

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του πακέτου IBM SPSS Statistics, Έκδοση 22. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$, με ισχύ 95%. Για την εκτίμηση των σταθερών κινδύνων, την εμφάνιση των VAE και τη θνητότητα χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τεσσάρων καταστάσεων.

Ο ρυθμός επίπτωσης των VAE προέκυψε διαιρώντας τον αριθμό των ασθενών με VAE με τις ημέρες σε κίνδυνο χωρίς VAE. Οι ημέρες σε κίνδυνο ήταν το άθροισμα των ημερών νοσηλείας των ασθενών χωρίς VAE και των ημερών νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση των VAE για τους ασθενείς με VAE.

Για τον υπολογισμό του αθροιστικού κινδύνου των VAE ελήφθησαν υπόψη οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι εξόδου και θανάτου χωρίς VAE, ενώ ταυτόχρονα με τη

συνολική θνητότητα στη ΜΕΘ μελετήθηκε και ο ανταγωνιστικός κίνδυνος εξόδου ζωντανών από τη ΜΕΘ.

Το άμεσο κόστος νοσηλείας στη ΜΕΘ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εκ των κάτω προς τα άνω μέθοδο (bottom - up), η οποία αποτελεί μια μικροοικονομική προσέγγιση αναλυτικής κατανομής του κόστους σε κάθε νοσηλευόμενο ανάλογα με τη χρήση πόρων. Για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το άμεσο νοσοκομειακό κόστος που αποτελείται από το σταθερό, όπως προκύπτει από τη μισθοδοσία του προσωπικού και τα έξοδα λειτουργίας και συντήρησης του τμήματος και των μηχανημάτων και το μεταβαλλόμενο κόστος, όπως προκύπτει από τη φαρμακευτική αγωγή, το υγειονομικό υλικό και τις διαγνωστικές εξετάσεις.

Το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE υπολογίστηκε από τον τύπο: Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE x Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ υπολογίστηκε από τον τύπο: Άθροισμα άμεσου κόστους νοσηλείας στη ΜΕΘ για το σύνολο των ασθενών / Άθροισμα των ημερών νοσηλείας για το σύνολο των ασθενών αυτών.

Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος των VAE για το διάστημα των 2 ετών υπολογίστηκε από τον τύπο: Αριθμός ασθενών με VAE x Επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE x Κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Η μέση τιμή της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE υπολογίστηκε λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο εμφάνισης των VAE (οι ημέρες νοσηλείας πριν τα VAE ανήκουν στην «μη μολυσμένη ομάδα» και όχι στην «μολυσμένη ομάδα») για την αποφυγή της χρονικά εξαρτημένης μεροληψίας. Το τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας υπολογίστηκε με τη δειγματοληψία bootstrap χρησιμοποιώντας 1.000 επαναλήψεις. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης που λαμβάνουν υπόψη τη διόρθωση της μεροληψίας (Bias-corrected and accelerated Confidence Intervals = BCa CIs) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο των DiCiccio και Efron και προσαρμόζονται τόσο για τη μεροληψία όσο και την ασυμμετρία στη μέθοδο bootstrap. Η επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας υπολογίστηκε συνολικά για τα VAE, αλλά και ανά συμβάν (VAC, IVAC ή PVAP), ξεχωριστά για τους ασθενείς που εξήλθαν ζωντανοί και για τους ασθενείς που πέθαναν στη ΜΕΘ. Οι αναλύσεις του μοντέλου τεσσάρων

καταστάσεων που αφορούν στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα R (Έκδοση 4.2.0) μέσω του RStudio (2022.02.2 – 485) χρησιμοποιώντας το πακέτο etm.

Κατά τη διάρκεια της μελετώμενης περιόδου των 2 ετών 500 ασθενείς νοσηλεύθηκαν για ≥ 4 ημέρες με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε 4 πολυδύναμες ΜΕΘ της Αττικής για 12.624 ημέρες νοσηλείας. Οι 122 ασθενείς με διάγνωση «λοίμωξη εισαγωγής» εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στην τελική ανάλυση συμπεριελήφθησαν 378 ασθενείς με 9.369 ημέρες νοσηλείας. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (58,7%) με διάμεση ηλικία τα 60 έτη. Η συχνότερη διάγνωση ήταν το τραύμα (22,5%), ακολουθούμενη από τη νευρολογική (19%) και την πνευμονική νόσο (18%).

Οι 143 από τους 378 ασθενείς (37,8%) ανέπτυξαν 143 επεισόδια VAE. Από το σύνολο των VAE το 58% ήταν VAC, το 30,8% IVAC και το 11,2% PVAP, αντίστοιχα. Το 49,7% των VAE ήταν πρώιμης έναρξης και το 50,3% ήταν όψιμης έναρξης.

Η μέση επίπτωση των VAE (19,40 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) ήταν 4,3 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτή του πρότυπου πληθυσμού. Ανά είδος VAE η υψηλότερη επίπτωση (11,26 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού) παρατηρήθηκε στη VAC και ακολουθεί η IVAC και η PVAP με επίπτωση 5,97 και 2,17 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού, αντίστοιχα. Από τη σύγκριση αυτή κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη και εφαρμογή ενεργητικών προγραμμάτων επιτήρησης και ελέγχου των VAE με έμφαση στη δέσμη μέτρων πρόληψης των VAE.

Ο ρυθμός επίπτωσης των VAE (32,36 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο) λαμβάνοντας τα VAE σαν χρονοεξαρτώμενη έκθεση από την εισαγωγή ήταν 1,7 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τη μέση επίπτωση και ανά είδος VAE ο υψηλότερος ρυθμός επίπτωσης παρατηρήθηκε στη VAC (14,30 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες μηχανικού αερισμού σε κίνδυνο). Τα ευρήματα αυτά τονίζουν τη σπουδαιότητα της διάκρισης μεταξύ του χρόνου πριν και μετά την εμφάνιση των VAE και του διαφορετικού χρόνου σε κίνδυνο στον παρονομαστή, δηλαδή του συνολικού αριθμού ημερών νοσηλείας όλων των ασθενών χωρίς VAE συν του αριθμού των ημερών νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση των VAE στους ασθενείς με VAE, για τον υπολογισμό του ρυθμού επίπτωσης των VAE.

Από τα υψηλά ποσοστά αποδοτέας θνητότητας (21,2%) και αποδοτέου κλάσματος (25,6%), προκύπτει η αναγκαιότητα εφαρμογής ενεργητικών προγραμμάτων επιτήρησης για την αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο και των στοχευμένων παρεμβάσεων που θα συμβάλλουν στη μείωση των VAE.

Από τη διερεύνηση των ανταγωνιστικών κινδύνων εμφάνισης των VAE και του ανταγωνιστικού κινδύνου θνητότητας στη ΜΕΘ προέκυψε ότι ο κίνδυνος των VAE (37,8%) ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερος του ανταγωνιστικού κινδύνου θανάτου (14,5%) και 0,8 φορές μικρότερος του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου (47,6%). Οι ασθενείς με VAE είχαν 58,2% αύξηση του κινδύνου θανάτου και 38,6% μειωμένο κίνδυνο εξόδου, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς VAE. Ο κίνδυνος θανάτου στη ΜΕΘ (31,2%) ήταν 0,5 φορές μικρότερος του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζωντανών από τη ΜΕΘ (68,8%).

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα: το μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση των ανταγωνιστικών κινδύνων εξόδου και θανάτου χωρίς VAE με τον κίνδυνο των VAE και του ανταγωνιστικού κινδύνου εξόδου ζώντων από τη ΜΕΘ με τη θνητότητα στη ΜΕΘ, για την αποφυγή της μεροληψίας των ανταγωνιστικών κινδύνων, που μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικές εκτιμήσεις.

Από τη διερεύνηση της επίπτωσης των VAE στην επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας προέκυψε ότι η αδρή επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE ήταν 17 ημέρες, ενώ η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας των VAE μετά την εφαρμογή του μοντέλου τεσσάρων καταστάσεων ήταν $6,55 \pm 1,78$ ημέρες. Η μέση επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς με VAE που πέθαναν και στους ασθενείς με VAE που εξήλθαν ζωντανοί ($3,30 \pm 1,17$ και $3,25 \pm 1,37$ ημέρες, αντίστοιχα). Η μεγαλύτερη επιπρόσθετη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ασθενών που εξήλθαν ζωντανοί ήταν στη VAC ($4,50 \pm 1,93$ ημέρες), ενώ μεταξύ των ασθενών που πέθαναν στη ΜΕΘ ήταν στη PVAP ($7,09 \pm 5,38$ ημέρες). Τα ευρήματά μας είναι δύσκολο να συγκριθούν, καθώς η σχετική βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι η χρήση κατάλληλης στατιστικής μεθοδολογίας, που αντιμετωπίζει ζητήματα όπως η μεροληψία της χρονοεξαρτώμενης έκθεσης, οδηγεί στην αποφυγή υπερεκτίμησης της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας των VAE.

Από τη μελέτη του οικονομικού φορτίου των VAE προέκυψε ότι το άμεσο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν 492,80 €, το σταθερό και το μεταβαλλόμενο κόστος ανά ημέρα νοσηλείας ήταν 135,20 € και 357,60 €, αντίστοιχα, ενώ το άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο VAE ήταν 3.227,84 €.

Σχετικά με τις κατηγορίες κόστους, το μεταβαλλόμενο κόστος ευθύνεται για το 73%, ενώ το σταθερό κόστος ευθύνεται για το υπόλοιπο 27% του άμεσου κόστους. Αναφορικά με τις υποκατηγορίες του μεταβαλλόμενου κόστους, τα αντιβιοτικά ευθύνονται για το 67,1% και ακολουθούν τα υπόλοιπα φάρμακα με 28,5%.

Το μεγαλύτερο άμεσο επιπρόσθετο κόστος ανά επεισόδιο είχαν τα PVAP (5.460,22 €) και ακολουθούν τα IVAC με 3.582,65 € και τα VAC με 3.415,10 € ανά επεισόδιο, αντίστοιχα. Επίσης, μεγαλύτερο επιπρόσθετο κόστος είχαν οι ασθενείς με PVAP που πέθαναν (3.493,95 €) και οι ασθενείς με VAC που εξήλθαν ζωντανοί (2.217,60 €).

Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος για το διάστημα των δύο ετών ήταν 461.581,12 € για το σύνολο των VAE. Το συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος ήταν μεγαλύτερο για τα VAC (283.453,30 €) και ακολουθούν τα IVAC και τα PVAP με συνολικό άμεσο επιπρόσθετο κόστος 157.636,60 € και 87.363,52 €, αντίστοιχα.

Δεδομένου του γεγονότος ότι το 30-70% των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη φροντίδα υγείας μπορεί να προληφθούν τα νοσοκομεία της μελέτης θα είχαν γενικό όφελος από 326 έως 651 ημέρες ελεύθερων κλινών ΜΕΘ και οικονομικό όφελος από 161.553,39 έως 323.106,78€, αντίστοιχα.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνεται η σπουδαιότητα εκτίμησης του πραγματικού κόστους των VAE με τη χρήση πρότυπων ορισμών και προτυπωμένων πρωτοκόλλων του CDC στη συνεχή ενεργητική επιτήρηση συλλογής δεδομένων, στην εφαρμογή της μικροκοστολόγησης για την αναλυτική κατανομή του κόστους και στην κατάλληλη στατιστική ανάλυση μέσω του μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων για την

αποφυγή υπερεκτίμησης της επιπρόσθετης διάρκειας νοσηλείας και του επιπρόσθετου κόστους.

Ως τελικό συμπέρασμα, η παρούσα μελέτη χρησιμοποιώντας κατάλληλη στατιστική μεθοδολογία είναι η πρώτη σε εθνικό και διεθνές επίπεδο που ανέδειξε το υψηλό πραγματικό φορτίο των VAE και επιβεβαίωσε τη σπουδαιότητα της ταυτόχρονης ανάλυσης των VAE και των ανταγωνιστικών γεγονότων όταν μελετάται ο κίνδυνος των VAE, καθώς και την ταυτόχρονη ανάλυση των κινδύνων θανάτου και εξόδου ζώντων ασθενών όταν μελετάται η νοσοκομειακή θνητότητα.

Τα αξιόπιστα και πολύτιμα ευρήματα της μελέτης μας τονίζουν τη δέσμευση των επαγγελματιών υγείας με το διεθνή στόχο «μηδενική ανοχή στα VAE» και των διοικήσεων των νοσοκομείων με την αύξηση των πόρων στον έλεγχο των λοιμώξεων για τη μείωση του φορτίου των VAE, την ασφάλεια και την παροχή ποιοτικής φροντίδας στους ασθενείς των ΜΕΘ της χώρας μας με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Λέξεις-κλειδιά: Ventilator-associated events, cost, intensive care units, multi-state model

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING**

**VENTILATOR-ASSOCIATED EVENTS COST IN ICU PATIENTS
RECEIVING MECHANICAL VENTILATION**

DOCTORAL DISSERTATION

**KAFAZI ALKMENA
REGISTERED NURSE**

E.ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) has been recognized as a patient safety threat. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) began conducting VAP surveillance in the 1970s. However, the limitations of VAP diagnostic criteria led to the development of a more objective and potentially automatable approach to surveillance for ventilator-associated conditions and complications. This approach, termed «ventilator-associated events» surveillance, was designed to capture an array of infection- and noninfection-related events in patients receiving mechanical ventilation and was implemented in National Healthcare Safety Network from January 2013.

There are three levels of definition in the VAE algorithm: Ventilator-associated conditions (VAC), Infection-related ventilator-associated complications (IVAC) and Possible ventilator-associated pneumonia (PVAP). This algorithm is not a clinical definition and was not designed for use in patient management, but for hospital surveillance.

Although the economic impact of VAP is considerable, the additional cost of VAE remains unclear. Cost analysis is complicated by the fact that patients acquire infections during their hospital stay, having already spent time at risk without having an infection. This time at risk must be taken into account by treating infections as time-dependent exposures from ICU admission. Multistate models that describe the occurrence of events over time as transitions between multiple states are an attractive tool that accounts for time-dependent bias and competing risks bias. This innovation

avoids the serious problems of bias, which can occur in all areas of epidemiology and clinical medicine and results in unbiased estimates, which offer a complete view of the situation prevailing in ICU.

The main purpose of the present study was to estimate the direct additional cost-fixed and variable- of VAE in adult ICU patients.

The individual objectives of the study were:

1. The calculation of VAE incidence density as a time-dependent exposure from admission to the ICU.
2. The cumulative risk assessment of VAE.
3. The estimation of the cumulative risk of the competing events of death and discharge without VAE.
4. The calculation of total mortality.
5. The assessment of patients with VAE discharge and death risk ratio.
6. The calculation of VAE attributable mortality.
7. The calculation of population attributable fraction of mortality.
8. The calculation of VAE additional length of stay.
9. The calculation of VAE additional length of stay for patients who died and for patients who discharged alive.
10. The estimation of the direct cost (fixed and variable) per day of hospitalization in ICU.
11. The estimation of direct additional cost per VAE episode.
12. The estimation of direct additional cost per VAE episode for patients who died and for patients who discharged alive.
13. The estimation of direct additional cost for all VAE.

A prospective study was carried out for the period January 2018-December 2019 in four ICUs of Attica. The sample consisted of all adult patients who received conventional mechanical ventilation in ICU for ≥ 4 days during surveillance and were followed until discharge from the ICU or until death. CDC standard definitions and standardized protocols for the year 2018 were used to diagnose VAE and monitor patients. VAE were defined using a combination of objective criteria including worsening respiratory status after a period of stabilization or improvement in the ventilator, infection or inflammation documentation and laboratory documentation of

respiratory infection. Patients should be mechanically ventilated for at least 4 calendar days to meet VAE criteria. The day of start of mechanical ventilation is the first day, while the shortest date of event for VAE (the day of onset of worsening oxygenation) is the third day of mechanical ventilation. The reference period of stabilization or improvement on the ventilator refers to the first two calendar days preceding the first day of increased daily minimum of PEEP (positive end-expiratory pressure) or FiO₂ (fraction of inspired oxygen) and must be characterized by ≥ 2 calendar days of stabilization or reduction of daily minimum PEEP or FiO₂ values. The minimum daily value of PEEP or FiO₂ used to monitor VAE is the lowest value during a calendar day if maintained for at least 1 hour.

To estimate VAE additional length of stay we used a four state model, in which «ICU Admission» was state 0, «VAE» was state 1, «Discharge» was state 2 and «Death» was state 3 and we modeled the risks between them. In our model the transition between states was determined by the hazard function λ_{ij} , which estimates the daily risk of transition from state i to state j . the risk of transition from state i to state j is defined as: $\lambda_{ij} = \text{Number of patients moving from state } i \text{ to } j / \text{Summed patient-days in state } i$. only the following 7 simple numbers are needed to estimate the hazards of the multistate model: (1) the number of patients who acquire VAE, (2) the number of patients who are discharged without VAE, (3) the number of patients who are discharged with VAE, (4) the number of patients who die without VAE, (5) the number of patients who die with VAE, (6) the total patients days without VAE, and (7) the total patient days with VAE. We manipulated VAE as a time dependent variable. That is, at the time (day) the patient acquired VAE, his status changed from not exposed to this infection to exposed. From then on, these patients were considered exposed until their discharge from ICU. The four-state model basic analysis was based on 5 hazards: VAE hazard, discharge hazard without VAE, death hazard without VAE, discharge hazard with VAE and death hazard with VAE.

Descriptive analysis of the data was performed using the IBM SPSS Statistics package, Version 22. All tests were two-sided and statistical significance was defined as $p < 0.05$, with a power of 95%. The four-state model was used to estimate hazards, VAE occurrence and mortality.

VAE incidence density was derived by dividing the number of patients with VAE by the days at risk without VAE. Days at risk were the sum of length of stay for patients without VAE and length of stay until VAE occurred for patients with VAE.

To calculate the cumulative risk of VAE, the competing risks of discharge and death without VAE were taken into account, while at the same time as the total mortality in the ICU, the competing risk of discharge alive from the ICU was also studied.

The direct cost of hospitalization in the ICU was calculated using the bottom-up method, which is a microeconomic approach of analytically allocating costs to each patient according to the resources use. For each patient, the direct hospital cost were calculated, consisting of the fixed cost, as derived from staff payroll and the operation and maintenance cost of the department and machines, and the variable cost, as derived from medication, medical material and diagnostic tests.

The direct additional cost per VAE episode was calculated by the formula: VAE additional length of stay x Cost per day of ICU hospitalization.

The cost per day of ICU hospitalization was calculated using the formula: Sum of direct cost of ICU hospitalization for all patients/Sum of patient days for all these patients.

The total direct additional cost of VAE over the 2-year period was calculated by the formula: Number of patients with VAE x VAE additional length of stay x Cost per day of ICU hospitalization.

VAE mean additional length of stay was calculated taking into account the time of VAE onset (hospital days before VAE belong to the «uninfected group» rather than the «infected group» to avoid time-dependent bias. Mean additional length of stay standard error was calculated by bootstrap sampling using 1000 replications. Bias-corrected and accelerated confidence intervals (BCa CI) were calculated using DiCiccio and Efron's method and adjusted for both bias and skewness in the bootstrap method. Additional length of stay was calculated for all VAE, but also by event (VAC, IVAC or PVAP), separately for patients discharged alive and for patients who died in the ICU. The four-state model analyses of VAE additional length of stay were performed with the statistical program R (Version 4.2.0) through RStudio (2022.02.2-485) using the etm package.

During the 2 year study period, 500 patients were hospitalized for ≥ 4 days with mechanical ventilation in 4 multipurpose ICUs of Attica for a total of 12,624 days. The 122 patients with diagnosis «infection at admission» were excluded from the study. In the final analysis 378 patients with 9,369 patient-days were included. The majority of patients were male (58.7%) with a median age of 60 years. The most common diagnosis was trauma (22.5%), followed by neurological (19%) and pulmonary disease (18%).

Of 378 patients 143 (37.8%) developed 143 episodes of VAE. Of all VAE, 58% were VAC, 30.8% IVAC and 11.2% PVAP, respectively. 49.7% of VAE were early onset and 50.3% were late onset.

The mean incidence of VAE (19.40 episodes per 1,000 ventilator days) was 4.3 times higher compared to that of the control population. By the type of VAE, the highest incidence (11.26 episodes per 1,000 ventilator days) was observed in VAC, followed by IVAC and PVAP with an incidence of 5.97 and 2.17 episodes per 1,000 ventilator days, respectively. From this comparison, it is deemed necessary to develop and implement active VAE surveillance and control programs with an emphasis on the set of VAE prevention bundle.

VAE incidence density (32.36 episodes per 1,000 ventilator days) taking VAE as a time-dependent exposure from admission was 1.7 times higher compared to the mean incidence and by type of VAE the highest incidence density was observed in VAC (14.30 episodes per 1,000 ventilator days). These findings emphasize the importance of distinguishing between the time before and after the VAE onset and the different time at risk in the denominator, that is, the total number of length of stay in patients without VAE plus the number of days until VAE onset in patients with VAE, to calculate VAE incidence density.

The high rates of attributable mortality (21.2%) and population attributable fraction (25.6%) indicate the necessity of implementing active surveillance programs to identify patients at risk and targeted interventions that will contribute to VAE reduction.

Investigating VAE and ICU mortality competing risks we found that the risk of VAE (37.8%) was 2.6 times greater than the competing risk of death (14.5%) and 0.8 times

less of competing risk of discharge (47.6%). Patients with VAE had 58.2% increased risk of death and 38.6% reduced risk of discharge, compared with patients without VAE. The risk of ICU death (31.2%) was 0.5 times less than the competing risk of discharge alive (68.8%)

The following conclusions are drawn from the above results: the multi-state model allows the simultaneous analysis of competing risks of discharge and death without VAE with VAE risk and the competing risk of ICU discharge alive with ICU mortality, to avoid competing risk bias, which may lead to misleading estimates.

Investigating VAE impact on additional length of stay revealed that VAE crude additional length of stay was 17 days, while VAE mean additional length of stay after applying the four-state model was 6.55 ± 1.78 days. The mean additional length of stay was similar in VAE patients who died and VAE patients who were discharged alive (3.30 ± 1.17 and 3.25 ± 1.37 days, respectively). The longest additional length of stay among patients discharged alive was in VAC (4.50 ± 1.93 days), while among patients who died in the ICU it was in PVAP (7.09 ± 5.38 days). Our findings are difficult to compare, as the relevant literature is quite limited.

From the above results we conclude that the use of appropriate statistical methodology, which addresses issues as time-dependent exposure bias, leads to the avoidance of VAE additional length of stay overestimation.

From the study of VAE economic burden, it emerged that the direct cost per day of ICU hospitalization was € 492.80, the fixed and variable costs per day were € 135.20 and € 357.60, respectively, while the direct additional cost per VAE episode was € 3,227.84.

Regarding cost categories, variable cost account for 73%, while fixed cost account for the remaining 27% of direct cost. Regarding variable cost subcategories, antibiotics account for 67.1%, followed by other drugs with 28.5%.

PVAP had the highest direct additional cost per episode (€ 5,460.22), followed by IVAC with € 3,582.65 and VAC with € 3,415.10 per episode, respectively. Also, PVAP patients who died (€3,493.95) and VAC patients who discharged alive (€2,217.60) had higher additional cost.

The total direct additional cost for the two-year period was € 461,581.12 for all VAE. The total direct additional cost was higher for VAC (€ 283,453.30), followed by IVAC and PVAP with total direct additional cost of € 157,636.60 and € 87,363.52, respectively.

Given the fact that 30-70% of healthcare-associated infections are preventable, the study hospitals would have an overall benefit of 326 to 651 days of free ICU beds and a financial benefit of € 161,553.39 to € 323,106.78, respectively.

The above results confirm the importance of estimating the real cost of VAE using CDC standard definitions and standardized protocols in continuous active surveillance data collection, application of micro-costing for analytical cost allocation, and appropriate statistical analysis through the multi-state model to avoid additional length of stay and cost overestimation.

As a final conclusion, the present study using appropriate statistical methodology is the first at national and international level to highlight the high real burden of VAE and confirm the importance of simultaneous analysis of VAE and competing events when studying VAE risk, as well as the simultaneous analysis of death and discharge alive risk when ICU mortality is studied.

The robust and valuable findings of our study highlight the commitment of healthcare professionals to the international goal of «zero tolerance for VAE» and hospital administrations to increase resources in infection control to reduce the burden of VAE, increase safety and providing quality care to the ICU patients of our country at the lowest possible cost.

Keywords: Ventilator-associated events, cost, intensive care units, multi-state model

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. 2004. World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge: 2005-2006. [προσβάσιμο 28/05/2017]; Διαθέσιμο: URL:https://www.who.int/patientsafety/events/05/GPSC_Launch_ENGLISH_FINAL.pdf?ua=1
2. Stone PW, Braccia D, Larson E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. *Am J Infect Control* 2005;33:501-509.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. 2008. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Report on the state of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries. [προσβάσιμο 10/02/2020]; Διαθέσιμο: URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf
4. European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. Prevalence of HAIs and antimicrobial use. [προσβάσιμο 20/05/2017]; Διαθέσιμο: URL:<https://ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/database/prevalence-hais-and-antimicrobial-use/observed>
5. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018;379:1732-1744.
6. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068–2077.
7. Gikas A, Roubelaki M, Bagatzouni-Pieridou D, et al. Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. *Infection* 2010;38:165-171.
8. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24:1040-1046.
9. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2000;21:510-515.
10. Richards MJ, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-892.

11. World Health Organization. 2011. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. [προσβάσιμο 28/05/2017]; Διαθέσιμο: [URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
12. Burke JP. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003;348:651–656.
13. Allegranzi B, Nejad S, Combescure C, et al. Burden of endemic health care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377: 228–241.
14. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, et al. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2007;53:87–92.
15. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, et al. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect* 2009;72:97-103.
16. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, et al. Impact of ventilator associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:1090–1096.
17. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-2193.
18. Harris B, Dillree Ch, Wolfe J, et al. The cost of ventilator-associated events at an academic medical center. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:1-66.
19. Παπαθανάσογλου Ε. Επείγουσα Νοσηλευτική και Εντατική Νοσηλεία. Πανεπιστημιακές Σημειώσεις. Αθήνα: Τμήμα Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α; 2009. p.175-179.
20. Χαργγάτος Ε, Ζακυνθινός Σ. Υποβοηθούμενος-Ελεγχόμενος Αερισμός. Στο Μπαλτόπουλος Γ. Ed. 15^ο Θεματικό Συνέδριο: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.ΚΠ.Α; 2012. p.114.
21. Ασημάκος Α, Κατσαούνου Π, Μίχας Γ, Ζακυνθινός Σ. Αερισμός με υποστήριξη πίεσης. Στο Μπαλτόπουλος Γ. Ed. 15^ο Θεματικό Συνέδριο:

- Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α; 2012. p.125.
22. Μαχαλιάς Σ, Ζακυνθινός Σ. Αερισμός με ελεγχόμενη πίεση και αερισμός αντίστροφης σχέσης. Στο Μπαλτόπουλος Γ. Ed. 15^ο Θεματικό Συνέδριο: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α; 2012. p.132.
23. Γιαννιού Ν, Ζακυνθινός Σ. Διαλείπων Υποχρεωτικός Αερισμός. Στο Μπαλτόπουλος Γ. Ed. 15^ο Θεματικό Συνέδριο: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α; 2012. p.120.
24. Centers for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network. Device-Associated Module Ventilator-Associated Event (VAE). January 2018. [προσβάσιμο 01/02/2018]; Διαθέσιμο: [URL: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf)
25. Lewis SC, Li L, Murphy MV, et al. Risk factors for ventilator-associated events: a case-control multivariable analysis. Crit Care Med 2014;42(8):1839-1848.
26. Σαράφογλου Σ, Νόδαρου Α, Τσαντάκης Γ. Επιπλοκές του μηχανικού αερισμού. Στο Μπαλτόπουλος Γ. Ed. 15^ο Θεματικό Συνέδριο: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α; 2012. p.360-371.
27. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012;38(10):1573-1582.
28. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012;307(23):2526–2533.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-810.

30. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2006-2013.
31. Rali P, Gandhi V, Malik K. Pulmonary Embolism. *Crit Care Nurs Q* 2016;39(2):131–138.
32. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One* 2011;6(3):e18062.
33. Mutlu G, Mutlu E, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1222-1241.
34. Pham T, Roux D, Beurton A, et al. Pleural effusion during weaning from mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;193:A5296
35. Magill S, Li Q, Gross C, et al. Incidence and characteristics of ventilator associated events reported to the National Healthcare Safety Network in 2014. *Crit Care Med* 2016;44:2154–2162.
36. Stevens J, Silva G, Gillis J, et al. Automated Surveillance for Ventilator-Associated Events. *Chest* 2014; 146(6):1612 – 1618.
37. Whiting J, Edriss H, Nugent K. Frequency and etiology of ventilator-associated events in the medical intensive care unit. *Am J Med Sci.* 2015;350(6):453-457.
38. Klompas M, Kleinman K, Murphy MV. Descriptive epidemiology and attributable morbidity of ventilator-associated events. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:502–510.
39. Younan D, Griffin R, Zaky A, et al. Burn patients with infection-related ventilator associated complications have worse outcomes compared to those without ventilator associated events. *Am J Surg.* 2018;215(4):678-681.
40. Muscedere J, Sinuff T, Heyland DK, et al. The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2013;144(5):1453-1460.
41. Jansson M, Ala-Kokko T, Ahvenjärvi L, et al. What Is the Applicability of a Novel Surveillance Concept of Ventilator-Associated Events? *Infect Control*

- Hosp Epidemiol. 2017;38(8):983-988.
42. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1798-1806.
 43. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2013;56:471-477.
 44. Dessap AM, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;186:1256-1263.
 45. Nseir S, Makris D, Mathieu D, et al. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 2010;14(2):R30.
 46. Nakahashi S, Yamada T, Ogura T, et al. Association of Patient Care with Ventilator-Associated Conditions in Critically Ill Patients: Risk Factor Analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0153060.
 47. Sim JK, Oh JY, Min KH, et al. Clinical significance of ventilator-associated event. *J Crit Care* 2016;35:19-23.
 48. Ogbu C, Martin G, Sevransky J, et al. High tidal volumes are independently associated with development of a ventilator-associated condition in the ICU. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;191:A3117.
 49. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-936.
 50. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9713):475-480.
 51. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-134.
 52. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9678):1874-1882.

53. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39(8):1985-1991.
54. Carron M, Freo U, BaHammam AS, et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2013;110(6):896–914.
55. Aboussouan LS, Ricaurte B. Non invasive positive pressure ventilation: increasing use in acute care. *Cleve Clin J Med* 2010;77(5):307–316.
56. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471–1477.
57. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32(6):1272-1276.
58. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25(4):567-574.
59. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9193):1851-1858.
60. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:738-743.
61. Rutala WA, Weber DJ, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. [προσβάσιμο 01/04/2017]; Διαθέσιμο: [URL:http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/acknowledg.html](http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/acknowledg.html)
62. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1029-1037.

63. Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7599):889.
64. Siempos I, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(3):954-962.
65. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1079-1083.
66. Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35(6):1543-1549.
67. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37(1):32-38.
68. Yao LY, Chang CK, Maa SH, et al. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator-associated pneumonia. *J Nurs Res* 2011;19(4):289-297.
69. Klompas M. Potential Strategies to Prevent Ventilator-associated Events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1420-1430.
70. Cocoros NM, Klompas M. Ventilator-Associated Events and Their Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(4):887-908.
71. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and non ventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:687-713.
72. Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:563-572.
73. Granton D, Chaudhuri D, Wang D, et al. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy or noninvasive ventilation immediately postextubation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020;48:e1129-e1136.
74. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of

- chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004104.
75. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41:S30-S38.
 76. Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tubefed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-1015.
 77. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-134.
 78. Klompas M, Anderson D, Trick W, et al. CDC Prevention Epicenters. The preventability of ventilator-associated events. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:292-301.
 79. Posa P, Barnes D, Bogan B, et al. Compliance with spontaneous breathing trial protocol associated with lower VAE rates. *Crit Care Med* 2014;42:A1547.
 80. Morris PE. Moving our critically ill patients: mobility barriers and benefits. *Crit Care Clin* 2007;23:1-20.
 81. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-2243.
 82. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1024-1036.
 83. Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(6):373-383.
 84. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.

85. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R1.
86. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:59-66.
87. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1651-1659.
88. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. Protective Ventilation Network Investigators. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med* 2015;43:2155-2163.
89. Klein Klouwenberg PM, van Mourik MS, Ong DS, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator associated events: feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:947-955.
90. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One* 2011;6:e18062.
91. Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, et al. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest* 2015;147:68-81.
92. Mekontso Dessap A, Katsahian S, Roche-Campo F, et al. Ventilator-associated pneumonia during weaning from mechanical ventilation: role of fluid management. *Chest* 2014;146:58-65.
93. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al. Fluid balance during pulmonary edema: is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991;100:1068-1075.

94. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009;136:102-109.
95. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-265.
96. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
97. Jia X, Malhotra A, Saeed M, et al. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for . 48 h. *Chest* 2008;133:853-861.
98. Richardson JD, Woods D, Johanson W, et al. Lung bacterial clearance following pulmonary contusion. *Surgery* 1979;86:730-735.
99. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990-998.
100. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1256-1263.
101. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
102. Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004;44:1468-1474.
103. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:1817-1824.
104. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014;127:124-131.
105. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1317-1326.

106. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
107. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356:1609-1619.
108. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-1567.
109. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
110. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med* 2013;41:2354-2363.
111. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
112. Institute for Healthcare Improvement. 2012. How-to Guide: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. [προσβάσιμο 28/05/2017]; Διαθέσιμο: [URL:http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventVAP.aspx](http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventVAP.aspx)
113. American Association of Critical Care Nurses. AACN practice alert: ventilator-associated pneumonia. *AACN Clin Issues* 2005;16(1): 105–109.
114. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354(9193):1851-1858.
115. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(6):494–501.
116. Torres A, Serra-Batilles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116(7):540-543.
117. Schallom M, Dykeman B, Metheny M, et al. Head-of-bed elevation and early outcomes of gastric reflux, aspiration, and pressure ulcers: a feasibility study. *Am J Crit Care* 2015;24(1):57-65.
118. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med*.

- 2003;138(6):494–501.
119. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
 120. Garcia R, Jendresky L, Colbert L, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia through advanced oral-dental care: A 48-month study. *Am J Crit Care* 2009; 18(6):523-532.
 121. Munro CL, Grap MJ, Jones DI, et al. Chlorhexidine, tooth brushing and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2009; 18(5):428-437.
 122. Culter J, Davis N. Improving oral care in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2005;14(5):389-394.
 123. Chan EY, Ruest A, O'Meade M, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 10:1136.
 124. Genuit T, Bochicchio G, Napolitano LM, et al. Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surg Infect* 2001;2(1):5-18.
 125. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care* 2002;11:567-570.
 126. Cocanour CS, Peninger M, Domonoske BD, et al. Decreasing ventilator-associated pneumonia in trauma ICU. *J Trauma* 2006;61:122-130.
 127. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35(9):2031-2036.
 128. Estad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest Journal* 2009;135: 1075-1086.
 129. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.

130. Vanderbilt ICU Delirium and Cognitive Impairment Study Group. Assess, prevent and manage pain. Assessment and Management Strategies: CPOT and BPS. [προσβάσιμο 28/05/2017]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.icudelirium.org/medical-professionals/assess-prevent-and-manage-pain](https://www.icudelirium.org/medical-professionals/assess-prevent-and-manage-pain)
131. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342: 1471–1477.
132. Dale CR, Kannas DA, Fan VS, et al. Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decrease duration of delirium and mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(3):367-374.
133. Bingaman M, Rahman O. Decreasing ICU LOS, VAP rate, and mechanical ventilator days using an electronic standardized wean screen tool by the respiratory therapist. *Chest* 2011;140(4):404A.
134. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27(12):2824-2825.
135. Dries DJ, McGonigal M, Malian MS, et al. Protocol driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004;56(5):943-952.
136. Ely W, Meade MO, Haponik EF, et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professions: Evidence-based clinical practice guideline. *Chest* 2001;120(6)454S-463S.
137. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27(12):2824-2825.
138. DeJonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without brain injury. *Crit Care Med* 2005;33(1):120-127.
139. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35(9):2031-2036.

140. Spronk PE, Riekerk B, Hfhuis J, et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009;39(3):248-253.
141. Van Eijk MM, van Marum RJ, Klijin IA, et al. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(6):1881-1885.
142. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-1762.
143. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(10):S299-S308.
144. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874-1882.
145. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36(8):2238-2243.
146. Vollman K. Introduction to progressive mobility. *Crit Care Nurs* 2010;30(2):S3-5
147. Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010;14(5):R168.
148. Hatler CW, Mast D, Corderella J, et al. Using evidence and process improvement strategies to enhance healthcare outcomes for the critically ill: a pilot project. *Am J Crit Care* 2006;15(6):549-555.
149. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, et al. Toward evidence-based quality improvement: evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. *J Gen Intern Med* 2006;21(suppl 2):S14-S20.
150. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;130(1):251-260.

151. Berenholtz S, Pronovost PJ. Barriers to translating evidence into practice. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(4):321-325.
152. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al. Changes in knowledge, beliefs, and perceptions throughout a multifaceted behavioral program aimed at preventing ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36(8):1341-1347.
153. Krinsky WS, Mroz IB, McIlwaine JK, et al. A model for increasing patient safety in the intensive care unit: increasing the implementation rates of proven safety measures. *Qual Saf Health Care* 2009;18(1):74-80.
154. Youngquist P, Carroll M, Farber M, et al. Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33(4):219-225.
155. Scales DC, Dainty K, Hales B, et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units: a cluster randomized trial. *JAMA* 2011;305(4):363-372.
156. Zaydfudim V, Dossett LA, Starmer JM, et al. Implementation of a real-time compliance dashboard to help reduce SICU ventilator-associated pneumonia with the ventilator bundle. *Arch Surg* 2009;144(7):656-662.
157. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ* 2008;337:a1714.
158. Pinto A, Burnett S, Benn J, et al. Improving reliability of clinical care practices for ventilated patients in the context of a patient safety improvement initiative. *J Eval Clin Pract* 2011;17(1):180-187.
159. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(4):305-314.
160. Bloos F, Muller S, Harz A, et al. Effects of staff training on the care of mechanically ventilated patients: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2009;103(2):232-237.
161. Burns SM, Earven S, Fisher C, et al. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med* 2003;31(12):2752-2763.

162. Weireter LJ, Collins JN, Britt RC, et al. Impact of a monitored program of care on incidence of ventilator-associated pneumonia: results of a long term performance-improvement project. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):700-704.
163. Johnson V, Mangram A, Mitchell C, et al. Is there a benefit to multidisciplinary rounds in an open trauma intensive care unit regarding ventilator-associated pneumonia? *Am Surg* 2009;75(12):1171-1174.
164. Heimes J, Braxton C, Nazir N, et al. Implementation and enforcement of ventilator-associated pneumonia prevention strategies in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12(2): 99-103.
165. Bigam MT, Amato R, Bondurant P, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154(4):582e2-587e2.
166. Brierley J, Highe L, Hines S, et al. Reducing VAP by instituting a care bundle using improvement methodology in a UK paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2012;171(2): 323-330.
167. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;130(1):251-260.
168. Bigam MT, Amato R, Bondurant P, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154(4):582e2-587e2.
169. Brierley J, Highe L, Hines S, et al. Reducing VAP by instituting a care bundle using improvement methodology in a UK paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2012;171(2): 323-330.
170. Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH, et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. Boston: Little, Brown, and Company, 1992;577-596.
171. Υφαντόπουλος Γ. Το νοσοκομείο, «ο οίκος της ελπίδας». Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και πολιτική. Αθήνα: Τυπωθήτω- Γιώργος Δαρδάνος; 2006. p. 438-443.
172. Douglas S. Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Coordinating Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention 2009. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S.

- hospitals and the benefits of prevention. [προσβάσιμο 01/02/2018]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf](https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf)
173. Health Services in Manitoba. Concept: Costing Methods: An Overview of Costing Health Services in Manitoba: 2017. [προσβάσιμο 01/02/2020]; Διαθέσιμο: [URL:http://mchpappserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?printer=Y&conceptID=1354](http://mchpappserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?printer=Y&conceptID=1354)
174. World Health Organization. Analysing Health Sector Financing and Expenditure. Costs and Cost Analysis. [προσβάσιμο 01/02/2020]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.who.int/hac/techguidance/tools/disrupted_sectors/module_06/en/index10.html](https://www.who.int/hac/techguidance/tools/disrupted_sectors/module_06/en/index10.html)
175. Finkler SA. The distinction between cost and charges. *Ann Intern Med* 1982; 96: 102-109.
176. Haddix AC, Schaffer PA. Cost-effectiveness analysis. In: Haddix AC, Teutsch SM, Shaffer PA, Dunet DO, eds. *Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press, 1996: 103-129.
177. Dranove D. Pricing by non-profit institutions: the case of hospital cost shifting. *J Health Econ* 1988;7:47-57.
178. Dor A, Farley DE. Payment source and the cost of hospital care: evidence from a multiproduct cost function with multiple payers. *J Health Econ* 1996;15:1-21.
179. Haley RW. Measuring the Costs of Nosocomial Infections: Methods for Estimating Economic Burden on the Hospital. *Am J Med* 1991;91(3B):32S-38S.
180. Pronovost P, Angus D. Cost reduction and quality improvement: It takes two to tango. *Crit Care Med* 2000;28(2):581-583.
181. Cooke C. Economics of mechanical ventilation and respiratory failure. *Crit Care Clin* 2012; 28:39-55.
182. Τσίγκου Ε. Τα οικονομικά της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Στο: Μπαλτόπουλος Γ. Ed. *Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική Υποστήριξη Οργανικών Συστημάτων*. Αθήνα: Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α, 2012. p. 532-533.
183. Xenos P, Nektarios M, Polyzos N, et al. Modern methods of hospital funding, competition and financial incentives. *Arch Hell Med* 2014;31(2): 172-185.

- 184.Γούναρης Χ. 2016 ΕΣΑΝ - Ελληνικό Ινστιτούτο D.R.G., Σύστημα Αμοιβών Νοσοκομείων- Σ.Α.Ν. Ελληνικό Σύστημα Gr - DRG, Εφαρμογή του ABF (Activity Based Funding) στο ΕΣΥ. [προσβάσιμο 13/03/2020]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.instdrg.gr/wpcontent/uploads/CGOUNARIS_MSCHE_022_216.pdf](https://www.instdrg.gr/wpcontent/uploads/CGOUNARIS_MSCHE_022_216.pdf)
- 185.Θεοδώρου Μ, Σαρρής Μ, Σούλης Σ. Συστήματα υγείας και ελληνική πραγματικότητα. Αθήνα: Παπαζήση; 2001.
186. Πολύζος Ν. Χρηματοοικονομική διοίκηση μονάδων υγείας. Αθήνα: Εκδόσεις Διόνικος; 2008.
- 187.Αλετράς Β, Ματσαγγάνης Μ, Νιάκας Δ. Οικονομική και χρηματοδοτική διαχείριση υπηρεσιών υγείας. Πάτρα: Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο; 2002.
- 188.Κέντρο Τεκμηρίωσης και Κοστολόγησης Νοσοκομειακών Υπηρεσιών– Ελληνικό Ινστιτούτο D.R.G., Σύστημα D.R.G. [προσβάσιμο 13/03/2020]; Διαθέσιμο:[URL:https://instdrg.gr/%CF%83%CF%8D%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1-drg/](https://instdrg.gr/%CF%83%CF%8D%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1-drg/)
189. ΦΕΚ Β' 946 – Υ.Α. υπ' αριθμ. Υ4α/οικ. 18051/27.3.2012, Τροποποίηση της αριθ. Υ4α/οικ.85649/27-7-2011 Κ.Υ.Α. «Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο Ε.Σ.Υ.» (ΦΕΚ 1702/Β'/2011), όπως μετέπειτα τροποποιήθηκε με την αριθ. Υ4α/οικ. 13740/27.3.2012 Κ.Υ.Α. «Τροποποίηση της αριθ. Υ4α/οικ.85649/27.7.2011 Κ.Υ.Α. “Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο Ε.Σ.Υ.” (ΦΕΚ 1702/Β'/2011).»
190. ΦΕΚ Β' 99 – Κ.Υ.Α. υπ' αριθμ. Υ4α/οικ.1320/10-2-1998, «Ορισμός Νοσηλίου Νοσοκομείων», όπως είχε τροποποιηθεί και ισχύει με την Κ.Υ.Α. υπ' αριθμ. Α3(γ)/οικ. 55552/18.7.2017 (ΦΕΚ 2630/Β'/2017).
191. ΦΕΚ Β' 4898 – Υ.Α. με αριθμ. ΕΑΛΕ/Γ.Π. 80157/01.11.2018, Τροποποίηση και αντικατάσταση της με αριθμ. πρωτ. ΕΑΛΕ/Γ.Π. 46846/19-06-2018 (Β' 2315) κοινής υπουργικής απόφασης, με περιεχόμενο «Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας (ΕΚΠΥ) του Εθνικού Οργανισμού Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ)».
- 192.Geitona M, Androutsou L, Theodoratou D. Cost estimation of patients admitted to the intensive care unit: a case study of the Teaching University Hospital of Thessaly, J Med Econ 2010;13(2):179-184.
- 193.Barnum H, Kutzin J. Public hospitals in developing countries: resource use, cost, financing. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1993.

194. Seidel J, Whiting P, Edbrooke D. The costs of intensive care. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006;6(4): 160-163.
195. Jacobs P, Shanahan M, Roos NP, Farnworth M. Cost List for Manitoba Health Services. Winnipeg, MB: Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation, 1999.
196. Tan S, Bakker J, Hoogendoorn M, et al. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology, *Value Health* 2012;15:81-86.
197. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 2013;173(22) 2039-2046.
198. Marchetti A and Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ* 2013;16(12):1399-1404).
199. Kleven RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;122(2):160-166.
200. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2008. Roadmap for Implementing Value Driven Healthcare in the Traditional Medicare Fee-for-Service Program. [προσβάσιμο 01/06/2020]; Διαθέσιμο: [URL:http://www.cms.gov/Medicare/QualityInitiatives-Patient-Assessment-Instruments/QualityInitiativesGenInfo/downloads/vbroadmap_oea_1-16_508.pdf](http://www.cms.gov/Medicare/QualityInitiatives-Patient-Assessment-Instruments/QualityInitiativesGenInfo/downloads/vbroadmap_oea_1-16_508.pdf)
201. Becker's Clinical Leadership and Infection Control [προσβάσιμο 12/05/2020]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.beckershospitalreview.com/quality/how-hais-lead-to-direct-indirect-and-unintended-hospital-costs.html](https://www.beckershospitalreview.com/quality/how-hais-lead-to-direct-indirect-and-unintended-hospital-costs.html)
202. Γαλάνης Π. Γραμμική παλινδρόμηση. Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων στις επιστήμες υγείας. Εφαρμογές με το IBM SPSS Statistics. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2015. p. 243-281.
203. Wakefield DS, Pfaller M, Ludke RL, et al. Methods for estimating days of hospitalization due to nosocomial infections. *Med Care*. 1992;30(4):373-376.
204. McGowan JE. Cost and benefit in control of nosocomial infection: methods for analysis. *Rev Infect Dis* 1981;3:790-797.

205. Manoukian S, Stewart S, Dancer S, et al. Estimating excess length of stay due to healthcare-associated infections: A systematic review and meta-analysis of statistical methodology. *J Hosp Infect* 2018;100(2): 222-235.
206. Schumacher M, Allignol A, Beyermann J, et al. Hospital-acquired infections-appropriate statistical treatment is urgently needed! *Int J epidemiol* 2013;42:1502-1508.
207. Fukuda H, Lee J, Imanaka Y. Variations in analytical methodology for estimating costs of hospital-acquired infections: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2011;77(2):93-105.
208. Giraldi G, Montesano M, Napoli Ch, et al. Healthcare-Associated Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms: a Surveillance Study on Extra Hospital Stay and Direct Costs. *Curr Pharm Biotechnol* 2019;20(8):643-652.
209. Graves N, Weinhold D, Tong E, et al. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(3):280-292.
210. Carey K, Stefos Th. Measuring the cost of hospital adverse patient safety events. *Health Econ* 2011; 20: 1417-1430.
211. Δαφνή Ου. Απλή γραμμική παλινδρόμηση. Αρχές βιοστατιστικής. Αθήνα: Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ; 2002. p. 424-456.
212. Shulgen G, Schumacher M. Estimation of Prolongation of Hospital Stay Attributable to Nosocomial Infections: New Approaches Based on Multistate Models *Lifetime Data Anal* 1996;2(3):219-240.
213. Ong DS, Bonten MJ, Safdari K, et al. Epidemiology, management, and risk-adjusted mortality of ICU-acquired Enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;61:1413–1420.
214. Ong DS, Spitoni C, Klein Klouwenberg PM, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016;42:333–341.
215. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA* 2016;315:1469–1479.

216. De Angelis G, Allignol A, Murthy A, et al. Multistate modelling to estimate the excess length of stay associated with meticillin resistant *Staphylococcus aureus* colonisation and infection in surgical patients. *J Hosp Infect* 2011 Jun;78:86–91.
217. Stewardson A, Fankhauser C, De Angelis G, et al. Burden of bloodstream infection caused by extended-spectrum lactamase-producing enterobacteriaceae determined using multistate modeling at a Swiss University Hospital and a nationwide predictive model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:133–143.
218. Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, et al. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res* 2009;18(2):195–222.
219. Amorim LD and Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 2015;44(1):324–333.
220. von Cube M, Schumacher M, Wolkewitz M. Basic parametric analysis for a multi-state model in hospital epidemiology. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:111.
221. Wolkewitz M, von Cube M, Schumacher M. Multistate Modeling to Analyze Nosocomial Infection Data: An Introduction and Demonstration. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(8):953-959.
222. Roberts RR, Scott RD, Cordell R, et al. The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1424-1432.
223. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:281-287.
224. McLaughlin A.M, Hardt J, Canavan J.B et al. Determining the economic cost of ICU treatment: a prospective "micro-costing" study. *Intensive Care Med* 2009;35(12): 2135-2140.

225. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, et al. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006;34(8):2084-2089.
226. Restrepo MI, Anzueto A, Arroliga AC, et al. Economic burden of ventilator-associated pneumonia based on total resource utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):509-515.
227. Alp E, Kalin G, Coskun R, et al. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *J Hosp Infect*. 2012;81(2):128-130.
228. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, et al. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*.2005;6(1):65-72.
229. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, et al. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med*. 2004;4:3.
230. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):250-256.
231. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, et al. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Public Health*. 2015;8(2):127-135.
232. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator - associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2184-2193.
233. McCabe WR, Jackson GG. (1962) Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962; 110(6):847–853.
234. Sáez-Castillo A, Olmo-Jiménez M, Sánchez J, et al. Bayesian analysis of nosocomial infection risk and length of stay in a department of general and digestive surgery. *Value Health* 2010;13:431–439.
235. Wolkewitz M, Allignol A, Schumacher M, et al. Two pitfalls in survival analyzes of time-dependent exposure: a case study in a cohort of Oscar nominees. *Am Stat* 2010;64:205–211.

236. Υπουργείο Υγείας, Οικονομικά στοιχεία 2018. [προσβάσιμο 10/03/2019]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.moh.gov.gr/articles/bihealth/oikonomika-stoixeia/6119-oikonomika-stoixeia-ianoyarios-dekembrios-2018](https://www.moh.gov.gr/articles/bihealth/oikonomika-stoixeia/6119-oikonomika-stoixeia-ianoyarios-dekembrios-2018)
237. Υπουργείο Υγείας, στοιχεία νοσηλευτικής κίνησης 2018. [προσβάσιμο 10/03/2019]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.moh.gov.gr/articles/bihealth/stoixeia-noshleytikhs-kinshshs/6115-klines-noshleythentes-hmeres-noshleias-2018](https://www.moh.gov.gr/articles/bihealth/stoixeia-noshleytikhs-kinshshs/6115-klines-noshleythentes-hmeres-noshleias-2018)
238. Υπουργείο Υγείας, Δελτία τιμών φαρμάκων 2017. [προσβάσιμο 01/01/2018]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.eof.gr/web/guest](https://www.eof.gr/web/guest)
239. Επιτροπή Προμηθειών Υγείας. 2011. Παρατηρητήριο τιμών. [προσβάσιμο 15/12/2017]; Διαθέσιμο: [URL:http://84.205.248.47/front.php/simple/listing](http://84.205.248.47/front.php/simple/listing)
240. Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας. Τιμοκατάλογος εξετάσεων 2017. [προσβάσιμο 10/12/2017]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.eopyy.gov.gr/DirFile/LoadFolder](https://www.eopyy.gov.gr/DirFile/LoadFolder)
241. Davison AC, Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. New York: Cambridge University Press;1997.
242. Di Ciccio T.J, Efron B. Bootstrap Confidence Intervals. Statist Sci 1996; 11(3):189-228.
243. Kahn J. Understanding economic outcomes in critical care. Curr Opin Crit Care 2006;12:399-404.
244. Zhou Sh, Cai L, Ma Ch, et al. The clinical impact of ventilator-associated events: a prospective multi-center surveillance study. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(12):1388-1395.
245. Khan RM, Al-Juaid M, Al-Mutairi H, et al. Implementing the comprehensive unit-based safety program model to improve the management of mechanically ventilated patients in Saudi Arabia. Am J Infect Control 2019;47(1):51–58.
246. Chao WC, Chang WL, Wu CL, et al. Using objective fluid balance data to identify pulmonary edema in subjects with ventilator-associated events. Respir Care 2018;63(11):1413–1420.

247. Resetar E, McMullen KM, Russo AJ, et al. Development, implementation and use of electronic surveillance for ventilator-associated events (VAE) in adults. *AMIA Annu Symp Proc* 2014;2014:1010–1017.
248. Ramvrez-Estrada S, Lagunes L, Pepa-Lopez Y, et al. Assessing predictive accuracy for outcomes of ventilator-associated events in an international cohort: the EUVAE study. *Intensive Care Med* 2018;44(8):1212–1220.
249. Nuckchady D, Heckman MG, Diehl NN, et al. Assessment of an automated surveillance system for detection of initial ventilator-associated events. *Am J Infect Control* 2015;43(10):1119–1121.
250. McMullen KM, Boyer AF, Schoenberg N, et al. Surveillance versus clinical adjudication: differences persist with new ventilator-associated event definition. *Am J Infect Control* 2015;43(6):589–591.
251. Klein Klouwenberg PM, van Mourik MS, Ong DS, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(8):947–955.
252. Kobayashi H, Uchino Sh, Takinami M, et al. The impact of ventilator-associated events in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2017;62(11):1379-1386.
253. Rello J, Ramírez-Estrada S, Romero A, et al. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(9):1693-1699.
254. He Q, Wang W, Zhou Sh, et al. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. *Crit Care* 2021;25:44.
255. Liu J, Zhang S, Chen J, et al. Risk factors for ventilator-associated events: a prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2019;47(7):744–749.

256. Kubbara A, Barnett WR, Safi F, et al. Case-control study investigating parameters affecting ventilator-associated events in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2019;47(4):462–464.
257. Shinoda T, Nishihara H, Shimogai T, et al. Relationship between ventilator-associated events and timing of rehabilitation in subjects with emergency tracheal intubation at early mobilization facility. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(12):2892.
258. Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, et al. The Impact of ventilator associated events in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2017;62(11):1379–1386.
259. Lilly CM, Landry KE, Sood RN, et al. Prevalence and test characteristics of national health safety network ventilator-associated events. *Crit Care Med* 2014;42(9):2019–2228.
260. Arefian H, Hagel S, Heublein S, et al. Extra length of stay and costs because of health care-associated infections at a German university hospital. *Am J Infect Control* 2016;44:160-166.
261. Nguile-Makao M, Zahar J, Francais A, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010;36:781-789.
262. Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M. Incidence in ICU populations: how to measure and report it? *Intensive Care Med* 2014;40(6):871-876.
263. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, et al. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1729-1735.
264. Douglas Scott II R, Sinkowitz-Cochran R, Wise ME, et al. CDC central-line bloodstream infection prevention efforts produced net benefits of at least \$640 million during 1990-2008. *Health Aff* 2014;33(6):1040-1047.

265. World Health Organization. 2022. Global report on infection prevention and control. [προσβάσιμο 10/09/2022]; Διαθέσιμο: [URL:https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164](https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164)
266. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, et al. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value Health* 2011;14:381-386.
267. Mitchell BG, Ferguson JK, Anderson M, et al . Length of stay and mortality associated with healthcare-associated urinary tract infections: a multi-state model. *J Hosp Infect.* 2016;93(1):92-99.
268. Guo H-L, Zhao G-J, Ling X-W, et al. Using competing risk and multistate model to estimate the impact of nosocomial infection on length of stay and mortality in burn patients in Southeast China. *BMJ Open* 2018;8:e020527.
269. Stewardson A, Allignol A , Beyersmann J, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill* 2016;21(33):30319.
270. Wolkewitz M, Schumacher M, Rucker G, et al. Estimands to quantify prolonged hospital stay associated with nosocomial infections. *BMC Med Res Methodol* 2019;19(1):111.
271. Beyersmann J, Kneib T, Schumacher M, et al. Nosocomial infection, length of stay, and time-dependent bias. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:273-276.
272. Cai Y, Zhu M, Sun W, et al. Study on the cost attributable to central venous catheter-related bloodstream infection and its influencing factors in a tertiary hospital in China. *Health and Quality of Life Outcomes* (2018) 16:198.
273. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, et al. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of intensive care units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 2010;8:8.

274. Karabatsou D, Tsironi M, Tsigou E, et al. Variable cost of ICU care, a micro-costing analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2016;35:66-73.
275. Robert HW. Measuring the costs of nosocomial infections: methods for estimating economic burden on the hospital. *Am J Med.*1991;91(3B):32S-38S. 270.
276. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(12):1090-1096.
277. Health Research & Educational Trust. 2018. Preventing Ventilator-Associated Events Change Package. 2018 Update. [προσβάσιμο 20/01/2019]; Διαθέσιμο:URL:<https://www.patientcarelink.org/wp-content/uploads/2018/09/preventing-ventilator-associated-events-change-package.pdf>
278. Ramritu P, Halton K, Cook D, et al. Catheter related bloodstream infections in intensive care units: a systematic review with metanalysis. *J Adv Nurs* 2008;62(1):3-21.

Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΝΤΥΠΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ VAE

Κλινική:	
Αριθμός μητρώου ασθενούς:	
Όνοματεπώνυμο ασθενούς:	
Φύλο: Άντρας Γυναίκα	Ημερομηνία γέννησης: _ / _ / _
Τύπος γεγονότος: VAE	Ημερομηνία γεγονότος: _ / _ / _
Ημερομηνία εισαγωγής στο νοσοκομείο: _ / _ / _	
Ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΘ: _ / _ / _	
Τοποθεσία έναρξης μηχανικού αερισμού:	
Ημερομηνία έναρξης μηχανικού αερισμού: _ / _ / _	
Λεπτομέρειες γεγονότος	
<p>Τύπος VAE: <input type="checkbox"/> VAC <input type="checkbox"/> IVAC <input type="checkbox"/> PVAP</p> <p>Προσδιορισμός κριτηρίων που πληρούνται:</p> <p style="text-align: center;"><u>ΒΗΜΑ 1: VAC (≥ 1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ)</u></p> <p><input type="checkbox"/> Αύξηση της ημερήσιας ελάχιστης τιμής του FiO₂ ≥ 0,20 για ≥ 2 ημέρες⁺ Ή</p> <p><input type="checkbox"/> Αύξηση της ημερήσιας ελάχιστης τιμής της PEEP ≥ 3cmH₂O για ≥ 2 ημέρες⁺</p> <p>⁺ Μετά από 2+ ημέρες σταθερότητας ή μείωσης των ημερήσιων ελάχιστων τιμών.</p> <p style="text-align: center;"><u>ΒΗΜΑ 2: IVAC</u></p> <p><input type="checkbox"/> Θερμοκρασία >38 °C ή < 36 °C, Ή <input type="checkbox"/> Λευκά αιμοσφαίρια ≥ 12.000 ή ≤ 4.000 κύτταρα/ mm³</p> <p style="text-align: center;">ΚΑΙ</p> <p><input type="checkbox"/> Ένας νέος αντιμικροβιακός παράγοντας αρχίζει και συνεχίζεται για ≥ 4 ημερολογιακές ημέρες.</p> <p style="text-align: center;"><u>ΒΗΜΑ 3: PVAP</u></p> <p><input type="checkbox"/> Κριτήριο 1: Θετική καλλιέργεια σε ένα από τα ακόλουθα δείγματα, καλύπτοντας τα ποσοτικά ή ημιποσοτικά όρια⁺⁺ χωρίς την απαίτηση για πυώδεις αναπνευστικές εκκρίσεις: Ενδοτραχειακή αναρρόφηση, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, πνευμονικός ιστός, προστατευμένο δείγμα με βούρτσισμα.</p> <p style="text-align: center;">Ή</p> <p><input type="checkbox"/> Κριτήριο 2: Πυώδεις εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος συν μικροοργανισμούς που αναγνωρίζονται σε ένα από τα ακόλουθα δείγματα: Πτύελα, ενδοτραχειακή αναρρόφηση, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, πνευμονικός ιστός, προστατευμένο δείγμα με βούρτσισμα.</p> <p style="text-align: center;">Ή</p> <p><input type="checkbox"/> Κριτήριο 3: Θετικό αποτέλεσμα σε έναν από τους ακόλουθους διαγνωστικούς ελέγχους:⁺⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναγνωρισμένος μικροοργανισμός σε πλευριτικό υγρό • Ιστοπαθολογική εξέταση πνεύμονα • Διαγνωστικός έλεγχος για Legionella spp • Διαγνωστικός έλεγχος για επιλεγμένους ιούς <p>⁺⁺ Μετά από 2 ημέρες μηχανικού αερισμού και +/- 2 ημέρες από την έναρξη αύξησης FiO₂ ή PEEP.</p>	
Δευτεροπαθής βακτηριαμία: NAI OXI	
Θάνατος: NAI OXI	Το VAE συνέβαλλε στο θάνατο: NAI OXI
Ημερομηνία εξόδου:	Εντοπίστηκαν παθογόνα: NAI OXI Εάν ναι, είδος παθογόνου:

**ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΣ
ΗΜΕΡΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ**

Νοσοκομείο:		ΜΕΘ:		Μήνας:		Έτος:	
Ημέρα	Αριθμός ασθενών	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 κεντρικές γραμμές	Αριθμός ασθενών με καθετήρα κύστεως	Αριθμός ασθενών σε αναπνευστήρα	Αριθμός επεισοδίων μηχανικού αερισμού		
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
Σύνολο							
	Αριθμός ημερών νοσηλείας	Αριθμός ημερών με κεντρική γραμμή	Αριθμός ημερών με καθετήρα κύστεως	Αριθμός ημερών μηχανικού αερισμού	Επεισόδια μηχανικού αερισμού		

**ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΟΡΙΣΜΩΝ VAE**

Όνοματεπώνυμο ασθενή:.....

Ημέρα μηχανικού αερισμού	PEEP _{min}	FiO _{2min}	Temp _{min}	Temp _{max}	WBC _{min}	WBC _{max}	Αντιβιοτικά	Δείγμα	Πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα/ Επιθηλιακά κύτταρα	Παθογόνα	VAE
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											

ΕΝΤΥΠΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΚΟΣΤΟΥΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΗ:.....

Κατηγορίες κόστους	Ποσότητα	Τιμή μονάδος (€)	Σύνολο (€)
<i>Σταθερό κόστος (Ημέρες νοσηλείας)</i>			
<i>Μεταβαλλόμενο κόστος</i>			
<i>1. Αντιβιοτικά</i>			
<i>2. Άλλα φάρμακα, εντερική, παρεντερική διατροφή</i>			
<i>3. Μεταγγίσεις</i>			
Συμπυκνωμένα ερυθρά			
Αιμοπετάλια			
Πλάσμα			
<i>4. Υγειονομικό υλικό</i>			
Ενδοτραχειακός σωλήνας			
Σωλήνας τραχειοστομίας			
ΚΦΚ			
Καθετήρας κύστεως			
Συσκευή εντερικής διατροφής			
Συσκευή παρεντερικής διατροφής			
Επίθεμα κατάκλισης			
<i>5. Εργαστηριακές/ απεικονιστικές εξετάσεις</i>			
CT			
MRI			
US			
Ακτινογραφία			
Καλλιέργειες			
Άλλη εξέταση			
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ (Σταθερό + Μεταβαλλόμενο)	-	-	