

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου

Π. Καλτσάς
Ι. Κιουμής
Ν. Μαγγίνα
Ε. Μάναλη
Α. Μαυρομάτης
Ε. Παπαδομιχελάκης
Ε. Παπαφράγκας
Ι. Φλώρος

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου

Α. Αργυροπούλου
Α. Κοτανίδου
Ε. Παπαδομιχελάκης
Α. Πρεκατές
Μ. Χίνη

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1. Νοσοκομειακή πνευμονία: Είναι η πνευμονία που διαγιγνώσκεται μετά από ≥ 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο (HAP).

Πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care Associated Pneumonia - HCAP): Πνευμονία που εμφανίζεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια που είναι οι ακόλουθοι: 1) Νοσηλεία διάρκειας ≥ 2 ημερών το τελευταίο τρίμηνο, 2) διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, 3) έναρξη αιμοκάθαρσης τουλάχιστον από μηνός, 4) ασθενείς σε στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας (π.χ. ενδοφλέβια κατ' οίκον θεραπεία), 5) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV ($FEV_1 < 30\%$ προβλεπόμενου, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση), 6) ασθενείς με ανοσοκαταστολή [αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, μεταμοσχευμένοι, νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία, χρόνια λήψη κορτικοειδών (> 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή > 700 mg αθροιστική δόση), άλλη χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή]. Η πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας προσομοιάζει κλινικά, μικροβιολογικά και όσον αφορά στην πρόγνωση στη νοσοκομειακή πνευμονία (HAP).

Πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα (ή πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό) (Ventilator Associated Pneumonia - VAP): Η πνευμονία που εμφανίζεται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει διασωληνωμένος και σε μηχανικό αερισμό για ≥ 48 ώρες. Αποτελεί υποκατηγορία της νοσοκομειακής πνευμονίας και ως εκ τούτου έχουν κοινή διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Τραχειοβρογχίτις συνδεόμενη με αναπνευστήρα (ή σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό) (Ventilator Associated Tracheobronchitis - VAT): Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός βάσει οδηγιών, ο ορισμός της VAT συχνότερα περιλαμβάνει κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένες σε ποσότητα και πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις, καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων με ανάπτυξη μικροοργανισμού σε πυκνότητα $\geq 10^6$ cfu/ml, πυρετό $> 38^\circ\text{C}$ ή αριθμό λευκών > 12.000 ή < 4.000 , ενώ

απουσιάζουν τα ακτινολογικά κριτήρια της VAP και η καλλιέργεια δείγματος βρογχικών εκκρίσεων που ελήφθη με επεμβατικές μεθόδους δίνει ανάπτυξη μικροοργανισμών με μικρότερη πυκνότητα από το μικροβιολογικό διαγνωστικό κριτήριο της VAP ($<10^4$ cfu/ml για το BAL, $<10^3$ cfu/ml για το PSB).

1.2. Η νοσοκομειακή πνευμονία σε μη διασωληνωμένο ασθενή και σε ασθενή σε μηχανικό αερισμό (HAP/VAP) διακρίνεται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης σε:

Πρώιμης έναρξης HAP/VAP: Όταν εκδηλώνεται μέσα στις πρώτες 4 ημέρες νοσηλείας ή/και μηχανικού αερισμού, προκαλείται συνήθως από ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτήρια και είναι καλύτερης πρόγνωσης.

Ώψιμης έναρξης HAP/VAP: Όταν εκδηλώνεται από την 5^η ημέρα νοσηλείας ή/και μηχανικού αερισμού και μετά, σχετίζεται με πολυανθεκτική βακτηριακή αιτιολογία και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

1.3. Νέοι ορισμοί καταγραφικής σημασίας. Το 2013 το CDC μετά από την αδυναμία της VAP να αποτελέσει δείκτη ποιότητας (quality indicator) λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας των διαγνωστικών ορισμών που χρησιμοποιούνται, προτείνει νέους ορισμούς για την παρακολούθηση των επιπλοκών των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες ποιότητας (Πίνακας 1).

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

2.1. Ακτινολογικά διαγνωστικά κριτήρια

Νέο ή εξελισσόμενο και εμμένον διήθημα στην ακτινογραφία ή την αξονική τομογραφία θώρακος. Σε ασθενείς με υποκείμενα χρόνια καρδιολογικά ή αναπνευστικά νοσήματα απαιτείται η παρουσία των ευρημάτων σε δύο τουλάχιστον διαδοχικές απεικονίσεις.

2.2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Τουλάχιστον ένα από:

- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Λευκά >12.000 ή <4.000 μl
- Σε ενήλικες ≥ 70 ετών, επιδείνωση επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αίτιο που να το εξηγεί.

Και τουλάχιστον δύο από:

- Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις ή πτύελα (νέα εμφάνιση ή αλλαγή στον χαρακτήρα των εκκρίσεων)
- Βήχας ή δύσπνοια ή ταχύπνοια
- Συμβατά ακροαστικά ευρήματα
- Επιδείνωση οξυγόνωσης.

Πίνακας 1. Οι νέοι ορισμοί από το CDC για την παρακολούθηση και καταγραφή των επιπλοκών σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Events).

Γεγονός	Όνομα	Ορισμός
Νέα αναπνευστική επιδείνωση	Επιπλοκή σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Complication - VAC)	≥2 ημέρες σταθερής ή μειούμενης ελάχιστης ημερήσιας θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης ή ημερήσιου ελάχιστου ποσοστού εισπνεόμενου οξυγόνου, ακολουθούμενα από αύξηση της ελάχιστης ημερήσιας θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης ≥3 cm H ₂ O ή αύξηση του ημερήσιου ελάχιστου ποσοστού εισπνεόμενου οξυγόνου κατά 20 μονάδες, με την αύξηση να διατηρείται ≥2 ημέρες.
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις λοίμωξης	Λοιμώδης επιπλοκή σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Infection-related Ventilator-Associated Complication - IVAC)	Επιδείνωση αερισμού όπως ορίζεται ανωτέρω - VAC KAI Θερμοκρασία <36°C ή >38°C ή αριθμός λευκών ≤4.000 ή ≥12.000/mm ³ KAI Χορήγηση νέας αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον 4 ημέρες, μετά την 3 ^η ημέρα του μηχανικού αερισμού και για ≥2 ημέρες πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC.
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις δυνατικής (possible) πνευμονικής λοίμωξης	Δυνητική πνευμονία	IVAC όπως ορίζεται ανωτέρω και Gram χρώση των ενδοτραχειακών εκκρίσεων ή του BAL με ≥25 ουδετερόφιλα και ≤10 επιθηλιακά κύτταρα κ.ο.π. ή θετική καλλιέργεια με δυνητικά παθογόνο μικροοργανισμό, μετά την 3 ^η ημέρα μηχανικού αερισμού και εντός 2 ημερών πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC (της αναπνευστικής επιδείνωσης).
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις πιθανής (probable) πνευμονικής λοίμωξης	Πιθανή πνευμονία	IVAC όπως ορίζεται ανωτέρω και Gram χρώση των ενδοτραχειακών εκκρίσεων ή του BAL με ≥25 ουδετερόφιλα και ≤10 επιθηλιακά κύτταρα κ.ο.π. KAI καλλιέργεια ενδοτραχειακών εκκρίσεων με ≥10 ⁵ αποικίες/μλ ή καλλιέργεια BAL με ≥10 ⁴ αποικίες/μλ ή το ισοδύναμό τους σε ημιποσοτικές καλλιέργειες, μετά την 3 ^η ημέρα μηχανικού αερισμού και εντός 2 ημερών πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC (της αναπνευστικής επιδείνωσης).

2.3. Μικροβιολογικά διαγνωστικά κριτήρια

- Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση είναι η λήψη υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις) και ο έλεγχός του με άμεση μικροσκοπήση και ποσοτικές καλλιέργειες. Η λήψη στον διασωληνωμένο ασθενή γίνεται είτε μη επεμβατικά με απλή αναρρόφηση μέσα από τον τραχειοσωλήνα (τραχειοβρογχικές εκκρίσεις), είτε με επεμβατικές βρογχοσκοπικές τεχνικές (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα - BAL, προστατευμένη ψήκτρα - PSB). Πρόσφατες μελέτες δεν έχουν αποδείξει πλεονέκτημα των επεμβατικών τεχνικών είτε στη βελτίωση της ευαισθησίας και ειδικότητας της διαγνωστικής μεθόδου, είτε στη βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Ως εκ τούτου, για την αρχική μικροβιολογική διάγνωση της VAP συνιστάται κατά προτίμηση η ποσοτική (ή ακόμα και η ημιποσοτική) καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Η εφαρμογή επεμβατικών βρογχοσκοπικών τεχνικών επιβάλλεται επί αστοχίας της αρχικής αντιμικροβιακής αγωγής.
- Για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα της όποιας διαγνωστικής τεχνικής πρέπει η λήψη των υλικών να γίνει πριν από την έναρξη οποιασδήποτε αντιμικροβιακής αγωγής ή τουλάχιστον 72 ώρες μετά την τελευταία αλλαγή της και εφόσον αυτή είναι ανεπιτυχής.
- Η λήψη του BAL απαιτεί προσεκτική ενσφήνωση του άκρου του βρογχοσκοπίου σε περιφερικό αεραγωγό και έγχυση τουλάχιστον 120 ml ορού, μοιρασμένου σε 3-6 δόσεις. Η επιστροφή μπορεί να ποικίλλει, επηρεάζει σημαντικά την αξιοπιστία της εξέτασης και οφείλει να είναι τουλάχιστον 50%. Το πρώτο δείγμα που λαμβάνεται θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει περισσότερο τους περιφερικούς αεραγωγούς και όχι το παρέγχυμα και γι' αυτό απορρίπτεται.
- Μετά τη λήψη του υλικού η προστατευμένη ψήκτρα τοποθετείται σε φιαλίδιο με 1 ml φυσιολογικό ορό και αποστέλλεται για περαιτέρω επεξεργασία.
- Το υλικό από ψήκτρα μπορεί να εξετασθεί άμεσα, ενώ το BAL χρειάζεται πρώτα να φυγοκεντρηθεί. Το επίχρισμα εξετάζεται μετά από χρώση κατά Gram ή τροποποιημένη Giemsa.
- Απουσία μικροοργανισμών ή/και πυσσφαιρίων στην άμεση κατά Gram εξέταση του επίχρισματος των βρογχικών εκκρίσεων σε ασθενή χωρίς πρόσφατη αλλαγή στα αντιβιοτικά του έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για VAP και πρέπει να κατευθύνει σε άλλες διαγνώσεις.
- Οι ημιποσοτικές καλλιέργειες υστερούν σαφώς σε διαγνωστική αξιοπιστία των αντίστοιχων ποσοτικών.

- Τα όρια των ποσοτικών καλλιιεργειών που θεωρούνται διαγνωστικά για την VAP είναι $\geq 10^6$ για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, $\geq 10^4$ για το BAL και $\geq 10^3$ για την PSB. Τονίζεται ότι τα παραπάνω όρια ισχύουν με την προϋπόθεση ότι το υλικό έχει ληφθεί πριν την έναρξη αγωγής ή τουλάχιστον 72 ώρες μετά, εφόσον η αγωγή είναι ανεπιτυχής. Αν η κλινική υποψία είναι ισχυρή ή αν το υλικό έχει ληφθεί μετά την έναρξη της αγωγής είναι δυνατόν τα παραπάνω όρια να μειωθούν κατά ένα λογάριθμο.
- Αρνητική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων που έχει ληφθεί υπό σωστές συνθήκες απομακρύνει σε σημαντικό βαθμό από τη διάγνωση της VAP. Εναλλακτικά κριτήρια μικροβιολογικής διάγνωσης:
 - Θετική αιμοκαλλιέργεια που δεν σχετίζεται με άλλη εστία λοίμωξης
 - Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού
 - Καλλιέργεια υλικού από πνευμονικό απόστημα (ιστός ή πύον)
 - Ιστολογική εξέταση πνεύμονος
 - Εξέταση με αντιγόνα ή μοριακές μεθόδους σε υλικό από το κατώτερο αναπνευστικό, τον πνευμονικό ιστό ή άλλο υλικό (π.χ. αντιγόνα ούρων).

2.4. Η διαγνωστική ευαισθησία κλινικών κριτηρίων όπως το Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Πίνακας 2) και βιοχημικών δεικτών, όπως η τιμή της προκαλσιτονίνης (PCT) ορού, παραμένουν αμφιλεγόμενα.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι CPIS <6 την πρώτη και την τρίτη ημέρα απομακρύνει από τη διάγνωση της VAP, ειδικά αν συνοδεύεται από αρνητικές καλλιέργειες και τιμή προκαλσιτονίνης ορού (PCT) σταθερά <0,5 ng/ml.

3. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

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).

3.1. 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.

3.2. Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιδημιολογία της αντοχής σε κάθε 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

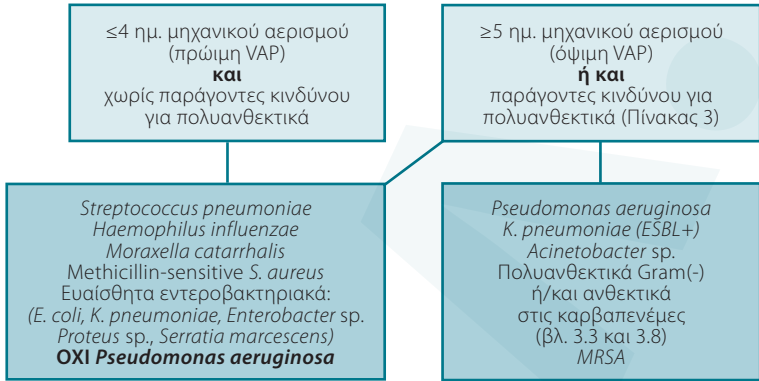
Resistance - www.mednet.gr/whonet/), επιβάλλεται όμως σε κάθε νοσοκομείο ή ΜΕΘ να γνωρίζει, μέσω συστηματικής καταγραφής, (1-2 φορές την εβδομάδα) τα δεδομένα των αποικισμών των χλωρίδων των ασθενών (αναπνευστικού, ορθικού, ούρων) και τα παθογόνα των λοιμώξεων των νοσηλευόμενων ασθενών.

Πίνακας 2. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Προσαρμοσμένο από Singh et al., *Am J Resp Crit Care Med*, 2000;162:505-511).

Υπολογισμός του Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)		
Θερμοκρασία °C	>36,5 και <38,4	0 βαθμοί
	>38,5 και <38,9	1 βαθμός
	>39 ή <36	2 βαθμοί
Λευκά αιμοσφαίρια (μl)	>4.000 και <11.000	0 βαθμοί
	<4.000 ή >11.000	1 βαθμός
	ραβδοπύρρηνα >50%	+ 1 βαθμός
Βρογχικές εκκρίσεις	Απουσία βρογχικών εκκρίσεων	0 βαθμοί
	Μη πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	1 βαθμός
	Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	2 βαθμοί
Οξυγόνωση, PaO ₂ /FiO ₂	>240 ή ARDS	0 βαθμοί
	<240 χωρίς ARDS	2 βαθμοί
Ακτινογραφία θώρακος	Απουσία διηθήματος	0 βαθμοί
	Διάχυτα (ή πολυεστιακά) διηθήματα	1 βαθμός
	Εντοπισμένο διήθημα	2 βαθμοί
Ακτινολογική εξέλιξη	Χωρίς ακτινολογική επιδείνωση	0 βαθμοί
	Ακτινολογική επιδείνωση (μετά από αποκλεισμό καρδιακής ανεπάρκειας και ARDS)	2 βαθμοί
Αποτελέσματα καλλιιεργειών βρογχικών εκκρίσεων	Στείρες ή παθογόνα σε αραιή/μικρή ανάπτυξη ($\leq 10^3$)	0 βαθμοί
	Παθογόνα σε μέτρια ή μεγάλη ανάπτυξη ($\geq 10^4$)	1 βαθμός
	Ίδιο παθογόνο ορατό στην Gram χρώση	+ 1 βαθμός

3.3. Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθορίζεται με βάση παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα παρουσίας πολυανθεκτικών μικροβίων (Πίνακας 3) και τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ή/και μηχανικού αερισμού (πρώιμη ή όψιμη πνευμονία) (Σχήμα 1). Λαμβάνεται ειδικά υπόψη ο κίνδυνος παρουσίας *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. Παράγοντες κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί για την παρουσία των μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες (ειδικά της *Klebsiella pneumoniae*) είναι: α) κρίσιμη ασθένεια όπως εκφράζεται από υψηλό APACHE score (>15), β) νοσηλεία σε ΜΕΘ ή παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο, γ) λήψη αντιβιοτικών (επί μακρόν, ή πολλαπλών ομάδων ή καρβαπενεμών), δ) ασθενής με κακή λειτουργική κατάσταση (κατακεκλιμένος, μη αυτοεξυπηρετούμενος).

Σχήμα 1. Πιθανά παθογόνα στην VAP.



Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για παρουσία πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

- VAP όψιμης έναρξης (διάρκεια μηχανικού αερισμού ≥5 ημερών)
- Παρούσα νοσηλεία ≥5 ημερών
- Λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο (πολλαπλών, κεφαλοσπορινών γ' γενεάς, ή καρβαπενεμών)
- Επιδημιολογία αντοχής στη ΜΕΘ
- Ανοσοκαταστολή (αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι, χρόνια λήψη κορτικοειδών)
- Παράγοντες κινδύνου για πνευμονία που έχει σχέση με παροχή ιατρικής φροντίδας (healthcare-associated pneumoniae):
 - Νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο με διάρκεια ≥2 ημέρες
 - Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων
 - Αιμοκάθαρση με έναρξη τουλάχιστον από μηνός
 - Ασθενείς σε στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας (π.χ. ενδοφλέβια κατ' οίκον θεραπεία)
 - ΧΑΠ σταδίου IV (FEV₁ <30% predicted), βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση

3.4. Τελευταία και μετά από σχετικές μελέτες αναγνωρίζεται ο ρόλος των καλλιεργειών επιτήρησης του αποικισμού των βρογχικών εκκρίσεων στις ΜΕΘ για τον καθορισμό της εμπειρικής αγωγής στην VAP. Συσιστάται ιδιαίτερα σε περιβάλλον πολυανθεκτικών μικροβίων και πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δις εβδομαδιαίως.

3.5. Η εμπειρική θεραπεία ευρέος φάσματος πρέπει να συνοδεύεται από τη συμμόρφωση στην αποκλιμάκωση της αγωγής με βάση τα αποτελέσματα των

καλλιέργειών 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 αντιβιοτικά [π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζορπακτάμη 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.).

3.6. Τα αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, με τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων, την κατάλληλη διάρκεια έγχυσης και μέσω της κατάλληλης οδού χορηγήσεως. Λαμβάνεται υπόψη η παρουσία αιμοδιηθήσεως ή νεφρικής ανεπάρκειας στον καθορισμό της δοσολογίας. **Είναι σημαντική η αποφυγή υποθεραπείας από χαμηλή δοσολογία.** Στην περίπτωση χορήγησης αμινογλυκοσιδών συνιστάται η χορήγησή τους να γίνεται σε δοσολογία άπαξ ημερησίως. Στον Πίνακα 4 αναγράφονται οι συνιστώμενες δοσολογίες για τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά φάρμακα στην HAP/VAP.

3.7. Παρόλο που η χορήγηση των αμινογλυκοσιδών σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά δεν προσφέρει *in vivo* συνεργική δράση, όπως προκύπτει από πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορούν να συγχορηγηθούν για διεύρυνση του φάσματος και κατά την κρίση του θεράποντος, με τη σύσταση η διάρκεια χορήγησης να μην υπερβαίνει τις 3-5 ημέρες. Η συγχορήγηση των αμινογλυκοσιδών για τα πρώτα 24ωρα έχει επίσης ένδειξη στον ασθενή με ψευδομοναδική λοίμωξη και αιμοδυναμική αστάθεια.

3.8. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για παθογόνα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε νοσοκομείο, με προηγηθείσα λήψη καρβαπενεμών, αν υπάρχει γνωστός αποικισμός, ή γνωστή ενεργός επιδημία/ενδημία στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Εμπειρικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τιγκεκυκλίνη σε συνδυασμό με κολιστίνη ή γενταμικίνη όταν δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές λύσεις. Σημειώνεται ότι η χρήση της τιγκεκυκλίνης α) δεν ενδείκνυται επί υποψίας παρουσίας *Pseudomonas aeruginosa*, β) είναι εκτός ενδείξεων (off label), καθώς και η υψηλότερη δοσολογία (100 mg/12ωρο) που φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για τα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα. 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 ≤ 8 mg/L (το όριο ευαισθησίας στις καρβαπενέμες είναι ≤ 1 mg/L). Η χορήγηση της καρβαπενέμης (μεροπενέμης

Πίνακας 4. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στη θεραπεία της HAP/VAP.

Αντιμικροβιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία*	CRRT** (CID 2005;41:1159-66)
Κεφτριαξόνη	IV	2 g/12ωρο	2 g/12-24 ώρες
Κεφοταξίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφταζιδίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Αζτρεονάμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο	250-500 mg/6ωρο ή 500 mg/8ωρο
Μεροπενέμη	IV	2 g/8ωρο (σε 3ωρη έγχυση)	1 g/8ωρο (σε 3ωρη έγχυση)
Ντοριπενέμη	IV	1 g/8ωρο (σε 4ωρη έγχυση)	500 mg/8ωρο (σε 4ωρη έγχυση)
Δικλοξακιλίνη	IV	3 g/6ωρο	1,5 g/6ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV	750 mg/24ωρο	250 mg/24ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV	400 mg/24ωρο	400 mg/24ωρο
Σιπροφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 600 mg/12ωρο	200-400 mg/12ωρο
Αμικασίνη ^α	IV	20 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Γενταμικίνη ^α	IV	7 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Τομπραμικίνη ^α	IV	7 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη	IV	3 g/6ωρο	3 g/8-12 ώρες
Πιπερακιλίνη/ ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο	2,25-3,375 g/6ωρο
Βανκομικίνη ^β	IV	1 g (15 mg/kg)/12ωρο	1 g/24-48 ώρες
Τεϊκοπλανίνη ^γ	IV, IM	10 mg/kg/24ωρο	
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο	600 mg/12ωρο
Τιγεκυλίνη ^{δ,στ}	IV	50 mg/12ωρο	50 mg/12ωρο
Κολιμικίνη ^{ε,στ} (methanesulphonate)	Εισπνεόμενη	4.500.000 IU/12ωρο 2.000.000 IU/8ωρο	4,5-6.000.000 IU/12ωρο

* Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

** Continuous Renal Replacement Therapy.

Σχόλιο: Επί νεφρικής ανεπάρκειας οποιουδήποτε βαθμού, δεν μειώνεται η πρώτη δόση των αντιβιοτικών, η οποία χρησιμεύει σαν δόση φόρτισης.

^α Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμικίνη και γενταμικίνη με 5 mg/kg, για δε την αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμικίνη πρέπει να είναι <1 µg/ml και για την αμικασίνη 4-5 µg/ml.

^β Η βανκομικίνη 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 βανκομικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC > 1 mg/L. Η συνεχής στάγδην έγχυση βανκομικίνης δεν υπερέχει και δεν συνιστάται. Χορηγείται σε έγχυση 1 ώρας.

ή ντοριπενέμης) συνιστάται να γίνεται σε 3ωρη έγχυση γιατί ο τρόπος αυτός βελτιώνει τις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες. Υπάρχουν αναδρομικές μελέτες που συνηγορούν για την ανάγκη χρήσης συνδυασμού 3 δραστικών φαρμάκων στην περίπτωση των λοιμώξεων από *Klebsiella pneumoniae*, οι οποίες όμως απαιτούν επιβεβαίωση από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Έχει προταθεί (βάσει αναδρομικών μελετών) ότι έχει ένδειξη η συγχορήγηση καρβαπενέμης ακόμα και όταν δεν είναι δραστική (MIC=2-16 μg/ml ή και περισσότερο) για λόγους συνέργειας, βάσει της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, εφόσον χορηγείται σε IV 3ωρη έγχυση.

Στους ασθενείς με λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae* πολυανθεκτική, συνιστάται ο έλεγχος της *in vitro* ευαισθησίας έναντι της φωσφομυκίνης η οποία σε δόση 6 g/6ωρο IV μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη εφόσον διατηρούν ευαισθησία *in vitro*. Η φωσφομυκίνη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας ανάπτυξης αντοχής *in vivo* κατά τη θεραπεία.

Η κολιστίνη φαίνεται από πρόσφατες μετα-αναλύσεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε πνευμονία από πολυανθεκτικό στέλεχος *Acinetobacter* ή *Pseudomonas aeruginosa*.

3.9. Η χορήγηση αντιβιοτικών 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 στην VAP και VAT επικαιροποίησε την πιθανή ανάγκη χρήσης εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Βάσει περιορισμένου αριθμού μικρών μελετών με θετικά αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών, τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και τη μείωση στη συστηματική χρήση αντιβιοτικών, η χορήγηση αντιβιοτικών σε εισπνεόμενη μορφή μπορεί να εφαρμοσθεί ως ενισχυτική, συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση πνευμονίας ή τραχειοβρογχίτιδας από πολυανθεκτικό ή πανανθεκτικό μικροοργανισμό (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

^v Προηγείται φόρτιση με 2 κανονικές δόσεις ανά 12ωρο.

^δ Προηγείται φόρτιση με δόση 100 mg. Υπάρχουν μελέτες φαρμακοκινητικής με διπλάσια δοσολογία τιγκεκυκλίνης και καλύτερα αποτελέσματα, η μεγαλύτερη δοσολογία καθώς και η χορήγησή της σε λοιμώξεις αναπνευστικού είναι εκτός επίσημης ένδειξης.

^ε Συνιστάται αρχική δόση φόρτισης 9.000.000 IU ανεξαρτήτως επιπέδου νεφρικής λειτουργίας.

^{στ} Η επιλογή συνιστάται μόνο σε πολυαντοχή.

μορφής υπάρχει μαζί με τη συνιστώμενη συσκευή χορήγησης. Ειδικά για την κολιστίνη συνιστάται η δοσολογία των 2 MU ανά 8ωρο.

3.10. Η τραχειοβρογχίτιδα η σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (ή μηχανικό αερισμό - VAT) αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής η οποία βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών και μειώνει τις μέρες μηχανικής αναπνοής. Θεωρείται χρήσιμη η χρήση και εισπνεόμενων αντιμικροβιακών. Τα αντιβιοτικά σε εισπνεόμενη μορφή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία αν ο ασθενής είναι απύρετος και έχει άφθονες πυώδεις εκκρίσεις με σημαντική ποσοτικά ανάπτυξη μικροοργανισμών στην καλλιέργεια.

Εντούτοις, στην πρόσφατη βιβλιογραφία, η θέση της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη εφόσον ο ασθενής δεν έχει κλινικά σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό και λευκοκυττάρωση.

3.11. Εμπειρική αγωγή έναντι του *S. aureus* χορηγείται όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως οι κάτωθι:

- Κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση με Γλασκώβη <9
- Γνωστή φορεία
- Σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία
- Ακτινολογική εικόνα νεκρωτικής πνευμονίας ή κοιλοτικών σχηματισμών
- Εμπύημα.

Αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται. Αν απομονωθεί ευαίσθητος σταφυλόκοκκος στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (MSSA), η αγωγή πρέπει να μεταβληθεί χορηγώντας μεγάλες δόσεις αντισταφυλοκοκκικής πενικιλίνης, η οποία είναι πιο αποτελεσματική.

3.12. Ένδειξη για αναερόβια κάλυψη στην εμπειρική αγωγή υπάρχει σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως οι κάτωθι:

- Πνευμονία από τεκμηριωμένη εισρόφηση
- Νεκρωτική πνευμονία
- Πνευμονικό απόστημα
- Βρογχοπλευρικό συρίγγιο.

Να σημειωθεί ότι οι αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη), η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, η αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη και η μοξιφλοξασίνη από τις νεότερες κινολόνες, έχουν δραστηριότητα και έναντι όλων των αναερόβιων μικροοργανισμών.

3.13. Η παρουσία *Candida* sp. στις βρογχικές εκκρίσεις ή τα πτύελα αποτελεί θέση αποικισμού και όχι ένδειξη καντινιασικής πνευμονίας η οποία κατ' ουσίαν είναι σπάνια και επομένως, ουδέποτε πρέπει να χορηγείται αντιμυκητιασική αγωγή.

3.14. Πνευμονία που δεν ανταποκρίνεται σε αντιμικροβιακή αγωγή, σε ασθενή με ΧΑΠ, ή λήψη κορτικοειδών ή ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση, η παρουσία *Aspergillus* sp. στο BAL πιθανόν να πρέ-

πει να αξιολογηθεί και αποτελεί ένδειξη έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Επί υποψίας ασπεργιλλικής λοίμωξης στον πνεύμονα, σημειώνεται η σημαντική διαγνωστική αξία της μέτρησης της γαλακτομαννάνης στο BAL.

3.15. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στην HAP/VAP.

A. HAP/VAP πρώιμης έναρξης (early onset) ή σε ασθενή χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά

Κεφτριαξόνη + κλαριθρομυκίνη ή
Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη ή
Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη + αμινογλυκοσίδη

B. HAP/VAP όψιμης έναρξης (late onset) ή σε ασθενή με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά

Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (μονοθεραπεία)*
+ αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη**

*Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες=ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη
**Η κολιστίνη προστίθεται αν ο ασθενής έχει ολοκληρώσει ≥ 7 ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ (οι 7 ημέρες αποτελούν τον μέσο χρόνο αποικισμού με πολυανθεκτικά βακτήρια σε πολλές ελληνικές ΜΕΘ). Αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για παρουσία ανθεκτικών στις καρβαπενέμες μικροβίων, η κολιστίνη προστίθεται εξαρχώς

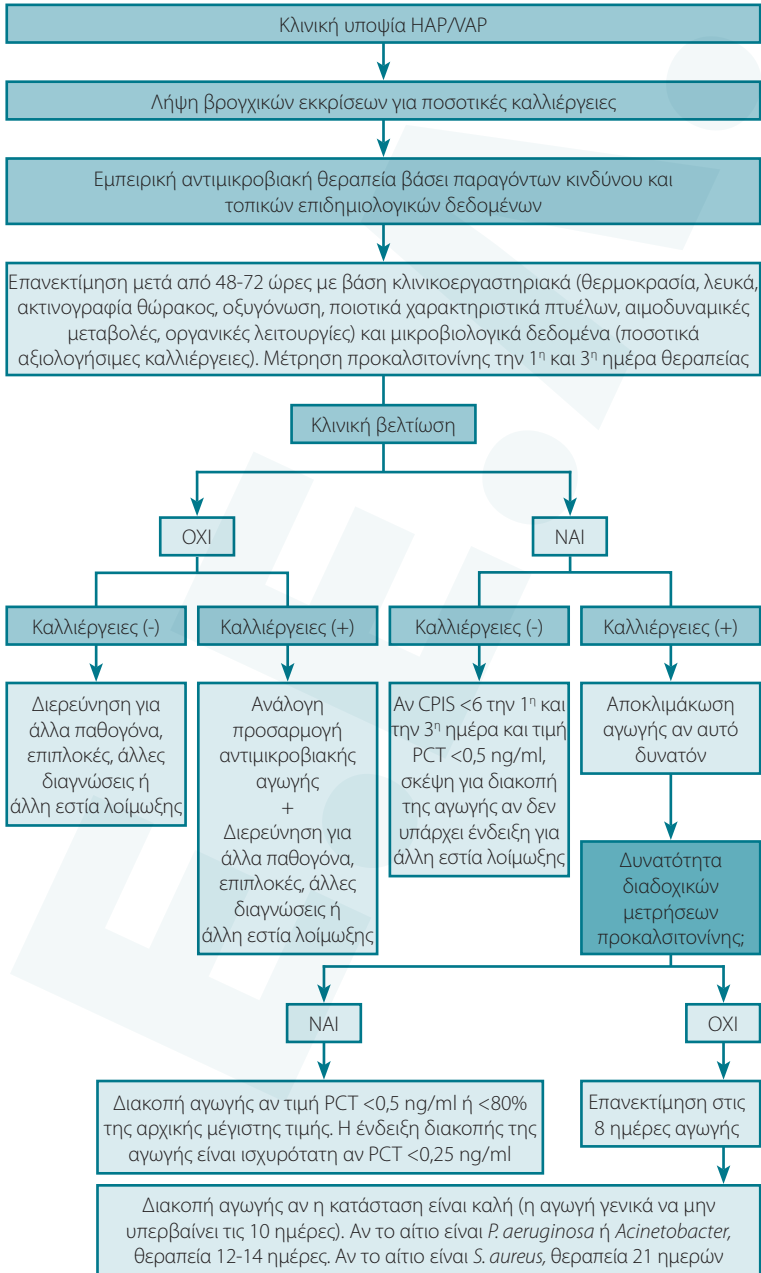
Σχόλια:

- Επί υποψίας για *S. aureus* και ειδικά MRSA, προστίθεται λινεζολιδή. Πρόσφατα αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπεροχή της λινεζολιδής στη θεραπεία της VAP από MRSA
- Οι ασθενείς με ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή και για πνευμονιοκόκο και αιμόφιλο (κεφτριαξόνη κατά προτίμηση, εκτός εάν έχει αποφασισθεί η χορήγηση καρβαπενέμης)

3.16. Όσον αφορά στη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής συνιστάται:

- Προσπάθεια για κατά το δυνατόν μικρότερη διάρκεια αγωγής.
- Επανεκτίμηση στις 72 ώρες και πιθανή διακοπή της αγωγής αν δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια πνευμονίας.
- Επανεκτίμηση στις 8 μέρες και διακοπή αγωγής αν δεν έχει απομονωθεί ή δεν υπάρχει πιθανότητα παρουσίας *P. aeruginosa* ή *Acinetobacter*.
- Η διάρκεια αγωγής για παθογόνα όπως η *P. aeruginosa* και το *Acinetobacter* μπορεί να παραταθεί στις 14 ημέρες.
- Η διάρκεια αγωγής της σταφυλοκοκκικής πνευμονίας παρατείνεται στις 21 ημέρες.
- Σε κέντρα όπου υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της προκαλιτονίνης, συνιστάται η συχνή (καθημερινή ή παρ' ημέρα) μέτρησή της κατά τη διαδρομή της λοίμωξης και διακοπή της αγωγής όταν η προκαλιτονίνη είναι $< 0,5$ ng/ml ή έχει μειωθεί κατά 80% σε σχέση με την αρχική μέγιστη τιμή της. Όταν η τιμή της προκαλιτονίνης μειωθεί σε $< 0,25$ ng/ml μπορεί να επιχειρηθεί διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος προσέγγισης στην αντιμετώπιση της HAP/VAP.



3.17. Ο αλγόριθμος της προσέγγισης στη συνολική αντιμετώπιση της HAP/VAP περιγράφεται στο Σχήμα 2.

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ VAP

4.1. Με βάση τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες παρατίθενται οι παράγοντες οι οποίοι έχουν ισχυρή βιβλιογραφική ένδειξη ότι μειώνουν τη συχνότητα της VAP.

1. Η 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.
2. Η 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 αντιβιοτικών και επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.
3. Η διασωλήνωση και η επαναδιασωλήνωση πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν και όπου ενδείκνυται να εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός.
4. Προτιμάται η στοματοφαρυγγική διασωλήνωση και ο στοματογαστρικός σωλήνας.
5. Συνιστάται η συνεχής αναρρόφηση των υποεπιγλωττιδικών εκκρίσεων σε ασθενείς που αναμένεται να παραμείνουν διασωληνωμένοι >72 ώρες. Θεωρείται επίσης χρήσιμη η χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με ultrathin cuff από πολυουρεθάνη όπως και αυτών με επικάλυψη αργύρου και αντισηπτικού.
6. Η πίεση στο μπαλονάκι του ενδοτραχειακού σωλήνα πρέπει να διατηρείται 20-30 cm H₂O.
7. Μολυσμένες - συμπυκνωμένες εκκρίσεις πρέπει να απομακρύνονται προσεκτικά από τα κυκλώματα του αναπνευστήρα ώστε να μην εισέρχονται στον ενδοτραχειακό σωλήνα ή τους συνδεδεμένους με το κύκλωμα νεφελοποιητές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων.
8. Συνιστάται η βράχυνση κατά το δυνατόν της διάρκειας της διασωλήνωσης και του μηχανικού αερισμού (χρήση πρωτοκόλλων για τη χρήση των κατασταλτικών και την επιτάχυνση του απογαλακτισμού - weaning).
9. Συνιστάται η διακοπή ή μείωση της καταστολής σε ημερήσια βάση και η προσπάθεια αποφυγής της χρήσης μυοχαλάρωσης.
10. Η διατήρηση ικανοποιητικής αναλογίας νοσηλευτικού προσωπικού προς ασθενείς.
11. Η διατήρηση της θέσεως του ασθενούς στις 30-45°, ειδικά όταν χορηγείται εντερική διατροφή.

12. Προτιμάται η εντερική από την παρεντερική διατροφή.
13. Αν απαιτείται προφύλαξη του πεπτικού από αιμορραγία λόγω stress ελκών μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε H₂ ανταγωνιστές είτε σουκραλφάτη (η τάση μείωσης της συχνότητας της VAP που παρατηρείται με τη χρήση της σουκραλφάτης αντισταθμίζεται από την ελαφρά υψηλότερη συχνότητα αιμορραγίας πεπτικού).
14. Η χρήση ανταλλακτών θερμότητας - υγρασίας (HME) προτιμάται των παθητικών υγραντήρων (HH) στο κύκλωμα του αναπνευστήρα.
15. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως η προσπάθεια τροποποίησης του αποικισμού του στοματοφάρυγγα και η φροντίδα της υγιεινής στόματος με διάλυμα χλωρεξιδίνης ή αντισηπτικού μπορεί να μειώσει τη συχνότητα της VAP και ως εκ τούτου συνιστάται.
16. Δεν συνιστάται η συστηματική εφαρμογή εκλεκτικής αποστείρωσης του εντερικού σωλήνα με αντιβιοτικά ή η χρήση αντιμικροβιακής προφύλαξης σε περίπτωση επείγουσας διασωλήνωσης. Η εκλεκτική αποστείρωση του εντερικού σωλήνα έχει σαφή βιβλιογραφικά δεδομένα επιτυχίας στην πρόληψη της VAP σε περιβάλλοντα χωρίς υψηλή ανοχή και μόνον για τα επεισόδια πρώιμης VAP. Θεωρείται ότι δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στην ελληνική πραγματικότητα με τα δεδομένα της πολυαντοχής και της μακράς νοσηλείας στη ΜΕΘ.
17. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή δέσμης μέτρων πρόληψης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της VAP. Οι δέσμες των μέτρων που έχουν δοκιμασθεί περιλαμβάνουν από 5-8 παμέτρους από τις ανωτέρω αναφερόμενες.

4.2. Για την πρόληψη της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) συνιστάται εκτός από τα μέτρα της παραγράφου 4.1 και η ταχεία κινητοποίηση των ασθενών και η φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού συστήματος για την κινητοποίηση των εκκρίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
2. Antoniu S.A., Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:333-42.
3. Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F. et al. Use of procalcitonin to reduce patient's exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-474.
4. Bulik C.C., Nicolau D.P. *In vivo* efficacy of simulated human dosing regimens of prolonged-infusion doripenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4112-4115.
5. Chan J.D., Graves J.A. and Dellit T.H. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2010.25:343-348.

6. Chastre J, Trouillet J.L., Combes A. et al., Diagnostic techniques and procedures for establishing the microbial etiology of ventilator-associated pneumonia for clinical trials: The Pros for quantitative cultures. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S88-S92.
7. Coffin S., Klompas M., Classen D. et al. Strategies to prevent ventilator associated pneumonia in acute care hospitals (SHEA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S1.
8. Craven D., Hjalmarson K.I. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: Thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51:S59-S66.
9. Daikos G.L., Markogiannakis A., Souli M., Tzouveleki LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1393-404.
10. Daikos G.L., Petrikkos P, Psichogiou M. et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1868-73.
11. Daikos G.L., Skiada A., Pavleas J. et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. *J Chemother*. 2010;22:175-178.
12. File T. Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S42-S47.
13. Florescu D.F., Qiu F., McCartan M.A. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*. 2012;54:670-80.
14. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., Paterson D.L. et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-94.
15. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: How to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 2:S50-54.
16. Jones R.N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S81-S87.
17. Kollef M.H. Ventilator-associated complications, including infection-related complications. *Crit Care Clin*. 2013;29:33-50.
18. Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P. et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128:3854-62.
19. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
20. Lorente L., Blot B., Rello J. New issues and controversies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:870-76.
21. Luna C.M., Aruj P, Niederman M.S. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:158-64.
22. Masterton R.G., Galloway A., French G. et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:5-34.
23. Muscedere J., Dodek P, Keenan S. et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *J Crit Care*. 2008;23:126-137.
24. Muscedere J., Dodek P, Keenan S. et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2008;23:138-149.
25. Niederman M.S. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: Definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S12-S17.
26. Palmer L. Aerosolized antibiotics in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2011;32:559-574.
27. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2004;328:668.
28. Petrosillo N., Giannella M., Lewis R. et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:159-77.
29. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E. et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3430-3436.

30. Ramirez P, Garcia M.A., Ferrer M. et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31:356-362.
31. Rello J, Lode H, Cornaglia G. et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36:773-780.
32. Rello J, Sole-Violan J, Sa-borges M. et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med.* 2005;33:1983-7.
33. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J.C. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
34. Singh N, Rogers P, Atwood C.W. et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162:505-11.
35. Torres A, Ferrer M, and Badia J.R. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S48-S53.
36. Trotman R.L., Williamson J.C., Shoemaker D.M. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1159-66.
37. Tumbarello M., De Pascale G, Treçarichi E.M. et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram-negative bacteria. *Chest.* 2013 Aug 29. doi: 10.1378/chest.13-1018.
38. Tumbarello M., Viale P, Viscoli C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:943-50.
39. Wunderink R. Surrogate markers and microbiologic end points. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S126-S130.
40. Zilberberg M., Shorr A. Ventilator-associated pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S131-S135.