

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ

Συντονισμός: Ιωάννης ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

Ειδικός συζητητής: Παύλος ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ

### ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ιωάννης ΚΙΟΥΜΗΣ

Ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός μέσω της διασωλήνωσης της τραχείας, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της πιο συχνής νοσοκομειακής λοίμωξης στη ΜΕΘ που είναι βιβλιογραφικά γνωστή σαν πνευμονία που σχετίζεται με την χρήση αναπνευστήρα (ventilator associated pneumonia–VAP). Η συχνότητα εμφάνισης της VAP κυμαίνεται από 9% μέχρι 40% (1-3) και είναι υπεύθυνη για σημαντική παράταση του χρόνου νοσηλείας (4), αύξηση του κόστους παροχής υπηρεσιών υγείας (5) και (πιθανά) επιβάρυνση της θνητότητας (attributable mortality) της τάξης του 15-45% (6).

Οι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για την VAP φθάνουν στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα χρησιμοποιώντας μία από τις ακόλουθες οδούς:

1. με μικρο-εισρόφηση των εκκρίσεων άμεσα από τον στοματοφάρυγγα ή δευτερογενώς μετά από αναγωγή του γαστρικού περιεχομένου
2. με απευθείας επέκταση της λοίμωξης από την υπεζωκοτική κοιλότητα
3. με την εισπνοή επιμολυσμένου αέρα ή θεραπευτικών αερολυμάτων
4. με την αιματογενή μεταφορά των μικροβίων από άλλες θέσεις του σώματος

Η VAP μπορεί να εμφανίζει επιδημικό χαρακτήρα κυρίως όταν μεταδίδεται μέσω επιμολυσμένων ιατρικών συσκευών (7) ή -κυριότερα- ενδημικό, χρησιμοποιώντας συχνότερα την πρώτη από τις ανωτέρω οδούς μεταφοράς των μικροβίων. Έχει αποδειχθεί ότι η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα (*S. viridans*, είδη *Haemophilus*, αναερόβια) αντικαθίσταται στους βαριά πάσχοντες και διασωληνωμένους ασθενείς από Gram-αρνητικά μικρόβια και στελέχη *Staphylococcus aureus*. Η μετατόπιση αυτή της χλωρίδας οφείλεται στην:

- α) μείωση της ανοσοσφαιρίνης A
- β) την αύξηση της παραγωγής πρωτεασών
- γ) την έκθεση και απογύμνωση των βλεννογόνων
- δ) την αύξηση του pH των αεραγωγών και
- ε) την αύξηση του αριθμού των υποδοχέων για τα Gram-αρνητικά μικρόβια εξ αιτίας της οξείας νόσου και της χρήσης αντιβιοτικών.

Η παράταση της διασωλήνωσης, η χρήση κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων και η επαναδιασωλήνωση εννοούν την πιθανότητα της μικρο-εισρόφησης. Η ρινοτραχειακή διασωλήνωση και η χρήση ρινογαστρικού καθετήρα, που αποδεδειγμένα διευκολύνουν την ανάπτυξη παραρινοκολπίτιδας, ενδεχομένως αποτελούν πρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη VAP.

Οι συνθήκες που ευνοούν την αύξηση του γαστρικού pH οδηγούν σε τοπική υπερανάπτυξη μικροβίων που μέσω αναγωγής μπορούν να φθάσουν στους κατώτερους αεραγωγούς. Αυτές είναι:

1. αχλωρυδρία
2. θεραπεία με ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>- υποδοχέων ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων
3. συνεχής εντερική διατροφή

Η αναγωγή διευκολύνεται από την παρουσία ρινο- ή στοματογαστρικού σωλήνα και την οριζόντια κατάκλιση ενώ η παρουσία του ασκού απόφραξης (cuff) του τραχειοσωλήνα δεν φαίνεται να έχει απόλυτα προστατευτικό αποτέλεσμα.

Οι πρόσφατες οδηγίες από την Αμερικανικές Εταιρείες Νοσημάτων Θώρακος (ATS) και Λοιμώξεων (IDSA) καταλήγουν στα ακόλουθα μέτρα για την πρόληψη της VAP (8):

1. Αποτελεσματική εγκατάσταση των γενικών μέτρων προφύλαξης από τις λοιμώξεις με εκπαίδευση του προσωπικού, απολύμανση των χεριών με αλκοολούχα διαλύματα και απομόνωση των ασθενών που εμφανίζουν πολυανθεκτικά μικρόβια.
2. Επιτήρηση των λοιμώξεων και των προτύπων μικροβιακής αντοχής στη ΜΕΘ με επακόλουθη χρήση των παρατηρήσεων στην επιλογή και διαχείριση των αντιβιοτικών.
3. Αποφυγή κάθε άσκοπης διασωλήνωσης και μείωση των περιπτώσεων επαναδιασωλήνωσης.
4. Εφαρμογή μη-επεμβατικού μηχανικού αερισμού όπου είναι δυνατό.
5. Αποφυγή ρινοτραχειακής διασωλήνωσης και τοποθέτησης ρινογαστρικού καθετήρα.
6. Εφ' όσον είναι εφικτό, εφαρμογή συνεχούς αναρρόφησης των υπογλωττιδικών εκκρίσεων.
7. Διατήρηση της πίεσης του cuff του τραχειοσωλήνα σε επίπεδα άνω των 20 cm H<sub>2</sub>O.
8. Προσεκτική κένωση του συμπυκνώματος που συγκεντρώνεται στις σωληνώσεις μεταξύ του ασθενούς και του αναπνευστήρα.
9. Μείωση κατά το δυνατό της διάρκειας της διασωλήνωσης.
10. Εξασφάλιση επαρκούς προσωπικού στη ΜΕΘ προκειμένου να εφαρμόζονται οι ανωτέρω πρακτικές.
11. Διατήρηση των ασθενών σε ημι-ανάρροπη θέση (30-45°).
12. Επιλογή της εντερικής διατροφής έναντι της παρεντερικής με στόχο την διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου και της ελαχιστοποίησης της μικροβιακής αλλόθεσης (microbial translocation).
13. Η προφύλαξη από την VAP με την εφαρμογή της εκλεκτικής απολύμανσης του πεπτικού συστήματος (SDD) με ή χωρίς την συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει μεν την συχνότητα της πνευμονίας αλλά δεν συνιστάται σαν μέτρο γενικής εφαρμογής.
14. Η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει τον κίνδυνο της νοσοκομειακής πνευμονίας σε ορισμένες ομάδες ασθενών αλλά μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη από ανθεκτικά μικρόβια.
15. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών για 24 ώρες σε περιπτώσεις επείγουσας διασωλήνωσης, ίσως προφυλάσσει από την VAP σε περιπτώσεις ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση αλλά δεν συνιστάται ακόμη η καθολική εφαρμογή της.
16. Η χρήση της χλωρεξιδίνης σαν τροποποιητικού παράγοντα της στοματοφαρυγγικής χλωρίδας φαίνεται να ασκεί προφυλακτική δράση σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών (π.χ. σε επεμβάσεις στεφανιαίας παράκαμψης) αλλά δεν συνιστάται σαν γενικό μέτρο πρόληψης.
17. Μείωση του βάθους και της διάρκειας της καταστολής και αποφυγή της μυοχάλασης.
18. Η χρήση της σουκραλφάτης για την γαστρική προφύλαξη μειώνει ίσως ελαφρά την πιθανότητα ανάπτυξης VAP αλλά αυξάνει κατά τον ίδιο βαθμό τον κίνδυνο γαστρορραγίας.
19. Μείωση των μεταγγίσεων αίματος και προϊόντων του.
20. Εντατική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος και ρύθμιση τους μέσω της εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης σε επίπεδα μεταξύ 80-110 mg/dl.

Η διάγνωση της VAP αποτελεί πρόβλημα και πρόκληση. Η δυσχέρεια διαφορικής διάγνωσης μεταξύ λοίμωξης και αποικισμού υποχρεώνει στην τήρηση ορισμένων βασικών κανόνων που έχουν σαν στόχους:

- την ελαχιστοποίηση των περιστατικών που ενώ εμφανίζουν VAP δεν θα λάβουν έγκαιρα την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή
- την αποφυγή της κατάχρησης αντιβιοτικών που έχει σαν σοβαρότερη άμεση συνέπεια την αύξηση της μικροβιακής αντοχής

Ορισμένοι συνιστούν τον υπολογισμό του CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) που χρησιμοποιεί κλινικά, ακτινολογικά, φυσιολογικά και μικροβιολογικά στοιχεία προκειμένου να αυξήσουν την πιθανότητα διάγνωσης της VAP. Άλλοι παραμένουν οπαδοί της κλινικής προσέγγισης (ακτινολογική παρουσία νέας ή εξελισσόμενης διήθησης και τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα: πυρετός >38 °C, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, πύωδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις) προκειμένου να αποφασίσουν την έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας.

Η αποκάλυψη του μικροβιακού αιτίου της VAP και ο προσδιορισμός της ευαισθησίας του έχει, αυτονόητα, κεφαλαιώδη σημασία. Η βρογχοσκοπική λήψη δείγματος εκκρίσεων από το κατώτερο αναπνευστικό για ποσο-

τική καλλιέργεια με παράλληλη ανίχνευση των ενδοκυττάρων μικροβίων (εκφρασμένο σε εκατοστιαίο ποσοστό επί των κυττάρων της BAL) αποτελεί κατά πολλούς την πλεονεκτικότερη τεχνική (9). Η ποσοτική καλλιέργεια υλικού από την χρήση της προστατευμένης τηλεσκοπικής ψήκτρας (protected specimen brush –PSB) με ή χωρίς την χρήση βρογχοσκοπίου, εμφανίζεται να προσφέρει υψηλή ειδικότητα αλλά σχετικά μέτρια ευαισθησία (10). Η δυσκολία της πραγματοποίησης των ανωτέρω τεχνικών σε 24ωρη βάση και η έλλειψη ειδικών μέσων και ατόμων σε πολλές Μονάδες καθιστούν αποδεκτή την ποσοτική -πάντα- καλλιέργεια των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ιδίως μάλιστα αν αυτή συνδυαστεί με τον υπολογισμό του CPIS. Η λήψη αιμοκαλλιεριγείων θεωρείται σκόπιμη αν και συχνά δεν αποδίδει θετικά αποτελέσματα.

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις πως:

- η καθυστέρηση της έναρξης της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής αυξάνει την θνητότητα εξ αιτίας της VAP και
- η αρνητική καλλιέργεια των αναπνευστικών εκκρίσεων που λαμβάνεται όταν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί νέα αντιβιοτικά μέσα στις τελευταίες 72 ώρες πρακτικά αποκλείει την πνευμονία από μικροβιακό αίτιο εκτός από την Legionella.

Όσον αφορά την εμπειρική θεραπεία που τίθεται αρχικά, τα συνιστώμενα σχήματα μπορούν να διαμορφωθούν συνοπτικά με τον ακόλουθο τρόπο (8):

- Σε ασθενείς με πνευμονία πρώιμης έναρξης (<4 ημέρες νοσηλείας), χωρίς ειδικούς παράγοντες κινδύνου για ύπαρξη πολυανθεκτικών μικροβίων, τα πιθανά παθογόνα περιλαμβάνουν τα αίτια της πνευμονίας της κοινότητας (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* κ.α.) και τα ευαίσθητα Gram-αρνητικά Εντεροβακτηριοειδή. Η αγωγή μπορεί να γίνει με Κεφτριαξόνη ή φθοριοκινολόνες (Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη, Σιπροφλοξασίνη) ή Αμπικιλίνη / Σουλμπακτάμη ή Ερταπενέμη
- Όταν η VAP έχει όψιμη έναρξη (>4 ημέρες νοσηλείας), με ειδικούς παράγοντες κινδύνου για ύπαρξη πολυανθεκτικών μικροβίων, τότε στα ανωτέρω αίτια προστίθενται η *P. aeruginosa*, η *K. pneumoniae* (ESBL+), το *Acinetobacter*, ο MRSA και η Legionella. Τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά σχήματα περιλαμβάνουν τη χρήση μιας αντιψευδομοναδικής κεφαλοσπορίνης (Κεφταζιδίμη, Κεφεπίμη) ή αντιψευδομοναδικής καρβαπενέμης (Ιμιπενέμη, Μεροπενέμη) ή του συνδυασμού β-λακτάμης/αναστολέα των β-λακταμασών (Πιπερακιλίνη/Ταζομπακτάμη) με την προσθήκη μιας αντιψευδομοναδικής κινολόνης (Σιπροφλοξασίνη, Λεβοφλοξασίνη) ή αμινογλυκοσίδης. Όταν υπάρχει η ένδειξη κάλυψης του MRSA η αγωγή μπορεί να συμπληρωθεί με την επιπλέον χορήγηση Λινεζολίδης, Βανκομυκίνης ή Τεϊκοπλανίνης

Η αποκάλυψη του μικροβιακού αιτίου από της καλλιέργειες δίνει την δυνατότητα αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής (de-escalation therapy), γεγονός που μειώνει το κόστος παράλληλα με την πίεση επιλογής πολυανθεκτικών στελεχών. Η δοσολογία των αντιβιοτικών θα πρέπει να είναι επαρκής, κινούμενη στα ανώτερα όρια που προβλέπονται από την μεταβολική ικανότητα του ασθενούς ενώ υπάρχουν σημαντικά επιχειρήματα υπέρ της βραχείας διάρκειας της θεραπείας που δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 ημέρες, εκτός των ειδικών περιπτώσεων. Ο συνδυασμός αντιβιοτικών ίσως παρέχει κάποιο πλεονέκτημα στις περιπτώσεις πολυανθεκτικών μικροβίων κυρίως με την έννοια της αύξησης του εύρους κάλυψης, όμως και η μονοθεραπεία μπορεί να λειτουργήσει αποτελεσματικά σε επιλεγμένους ασθενείς.

Τέλος, όταν η VAP δεν φαίνεται να βελτιώνεται (εκτίμηση κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας), αντί της συνεχούς αλλαγής ή προσθήκης αντιβιοτικών είναι σκόπιμο να επιχειρείται μια εκ νέου θεώρηση της διάγνωσης που θα πρέπει να αποκλείσει τις καταστάσεις που μιμούνται την εικόνα της πνευμονίας, τις αντιδράσεις από την φαρμακευτική αγωγή, τις εξωπνευμονικές εστίες λοίμωξης και τις επιπλοκές της VAP. Αντίθετα, η επιδείνωση της κλινικής εικόνας μετά τις 48-72 ώρες από την έναρξη της αγωγής ή και η αρχική βελτίωση που ακολουθείται από επιδείνωση, υποχρεώνει πέρα από την εντατική εργαστηριακή διερεύνηση την διεύρυνση της κάλυψης ανθεκτικών ή «ασυνήθιστων» μικροβίων που θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν σαν αίτια της αποτυχίας.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26(3): 174-181.

2. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (4 Pt 1): 1040-1048.
3. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5): 1729-1734.
4. Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122(6):2115-2121.
5. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31(5):1312-1317.
6. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3): 281-288.
7. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes *N Engl J Med* 2003; 348(3):221-227.
8. Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated and Healthcare-associated pneumonia. An official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
9. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and non-invasive strategies for the management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
10. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 198S-202S.

## **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ**

*Αργύρης ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ*

Είναι γνωστό, ότι οι ασθενείς της ΜΕΘ αναπτύσσουν σχετικά εύκολα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ. Αυτό κυρίως συμβαίνει σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, που παραμένουν διασωληνωμένοι υπό μηχανική υποστήριξη αναπνοής για περισσότερες από 5-7 ημέρες και φέρουν κεντρικούς ενδοφλέβιους καθετήρες. Το ποσοστό των λοιμώξεων που αποκτούνται στη ΜΕΘ κυμαίνεται μεταξύ 5 και 25%, ανάλογα με το είδος της ΜΕΘ και τον τύπο των νοσηλευόμενων ασθενών. Για παράδειγμα, οι πολυτραυματίες αναπτύσσουν λοιμώξεις σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τους μετεγχειρητικούς ασθενείς.

Οι λοιμώξεις αφορούν κυρίως το αναπνευστικό σύστημα (πνευμονία, βρογχοπνευμονία) ή σχετίζονται με κεντρικούς ενδοφλέβιους καθετήρες ή γενικότερα με ξένα σώματα (π.χ. καθετήρες Foley) ή το αίμα (βακτηριαιμία). Λιγότερα συχνά αναπτύσσεται λοίμωξη στο χειρουργικό τραύμα, ενδοκοιλιακή λοίμωξη μετά από χειρουργική επέμβαση ή μηνιγγίτιδα/κοιλίτιδα μετά από νευροχειρουργική επέμβαση. Λιγότερο συχνές εστίες λοίμωξης είναι αυτές του δέρματος-μαλακών μορίων και των οστών. Οι λοιμώξεις αυτές οδηγούν συχνά σε σηπτική συνδρομή (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτική καταπληξία).

Τα παθογόνα που επικρατούν, σχετίζονται κυρίως με την εστία της λοίμωξης. Γενικά, τα συνηθέστερα παθογόνα στη ΜΕΘ είναι ο σταφυλόκοκκος (χρυσίζων και επιδερμικός) και τα Gram αρνητικά βακτηρίδια (κολοβακτηρίδιο, κλεμπσιέλλα πνευμονίας, ψευδομονάδα και το ακινετοβακτηρίδιο). Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που παραμένουν στη ΜΕΘ για μεγάλο χρονικό διάστημα αναπτύσσονται και μυκητιασικές λοιμώξεις (κυρίως *Candida albicans* και σπανιότερα *Aspergillus fumigatus*).

Οι λοιμώξεις στη ΜΕΘ είναι σοβαρές και κατά κανόνα απειλητικές για τη ζωή των ασθενών. Αναπτύσσονται συνήθως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης. Είναι συνήθως ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς που φέρουν ξένα σώματα (π.χ. καθετήρες), λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή και παραμένουν υπό μηχανική υποστήριξη αναπνοής για μεγάλο διάστημα.

Τα τελευταία χρόνια οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται συχνά σε ανθεκτικούς Gram θετικούς κόκκους (π.χ. σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη, MRSA) ή σε πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτηρίδια (κυρίως *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*).<sup>1</sup> Η επίπτωση των λοιμώξεων που αποκτούνται στη ΜΕΘ και οφείλονται σε πολυανθεκτικά στελέχη έχει προσλάβει τα τελευταία χρόνια δραμα-

τικές διαστάσεις στη χώρα μας, όπως και σε άλλες χώρες της Μεσογείου. Αυτό οφείλεται στην κακή χρήση των αντιβιοτικών, που έγινε τις τελευταίες δεκαετίες στις χώρες αυτές. Η ανεξέλεγκτη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος στην κοινότητα και στο Νοσοκομείο και η χορήγηση αντιβιοτικών σε μικρές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν οι κυριότεροι λόγοι για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών παθογόνων μικροβίων.

Τα παθογόνα στελέχη (Gram θετικοί κόκκοι και Gram αρνητικά βακτηρίδια) αναπτύσσουν διάφορους μηχανισμούς άμυνας έναντι των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για την εξολόθρευσή τους. Και ενώ νέα αντιβιοτικά δημιουργούνται σε ολοένα μικρότερο βαθμό, τα παθογόνα μικρόβια γίνονται ολοένα και περισσότερα ανθεκτικά στα συνήθως χορηγούμενα αντιβιοτικά. Ο κυριότερος μηχανισμός άμυνας των παθογόνων μικροβιακών στελεχών έναντι των χορηγούμενων αντιβιοτικών είναι η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών που δεν καταπολεμούνται από τα συνήθως χορηγούμενα αντιμικροβιακά φάρμακα (π.χ. β-λακτάμες).

Τα βακτήρια ανθίστανται στη δράση των αντιβιοτικών παράγοντας κυρίως ένζυμα (β-λακταμάσες) ή μεταβάλλοντας τη δομή των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα αντιβιοτικά. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί οι ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs). Παραδείγματα είναι οι γόνι (genes) TEM-1, TEM-2 και SHV-1, που κυρίως αναπτύχθηκαν σε στελέχη κολοβακτηριδίου και κλεμπσιέλλας πνευμονίας. Σήμερα υπάρχουν περισσότεροι από 130 τύποι TEM ESBLs και περισσότεροι από 50 τύποι SHV β-λακταμασών. Έχουν δράση έναντι των κεφαλοσπορινών 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> γενιάς, της κεφεπίμης και της αζτρεονάμης. Άλλοι γόνι με παρόμοια δραστηριότητα περιλαμβάνουν τις PER-1 λακταμάσες, τις VEB-1 β-λακταμάσες και τις TLA-1 λακταμάσες.

Στη χώρα μας, η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών παθογόνων μικροβίων έχει λάβει τρομακτικές διαστάσεις τα τελευταία χρόνια. Οι λοιμώξεις που αναπτύσσονται στο Νοσοκομείο και κυρίως στις ΜΕΘ οφείλονται ολοένα και συχνότερα σε ανθεκτικά στελέχη. Η επίπτωση λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη είναι σαφώς μεγαλύτερη στη χώρα μας, σε σχέση με άλλες χώρες, όπως είναι για παράδειγμα η Αγγλία, η Ελβετία και οι ΗΠΑ. Ολοένα και συχνότερα αναπτύσσονται λοιμώξεις που οφείλονται σε σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA), εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE) και κυρίως σε πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτηρίδια.

Η ανάπτυξη λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη παθογόνων μικροβίων έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορούμε να χρησιμοποιούμε εύκολα πλέον κλασικά φάρμακα, όπως είναι οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι κινολόνες δεύτερης γενιάς. Αντίθετα, χρησιμοποιούμε ολοένα και συχνότερα φάρμακα, όπως οι πενέμες και η λινεζολίδη.<sup>2</sup>

Η συχνή εμφάνιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη στις ΜΕΘ έχει ως αποτέλεσμα να αλλάξει η στρατηγική αντιμετώπισης των λοιμώξεων αυτών. Οφείλουμε να λαμβάνουμε σοβαρά υπόψη μας τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) που δίδονται από τις Εθνικές και τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες και να χρησιμοποιούμε συνδυασμό ισχυρών αντιβιοτικών για την αντιμετώπισή τους με βάση τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική τους.

Όλες οι ΜΕΘ οφείλουν να καταγράφουν καθημερινά τις λοιμώξεις που αναπτύσσονται στους ασθενείς τους, την εστία τους, τα υπεύθυνα παθογόνα στελέχη, την αντοχή τους, ως και την έκβασή τους. Οι εντατικολόγοι οφείλουν να έχουν στενή συνεργασία με το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου τους και με την Επιτροπή Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Πρέπει να προσαρμόζουν τα αντιμικροβιακά τους σχήματα με βάση τις ευαισθησίες/αντοχές των συχνά απαντώμενων στη Μονάδα τους παθογόνων στελεχών. Οφείλουν επίσης να λαμβάνουν σοβαρά μέτρα περιορισμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων με αυστηρή εφαρμογή πρωτόκολλων διασωλήνωσης της τραχείας, τοποθέτησης ή αλλαγής των ενδοφλέβιων καθετήρων και των καθετήρων τύπου Foley, ως και με εφαρμογή πρωτόκολλων αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης σε χειρουργικούς ασθενείς. Οφείλουν επίσης να απομονώνουν και να λαμβάνουν ειδικά μέτρα προστασίας σε ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη από ανθεκτικά στελέχη (π.χ. εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη, πολυανθεκτικό Gram αρνητικό στέλεχος).

Για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών πρέπει να χορηγούνται μεγάλες δόσεις αντιβιοτικών, για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ανάλογα με το είδος της λοίμωξης και το υπεύθυνο παθογόνο. Μια άλλη τακτική μείωσης του φαινομένου αυτού είναι η διακοπή χορήγησης για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (αρκετοί

μήνες) κάποιων αντιβιοτικών (π.χ. κεφαλοσπορίνες 3<sup>ης</sup> γενιάς, κινολόνες). Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές μείωσης του ποσοστού της αντοχής παθογόνων σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά με την τακτική αυτή.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούμε στις Ελληνικές ΜΕΘ (και όχι μόνο) ξεχασμένα αντιβιοτικά, όπως οι πολυμυξίνες, για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά Gram αρνητικά στελέχη. Χρησιμοποιείται κυρίως η κολιστίνη, που χορηγείται ενδοφλεβίως σε μεγάλες δόσεις (9 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, ημερησίως). Η κολιστίνη είναι πολυμυξίνη Ε. Είναι ένα παλιό αντιβιοτικό, που ανακαλύφθηκε το 1947, αλλά γρήγορα εγκαταλείφθηκε επειδή θεωρήθηκε ιδιαίτερα τοξικό φάρμακο.<sup>3,4</sup> Υπάρχουν δύο μορφές κολιστίνης διαθέσιμες για κλινική χρήση. Η κολιστίνη sulfate για χρήση από το στόμα ή πούδρα και η κολιστίνη sulfamethate (ή κολιστίνη methanesulfate ή pentasodium colistimethanesulfate) για παρεντερική χορήγηση (ενδοφλέβια και ενδομυϊκή) και για εισπνοές. Η αναγκαστική επαναχρησιμοποίησή της μετά από πολλές δεκαετίες, έδειξε ότι είναι ένα πολύ αποτελεσματικό και όχι ιδιαίτερα τοξικό φάρμακο.<sup>5</sup> Υπάρχουν αρκετές σύγχρονες βιβλιογραφικές αναφορές από διάφορες χώρες, όπου χρησιμοποιήθηκε κολιστίνη σε διάφορους τύπους νοσοκομειακών λοιμώξεων, με καλά αποτελέσματα.<sup>6,7,8,9</sup> Είναι ένα στατικό φάρμακο που δεν επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στον πνεύμονα. Για το λόγο αυτό, όταν πρόκειται να αντιμετωπίσουμε πνευμονία (νοσοκομειακή, συνδυαζόμενη με τον αναπνευστήρα) που οφείλεται σε πολυανθεκτικό Gram αρνητικό βακτηρίδιο, πρέπει εκτός από την ενδοφλέβια μορφή της να χρησιμοποιείται και η εισπνεύσιμη μορφή (2-4 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες σε 3-4 δόσεις).<sup>10</sup>

Για την αντιμετώπιση της πνευμονίας (νοσοκομειακής ή κοινότητας) που οφείλεται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) μερικοί συγγραφείς προτείνουν να χρησιμοποιείται η λινεζολίδα αντί της βανκομυκίνης, γιατί επιτυγχάνει καλύτερες συγκεντρώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα.<sup>11</sup>

Για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που οφείλονται σε εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE) φάρμακα εκλογής είναι η λινεζολίδα, η quinupristin/dalfopristin η δαπτομυκίνη και η τιγκεκλυκίνη.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Falagas M, Kasiakou S, Michalopoulos A. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 2004; 10: 1106-1107.
2. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 149-150.
3. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Inf Dis* 2005; 40 (9): 1333-1341.
4. Falagas M, Michalopoulos A. Polymyxins: old antibiotics come back. *Lancet* 2006; 367, Issue 9511: 633-634.
5. Michalopoulos A, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas M. Effectiveness and safety of colistin treatment in patients with ICU-acquired infections due to multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11: 115-121.
6. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: 78-83.
7. Falagas M, Rizos M, Bliziotis I, Rellos K, Kasiakou S, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5 (1): 1.
8. Falagas M, Fragoulis K, Kasiakou S, Sermaidis G, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin. A prospective evaluation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 26(6): 504-507.
9. Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10:R27.
10. Michalopoulos A, Kasiakou S, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis A, Falagas M. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multi-drug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Critical Care* 2005; 9: R53-R59.
11. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med.* 2004; 30(3): 388-394.

## ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

Γεώργιος ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

Οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζουν αύξηση της επίπτωσης στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και ως προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η αυξημένη χρήση α) των ενδαγγειακών καθετήρων, β) των συστημάτων ανάνηψης, γ) των συστημάτων υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών, δ) η ευρεία χορήγηση των αντιβιοτικών και ε) η χρήση των γλυκοκορτικοειδών.

Οι μύκητες που προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι τα στελέχη του γένους *Candida* (υπεύθυνα για το 60-80% των μυκητιασικών λοιμώξεων στη ΜΕΘ) και του γένους *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* και *A. Parasiticus*). Τη τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων από *Candida non-albicans* λόγω κυρίως της ευρείας χορήγησης προφυλακτικής αντιμυκητιασικής αγωγής με φλουκοναζόλη.

Η τεκμηρίωση των λοιμώξεων από μύκητες είναι δύσκολη γιατί καμιά από τις διαθέσιμες μεθόδους και τεχνικές δεν θέτει τη διάγνωση. Οι καλλιέργειες αίματος που υποδηλώνουν διεισδυτική λοίμωξη είναι αρνητικές στο 50% των ασθενών και οι ορολογικές εξετάσεις χαρακτηρίζονται από μέτρια ειδικότητα και ευαισθησία. Οι μοριακές τεχνικές με κυριότερο εκπρόσωπο την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία αλλά μέτρια ειδικότητα, γιατί ανιχνεύουν το DNA του μύκητα σε ασθενείς αλλά και σε υγιείς που είναι αποικισμένοι. Η βιοψία ιστού αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση των συστηματικών μυκητιάσεων.

Το πιο συχνό κλινικό εύρημα στις λοιμώξεις από μύκητες (σε ποσοστό 80%) είναι ο πυρετός (>38° C) που επιμένει για χρονικό διάστημα >96 ώρες και δεν υφίεται παρά τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.

Στους ασθενείς της ΜΕΘ χορηγείται εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία ή οριστική θεραπεία. Ως εμπειρική θεραπεία ορίζεται η χορήγηση ευρέως φάσματος αντιμυκητιασικών σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες και ισχυρή υποψία για μυκητιασική λοίμωξη χωρίς να έχει καλλιεργηθεί από οποιοδήποτε σημείο του σώματος μύκητας. Οριστική θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με θετικές καλλιέργειες αίματος ή θετικές καλλιέργειες ιστού μετά από βιοψία.

Η χορήγηση της εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας χαρακτηρίζεται από τα πιο κάτω ερωτήματα:

### α) Πότε χορηγείται;

Τα πιο ισχυρά κριτήρια είναι ο πυρετός που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία και επιμένει παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών, ο επιμένων αποικισμός και οι συνυπάρχοντες προδιαθεσικοί παράγοντες

### β) Ποια αντιμυκητιασικά φάρμακα είναι διαθέσιμα;

Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα περιλαμβάνουν τα πολυένια (συμβατική αμφοτερικίνη Β, λιποσωμιακά παράγωγα και λιπιδιακά συμπλέγματα αμφοτερικίνης Β, νυστατίνη), τις αζόλες (φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, κετοκοναζόλη), τις εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη) και τη 5-φθοριοκυτοκίνη που δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω της αντοχής που αναπτύσσεται σε παρατεταμένη αγωγή.

### γ) Ποια είναι η κατάλληλη δοσολογία και η ενδεικνύομενη διάρκεια χορήγησης;

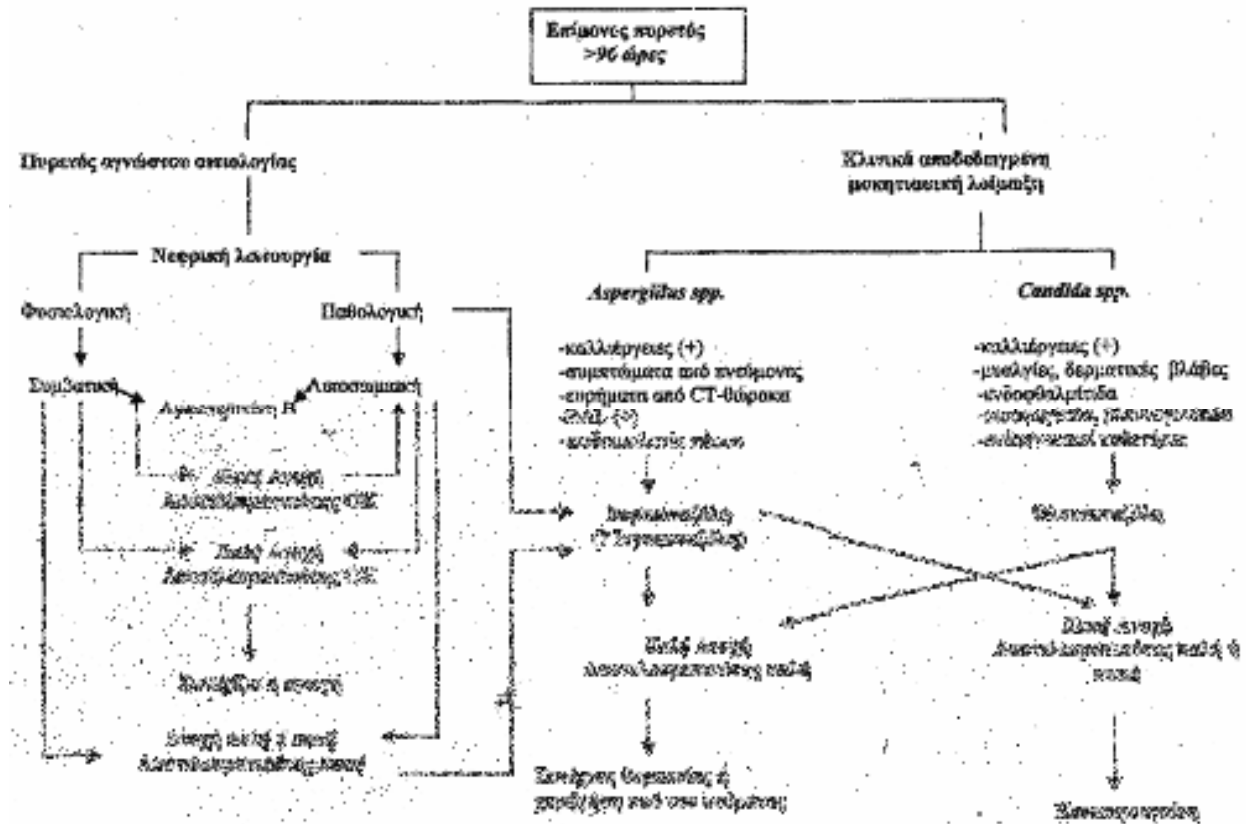
- Αμφοτερικίνη Β = 0.7-1.0 mg/kg την ημέρα ενδοφλεβίως
- Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη = 3-6 mg/kg την ημέρα.
- Φλουκοναζόλη = 6 mg/kg την ημέρα
- Ιτρακοναζόλη = 200 mg από το στόμα ή ενδοφλεβίως δύο φορές την ημέρα
- Βορικοκοναζόλη = δόση φόρτισης 6 mg/kg και στη συνέχεια 4 mg/kg ανά 12ωρο
- Κασποφουγκίνη = 70 mg το πρώτο 24ωρο και 50 mg την ημέρα ενδοφλεβίως

Δεν υπάρχουν θέσεις ομοφωνίας για τη διάρκεια χορήγησης της αντιμυκητιασικής θεραπείας. Συστήνεται η χορήγηση των αντιμυκητιασικών για 14 ημέρες, ή για 5 επιπλέον ημέρες μετά από τη τελευταία αρνητική καλλιέργεια ή μέγιστη δόση αμφοτερικίνης 3 gr ή κατ'άλλους για 4-6 εβδομάδες σε σοβαρές λοιμώξεις.

### δ) Έχουν θέση άλλες παρεμβάσεις στην εμπειρική αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων ;

- Αφαίρεση αποικισμένων καθετήρων

- Υποδότη χορήγηση κυτταροκινών (αυξητικός παράγοντας των ουδετεροφίλων ή/και των μακροφάγων, G-CSF ή GM-CSF) για τη ταχύτερη αποκατάσταση της λευκοπενίας.
- ε) Υπάρχουν κριτήρια για την επιλογή του αντιμυκητιασικού φαρμάκου;



Σχήμα 1. Αλγόριθμος εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Dimopoulos G, Vincent JL. *Candida* and *Aspergillus* infections in critically ill patients. *Clin Intens Care* 2002, 13: 1-12.
2. Δημόπουλος Γ, Καραμπίνης Α. Μυκητιασικές λοιμώξεις στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. *ΠΝΕΥΜΩΝ* 2002, 15: 38-54.
3. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated Aspergillosis in Intensive Care Unit patients: An autopsy Study. *J Chemotherapy* 2003, 15: 71-5.
4. Velegraki A, Kambouris M, Skiniotis G, Savala M, Mitroussia-Ziouva A, Legakis NJ. Identification of medically significant fungal genera by polymerase chain reaction followed by restriction enzyme analysis. *FEMS Immun Med Microbiol* 1999, 23: 303-12.
5. Dimopoulos G, Mantadakis E, Velegraki A, Pefanis A, Perros E, Vassiliou M, Karabinis A, Samonis G: Esophageal candidiasis: differences between non-immunocompromised and immunocompromised critically ill patients. *Clin Infect Dis* (In press).

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΚΑΘΗΤΗΡΑ**

*Κωστούλα APBANITH*

Οι λοιμώξεις από ΚΦΚ (Λ-ΚΦΚ) είναι αναπόφευκτες στη μοντέρνα κλινική πρακτική και γι' αυτό παραμένουν μια από τις συχνότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις, ειδικά σε ΜΕΘ, όπου και συνδυάζονται με αυξημένη θνητότητα, νοσηρότητα και νοσοκομειακό κόστος<sup>1</sup>.

**Θεραπεία Λ-ΚΦΚ**

Δύο βασικές αρχές ισχύουν για τη θεραπεία των Λ-ΚΦΚ: η αφαίρεση του καθετήρα και η χορήγηση αντιμικροβιακών<sup>2,3-7</sup>. Οι ενδείξεις για αφαίρεση καθετήρα επί Λ-ΚΦΚ είναι (τουλάχιστον μία από τις παρακάτω): εύκολη αλλαγή του καθετήρα, βακτηριαιμία ή σήψη που επιμένει πάνω από 48-72 ώρες, παρουσία τοπικών



επιπλοκών (tunnelitis ή πύο στο σημείο εισόδου), παρουσία “μεταστατικών” επιπλοκών (π.χ. ενδοκαρδίτιδα, πνευμονικά έμβολα, περιφερικά έμβολα), μικροοργανισμοί δύσκολοι να αντιμετωπιστούν μόνο με αντιμικροβιακά, (π.χ σταφυλόκοκκος, βάκιλος, κορνοβακτηρίδια, ψευδομονάδα, μυκοβακτηρίδια), αλλαγή του αρχικού ΚΦΚ με οδηγό και ανάδειξη στη συνέχεια αποικισμού του ΚΦΚ από ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια, επαναλοίμωξη ύστερα από διακοπή των αντιμικροβιακών. Οι ενδείξεις διατήρησης του ΚΦΚ είναι (όλες οι προϋποθέσεις πρέπει να ισχύουν): δύσκολοι να αντικατασταθούν καθετήρες, αιμοκαλλιέργειες αρνητικές για 48-72 ώρες, κανένα σημείο τοπικής λοίμωξης ή tunnelitis, καμιά ένδειξη μεταστατικών επιπλοκών, μικροοργανισμοί που αντιμετωπίζονται εύκολα με αντιμικροβιακά, αιμοδυναμικά σταθερός ασθενής.

Σύμφωνα με τις περισσότερες expert opinions, η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται εμπειρικά κατ’ αρχήν<sup>2,5-7</sup>. Ενδείξεις εμπειρικής αγωγής επί υποψίας Λ-ΚΦΚ: α) σε κάθε περίπτωση που ο καθετήρας παραμένει στη θέση του και β) στις περιπτώσεις που ο ΚΦΚ αφαιρείται αλλά συντρέχει ένας (τουλάχιστον) από τους ακόλουθους λόγους: πρόκειται για ΚΦΚ, ο ασθενής παρουσιάζει βαριά σήψη, σηπτική θρομβοφλεβίτιδα ή μεταστατικές εστίες, είναι ανοσοκατασταλαμένος ή φέρει ενδαγγειακή πρόθεση. Λόγω της μικροβιακής αντοχής των νοσοκομειακών στελεχών, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει τις περισσότερες φορές να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιμικροβιακού έναντι ανθεκτικών gram (+) κόκκων (+/- αμινογλυκοσίδη) και κάποιου β-λακταμικού ή καρβαπενέμης με δράση έναντι ανθεκτικών gram (-) βακτηριδίων. Κάθε φορά, πάντως, το φάσμα των εμπειρικά συνταγογραφούμενων αντιμικροβιακών εξαρτάται από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς και από τα επιδημιολογικά δεδομένα της εκάστοτε ΜΕΘ (expert opinion). Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η επάρκεια της εμπειρικής και της κατευθυνόμενης αντιμικροβιακής αγωγής είναι σημαντικός παράγοντας επιβίωσης σε βαριά ασθενείς με CR-BSI<sup>8</sup>. Επί ευνοϊκής απάντησης στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, οι περισσότεροι ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλαμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδαγγειακή πρόθεση, θα πρέπει να λαμβάνουν την αγωγή για 10-14 μέρες. Για λοίμωξη από πηκτάση (-) σταφυλόκοκκο, η αγωγή μπορεί να περιοριστεί σε 5-7 μέρες<sup>2</sup>. Για CR-BSI από S.aureus, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν αγωγή 2-6 εβδομάδων ανάλογα με το αν υπάρχουν ή όχι επιπλοκές<sup>20,4,6</sup>. Για άλλα παθογόνα υπάρχουν οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA<sup>2</sup>.

### Πρόληψη Λ-ΚΦΚ

Evidence-based κατευθυντήριες οδηγίες και προφυλακτικά μέτρα έχουν δημοσιευτεί ήδη από το 1996 από την Hospital Infections Control Practice Advising Committee (HICPAC)<sup>9</sup>. Πρόσφατα, το ίδιο θέμα αποτέλεσε αντικείμενο ανασκόπησης<sup>10</sup>. Μερικά από τα μέτρα πρόληψης αναλύονται παρακάτω.

Υγιεινή των χεριών: υπάρχουν αρκετές καλής ποιότητας βιβλιογραφικές αναφορές που καταγράφουν χαμηλού επιπέδου compliance στα θέματα υγιεινής των χεριών, ειδικά στις ΜΕΘ<sup>11,12,13</sup>. Η αντισηψία των χεριών με αλκοολικά διαλύματα είναι αποτελεσματικότερη από το αντισηπτικό πλύσιμο και εξοικονομεί σημαντικό χρόνο στη ΜΕΘ<sup>14,15,16</sup>. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι η εφαρμογή της bedside hand disinfection technique (αλκοολούχα διαλύματα κοντά στον ασθενή), βελτίωσε σημαντικά την compliance στα θέματα υγιεινής των χεριών από 48% σε 66% μέσα σε μια περίοδο 4 χρόνων<sup>17</sup>.

Τεχνική τοποθέτησης του ΚΦΚ: αυστηρές συνθήκες αντισηψίας (maximal sterile barrier precautions) κατά την τοποθέτηση του ΚΦΚ, που συμπεριλαμβάνουν μικρά και μεγάλα αποστειρωμένα πεδία, αποστειρωμένα γάντια, καπέλο, χειρουργική μπλούζα και μάσκα μπορούν να μειώσουν τη Λ-ΚΦΚ<sup>18,19,20</sup>. Το υδατικό διάλυμα χλωρεξιδίνης 2% αποδείχτηκε αποτελεσματικότερο για αντισηψία του σημείου εισόδου από τα Povidone/iodine 10% και αλκοόλη 70%<sup>21</sup>.

Θέση του ΚΦΚ: ΚΦΚ που τοποθετούνται στην έσω σφαγίτιδα φλέβα είναι πιθανότερο να αποικιστούν σε σχέση με αυτούς που τοποθετούνται στην υποκλείδια<sup>22,23,24</sup>. Αυτό οφείλεται σε παράγοντες που ευνοούν τον αποικισμό του δέρματος, όπως η γεινίαση με τις στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις, η ψηλότερη θερμοκρασία του δέρματος και η δυσκολία στην ακινητοποίηση του άκρου του ΚΦΚ και στη διατήρηση του κατάλληλου επιθέματος ιδίως σε άρρενες ασθενείς<sup>22</sup>. Οι ΚΦΚ στη μηριαία φλέβα δεν φαίνεται να προκαλούν συχνότερα Λ-ΚΦΚ, ωστόσο, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εν τω βάθει βλεβοθρόμβωσης (ανεπαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα)<sup>25</sup>.

Επιθέματα ΚΦΚ: ημιδιαπερατά διαφανή επιθέματα χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι εύκολα στην τοποθέτηση, επιτρέπουν την επίβλεψη του σημείου εισόδου του δέρματος και μειώνουν τον κίνδυνο “επιμόλυνσης” (contamination) από εξωγενή αίτια. Ωστόσο, διευκολύνουν την παραγωγή υγρασίας και τη διείσδυση μικροοργανισμών γι’ αυτό και έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς για αυξημένα ποσοστά Λ-ΚΦΚ όταν συγκρίθηκαν με τα παραδοσιακά επιθέματα από γάζες<sup>26</sup>. Η ασφαλής χρονική διάρκεια ενός επιθέματος είναι άγνωστη, κοινή πρακτική, όμως, αποτελεί η αλλαγή αυτών κάθε τουλάχιστον 48-72 ώρες.

Χειρισμοί στον ΚΦΚ: τα συστήματα ορού-χορήγησης φαρμάκων αλλάζουν κάθε 72 ώρες, εκτός αν πρόκειται για προϊόντα αίματος και λιποειδικά διαλύματα (προποφόλη, διαλύματα παρεντερικής σίτισης)<sup>9</sup>. Τετραπλάσια μείωση των Λ-ΚΦΚ εμφανίστηκε με την χρησιμοποίηση νέου τύπου συνδετικού (hub) σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 151 υποκλείδιους ΚΦΚ με μέση διάρκεια καθετηριασμού 2 εβδομάδες (μείωση των CR-BSIs σε 1% από 11%)<sup>27</sup>.

Αλλαγή του ΚΦΚ με ή χωρίς οδηγό: η διάρκεια του καθετηριασμού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης ιδίως αν αυτή ξεπερνά τις 7 μέρες<sup>22,23,28</sup>. Ωστόσο, σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, η συστηματική αλλαγή των ΚΦΚ δεν έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση των Λ-ΚΦΚ<sup>29</sup>. Η αλλαγή του ΚΦΚ με συρμάτινο οδηγό μειώνει τις μηχανικές επιπλοκές από την τοποθέτηση του καθετήρα σε νέα θέση, μπορεί, όμως, να αυξήσει την πιθανότητα λοίμωξης και του νέου ΚΦΚ<sup>29</sup>.

Εμποτισμένοι (impregnated, coated) ΚΦΚ με αντιμικροβιακά ή αντισηπτικά: η χρήση ΚΦΚ εμποτισμένων με chlohexidine και silver-sulphadiazine ή με minocycline-rifampicin οδηγεί σε μείωση των Λ-ΚΦΚ κατά 30%-45% και κατά 65-80% αντίστοιχα<sup>30,31,23,32,33</sup>. Οι εμποτισμένοι με αντιμικροβιακά ΚΦΚ είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται σε ΜΕΘ όπου, παρά τη λήψη όλων των άλλων προληπτικών μέτρων, τα ποσοστά Λ-ΚΦΚ παραμένουν υψηλά σε σχέση με το μέσο όρο αυτών που καταγράφει το NNIS<sup>34,35</sup>.

Εκπαιδευτικά προγράμματα: το 2000 οι Eggimann και συν. δημοσίευσαν αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα συνολικού προγράμματος πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων στη μείωση των Λ-ΚΦΚ σε 3154 ασθενείς ΜΕΘ. Καταγράφηκε σημαντική μείωση των CR-BSIs (από 6,6 σε 2,3/1000 μέρες-ΚΦΚ) και του συνόλου των νοσοκομειακών λοιμώξεων (μείωση κατά 35%)<sup>19</sup>. Τέτοια προγράμματα πρέπει να εφαρμόζονται σε κάθε ΜΕΘ πριν την υιοθέτηση μέτρων που εμπεριέχουν αντιμικροβιακά (βλ. εμποτισμένοι ΚΦΚ).

## **Συμπερασματικά**

Οι Λ-ΚΦΚ αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης κλινικής πρακτικής με δυνατότητες, ωστόσο, ορθής, evidence-based θεραπευτικής προσέγγισης αλλά και αποτελεσματικής πρόληψης. Στη θεραπευτική προσέγγιση συμπεριλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η συνταγογράφηση έγκαιρης και κατάλληλης εμπειρικής και κατευθυνόμενης αντιμικροβιακής αγωγής με τους κανόνες που ισχύουν και για τις υπόλοιπες νοσοκομειακές λοιμώξεις. Η πρόληψη των Λ-ΚΦΚ είναι εφικτή και πρέπει να στηρίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες που εκδίδονται κάθε φορά για το συγκεκριμένο θέμα (πιο πρόσφατες αυτές του 2002<sup>34</sup>). Οι τελευταίες περιλαμβάνουν κατ’ αρχήν αυστηρή εφαρμογή των μέτρων νοσοκομειακής υγιεινής και ακολούθως τη χρήση ειδικών τύπων ΚΦΚ (εμποτισμένων με αντιμικροβιακά) μόνο σε καταστάσεις και ΜΕΘ όπου τα αρχικά μέτρα πρόληψης δεν ήταν αποτελεσματικά.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mansfield PF DL, Hohn DC, Fornage BD. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med* 1994; 331: 1735-8.
2. Mermel L, Farr B, Sherertz R et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* ; 2001 (32): 1249-72.
3. Douard M, Arlet G, Longuet P et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (5): 1197-202.
4. Banerjee C, Bustamante C, Wharton R, Talley E, Wade J. Bacillus infections in patients with cancer. *Arch Intern Med* 1988; 148 (8): 1769-74.
5. Jernigan J, Farr B. Short-course therapy of catheter related Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119 (4): 304-11.
6. Lecciones J, Lee J, Navarro E et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (4): 875-83.

7. Raad I, Vartivarian S, Khan A, Bodey G. Catheter related infections caused by Mycobacterium Fortuitum complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (6): 1120-5.
8. Raad I, Sabbagh M. Optimal duration of therapy for catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: a study of 55 cases.
9. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17 (7): 438-73.
10. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132 (5): 391-402.
11. Larson EL. APIC guidelines for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect* 1994; 23 (4): 251-69
12. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV, and the Members of the Infection Control Program. Compliance with hand washing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999; 130 (2): 126-30.
13. Sproat LJ, Inglis TJ. A multicentre survey of hand hygiene practice in intensive care units. *J Hosp Infect* 1994; 26 (2): 137-48.
14. Eherenkranz NJ, Alfonso BC. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12 (11): 654-62.
15. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999; 159 (8): 821-6.
16. Maury E, Alzieu M, Baudel JL et al. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (1): 324-7.
17. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000; 356: 1307-12.
18. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132 (8): 641-8.
19. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355: 1864-8.
20. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 231-8.
21. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; 338 (8763): 339-43.
22. Darouiche RO, Raad II, Heard SO et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 1-8.
23. Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med* 1998; 158 (1): 81-7.
24. Rello J, Ochagavia A, Sabanes E. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162 (3): 1027-30.
25. Smyrnios NA, Irwin RS. The jury on femoral vein catheterization is still out. *Crit Care Med* 1999; 25 (12): 1973-6.
26. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992; 267 (15): 2072-6.
27. Segura M, Alvarez-Lerma F, Tellado JM et al. A clinical trial on the prevention of catheter-related sepsis using a new hub-model. *Ann Surg* 1996; 223 (4): 363-9.
28. Souweine B, Traore O, Aublet-Cuvelier B et al. Dialysis and central venous catheter infections in critically ill patients : results of a prospective study. *Crit Care Med* 1999; 27 (11): 2394-8.
29. Cobb DK, High KP, Sawyer RG et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J med* 1992; 327: 1062-8.
30. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127 (4): 257-66.
31. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley L, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. A meta-analysis. *JAMA* 1999; 281 (3): 261-7.
32. Raad I, Darouiche RO, Dupuis J et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampine for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double blind trial. *Ann Intern Med* 1997; 127 (4): 267-74.
33. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheter for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 282 (6): 554-60.
34. O'Grady NP, Alexander M et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23 (12):759-69.
35. Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infections: are antimicrobial catheters useful? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21 (6): 375-80.

## ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΑΡΑΡΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑ ΣΤΗ ΜΕΘ

### Βασιλική ΘΕΟΔΩΡΟΥ

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η οξεία πυώδης παραρρινοκολπίτιδα αποτελεί σημαντική αιτία πυρετού και σήψης στη ΜΕΘ και θα πρέπει να διερευνάται ως πιθανή εστία λοίμωξης, στις περιπτώσεις αυτές [1,2,3]. Η ιγμορίτιδα, μάλιστα φαίνεται ότι αποτελεί την πιο συχνή μορφή της (Maxillary Sinusitis-MS) [3]. Η συχνότητα της ποικίλει ευρέως από <5% μέχρι 100% ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια, αλλά και με τον πληθυσμό των βαρέως πασχόντων [4,5,6,7]. Σε κάποιες μελέτες, η διάγνωση βασίζεται μόνο στα ακτινολογικά ευρήματα (Radiologic Maxillary Sinusitis- RMS), ενώ σε άλλες, στη θετική καλλιέργεια του υλικού μετά από παρακέντηση των ιγμορείων και μάλιστα σε ανάπτυξη  $>10^3$  (Infectious Maxillary Sinusitis-IMS) [8]. Χρησιμοποιώντας πάντως αυστηρότερα διαγνωστικά κριτήρια, φαίνεται ότι η συχνότητα της IMS είναι μικρότερη από 35% [8,11]. Εμφανίζεται μάλλον συχνότερα σε νευροχειρουργικούς ασθενείς [7].

**Παράγοντες κινδύνου:** Η παθογένεση της νόσου είναι πολυπαραγοντική. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν άμεσα τους ρινογαστρικούς και ρινοτραχειακούς καθετήρες με την εμφάνισή της [9,10,11]. Φαίνεται ότι η μηχανική απόφραξη του αντίστοιχου εκφορητικού πόρου (ostium) λόγω ξένου σώματος και ο τοπικός μικροτραυματισμός, προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση και συσσώρευση βλέννης [12]. Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη 300 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών, των Holzapfel και συν, φαίνεται ότι η ρινοτραχειακή διασωλήνωση, σε σχέση με τη στοματοτραχειακή, αυξάνει τον κίνδυνο για RMS, αλλά όχι και για IMS [10]. Οι Rouby και συν. σε προοπτική μελέτη 162 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών, καταλήγουν: η διαρρινική τοποθέτηση τραχειακών και γαστρικών καθετήρων καθώς και η διάρκεια παραμονής τους αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη RMS. Η τοποθέτηση των καθετήρων από το στόμα, μειώνει σημαντικά τη RMS. Λιγότερο από 40% των RMS είναι IMS [11].

Εξάλλου, η ύπτια θέση, από μόνη της, προκαλεί λειτουργική απόφραξη του ostium [13] και σε συνδυασμό με την ελαττωμένη παροχέτευση των εκκρίσεων λόγω βαρύτητας [3], οδηγεί σε συνθήκες τοπικής υποξίας και προβληματικής βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, που προδιαθέτουν σε λοίμωξη.

Επιπλέον, σύμφωνα με τους Deja και συν. [14] η σήψη οφειλόμενη σε άλλη εστία λοίμωξης, ελαττώνει τη συγκέντρωση νιτρικού οξειδίου στους παραρρινίους κόλπους, με αποτέλεσμα την έκπτωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και την τοπική ανοσολογική ανεπάρκεια. Φαίνεται ότι η βλεννοκροσσωτή κάθαρση είναι ελαττωμένη στους βαρέως πάσχοντες, σε βαθμό ανάλογο με τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, προδιαθέτοντας σε λοιμώξεις του αναπνευστικού[15].

Άλλοι αναφερόμενοι, όχι όμως αιτιολογικοί, παράγοντες κινδύνου [16] είναι: σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα, αποικισμός των ρινικών κοιλοτήτων με αρνητικά κατά Gram εντερικά μικρόβια, καταστολή και Glasgow coma score  $\leq 7$ .

**Παραρρινοκολπίτιδα και ventilator associated pneumonia (VAP):** Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η IMS συχνά συνυπάρχει με VAP, με τα ίδια παθογόνα να απομονώνονται και από τα δύο σημεία [10,11]. Ένα μεγάλο ερώτημα είναι, εάν η IMS αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για VAP. Οι Holzapfel και συν. σε προοπτική μελέτη 399 ρινοτραχειακά διασωληνωμένων ασθενών καταλήγουν: η συστηματική αναζήτηση και θεραπεία της νοσοκομειακής παραρρινοκολπίτιδας ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης VAP [17].

**Διάγνωση:** Φυσική εξέταση και ρινοσκόπηση: Στο διασωληνωμένο και κατεσταλμένο ασθενή, εκτός από τα μη ειδικά ευρήματα, όπως ο πυρετός και η λευκοκυττάρωση, το μόνο κλινικό σημείο παραρρινοκολπίτιδας είναι οι πυώδεις ρινικές εκκρίσεις. Σύμφωνα με τους Vandenbussche και συν. η παρουσία πυωδών εκκρίσεων στην απλή πρόσθια ρινοσκόπηση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με IMS. Μόνο 8% των ασθενών με φυσιολογική ρινοσκόπηση είχαν IMS μετά από παρακέντηση των κόλπων [17].

**Απεικονιστικός έλεγχος:** Οι απλές ακτινογραφίες κόλπων προσώπου επί κλίνης είναι χαμηλής διαγνωστικής αξίας [8]. Η CT υπερέρχει σαφώς σε σχέση με την απλή ακτινογραφία, απεικονίζει αξιόπιστα όλους τους παραρρινίους κόλπους και θεωρείται σήμερα ως ο απεικονιστικός έλεγχος εκλογής για τη διάγνωση της παραρρινοκολπίτιδας στη ΜΕΘ [8,19]. Η παρουσία υδραερικού επιπέδου ή καθολικής σκίασης σε έναν ή περισσότερους κόλπους θέτουν την ακτινολογική διάγνωση. Μειονεκτήματα της CT είναι το υψηλό οικονομικό κόστος και η ανάγκη για μεταφορά του ασθενούς. Το B-mode US, μη επεμβατική, οικονομική και εύκολα πραγματοποιήσιμη

παρά την κλίνη του ασθενούς τεχνική, προτείνεται ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς που η μεταφορά τους δεν είναι επιθυμητή [8]. Σύμφωνα με τους Hilbert και συν. η ευαισθησία, η ειδικότητα, ο θετικός προγνωστικός δείκτης και ο αρνητικός προγνωστικός δείκτης του B-mode US συγκριτικά με τη CT, για τη διάγνωση της ιγμορίτιδας, είναι 100%, 96,7%, 98,6% και 100% αντίστοιχα [20]. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η διαγνωστική του αξία περιορίζεται στη διάγνωση της ιγμορίτιδας και είναι χαμηλή για τις υπόλοιπες μορφές κοιλίτιδας.

**Επεμβατικές μέθοδοι:** Η διάγνωση θα πρέπει να τεκμηριώνεται με παρακέντηση των κόλπων και καλλιέργεια του υγρού παρακέντησης [2,8,10,11]. Η διαρρινική παρακέντηση των κόλπων, μέσω του κάτω ρινικού πόρου, είναι απλή, γρήγορη και αποτελεσματική τόσο για διαγνωστικούς, όσο και για θεραπευτικούς λόγους [18]. Πραγματοποιείται μετά από σχολαστική αποστείρωση των ρινικών κοιλοτήτων με ιωδιούχο ποβιδόνη, για αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, λόγω επιμόλυνσης από την τοπική χλωρίδα [8]. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι περιορίζεται η διαγνωστική του αξία μόνο για τα ιγμόρεια. Σε θετικά αποτελέσματα καλλιέργειών, οι υπόλοιποι κόλποι (μετωπιαίοι, ηθμοειδείς και σφηνοειδείς) παρακολουθούνται από τη CT. Η παρακέντηση θεωρείται ασφαλής. Σπάνιες επιπλοκές έχουν περιγραφεί: αιμορραγία εντός των ιγμορείων και απώλεια της αισθητικότητας του άνω χείλους, από τραυματισμό του υποκόγχιου νεύρου.

Πρόσφατα, προτείνεται η ενδοσκοπική λήψη υλικού καλλιέργειας από τους παραρρινίους κόλπους [21]. Η μέθοδος αυτή αποτελεί ίσως μία εναλλακτική λύση για τον αιμορραγικό, σπητικό ασθενή.

Οι υποδείξεις από την Society of Critical Care Medicine συστήνουν: [22]

1. Εφόσον από την κλινική εξέταση η παραρρινοκοιλίτιδα θεωρείται πιθανή αιτία πυρετού, να γίνεται CT για την ακτινολογική τεκμηρίωση της. (Level 2)
2. Ασθενείς με θετικά ευρήματα RMS και ισχυρές κλινικές ενδείξεις για λοίμωξη, να υποβάλλονται σε παρακέντηση και αναρρόφηση των κόλπων υπό άσηπτες συνθήκες (Level 2).
3. Το υλικό της παρακέντησης να στέλνεται στο μικροβιολογικό εργαστήριο για άμεση χρώση κατά Gram και καλλιέργεια για αερόβια, αναερόβια και μύκητες (Level 1).

**Θεραπεία:** Η παραρρινοκοιλίτιδα στη ΜΕΘ έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες, ως λοίμωξη κλειστής κοιλότητας. Η μη έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση εγκυμονεί κινδύνους, όπως ενδοκράνια επέκταση της λοίμωξης, σήψη. Η άμεση αφαίρεση των ρινικών καθετήρων, συντελεί τόσο στη βελτίωση της τοπικής άμυνας, όσο και στην απομάκρυνση των βακτηριοβριθών κρουστών βλέννης, που είναι συχνά προσκολλημένες στο υλικό τους [23]. Εφόσον το υλικό παρακέντησης είναι μακροσκοπικά πυώδες ή από τον κλινικό και απεικονιστικό έλεγχο υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις για IMS, θα πρέπει να γίνει έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Οι καλλιέργειες του υλικού των κόλπων είναι συχνά πολυμικροβιακές και τα συνήθη παθογόνα διαφορετικά από αυτά της παραρρινοκοιλίτιδας της κοινότητας [3,7,8]. Συχνότερα απομονωμένα παθογόνα είναι τα αρνητικά κατά Gram σε ποσοστό > 55% (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp και *E. coli*). Από τους Gram θετικούς κόκκους, οι συχνότερα απομονωμένοι είναι οι *S. aureus*, *coagulase-negative staphylococci*, and *streptococci* spp. Η *Candida albicans* αποτελεί τον πιο συχνά απομονωμένο μύκητα. Αν και πολλές μελέτες αναφέρουν χαμηλά ποσοστά αναερόβιων, οι Le Moal και συν. απομόνωσαν αναερόβια σε ποσοστό μεγαλύτερο από 60%, χρησιμοποιώντας κατάλληλες συνθήκες μεταφοράς του υλικού και μικροβιολογικής ανάλυσης [24]. Τα αναερόβια απομονώνονται συνήθως σε ασθενείς με νευρολογική συνδρομή στην εισαγωγή και σε αυτούς με ρινογαστρικό καθετήρα. Ως εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία προτείνονται: ο συνδυασμός αντιψευδομοναδικής πενικιλίνης με αναστολέα β-λακταμάσης (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ), καρβαπενέμη (μιπενέμη ή μεροπενέμη) ή συνδυασμένη θεραπεία με κινολόνη και μετρονιδαζόλη [3,8]. Η προσθήκη φλουκοναζόλης θα πρέπει να εξετάζεται ανάλογα με τα ευρήματα από τη χρώση κατά Gram. Σε κάθε περίπτωση, κατά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ενδοσσοκομειακή χλωρίδα και η παρουσία πολυανθεκτικών στελεχών όπως πολυανθεκτική *P. Aeruginosa*, *beta-lactamase-positive enterobacteria*, MRSA.

Τα αποτελέσματα των καλλιέργειών θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά και η αντιμικροβιακή αγωγή να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με την ευαισθησία των απομονωμένων παθογόνων [8,12]. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την ιδανική διάρκεια θεραπείας, αν και η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών για τουλάχιστον 7 ημέρες φαίνεται απαραίτητη [3,12].

Η τοποθέτηση του ασθενούς σε ημικαθιστική θέση, η χορήγηση ρινικών αποσυμφορητικών και οι συχνές πλύσεις με φυσιολογικό ορό, αποτελούν συμπληρωματικά θεραπευτικά μέτρα, που θα πρέπει να εφαρμόζονται

σε όλες τις περιπτώσεις [8]. Σε περίπτωση σήψης, τα μέτρα αυτά δεν υποκαθιστούν την αντιμικροβιακή θεραπεία, ακόμα και εάν το υλικό της παρακέντησης δεν είναι μακροσκοπικά πυώδες. Εφόσον τα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα αποτύχουν, προτείνεται χειρουργική παροχέτευση και τοποθέτηση καθετήρα πλύσεων [3,8]. Χειρουργική παροχέτευση των κόλπων θα πρέπει επίσης να εξετάζεται έγκαιρα, σε σήψη, χωρίς άλλη πιθανή πρωτοπαθή εστία λοίμωξης. Στην παρούσα βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία για τα επεμβατικά θεραπευτικά μέτρα [8, 12].

**Προληπτικά μέτρα:** Η αποφυγή της ρινοτραχειακής διασωλήνωσης και η συστηματική χρήση της στοματοτραχειακής οδού, σύγχρονη πρακτική στις περισσότερες ΜΕΘ [6]. Η αφαίρεση των ρινογαστρικών καθετήρων το συντομότερο δυνατό, ενώ η χρήση αντίστοιχων στοματογαστρικών είναι πρακτικά δύσκολη σε μη κατεσταλμένους ασθενείς [3]. Δεν είναι διευκρινισμένο εάν οι μαλακοί καθετήρες σίτισης υπερέρχουν έναντι των κοινών καθετήρων, λόγω μικρότερου τραυματισμού. Τήρηση των βασικών κανόνων υγιεινής, όπως καλή αντισηψία των χεριών του προσωπικού και σχολαστικός καθαρισμός της ρινικής και στοματοφαρυγγικής κοιλότητας των ασθενών [6]. Τοποθέτηση του ασθενούς σε ημικαθιστή θέση με γωνία 30-45° [3]. Η προληπτική, τοπική χορήγηση  $\alpha$ -αδρενεργικών αγωνιστών σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, φαίνεται να ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης παραρρινοκολπίτιδας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hall J: Assessment of fever in the intensive care unit: Is the answer just beyond the tip of our nose? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 693-4.
2. Marik PE: Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-69.
3. Stein M: Nosocomial sinusitis: a unique subset of sinusitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:147-50.
4. Boque MC, Bodi M.: Trauma, head injury, and neurosurgery infections. *Semin Respir Infect* 2000;15(4):280-6.
5. McCormick JT: Effect of diagnosis and treatment of sinusitis in critically ill burn victims. *Burns* 2003;29:79-81.
6. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059-93.
7. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Microbiology of nosocomial sinusitis in intensive care unit patients. *J Infect* 1995;31:5-8.
8. Avecillas JF, Mazzone P: A rational approach to the evaluation and treatment of the infected patient in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003;24(4):645-69.
9. Arens JF, Le Jeune FE. Maxillary sinusitis, a complication of nasotracheal intubation. *Anaesthesiology* 1974;40:415.
10. Holzapfel L, Chevret S. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1993;21:1109-10.
11. Rouby JJ, Laurent P. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-783.
12. Ramadan HH, Solh AA. An update on Otolaryngology in critical care. *Am J Crit Care Med* 2004;169:1273-7.
13. Aust R, Drettner B. The patency of the maxillary osium in relation to body posture. *Acta Otolaryngol* 1975; 80:443-6.
14. Deja M, Busch T. Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic sinusitis and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:281-286.
15. Nakagawa NK, Franchini ML. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest* 2005;128:2772-7.
16. George DL, Falk PS. Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):463-70.
17. Holzapfel L, Chastang C. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695-701.
18. Vandenbussche T. Value of antral puncture in the intensive care patient with fever of unknown origin. *Laryngoscope* 2000; 110:1702-6.
19. Harnsberger HR, Babbel RW. The major obstructive inflammatory patterns of the sinonasal region seen on screening sinus computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 1991;12:541-60 III.
20. Hilbert G, Vargas F. Comparison of B-mode ultrasound and computed tomography in the diagnosis of maxillary sinusitis in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2001;29(7):1337-42.
21. Casiano RR, Cohn S. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111:1333-7.
22. O'Grady NP, Barie PS. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 1998;26(2):392-408.
23. Palmer JN. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 386:1193-201.
24. Le Moal G. Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients. *Intens Care Med* 1999; 25(10): 1037-9.