Κεφάλαιο 5

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Συντονιστής:
Χαράλαμπος Α. Γώγος

Ομάδα Εργασίας:
Καρολίνα Ακινόσογλου, Γιώργος Θ Δημόπουλος, Νίκος Σπερνοβασίλης

1. Ορισμοί

Νοσοκομειακή πνευμονία: η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος, η οποία εμφανίζεται ≥48 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Διακρίνεται στη νοσοκομειακή πνευμονία, η οποία διαγιγνώσκεται σε ασθενή ο οποίος δεν ευρίσκεται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά τη διάγνωση (Hospital-Acquired Pneumonia, **HAP**), και στη νοσοκομειακή πνευμονία, η οποία διαγιγνώσκεται σε ασθενή ο οποίος ευρίσκεται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό για ≥48 ώρες (Ventilator-Associated Pneumonia, **VAP)**. Παρ' ότι δεν υπάρχει, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, ενιαίο πλαίσιο περαιτέρω ταξινόμησης της νοσοκομειακής πνευμονίας, η HAP δύναται να κατηγοριοποιηθεί ως Non-Ventilated HAP (**NV-HAP**) στην περίπτωση την οποία δεν απαιτηθεί επεμβατικός μηχανικός αερισμός του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας, και σε Ventilated-HAP (**V-HAP)**, εάν απαιτηθεί επεμβατικός μηχανικός αερισμός του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας. Η V-HAP, όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση, ομοιάζει περισσότερο με τη VAP παρά με την NV-HAP.

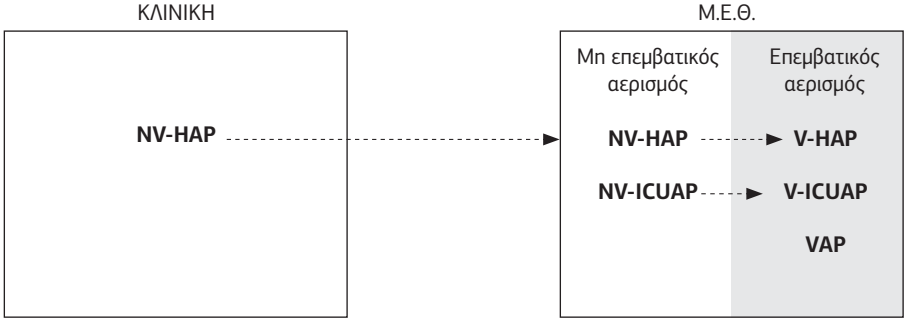
Ειδικά για την περίπτωση εμφάνισης νοσοκομειακής πνευμονίας σε ασθενή της ΜΕΘ (ICU-Acquired Pneumonia, **ICUAP**), και όταν αυτή δεν εμπίπτει στον ορισμό της VAP, μπορεί να ταξινομηθεί ως Ventilated ICUAP (**V-ICUAP**) και Non-Ventilated ICUAP (**NV-ICUAP**), ανάλογα με το αν απαιτηθεί ή όχι επεμβατικός μηχανικός αερισμός για τη θεραπεία της λοίμωξης του πνευμονικού παρεγχύματος (**Σχήμα 1**). Μελέτες δείχνουν ότι η θνητότητα της NV-ICUAP είναι υψηλότερη από αυτήν της NV-HAP που δεν χρήζει νοσηλείας στη ΜΕΘ, ενώ η μικροβιολογία της και η πρόγνωσή της είναι πλησιέστερα σε αυτήν της VAP.

Ο διαχωρισμός της HAP και της VAP σε πρώιμης (≤4 ημέρες από την εισαγωγή ή τη διασωλήνωση, αντίστοιχα) και σε όψιμης (≥5η ημέρα νοσηλείας ή διασωλήνωσης) έχει πρακτική αξία για τον κίνδυνο πρόκλησης της λοίμωξης από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς μόνο για την περίπτωση της VAP, και μόνο εν απουσία άλλων σχετικών παραγόντων κινδύνου.

Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα τραχειοβρογχίτιδα (Ventilator-Associated Tracheobronchitis, **VAT**) αποτελεί λοιμώδες σύνδρομο της τραχείας και των βρόγχων το οποίο ενίοτε εμφανίζεται σε ασθενείς ευρισκόμενους υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για ≥48 ώρες. Αν και δεν υφίσταται ομοφωνία ως προς τον ορισμό του συνδρόμου αυτού, τα νεότερα στη βιβλιογραφία προτεινόμενα κριτήρια περιλαμβάνουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω τρία ευρήματα: α) T <36,5°C ή T >38,5°C, β) WBC <4.000/mm^3 ή WBC >12.000/mm^3 και

γ) πυώδεις εκκρίσεις στο δείγμα της ενδοτραχειακής αναρρόφησης (Endotracheal Aspirate, **ETA**). Επιπρόσθετα, απαραίτητα κριτήρια είναι η θετική ποσοτική καλλιέργεια ETA με ≥10^5 CFU/mL ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (Bronchoalveolar Lavage, **BAL**) με ≥ 10^4 CFU/mL, καθώς και η απουσία νέων ή επιδεινούμενων απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών με πνευμονία στην απλή ακτινογραφία. Σημειωτεόν ότι η απλή ακτινογραφία είναι λιγότερο αξιόπιστη από την υπερηχοτομογραφία και την υπολογιστική τομογραφία. Η έννοια της πνευμονίας, η οποία σχετίζεται με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care-Associated Pneumonia, **HCAP**) έχει σταματήσει πλέον να χρησιμοποιείται, καθότι η αιτιολογία της φέρεται να προσομοιάζει περισσότερο με αυτήν της πνευμονίας από τη κοινότητα και, επομένως, η έως πρόσφατα ύπαρξη της HCAP ως ξεχωριστή κατηγορία πνευμονίας ενδεχομένως να είχε οδηγήσει σε αδικαιολόγητη χρήση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών.

Σχήμα 1. Το φάσμα της Νοσοκομειακής Πνευμονίας



2. Διαγνωστικά κριτήρια νοσοκομειακής πνευμονίας

Βάσει και των πιο πρόσφατα επικαιροποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων των Αμερικανικών κέντρων για τον έλεγχο και την πρόληψη των λοιμώξεων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), η νοσοκομειακή πνευμονία δύναται να διαγνωσθεί μέσω συνδυασμού απεικονιστικών, κλινικών και μικροβιολογικών κριτηρίων. Πρέπει πάντως να αναφερθεί ότι τα κριτήρια αυτά έχουν τεθεί για λόγους επιδημιολογικής επιτήρησης.

2.1. Απεικονιστικά διαγνωστικά κριτήρια

Δύο ή περισσότερες απεικονιστικές εξετάσεις θώρακα, με **τουλάχιστον ένα** από τα παρακάτω νεομφανισθέντα ή προοδευτικά επιδεινούμενα εμμένοντα ευρήματα:

- Διήθημα
- Πύκνωση
- Κοιλότητα

Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ή παρουσία μη λοιμώδους νοσήματος του αναπνευστικού (π.χ. κακοήθεια πνεύμονα) ή του καρδιαγγειακού (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια), μια μόνο απεικονιστική εξέταση υψηλής βεβαιότητας είναι αποδεκτή. Η συνηθέστερη απεικονιστική εξέταση που χρησιμοποιείται είναι η απλή ακτινογραφία θώρακος. Σε περιπτώσεις, όμως, ύπαρξης συμπτωματολογίας και σημειολογίας από το αναπνευστικό σύστημα και φυσιολογικών ή αμφίβολων ευρημάτων στις απλές ακτινογραφίες, προκρίνεται στην κλινική πράξη η χρήση υπερηχοτομογραφίας και, ενίοτε, υπολογιστικής τομογραφίας.

2.2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συστηματικά ευρήματα:

- Θερμοκρασία >38°C
- Λευκοπενία (≤4000 WBC/mm^3) ή λευκοκυττάρωση (≥12 000 WBC/mm^3)
- Για ασθενείς ≥70 ετών, μεταβολή επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αναγνωρίσιμο αίτιο,

Και **τουλάχιστον δύο (ή ένα,** εάν υφίσταται μικροβιολογικό κριτήριο, βλ. παράγραφο 2.3.) από τα παρακάτω αναπνευστικά ευρήματα:

- Νεομφανισθείσες πυώδεις εκκρίσεις (ουδετερόφιλα ≥25 και πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα ≤10 κατά οπτικό πεδίο, σε μεγέθυνση x100) ή αλλαγή στην ποιότητα (χρώμα, οσμή, ιξώδες)/ποσότητα τους ή αύξηση στις ανάγκες αναρρόφησης.
- Έναρξη/επιδείνωση βήχα ή δύσπνοια ή ταχύπνοια (>25 αναπνοές/λεπτό).
- Συμβατοί με πνευμονία ήχοι ακρόασης θώρακα.
- Επιδείνωση ανταλλαγής αερίων (π.χ. αύξηση αναγκών οξυγόνωσης ή αερισμού).

Αναφορικά με τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια σε **ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς**, απαιτείται μόνο **ένα** συστηματικό ή πνευμονικό εύρημα, ενώ αφαιρείται από αυτά το κριτήριο της λευκοκυττάρωσης ή λευκοπενίας και προστίθενται τα κριτήρια της αιμόπτυσης και του πλευριτικού άλγους. Όταν υφίστανται τα χρονικά όρια εισαγωγής στο νοσοκομείο για την HAP ή διασωλήνωσης για τη VAP και συγχρόνως πληρείται ο ελάχιστος αριθμός των παραπάνω κατηγοριών και υποκατηγοριών απεικονιστικών και κλινικών κριτηρίων, μπορεί να τεθεί η κλινική διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας. Θα πρέπει αν λαμβάνεται υπόψιν όμως ότι τα κριτήρια αυτά δεν έχουν τη βέλτιστη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα, και ποικίλες άλλες καταστάσεις θα πρέπει να τίθενται στη διαφορική διάγνωση (π.χ. οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ατελεκτασία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή με συνοδό εμφανές στην απεικόνιση έμφρακτο, πνευμονική αιμορραγία, κ.ά.), ειδικά επί μη ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή αγωγή.

2.3. Μικροβιολογικά διαγνωστικά κριτήρια

Η μικροβιολογική διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας θα πρέπει να επιδιώκεται ακόμα και όταν έχει ήδη επιτευχθεί η κλινική διάγνωση βάσει των προαναφερθέντων απεικονιστικών και κλινικών κριτηρίων, καθότι διευκολύνεται η αποτελεσματική θεραπεία με τη στοχευμένη χρήση αντιμικροβιακών του στενότερου δυνατού φάσματος, ενώ παράλληλα καθίσταται εφικτή η λήψη προσαρμοσμένων μέτρων ελέγχου της διασποράς της λοίμωξης ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο. Σε συνδυασμό πάντοτε με τα προηγούμενα διαγνωστικά κριτήρια, η μικροβιολογική τεκμηρίωση της νοσοκομειακής πνευμονίας για κοινά βακτηριακά παθογόνα ή υφομύκητες, βάσει του ορισμού των CDC, απαιτεί **ένα** από τα κάτωθι:

- Θετική ποσοτική (**Πίνακας 1**) ή ημιποσοτική καλλιέργεια από ελάχιστα επιμολυσμένο δείγμα εκκρίσεων από το κατώτερο αναπνευστικό (μέσω ETA, BAL ή Protected Specimen Brushing, PSB).
- ≥ 5% των ληφθέντων μέσω BAL κυττάρων να περιέχουν ενδοκυττάρια βακτήρια στη μικροσκοπική εξέταση (π.χ. χρώση κατά Gram).
- Απομονωθέν παθογόνο από το πλευριτικό υγρό.
- Απομονωθέν παθογόνο από το αίμα, το οποίο δεν σχετίζεται με άλλη εστία λοίμωξης (με την εξαίρεση των coagulase-negative *Staphylococci, Enterococcus* spp. και *Candida* spp., η αποδοχή των οποίων ως υπεύθυνα παθογόνα γίνεται μόνο επί συν-απομόνωσής τους από το πλευριτικό υγρό ή τον πνευμονικό ιστό).
- Θετική ποσοτική (**Πίνακας 1**) ή αντίστοιχη ημιποσοτική καλλιέργεια πνευμονικού ιστού.
- Θετική για πνευμονία ιστοπαθολογικη εξέταση πνευμονικού ιστού (αποστημάτια, έντονη διήθηση πολυμορφοπυρήνων σε βρογχιόλια/κυψελίδες πυκνωτικών περιοχών ή παρουσία υφομυκήτων/ψευδοϋφομυκήτων). Για ιούς και ενδοκυττάρια βακτηριακά παθογόνα (π.χ. *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae* ή *Mycoplasma pneumoniae*) διαγνωστικό μικροβιολογικό κριτήριο αποτελούν

και οι θετικές ορολογικές εξετάσεις, η ανίχνευση αντιγόνου στα ούρα, καθώς και μέθοδοι ανεξάρτητες από μικροβιολογική καλλιέργεια.

- Ειδικά για τους ανοσοκατεσταλμένους η συν-απομόνωση από αίμα και αναπνευστικές εκκρίσεις *Candida* spp. ή η ανίχνευση μύκητα (εξαιρουμένων *Candida* spp. ή μη ταυτοποιημένων ζυμομυκήτων) από τις εκκρίσεις του κατώτερου αναπνευστικού (με άμεση μικροσκόπηση, καλλιέργεια ή διαγνωστικές μεθόδους οι οποίες δεν βασίζονται στην καλλιέργεια) αποτελούν μικροβιολογικά κριτήρια.

Πίνακας 1. Διαγνωστικά όρια ποσοτικών καλλιεργειών αναπνευστικών εκκρίσεων για τη διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας

Δείγμα	**Όριο**
Protected Specimen Brushing - PSB	≥ 10^3 CFU/ml
Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα - BAL	≥ 10^4 CFU/ml
Ενδοτραχειακή αναρρόφηση - ETA	≥ 10^5 CFU/ml
Πνευμονικός ιστός	10^4 CFU/g ιστού

Η επιλογή της μεθόδου δειγματοληψίας των αναπνευστικών εκκρίσεων προς μικροβιολογικές εξετάσεις εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς και τις δυνατότητες και προτιμητέες στρατηγικές του νοσοκομείου ή της κλινικής/μονάδας στην οποία περιθάλπτεται. Στην περίπτωση της NV-HAP συστήνεται η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων (π.χ. αυτόματης απόχρεμψης ή προκλητά πτύελα, ρινοτραχειακή αναρρόφηση σε ασθενείς με αδυναμία συνεργασίας). Στην περίπτωση της VAP, σημαντικές διαφοροποιήσεις υπάρχουν στις κατευθυντήριες οδηγίες μεταξύ των ιατρικών κοινοτήτων των Η.Π.Α και Ευρώπης/Λατινικής Αμερικής τόσο σχετικά με τον προτιμητέο τρόπο δειγματοληψίας όσο και τον τρόπο μικροβιολογικής ανάλυσης των δειγμάτων (ποσοτική έναντι ημιποσοτικής καλλιέργειας). Στις Η.Π.Α. προτείνεται η μη επεμβατική λήψη και η ημιποσοτική ανάλυση, στην Ευρώπη και στη Λατινική Αμερική η επεμβατική λήψη (σε σταθερούς ασθενείς) και η ποσοτική ανάλυση. Δεν υπάρχει ξεκάθαρη υπεροχή της μιας ή της άλλης προσέγγισης σε σχέση με τη θνητότητα και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή του επεμβατικού αερισμού, όμως οι επεμβατικές μέθοδοι δειγματοληψίας με τη χρήση ποσοτικών καλλιεργειών σχετίζονται με ακριβέστερη μικροβιολογική διάγνωση και πιο ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι (π.χ. ETA) εμφανίζουν το μειονέκτημα της πιθανής επιμόλυνσης του δείγματος από τον αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού και του τραχειοσωλήνα, και άρα της υπερδιάγνωσης και της πιθανής υπερβολικής χρήσης αντιμικροβιακών. Από την άλλη, οι επεμβατικές μέθοδοι απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό, είναι κοστοβόρες, δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες τις περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας και ελλοχεύουν πολύ μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο για τον ασθενή. Σε κάθε περίπτωση, η δειγματοληψία θα πρέπει να εκτελείται πριν την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής ή 48-72 ώρες μετά την πιο πρόσφατη αλλαγή της.

2.4. Νεότερες μικροβιολογικές μέθοδοι

Περιλαμβάνουν κυρίως την Polymerase Chain Reaction (PCR), την πολυπλεκτική (multiplex) PCR, την Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry(MALDI-TOF MS), και την Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization (PNH-FISH). Πέρα από τη χρησιμότητά τους (σε συνδυασμό με τα κλινικοαπεικονιστικά ευρήματα) στην ταχύτερη διάγνωση της HAP/VAP από ιούς, ενδοκυττάρια, ασυνήθιστα ή απαιτητικά (όσον αφορά την ανίχνευσή τους με κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους) παθογόνα, έχουν τη δυνατότητα ανίχνευσης της ύπαρξης (αλλά όχι απαραίτητα και της έκφρασης) γονιδίων αντοχής. Σε

κάθε περίπτωση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους οι οποίες βασίζονται στην καλλιέργεια, αφού υφίστανται και ορισμένοι περιορισμοί στη διαγνωστική τους απόδοση, ανάλογα και με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται (π.χ. προκαθορισμένος αριθμός στόχων ανίχνευσης στη multiplex-PCR). Η χρήση τους εντός των πλαισίων της επιμελητείας των διαγνωστικών εξετάσεων (diagnostic stewardship) και η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους, πάντοτε με κλινική συσχέτιση, δύναται να οδηγήσει σε βελτίωση της ορθολογικής χρησιμοποίησης των αντιμικροβιακών στους ασθενείς αυτούς.

2.5. Βιοδείκτες και κλίμακες κλινικών παραμέτρων

Οι περισσότερο μελετημένοι βιοδείκτες σε σχέση με τη HAP και τη VAP είναι η προκαλσιτονίνη (**PCT**), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (**CRP**), και ο Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (**sTREM-1**) στο BAL. Για κανέναν όμως από αυτούς δεν προτείνεται η χρήση για τη διάγνωση των HAP/VAP ή για τη λήψη της απόφασης έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής. Η PCT δύναται όμως να χρησιμοποιηθεί, πάντα σε συνδυασμό με τις κλινικές παραμέτρους, για τον καθορισμό της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής σε περιπτώσεις χορήγησης αρχικά ακατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, ύπαρξης ανοσοκαταστολής, λοίμωξης από εκτεταμένης αντοχής (XDR) βακτήρια, καθώς και όταν χρησιμοποιούνται κολιστίνη, φωσφομυκίνη ή τιγεκυκλίνη.

Αναφορικά με τις κλίμακες κλινικών παραμέτρων, όπως το Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της HAP/VAP. Δύνανται όμως να χρησιμοποιούνται, εκτός από το CPIS, και τα ODIN (Organ Dysfunction and Infection System), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiological Score II) και APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για προγνωστικούς σκοπούς.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Σχήματα 2 και 3)

Οι ακόλουθες παράμετροι συνιστάται ότι πρέπει να κατευθύνουν την επιλογή εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στον ασθενή με έντονη κλινική υποψία για πνευμονία, είτε νοσοκομειακή, είτε σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό (HAP/VAP).

- Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατόν μετά την κλινική διάγνωση (τις πρώτες 4 ώρες ή μέσα στη πρώτη ώρα αν ο ασθενής είναι και αιμοδυναμικά ασταθής ή συνυπάρχει σοβαρή σήψη) και να είναι κατάλληλη (ως προς το φάσμα, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και τη δοσολογία) γιατί επηρεάζει σημαντικά την κλινική έκβαση και τη θνητότητα.
  Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιδημιολογία της αντοχής σε κάθε μοναδα παροχής υπηρεσιών υγείας/ΜΕΘ και να χορηγείται βάσει πρωτοκόλλου. Πολυκεντρικά και για όλη τη χώρα υπάρχουν τα δεδομένα του ελληνικού συστήματος καταγραφής της μικροβιακής αντοχής (The Greek System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance- www.mednet.gr/whonet/), επιβάλλεται όμως κάθε νοσοκομείο ή ΜΕΘ να γνωρίζει, μέσω συστηματικής καταγραφής και επιτηρησης, (1-2 φορές την εβδομάδα) τα δεδομένα των αποικισμών των χλωρίδων των ασθενών (αναπνευστικού, ορθικού, ούρων) και τα παθογόνα των λοιμώξεων των νοσηλευόμενων ασθενών.
- Περαιτέρω παράμετροι περιλαμβάνουν πιθανές τοξικότητες ή αλλεργίες, πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κόστος, διαθεσιμότητα και εξοικείωση του κλινικού ιατρού με τη φαρμακευτική αγωγή. Η ταχεία διάγνωση με μοριακές μεθόδους και η γνώση πιθανών υπαρχόντων αποικισμών των ασθενών είναι ύψιστης σημασίας για τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση.
- Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθορίζεται εκτός των άλλων, κυρίως με βάση παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα παρουσίας πολυανθεκτικών μικροβίων (**Πίνακας 2**). Λαμβάνεται ειδικά υπόψη ο κίνδυνος παρουσίας *Enterobacteriaccae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* ή τοπικής επιδημίας από ανθεκτικά μικρόβια. Δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται στον ίδιο ασθενή η χορήγηση αντιμικροβιακών από ομάδες που χρησιμοποιήθηκαν τους τελευταίους 3 μήνες.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς

Α. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Gram-αρνητικά εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη CRE)
Λήψη αντιμικροβιακών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
Νοσηλεία σε ΜΕΘ για >2 ημέρες, τις προηγούμενες 90 ημέρες
Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης
Σηπτική καταπληξία
Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών (>10mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή > 700mg αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου
Β. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL
Πρόσφατη νοσηλεία (< 1 μήνας)
Πρόσφατη έκθεση σε αντιμικροβιακά (< 6 μήνες)
Αιμοδιάλυση
Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (το τελευταίο χρόνο)
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης
Γ. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από MRSA
Θεραπεία σε ΜΕΘ που >10% των στελεχών *Staphylococcus aureus* είναι ανθεκτικά στη μεθικιλλίνη
Πρόσφατη νοσηλεία (<1 μήνας)
Αποικισμός ή προηγούμενη απομόνωση MRSA

- Τα εμπειρικά σχήματα για VAP σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα, σε μονάδα παροχής υπηρεσιών υγείας όπου <10% των απομονωθέντων Gram αρνητικών παθογόνων φέρουν αντοχή στα παρακάτω προτεινόμενα ως μονοθεραπεία αντιμικροβιακά, και η επίπτωση MRSA είναι < 20%, η θεραπεία δύναται να είναι μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη. Εντούτοις, σε Ελληνικές ΜΕΘ η ενδημικότητα της αντιμικροβιακής αντοχής είναι υψηλή και επομένως είναι απαραίτητη η γνώση της τοπικής ενδημικότητας.
- Σε πιθανότητα λοίμωξης από παθογόνο που παράγει ESBL συνιστάται η χρήση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ή καρβαπενέμης. Συστήνεται οι καρβαπενέμες να έπονται των άλλων επιλογών, εκτός αν έχει προηγηθεί θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη το τελευταίο τρίμηνο.
- Σε περίπτωση επικράτησης εντεροβακτηριοειδών που παράγουν καρβαπενεμάσες συστήνεται η χορήγηση κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης ή μεροπενέμης/βαμπορμπακτάμης.
- Σε περίπτωση επικράτησης ανθεκτικής στις καρβαπενέμες *Pseudomonas spp* συστήνεται η χορήγηση κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης.
- Σε υψήλη επίπτωση *Acinetobacter spp* προστίθεται στο σχήμα κολιμυκίνη.
- Σε περίπτωση MRSA προστίθεται λινεζολίδη ή βανκομυκίνη. Η λινεζολίδη προτιμάται της βακομυκίνης λόγω καλύτερης φαρμακοκινητικής στον επιφανειοδραστικό παράγοντα.
- Επί πιθανού μηχανισμού αντοχής μέσω παραγωγής μέταλλο β-λακταμασών (MBL) στο σχήμα θα πρέπει να προστίθεται αζτρεονάμη.

- Σημειωτέον, πολλοί μηχανισμοί αντοχής δύναται να συνυπάρχουν, ενώ η αντοχή σε έναν από τους νεότερους αναστολείς δεν αποκλείει τη πιθανότητα ευαισθησίας σε έναν άλλο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται στο εργαστήριο η ευαισθησία και στα 3 νεότερα σκευάσματα (κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη).
- Η εμπειρική θεραπεία ευρέος φάσματος πρέπει να συνοδεύεται από τη συμμόρφωση στην αποκλιμάκωση της αγωγής με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και τη διακοπή αντιμικροβιακών που στοχεύουν σε παθογόνα που δεν απομονώθηκαν (π.χ. διακοπή κολιστίνης αν δεν απομονωθεί μικρόβιο ανθεκτικό στις καρβαπενέμες ή διακοπή λινεζολίδης ή βανκομυκίνης αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, ή αντικατάσταση καρβαπενέμης αν το παθογόνο που απομονώθηκε είναι ευαίσθητο και σε άλλα αντιμικροβιακά π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφαλοσπορίνες ή κινολόνες). Αποκλιμάκωση σύμφωνα με νεότερα δεδομένα θεωρείται και η σύντομη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής (8-10 ημέρες για την πνευμονία από ζυμούντα τη λακτόζη βακτήρια π.χ. *E. coli, Klebsiella sp.* και 12-14 ημέρες για τα μη ζυμούντα τη λακτόζη π.χ. *P. aeruginosa, Acinetobacter sp.*).
- Επί απομόνωσης πανανθεκτικού παθογόνου (PDR) συμβουλευτείτε ειδικό λοιμωξιολόγο. Η καρβαπενέμη πρέπει να διατηρείται στο θεραπευτικό σχήμα σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό in vitro αντιβιοτικό, αν στην καλλιέργεια αναπτυχθεί *Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση αλλά έχει MIC < 8mg/L (το όριο ευαισθησίας στις καρβαπενέμες είναι <1mg/L). Στους ασθενείς με λοίμωξη από πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae*, και μη διαθεσιμότητας των νεοτέρων συνδυασμών β-λακταμών/αναστολέων β-λακταμασών, συνιστάται ο έλεγχος της in vitro ευαισθησίας έναντι της φωσφομυκίνης η οποία σε δόση 6g ανά 6ωρο, IV, μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη εφόσον αυτές διατηρούν ευαισθησία in vitro. Η φωσφομυκίνη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας ανάπτυξης αντοχής in vivo κατά τη θεραπεία. Η κολιστίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε πνευμονία από πολυανθεκτικό στέλεχος *Acinetobacter* ή *Pseudomonas aeruginosa.*
- Η παρουσία *Candida sp.* στις βρογχικές εκκρίσεις ή τα πτύελα αποτελεί θέση αποικισμού και όχι ένδειξη καντιτιασικής πνευμονίας η οποία κατ' ουσίαν είναι σπάνια και επομένως, ουδέποτε πρέπει να χορηγείται αντιμυκητιακή αγωγή. Η παρουσία *Aspergillus sp.* στο BAL, σε ασθενή με ΧΑΠ ή λήψη κορτικοειδών ή ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση, που έχει πνευμονία που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή πιθανόν να πρέπει να αξιολογηθεί, ενώ αποτελεί ένδειξη έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής. Επί υποψίας ασπεργιλλικής λοίμωξης στον πνεύμονα, τονίζεται η σημαντική διαγνωστική αξία της μέτρησης της γαλακτομαννάνης στο BAL.
- Αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, με τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων, την κατάλληλη διάρκεια έγχυσης και μέσω της κατάλληλης οδού χορήγησης (**Πίνακας 3**). Στο καθορισμό της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρουσία αιμοδιηθήσεως ή νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι σημαντική η αποφυγή υποθεραπείας λόγω χαμηλής δοσολογίας. Δεν συστήνεται ο συνδυασμός των νεοτέρων β-λακταμών με αναστολείς β-λακταμασών (π.χ. κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη) με αμινογλυκοσίδη κυρίως λόγω παρενεργειών και μη απόδειξης υπεροχής έναντι της μονοθεραπείας με τα νεότερα β-λακταμικά. Οι παρατεταμένες εγχύσεις π.χ 3-4 ώρες έγχυση β-λακταμικών αντιμικροβιακών (π.χ. μεροπενέμης) μπορεί να βελτιστοποιήσουν τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα έναντι πολυανθεκτικών παθογόνων.
- Η χορήγηση αντιμικροβιακών σε εισπνεόμενη μορφή έχει επίσημη ένδειξη για τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Χρησιμοποιείται off label στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό εδώ και πολλά χρόνια χωρίς να υπάρχει «consensus» λόγω της απουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που να αποδεικνύουν το θεραπευτικό όφελος. Η παρουσία των πολυανθεκτικών παθογόνων στη VAP επικαιροποίησε την πιθανή ανάγκη χρήσης εισπνεόμενων αντιμικροβιακών. Βάσει περιορισμένου αριθμού μικρών μελετών με θετικά αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών, τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και τη μείωση στη συστηματική χρήση αντιμικροβιακών, η χορήγηση αντιμικροβιακών σε εισπνεόμενη μορφή μπορεί να εφαρμοσθεί ως ενισχυτική, συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση πνευμονίας από πολυανθεκτικό ή πανανθεκτικό μικροοργανισμό (σε κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες) και πάντοτε παράλληλα με τη χορήγηση κατάλληλης

αγωγής ενδοφλεβίως. Εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή στη χρήση της κατάλληλης συσκευής νεφελοποίησης (vibrating mesh nebulizer). Για την αμικασίνη, γενταμικίνη και αζτρεονάμη η έγκριση της εισπνεόμενης μορφής υπάρχει μαζί με τη συνιστώμενη συσκευή χορήγησης. Ειδικά για την κολιστίνη συνιστάται η δοσολογία των 6 MU ανά 8ωρο.

- Διάρκεια της θεραπείας: οι περισσότεροι ασθενείς με VAP θα πρέπει να λαμβάνουν αντιμικροβιακά για επτά έως δεκα ημέρες, αλλά μπορεί να ενδείκνυται μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια, με βάση τον ρυθμό βελτίωσης των κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών παραμέτρων και με την βοήθεια της προκαλσιτονίνης (PCT) (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 3. Δοσολογία συνήθως χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών

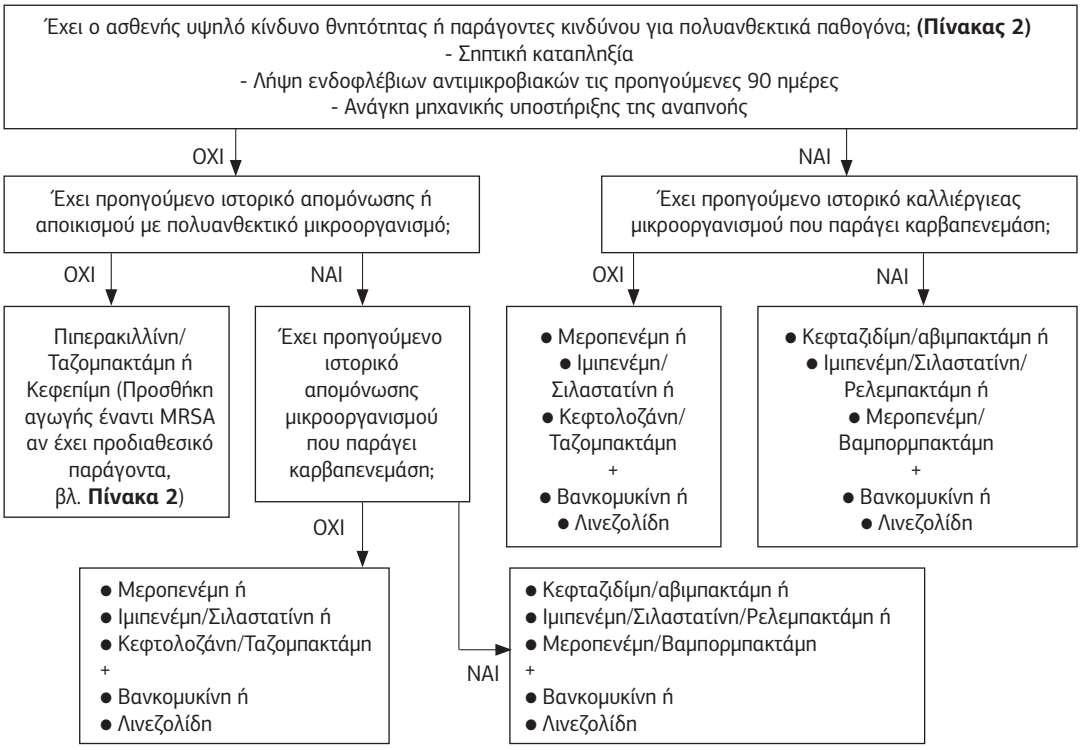
- Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4
- Κεφεπίμη: 2 g x 3
- Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη: 3 g x 3
- Μεροπενέμη 2 g x 3
- Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη: 2,5 g x 3
- Ιμιπενέμη/Σιλαστανη/Ρελεμπακτάμη: 1,25 g x 4
- Μεροπενέμη/Βαμπορμπακτάμη: 4 g x 3
- Λινεζολίδη 600 mg x 2
- Βανκομυκίνη* 15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες

** Η βανκομυκίνη για σοβαρές λοιμώξεις απαιτεί δόση φόρτισης 25-30 mg/kg και δοσολογία 15-20 mg/kg ανά 8-12 ώρες, ενώ απαιτείται έλεγχος των trough επιπέδων τα οποία πρέπει να είναι 15-20 mg/L. Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC >1 mg/L. Χορηγείται σε έγχυση 1 ώρας. Η συνεχής στάγδην έγχυση βανκομυκίνης δεν υπερέχει και δεν συνιστάται.*

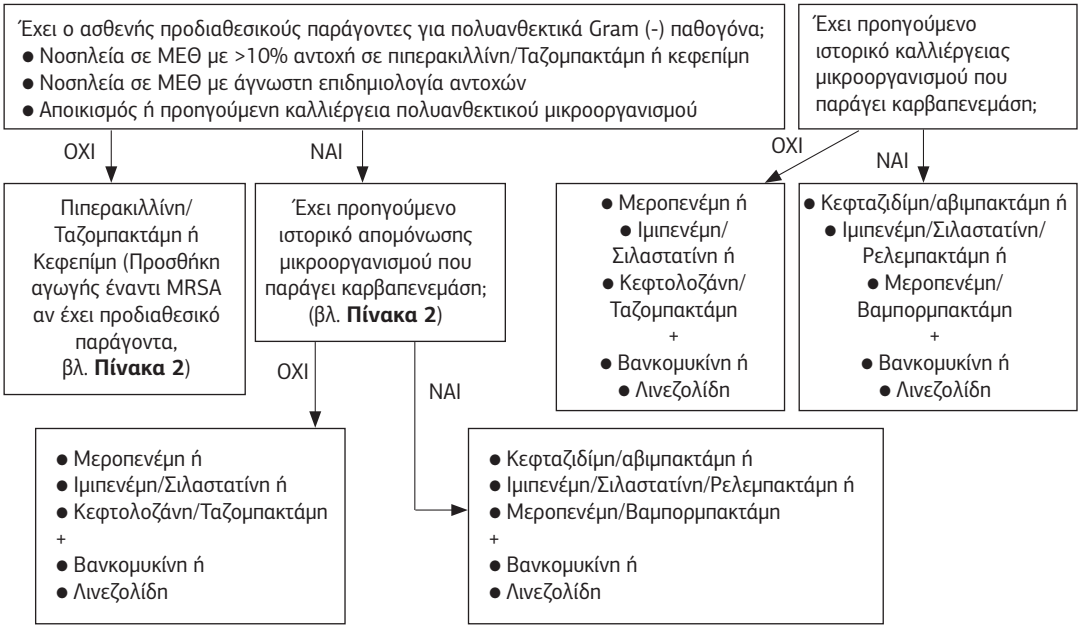
Πίνακας 4. Επανεκτίμηση σε 72 ώρες

Θετική καλλιέργεια + πτώση τιμής βιοδεικτών (PCT, CRP) + κλινική βελτίωση
Στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή για το απομονωθέν παθογόνο, από το παλιότερο στο νεότερο αντιβιοτικό
Αρνητική καλλιέργεια + φυσιολογική ή πτωτική τιμής βιοδεικτών (PCT, CRP) + κλινική βελτίωση ή εναλλακτική διάγνωση
Εξετάστε πιθανή διακοπή αντιμικροβιακών την 7η ημέρα
Μη ανταπόκριση στην αγωγή ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας
Έλεγχος για ακατάλληλη δόση ή τρόπο χορήγησης των αντιμικροβιακών
Έλεγχος για συλλογή (εμπύημα, απόστημα)
Επέκταση της κάλυψης για παθογόνα με εκτεταμένη αντοχή (XDR)
Συμπληρωματική θεραπεία με εισπνεόμενα αντιμικροβιακά
Αναθέωρηση της διάγνωσης

Σχήμα 2. Εμπειρική Θεραπεία NV-HAP σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία



Σχήμα 3. Εμπειρική Θεραπεία VAP σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία



4. ΠΡΟΛΗΨΗ

Με βάση τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες παρατίθενται οι κάτωθι παράγοντες, οι οποίοι έχουν ισχυρή βιβλιογραφική ένδειξη ότι μειώνουν τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τη θνητότητα, το κόστος και τη διάρκεια νοσηλείας.

- Εφαρμογή μέτρων όπως η εκπαίδευση του προσωπικού, η συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού και η απομόνωση (χωροταξικά και με λήψη προφυλακτικών μέτρων επαφής) των ασθενών με πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Συνεχής καταγραφή των λοιμώξεων στη ΜΕΘ, των υπεύθυνων παθογόνων και της παρουσίας πολυανθεκτικών παθογόνων με ενδημικό ή επιδημικό χαρακτήρα ώστε να καθορίζεται η πολιτική χρήσης αντιμικροβιακών και επιλογής εμπειρικής θεραπείας.
- Η διασωλήνωση και η επαναδιασωλήνωση πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν και όπου ενδείκνυται να εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός.
- Ελαχιστοποίηση καταστολής. Συστήνεται να αποφεύγονται οι βενζοδιαζεπίνες.
- Διατήρηση της θέσης του ασθενούς στις 30-45°, ειδικά όταν χορηγείται εντερική διατροφή.
- Διατήρηση της στοματικής υγιεινής μέ οδοντικό βούρτσισμα και όχι χρηση χλωρεξιδίνης.
- Προτίμηση πρώιμης εντερικής έναντι παρεντερικής σιτίσεως.
- Αλλαγή του κυκλώματος του αναπνευστήρα μόνο αν είναι εμφανώς ρυπαρό ή δυσλειτουργεί.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016,63,e61-e111.
2. Klompas M, Branson R, Cawcutt K. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43):687-713.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo *RA*. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales (ESBL- E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis* 2022;75:187-212.
4. Wicky PH, Martin-Loeches I, Timsit JF. HAP and VAP after guidelines. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43:248-254.
5. Vallecoccia MS, Dominedò C, Cutuli SL, Martin-Loeches I, Torres A, De Pascale G. Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia? *Eur Respir Rev* 2020;29(157):200023.
6. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Descriptive epidemiology and outcomes of nonventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med* 2022;50:460-68.
7. Saied W, Martin-Loeches I, Timsit JF. What is new in non-ventilated ICU-acquired pneumonia? Intensive Care Med 2020,46,488-491.
8. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator- associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3):1700582.
9. Keane S, Vallecoccia MS, Nseir S, Martin-Loeches I. How can we distinguish ventilator- associated tracheobronchitis from pneumonia? *Clin Chest Med* 2018;39:785-96.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. Available online: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf.
11. Renaud C, Kollef MH. Classical and molecular techniques to diagnose HAP/VAP. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43:219-28.
12. Leone M, Bouadma L, Bouhemad Bn et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:83-98.
13. Ranzani OT, Senussi T, Idone F et al. Invasive and non-invasive diagnostic approaches for microbiological diagnosis of hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* 2019;23:51.
14. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res* 2018;4(2):00028-2018.