

NEW GUIDELINES FOR HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA

ΠΕΤΡΟΣ ΜΠΑΚΑΚΟΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ – ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ
Α' ΠΑΝ/ΚΗ ΠΝΕΥΜ/ΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Ν.Ν.Θ.Α «ΣΩΤΗΡΙΑ»

HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA

- Το 2005 οι ATS και IDSA δημοσίευσαν τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την HAP
- VAP (ventilator-associated pneumonia)
- HCAP (health care associated pneumonia)
- Nosocomial pneumonia

HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA GUIDELINES

- Evidence based document
- Δεδομένα από τη VAP
- Απαιτούν αξιολόγηση στην κλινική πράξη
- Πλαίσιο για την αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση του ανοσοεπαρκούς ασθενούς με HAP
- Δεν υποκαθιστούν την κλινική εκτίμηση του θεράποντος ιατρού
- Δυναμικός χαρακτήρας

Evidence-based grading system

- Level I (high)
 - From well conducted randomized controlled trials
- Level II (moderate)
 - From well designed controlled trials without randomization
- Level III (low)
 - From case studies and expert opinion

FOCUS

- HCAP (HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA)

- MDR (MULTI DRUG RESISTANT BACTERIA)

Pseudomonas aeruginosa, acinetobacter spp., staphylococcus aureus

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΙ

- **ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ**
μετά από 48 ώρες παραμονής στο νοσοκομείο (είτε είναι διασωληνωμένος =VAP, είτε όχι)
- Τα δεδομένα για τη μικροβιολογία της Ν.Π προέρχονται κυρίως από μελέτες για τη VAP

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΙ

- ΗΑΡ: η δεύτερη συχνότερη νοσοκομειακή λοίμωξη
- 5-10 περιπτώσεις / 1000 εισαγωγές ασθενών
- Υψηλή θνησιμότητα και κόστος
- Αυξάνει την παραμονή στο νοσοκομείο κατά 7-9 ημέρες / ασθενή
- Δ/Δ από λοιμώδη τραχειοβρογχίτιδα

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΙ

- VAP: 9-27% των διασωληνωμένων ασθενών
- Η δεύτερη συχνότερη νοσοκομειακή λοίμωξη στη ΜΕΘ
- Υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα
- Υψηλός κίνδυνος πρώιμα (3% τις πρώτες 5 ημέρες της μηχανικής αναπνοής, 2% τις ημέρες 5-10, και 1% μετά από την δέκατη ημέρα)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΙ

HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA (HCAP)

- Ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί για ≥ 2 ημέρες τις τελευταίες 90 ημέρες
- Ασθενείς που διαμένουν σε γηροκομεία, ιδρύματα
- Ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα IV αντιβιοτική αγωγή, χημειοθεραπεία ή περιποίηση τραύματος τις τελευταίες 30 ημέρες
- Ασθενείς που έχουν υποστεί αιμοδιάλυση

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Early-onset HAP
- Late-onset HAP
- Θνητότητα 33-50%

Βακτηραιμία (ειδικά από ορισμένα παθογόνα)

Παθολογική vs. χειρουργική νόσος

Ανεπαρκής θεραπεία

HCAP

- 104 ασθενείς ηλικίας >75ετών σε γηροκομείο
- St. aureus 29%
- Gram (-) εντεροβακτηριοειδή 15%
- Strept. Pneumoniae 9%
- Pseudomonas sp. 4%

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Core παθογόνα (μικρόβια του πυρήνα)

- streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, methicillin-sensitive staph. Aureus, και ευαίσθητα gram αρνητικά εντεροβακτηριοειδή (escherichia coli, klebsiella spp., enterobacter spp., proteus spp., serratia marcescens)

MDR παθογόνα

- Pseudomonas aeruginosa, acinetabacter spp., MRSA

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνα

- Νοσηλεία για ≥ 5 ημέρες
- Αντιβιοτική θεραπεία τις τελευταίες 90 ημέρες
- Ανοσοκαταστολή (νόσος ή θεραπεία – κορτικοειδή, χημειοθεραπεία)
- Εισαγωγή σε μονάδα με υψηλή επίπτωση MDR παθογόνων
- HCAP

HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA (HCAP)

- Ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί για ≥ 2 ημέρες τις τελευταίες 90 ημέρες
- Ασθενείς που διαμένουν σε γηροκομεία, ιδρύματα
- Ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα IV αντιβιοτική αγωγή, χημειοθεραπεία ή περιποίηση τραύματος τις τελευταίες 30 ημέρες
- Ασθενείς που έχουν υποστεί αιμοδιάλυση

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

MDR παθογόνα

- Υψηλή θνητότητα
- Αρχική θεραπεία συχνά όχι η ενδεικνυόμενη
- Καθυστέρηση στην έναρξη της κατάλληλης θεραπείας
- Ποικιλία στη μικροβιολογία από το ένα στο άλλο νοσοκομείο – τοπική χλωρίδα

HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA

- Τι άλλαξε ;
- MDR βακτήρια (gram negative, gram positive)
- Στο παρελθόν απαιτείτο νοσηλεία για ≥ 5 ημέρες για να τεθεί η υποψία λοίμωξης με τέτοια παθογόνα

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Διαφοροποιήσεις

- Πρώιμης έναρξης HAP (5 πρώτες ημέρες) δεν θεωρούνταν ως πιθανά παθογόνα τα MDR
- Εμπειρική θεραπεία για τα MDR παθογόνα σε κάθε ασθενή με παράγοντες κινδύνου, ανεξάρτητα από το χρόνο έναρξης της λοίμωξης

ATS 1996

- Group 1: ήπια έως μέτρια πνευμονία, χωρίς παράγοντες κινδύνου, οιασδήποτε έναρξης Ή βαριά πνευμονία χωρίς παράγοντες κινδύνου, πρώιμης έναρξης
- Group 2: ήπια έως μέτρια πνευμονία, με παράγοντες κινδύνου, οιασδήποτε έναρξης
- Group 3: βαριά πνευμονία χωρίς παράγοντες κινδύνου, όψιμης έναρξης Ή βαριά πνευμονία με παράγοντες κινδύνου οιασδήποτε έναρξης

ATS 1996

- 71 ασθενείς με HAP
- Υψηλή ικανότητα πρόβλεψης του αιτιολογικού παράγοντα 90% (οι αποτυχίες αφορούσαν *St. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus sp*)
- Επαρκής αρχική αντιβιοτική αγωγή 79% (η αποτυχία αφορούσε ανθεκτικά παθογόνα όπως *Staphyl. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas Maltophilia*)

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

- Η πνευμονία σε ασθενείς από ιδρύματα (nursing home pneumonia) θεωρείται και αντιμετωπίζεται ως HCAP και όχι ως πνευμονία της κοινότητας
- Σε ορισμένους ασθενείς (π.χ ARDS) πολυμικροβιακές λοιμώξεις
- Τα αναερόβια σπάνια αποτελούν το μοναδικό αίτιο, ακόμη και σε υψηλό κίνδυνο εισρόφησης (τα gram αρνητικά είναι τα κυρίαρχα παθογόνα)
- Μύκητες και ιοί σχετικά ασυνήθη
- Aspergillus (σε παρατεταμένη νοσηλεία σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά και κορτικοειδή)
- Ιοί ινφλουέντσας A και B

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Πηγές λοίμωξης είναι ιατρικές συσκευές και το περιβάλλον
- Εισρόφηση ρινοφαρυγγικού περιεχομένου ή διαφυγή αυτού γύρω από το ενδοτραχειακό cuff
- Εισπνοή ή άμεσος ενοφθαλμισμός
- Αιματογενής διασπορά
- Μικροβιακή διαμετάθεση από το ΓΕΣ
- Biofilm του ενδοτραχειακού σωλήνα
- Στόμαχος – παραρρίνιοι κόλποι ;;;

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός – αποφυγή διασωλήνωσης (Level I)
- Ελάττωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού (Level II)
- Στοματοτραχειακοί και στοματορινικοί σωλήνες αντί ρινο- (Level II)
- Περιορισμός χρήσης κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών παραγόντων (Level II)
- Συνεχής αναρρόφηση υπογλωττιδικών εκκρίσεων (Level I)
- Πίεση του cuff < 20 cm H₂O) (Level II)

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Όχι ύπτια αλλά ημικαθιστική θέση ιδιαίτερα κατά την εντερική σίτιση (Level I)
- Εντερική διατροφή > παρεντερική διατροφή (Level I)
- Πρώιμη ή όψιμη εντερική σίτιση ;
- Γαστρική ή μεταπυλωρική σίτιση
- SDD (selective digestive decontamination)
- Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Γαστροπροστασία (ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων – αντιόξινα – σουκραλφάτη)
- Μεταγγίσεις
- Έλεγχος σακχάρου αίματος (υπεργλυκαιμία, σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης) (Level I)
- Εκπαίδευση προσωπικού, πλύσιμο χεριών με αλκοολούχο διάλυμα (Level I)
- Μικροβιολογική επιτήρηση (Level II)

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

- ↓ θνητότητας από VAP σε χειρουργική μονάδα όταν υπήρχε εντατική ρύθμιση σακχάρου (80-110mg/dl)
- Το αποτέλεσμα αυτό πιο εμφανές στην ομάδα που παρέμεινε στην ΜΕΘ > 5 ημέρες
- ↓ κατά 46% στις αιματογενείς λοιμώξεις, ↓ στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ↓ διάρκεια μηχανικής αναπνοής και παραμονής στη ΜΕΘ, ↓ ημέρες αντιβιοτικής αγωγής

van de Berghe et al, NEJM 2001

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κλινικά συμπτώματα και σημεία πνευμονίας

- Πυρετός
- Λευκοκυττάρωση
- Πυώδεις εκκρίσεις
- Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Νοσοκομειακή τραχειοβρογχίτιδα
- ARDS
- Ανεξήγητη αιμοδυναμική αστάθεια
- Επιδείνωση αερίων αίματος
- Αποικισμός ;;
- Συχνές καλλιέργειες ενδοτραχειακών εκκρίσεων σε ρουτίνα ;;

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια εκκρίσεων του κατώτερου αναπνευστικού

- Ενδοτραχειακές εκκρίσεις
- Προστατευμένη βούρτσα (brush)
- Προστατευμένο BAL
- Πτύελα ;;

Εάν η καλλιέργεια είναι αρνητική ή το παθογόνο που υποπτευόμαστε απουσιάζει, (ειδικά αν δεν υπάρχει τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής τις τελευταίες 72 ώρες), τότε τα αντιβιοτικά είτε δεν χρειάζονται είτε δεν πρέπει να καλύπτουν MDR παθογόνα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Καλλιέργειες αίματος / πλευριτικού υγρού
- Εκτίμηση οξυγόνωσης αρτηριακού αίματος
- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- Σηψαιμία σχετιζόμενη με καθετήρα, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, νοσοκομειακή παραρρινικολπίτιδα, εμπύημα

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

- Κλινική στρατηγική

- Πνευμονικό διήθημα + κλινικά συμπτώματα-σημεία (πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$, λευκοκυττάρωση, πυώδεις εκκρίσεις)
- Ημιποσοτικές καλλιέργειες ενδοτραχειακών εκκρίσεων ή πτυέλων – Gram χρώση
- Έγκαιρη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής με την υποψία της πνευμονίας
- Θεραπεύονται πιο πολλοί από ότι πρέπει
- Η αρνητική προγνωστική αξία της στείρας καλλιέργειας ενδοτραχειακών εκκρίσεων επί απουσίας αλλαγής της αντιβιοτικής αγωγής επί 72 ώρες, ανέρχεται σε 94%
- Επανεκτίμηση σε 3 ημέρες με βάση τα αποτελέσματα των ημιποσοτικών καλλιεργειών και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς
- Δ/Δ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ατελεκτασία, πνευμονική εμβολή, φαρμακευτικές αντιδράσεις, ενδοκυψελιδική αιμορραγία, ARDS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

- Μικροβιολογική στρατηγική
 - Ποσοτικές καλλιέργειες κατώτερου αναπνευστικού (BAL, PSB, ενδοτραχειακές εκκρίσεις)
 - Προσπάθεια διαχωρισμού αποικισμού-λοίμωξης
 - Θεραπεύονται λιγότεροι ασθενείς -ψευδώς αρνητικές καλλιέργειες
 - Να λαμβάνονται πριν την έναρξη της αγωγής
 - Αποφυγή πρόσφατης τροποποίησης της αντιβιοτικής αγωγής
 - Ελάττωση του ορίου όπου αξιολογείται θετική η καλλιέργεια
 - BAL, PSB, ενδοτραχειακές εκκρίσεις, βρογχοσκοπικώς ή τυφλά

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

- Μικροβιολογική στρατηγική
 - Επί κλινικών σημείων λοίμωξης ακόμη και σε απουσία βρογχοσκοπικών ευρημάτων συνιστάται έναρξη αντιβιοτικής αγωγής
 - Ενδοτραχειακές εκκρίσεις $> 10^6$ cfu/ml
Ευαισθησία $76 \pm 9\%$ Ειδικότητα $75 \pm 28\%$
 - BAL $> 10^4$ cfu/ml
Ευαισθησία $73 \pm 18\%$ Ειδικότητα $82 \pm 19\%$
 - PSB $> 10^3$ cfu/ml
Ευαισθησία $66 \pm 19\%$ Ειδικότητα $90 \pm 15\%$

 - Οι τυφλές τεχνικές εμφανίζουν παρόμοιες ειδικότητες και ευαισθησίες
 - Η επιλογή βασίζεται στην εμπειρία, διαθεσιμότητα και κόστος

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

- 3 τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στη θνητότητα με τη χρήση επεμβατικών τεχνικών (BAL, PSB) σε σύγκριση με ποσοτικές ή ημιποσοτικές καλλιέργειες ενδοτραχειακών εκκρίσεων
- ΑΛΛΑ: Λίγοι ασθενείς και αντιβιοτικά έλαβαν όλοι ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών

Sanchez-Nieto et al, AJRCCM 1998

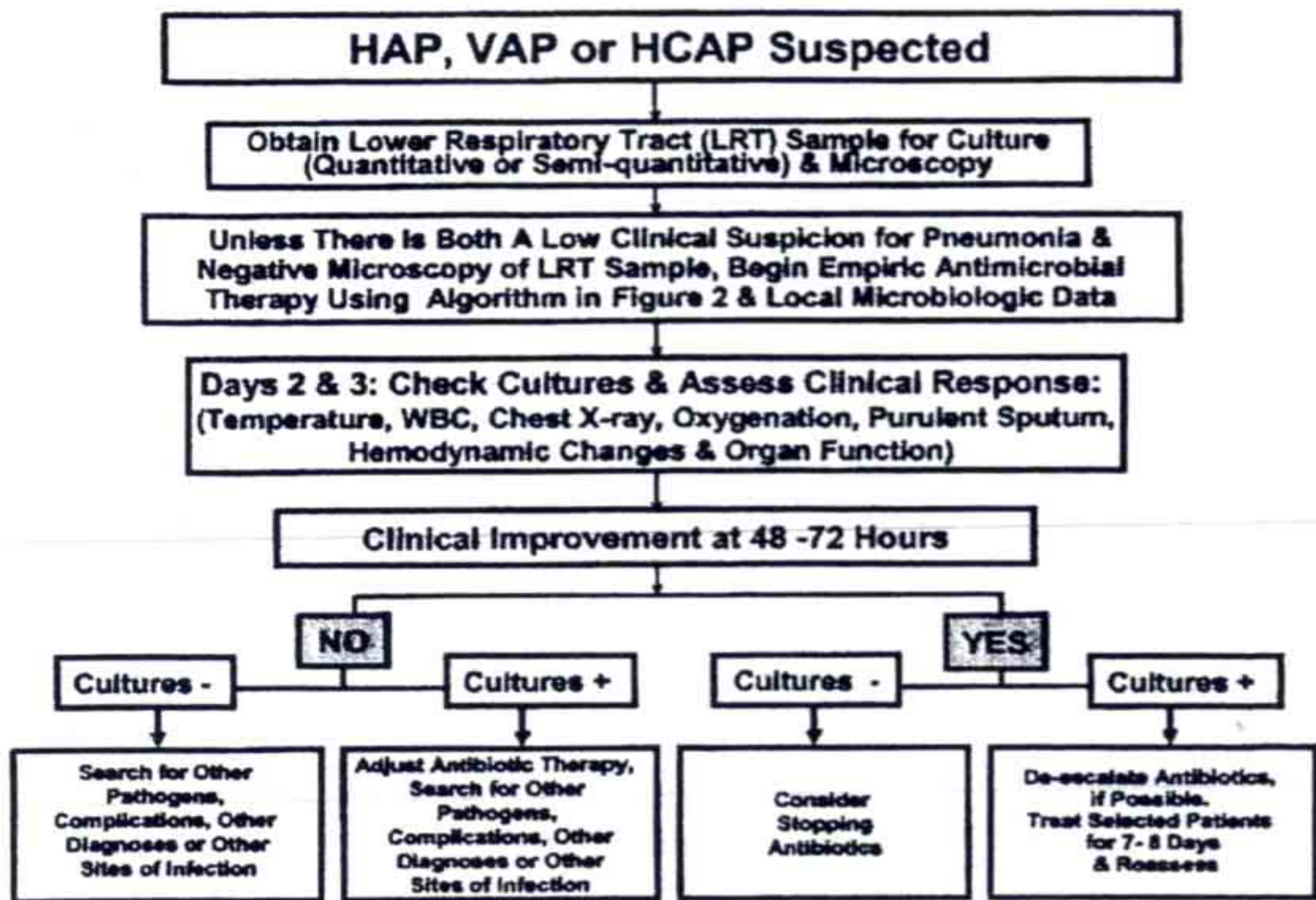
Ruiz et al, AJRCCM 2000

Sole Violan et al, Crit Care Med 2000

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

- Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε πλεονέκτημα των ποσοτικών καλλιέργειών βρογχοσκοπικού υλικού με χαμηλότερη θνητότητα την 14^η ημέρα αλλά όχι την 28^η
- Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και στις δυο υποομάδες

Fagon et al, Ann Intern Med 2000



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Κατάλληλη και επαρκής
- Ευρέως φάσματος
- Να μην προάγει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών
- De escalation strategy

ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Κατάλληλη (appropriate)
Το χορηγούμενο αντιβιοτικό είναι δραστικό in vitro
- Επαρκής (adequate)
Όχι μόνο δραστικό το αντιβιοτικό, αλλά και να χορηγηθεί έγκαιρα, στη σωστή δοσολογία, να έχει καλή διεισδυτικότητα στους ιστούς, να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό, όταν χρειάζεται
- Άρα μπορεί η αρχική θεραπεία να είναι κατάλληλη αλλά όχι επαρκής

ΕΡΩΤΗΣΗ - ΚΛΕΙΔΙ

- ΕΧΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ MDR ΠΑΘΟΓΟΝΑ ;
- Διάρκεια μηχανικής αναπνοής ≥ 7 ημέρες
- Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών
- Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος

Trouillet et al, AJRCCM 1998

ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ↑ θνητότητα εφόσον η αρχική εμπειρική θεραπεία είναι λανθασμένη ή υπάρχει καθυστέρηση στην έναρξή της
- Συχνότερη αιτία λανθασμένης αρχικής εμπειρικής θεραπείας είναι η παρουσία MDR παθογόνων
- Η τροποποίηση που θα γίνει με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών δεν ελαττώνει τον κίνδυνο θνητότητας που σχετίζεται με την μη κατάλληλη αρχική αντιβιοτική αγωγή

Luna et al, Chest 1997

Alvarez-Lerma et al, Intensive Care Med 1996

Kollef et al, Chest 1998

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Οι Ibrahim και συν. σύγκριναν την αντιμετώπιση της VAP με χορήγηση αντιβιοτικών βάσει πρωτοκόλλου ή χωρίς αυτό.
- ↑ κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής
- ↓ ανάπτυξης δευτεροπαθών επεισοδίων VAP από ανθεκτικά παθογόνα
- ↓ συνολική διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας (8 vs. 14 ημέρες)

Ibrahim et al, Crit Care Med 2001

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Στενού ή ευρέως φάσματος
- Στενό φάσμα εφόσον η πνευμονία άρχισε τις 4 πρώτες ημέρες νοσηλείας, δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνα και δεν πρόκειται για HCAP
- Όλοι οι άλλοι ασθενείς θα λάβουν ευρέως φάσματος αρχική εμπειρική αγωγή

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Στενό φάσμα – Μικρόβια του πυρήνα (core pathogens) – θεραπεία με ένα αντιβιοτικό
- Κεφτριαξόνη, αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη, ερταπενέμη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη
- Εάν ο ασθενής είναι αλλεργικός στην πενικιλίνη: κινολόνη ή συνδυασμός κλινδαμυκίνης-αζτρεονάμης

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Ευρύ φάσμα σε παράγοντες κινδύνου για MDR παθογόνα – τουλάχιστον 2 και μερικές φορές και 3 αντιβιοτικά
- Αμινογλυκοσίδη ή αντιψευδομοναδική κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη)+ αντιψευδομοναδική β-λακτάμη (κεφεπίμη, κεφταζιδίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη)
- Εάν υπάρχει υποψία για MRSA τότε προσθήκη τρίτου αντιβιοτικού – λινεζολίδη ή βανκομυκίνη

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Εάν ο ασθενής έχει λάβει πρόσφατα αντιβιοτικά πρέπει η εμπειρική θεραπεία να περιλαμβάνει παράγοντα από διαφορετική τάξη αντιβιοτικών
- Μην ξεχνάμε τα δεδομένα από την μικροβιολογία του χώρου όπου εμφανίζεται η ΗΑΡ
- Η αρχική εμπειρική θεραπεία είναι πιθανότερο να είναι κατάλληλη όταν χορηγείται με βάση πρωτόκολλο που βασίζεται στις οδηγίες αλλά προσαρμοσμένες στα τοπικά patterns ανθεκτικότητας

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

- Αντιβιοτικά που κάνουν χαμηλές συγκεντρώσεις στους πνεύμονες (β-λακτάμες)
- Βακτηριοκτόνα
- Concentration-dependent (αμινογλυκοσίδες, κινολόνες)
- Time-dependent (β-λακτάμες, βανκομυκίνη)
- Post-antibiotic effect (αμινογλυκοσίδες, κινολόνες)
- IV vs, p.o χορήγηση
- Μικρότερη διάρκεια θεραπείας

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Μονοθεραπεία ή συνδυασμός αντιβιοτικών;
- Συνέργεια – πρόληψη ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών
- Οποσδήποτε συνδυασμός εάν ο ασθενής είναι ουδετεροπενικός ή υπάρχει βακτηριαιμία από *pseudomonas*
- Μετανάλυση που σύγκρινε β-λακτάμη με συνδυασμό β-λακτάμης αμινογλυκοσίδης σε ασθενείς με σήψη δεν έδειξε ο συνδυασμός να διαφέρει στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, ενώ αντίθετα συνοδευόταν από μεγαλύτερη κλινική αποτυχία και υψηλότερο ποσοστό νεφροτοξικότητας

Paul et al, BMJ 2004

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ;

- Ο συνδυασμός προτείνεται σε ασθενείς με υποψία MDR παθογόνων με σκοπό το ευρύ φάσμα να αυξήσει τις πιθανότητες για κατάλληλη αρχική θεραπεία
- Μονοθεραπεία όταν:
 - δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MDR
 - σε σοβαρή VAP που αρχικά λαμβάνει συνδυασμό, εάν δεν αναδειχθεί από τις καλλιέργειες ανθεκτικό παθογόνο

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αν το παθογόνο είναι gram αρνητικό αλλά όχι MDR, τότε μπορεί να χορηγηθεί μονοθεραπεία με ένα από τα παρακάτω αντιβιοτικά: σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, κεφεπίμη

ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

- Αμινογλυκοσίδες, πολυμυξίνη Β
- Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα
- 1 μόνο μελέτη με εισπνεόμενη τομπραμυκίνη + συστηματική αντιβιοτική θεραπεία vs. συστηματική αντιβιοτική θεραπεία σε VAP
Καμία βελτίωση στην έκβαση αλλά μεγαλύτερο ποσοστό εκρίζωσης

Brown et al, Antimicrob Agents Chemother 1990

- Παρενέργειες – ανθεκτικότητα ;

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Όλες οι κλινικές παράμετροι έχουν βελτιωθεί εντός των πρώτων 6 ημερών από την έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής
- Η παράταση της αγωγής για ≥ 14 ημέρες αύξησε τον αποικισμό με gram αρνητικά εντεροβακτηριοειδή και κυρίως *Pseudomonas* κατά την 2^η εβδομάδα

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Διάρκεια θεραπείας 8 ημέρες έναντι 14 ημερών δεν έδειξε διαφορές στην έκβαση (μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής με την βραχεία θεραπεία εφόσον το αίτιο ήταν *Pseudomonas* ή *Acinetobacter*)

Chaastre et al, JAMA 2003

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ΤΟΤΕ 14-21 ημέρες
- ΤΩΡΑ 7 ημέρες

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Συνήθως χορηγείται συνδυασμός δυο αντιβιοτικών
- Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν μονοθεραπεία με β-λακτάμη vs. συνδυασμό β-λακτάμης με κινολόνη
- Εισπνεόμενα αντιβιοτικά ;

ACINETOBACTER SPP.

- Καρβαπενέμες, σουλμπακτάμη, κολιστίνη
- Το αντιβιοτικό εκλογής για το *acinetobacter* είναι οι καρβαπενέμες, αλλά η κολιστίνη γίνεται το αντιβιοτικό εκλογής όταν υπάρχει ανθεκτικότητα στις καρβαπενέμες
- Εισπνεόμενη κολιστίνη

ESBL-ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΟΕΙΔΗ

- Να αποφεύγεται μονοθεραπεία με κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς
- Κεφιπίμη ;
- Πιπερακιλίνη-ταζομπακτάμη ;
- Καρβαπενέμες

MRSA

- Όταν χρησιμοποιείται βανκομυκίνη σε δόση 1g/12h τα ποσοστά αποτυχίας ξεπερνούν το 40%.
- Trough level \geq 15mg/L
- Η λινεζολίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά στη βανκομυκίνη ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ή σε αυτούς που λαμβάνουν κι άλλα νεφροτοξικά φάρμακα

ΑΡΧΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΓΙΑ MDR

- Antibiotic cycling
- Από μια τάξη σε άλλη
- Εντός της ίδιας τάξης

De-escalation therapy

- Λιγότερα αντιβιοτικά
- Αντιβιοτικά στενότερου φάσματος
- Διακοπή θεραπείας
- Μείωση διάρκειας θεραπείας

Σημαντικό σημείο η ημέρα 2-3: Βελτίωση ή όχι του ασθενούς ;

Αξιολόγηση του πυρετού, της λευκοκυττάρωσης, της χροιάς των εκκρίσεων, των ακτινολογικών ευρημάτων και της οξυγόνωσης

De-escalation therapy

- Να μην αλλάζει το σχήμα για 48-72 ώρες εκτός εάν παρατηρείται σαφής και σοβαρή επιδείνωση του ασθενούς
- Παρακολούθηση ποσοτικών καλλιεργείων και κλινική αποτυχία
- Παρακολούθηση ακτινογραφίας θώρακος ;
- Κλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (WBC, ABGs, πυρετός)

ΕΠΙ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

- Έλεγχος των καλλιεργειών
- Νέες καλλιέργειες (κυρίως με επεμβατικές μεθόδους)
- Διαγνωστικές εξετάσεις προς αποκλεισμό ασυνήθων παθογόνων (μύκητες, μυκοβακτηρίδια, ιοί, ανοσοκαταστολή)
- Άλλη διάγνωση (ατελεκτασία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό έμφρακτο, χημική πνευμονίτιδα, ενδοκυψελιδική αιμορραγία)
- Άλλη εστία λοίμωξης (λοίμωξη από κεντρικό καθετήρα, παραρρίνιοι κόλπτοι, ουροποιητικό, κολίτιδα από αντιβιοτικά)
- Επιπλοκή της πνευμονίας (απόστημα, εμπύημα)
- Πυρετός από φάρμακα
- Ανοικτή βιοψία πνεύμονα ;;;
- Επί μη ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία, τροποποίηση των αντιβιοτικών και διαγνωστική επανεκτίμηση όχι αργότερα από την 3^η ημέρα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η ΗCAP ανήκει στο φάσμα της HAP και VAP και χρειάζεται θεραπεία για MDR παθογόνα
- Πριν την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας πρέπει να συλλέγεται δείγμα από το κατώτερο αναπνευστικό για καλλιέργεια, χωρίς όμως να καθυστερεί την έναρξη θεραπείας σε βαρέως πάσχοντες

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Ημιποσοτικές ή ποσοτικές καλλιέργειες χρησιμοποιούνται για τον χειρισμό ασθενών με HAP
- Οι καλλιέργειες μπορεί να λαμβάνονται βρογχοσκοπικώς ή χωρίς βρογχοσκόπηση
- Οι ποσοτικές καλλιέργειες αυξάνουν τη ειδικότητα για τη διάγνωση της HAP και εφόσον είναι εφικτές να προτιμώνται

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Επί αρνητικών καλλιέργειών που έχουν ληφθεί χωρίς αλλαγή της αντιβιοτικής αγωγής τις τελευταίες 72 ώρες μπορεί να διακοπεί η αντιβιοτική αγωγή
- Πρώιμη έναρξη κατάλληλης, ευρέως φάσματος αντιβιοτική θεραπεία σε σωστή δοσολογία απαιτείται για μεγιστοποίηση της θεραπευτικής επιτυχίας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η εμπειρική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει αντιβιοτικά από διαφορετική τάξη από αυτά που έλαβε πρόσφατα ο ασθενής
- Ο συνδυασμός δυο αντιβιοτικών για την HAP από συγκεκριμένα παθογόνα πρέπει να χρησιμοποιείται με σκεπτικισμό και στο συνδυασμό β-λακτάμης με αμινογλυκοσίδη για την *Pseudomonas aeruginosa* η αμινογλυκοσίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται για περισσότερο από 5 ημέρες

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

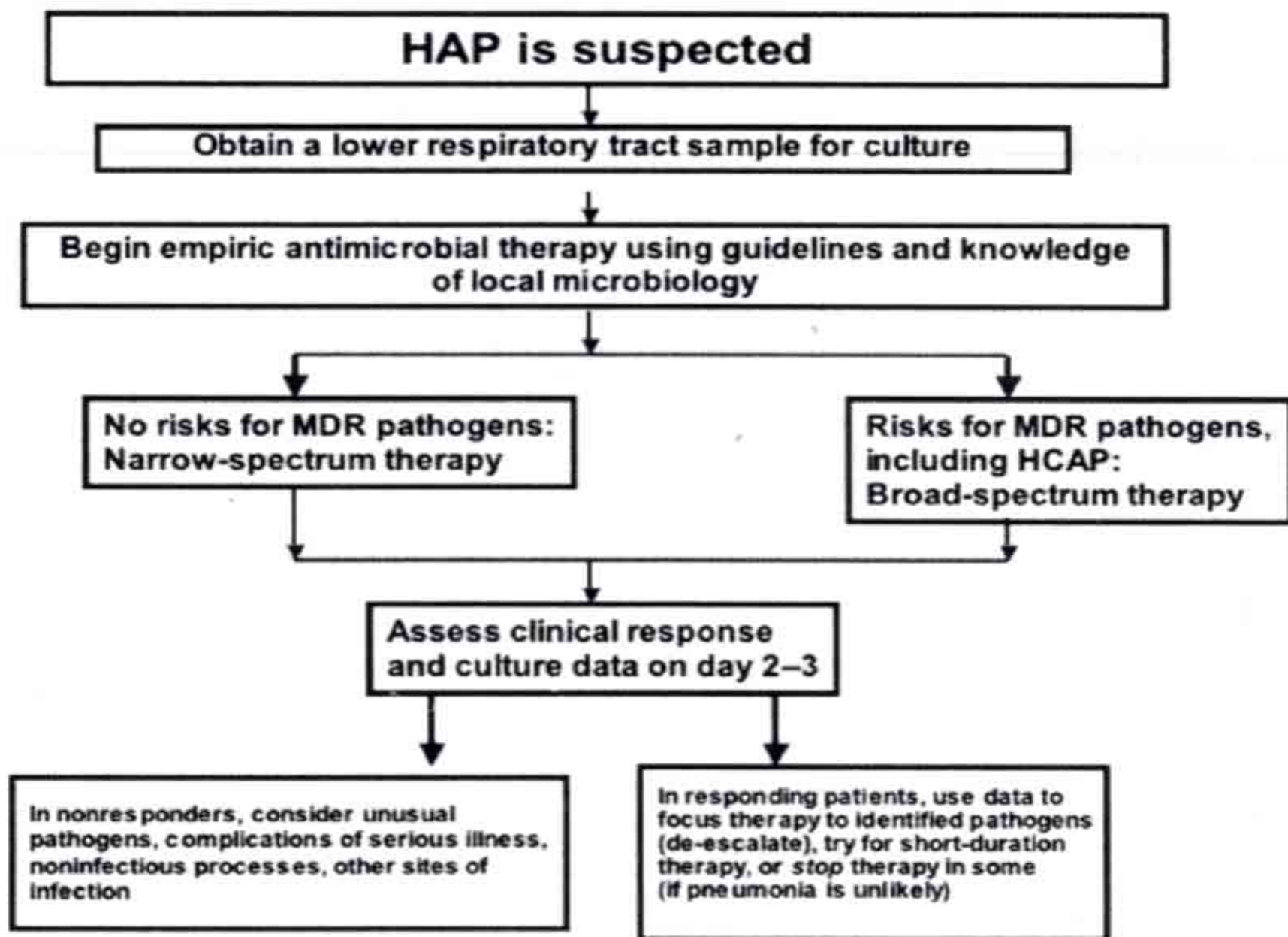
- Η λινεζολίδα αποτελεί εναλλακτική θεραπεία της βανκομυκίνης και υπάρχουν ανεπιβεβαίωτα δεδομένα ότι μπορεί να υπερτερεί της βανκομυκίνης στη θεραπεία της VAP από *Staphylococcus aureus*
- Η κολιστίνη πρέπει να χορηγείται ως θεραπεία για τη VAP από *Acinetobacter* spp. ανθεκτικό στις καρβαπενέμες

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Εισπνεόμενα αντιβιοτικά μπορεί να έχουν αξία ως πρόσθετη θεραπεία για την VAP από ορισμένα MDR παθογόνα
- Αποκλιμάκωση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται στη βάση των δεδομένων από τις καλλιέργειες και της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς
- Βραχύτερη διάρκεια θεραπείας (7-8 ημέρες) συνιστάται για ασθενείς με μη επιπλεγμένη HAP, VAP ή HCAP που έχουν λάβει σωστή αρχική αντιβιοτική θεραπεία, έχουν κλινική ανταπόκριση και δεν έχουν ενδείξεις λοίμωξης από ανθεκτικούς Gram αρνητικούς βακίλλους

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Αναγνώριση της ποικιλίας της μικροβιολογίας από το ένα νοσοκομείο στο άλλο και από τη μια χρονική περίοδο στην άλλη
- Αποφυγή της υπερβολικής χρήσης αντιβιοτικών
- Εφαρμογή προληπτικών μέτρων για την ΗΑΡ



ΑΡΧΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΗΑΡ ΚΑΙ ΝΑΡ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΓΝΩΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ MDR, ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΙ ΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Methicilin-sensitive staphulococcus aureus
- Antibiotic sensitive enteric gram negative bacilli
 - Escherichia coli
 - Klebsiella pneumoniae
 - Enterobacter species
 - Proteus species
 - Serratia marcescens
- Κεφτριαζόνη ή
- Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη ή
- Αμπικιλλίνη- σουλμπακτάμη ή
- Ερταπενέμη

ΑΡΧΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ HAΡ VAP ΚΑΙ HCAP ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΝΟΣΟ Ή ΓΝΩΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ MDR ΚΑΙ ΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

- Core pathogens +
 - MDR pathogens
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Klebsiella pneumoniae (ESBL)
 - Acinetobacter spp.
 - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
- Αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες (κεφεπίμη, κεφταζιδίμη) ή
 - Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη) ή
 - Β-λακτάμη με αναστολέα β-λακταμάσης (πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη)
ΚΑΙ
 - Αντιψευδομοναδική κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη) ή
 - Αμινογλυκοσίδη (αμικασίνη, γενταμυκίνη ή τομπραμυκίνη)
ΚΑΙ
 - Λινεζολίδη ή βανκομυκίνη

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΕΠΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

- Κεφεπίμη 1-2g / 8-12 h
- Κεφταζιδίμη 2g / 8h
- Ιμιπενέμη 500mg / 6h ή 1g/ 8h
- Μεροπενέμη 1g / 8h
- Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη 4.5g / 6h
- Λεβοφλοξασίνη 750mg / d
- Σιπροφλοξασίνη 400mg / 8h
- Βανκομυκίνη 15mg/kg / 12h (trough level 15-20 mg/L)
- Λινεζολίδη 600mg / 12h
- Γενταμυκίνη – τομπραμυκίνη 7mg/kg/d σε μια δόση
- Αμικασίνη 20mg/kg/d σε μια δόση

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ