



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής
αγωγής σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που προσέρχονται στα
ΤΕΠ και ο ρόλος του νοσηλευτή στην αποτελεσματική εφαρμογή
της φοιτήτριας**

ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΙΔΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΤΣΟΛΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας
2. ΜΑΚΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
3. ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα, Μάιος 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



The importance of timely administration of empirical antibiotic therapy to patients with serious infections presenting to the emergency department and the role of the nurse in its effective implementation

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Τσολάκη Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας για την καθοδήγηση και συμπαράσταση στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τον σύζυγο μου Τζηλόπουλο Γεώργιο και τα παιδιά μου Ευάγγελο και Ουρανία για την αμέριστη συμπαράσταση και υπομονή καθ'όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract	8
Εισαγωγή	10
Γενικό Μέρος.....	12
1. Αντιβιοτικά	12
1.1 Ταξινόμηση	12
1.2 Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική.....	13
1.3 Επιπλοκές.....	15
1.4 Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά	16
1.5 Προσέγγιση στην αντιμικροβιακή θεραπεία.....	16
1.6 Προγράμματα Αντιμικροβιακής Επιστασίας	17
1.7 Βασικά σημεία για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας	18
1.8 Η κρίσιμη σημασία του χρόνου χορήγησης – διακοπής (χρονισμού) αντιβιοτικής θεραπείας	19
1.9 Χρόνος χορήγησης εμπειρικής θεραπείας	20
1.10 Προτάσεις για βελτίωση της πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας.....	21
1.11 Στρατηγικές για την επαρκή αντιβιοτική θεραπεία	21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	23
Σκοπός.....	24
Μεθοδολογία	25
2. Σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που προσέρχονται στα ΤΕΠ	28
2.1 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία στη σήψη.....	28
2.2 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα	37
2.3 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε πνευμονία	43
2.4 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος	51
2.5 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	56
2.6 Καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ΤΕΠ	59
3. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αποτελεσματική εφαρμογή της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις	63

3.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην έγκαιρη αναγνώριση των σοβαρών λοιμώξεων	63
3.2 Λήψη καλλιέργειών πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών	64
3.3 Χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής	64
3.4 Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.....	65
3.5 Συνεργασία με τη διεπιστημονική ομάδα	66
Συμπεράσματα	67
Βιβλιογραφία	69

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών και των εμβολίων έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως ως δύο από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στην κλινική ιατρική, συμβάλλοντας στη ριζική μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από λοιμώδη νοσήματα

Σκοπός: Η ανασκόπηση είχε ως κύριο στόχο την αξιολόγηση του αντίκτυπου του χρόνου έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας και της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με σοβαρές λοιμώξεις. Επιπλέον, εξέτασε τον ρόλο του νοσηλευτή στην εφαρμογή και διαχείριση της αντιβιοτικής θεραπείας στα ΤΕΠ.

Μεθοδολογία: Η μεθοδολογία της παρούσας έρευνας βασίζεται στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις – κλειδιά: “empirical antibiotic therapy”, “time to antibiotic administration”, “clinical outcomes”, “emergency department”, “antibiotic stewardship”, “appropriateness of antibiotic prescription”, “nurse role in antibiotic management”. Η επιλογή των μελετών ακολούθησε τις διεθνείς αποδεκτές διαδικασίες για βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (αξιολόγηση τίτλων και περιλήψεων των άρθρων για την εξασφάλιση της καταλληλότητάς τους και πλήρης αξιολόγηση των επιλεγμένων άρθρων για την πληρότητα των δεδομένων τους και την ποιότητα των μεθόδων τους).

Αποτελέσματα: 16 μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν την έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών για τη σήψη / σηπτικό σοκ στα ΤΕΠ, 9 μελέτες παρατήρησης διερεύνησαν την επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με επίκτητη από την κοινότητα βακτηριακή μηνιγγίτιδα, 14 μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν την επίδραση της έγκαιρης έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με πνευμονία που προσήλθαν στα ΤΕΠ, 4 μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν τον αντίκτυπο της πρώιμης έναντι της καθυστερημένης χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, 5 μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της ακατάλληλης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, 4 μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν τον αντίκτυπο

της πρώιμης έναντι της καθυστερημένης χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και 5 αναδρομικές μελέτες αξιολόγησαν την καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα ΤΕΠ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έγκαιρη χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικής θεραπείας (π.χ., εντός 1 – 3 ωρών) είναι ζωτικής σημασίας για σοβαρές λοιμώξεις, όπως η σήψη, το σηπτικό σοκ και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα, καθώς έχει συσχετιστεί με μείωση της θνησιμότητας και καλύτερη πρόγνωση. Αντίθετα, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο, μία καθυστέρηση 4 – 8 ωρών στη θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αρνητικά κλινικά αποτελέσματα. Όσον αφορά την καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, οι υπάρχουσες μελέτες αναφέρουν μέτρια έως χαμηλά ποσοστά, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη βελτίωσης.

Συμπεράσματα: Η έγκαιρη χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων. Οι νοσηλευτές στα ΤΕΠ διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη γρήγορη αναγνώριση των σηπτικών ασθενών, στη σωστή λήψη καλλιέργειών, στην έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών και στη συνεχή παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η εκπαίδευση των νοσηλευτών σε πρωτόκολλα ταχείας παρέμβασης μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα και να βελτιώσει την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας. Ωστόσο, είναι αναγκαία περαιτέρω ισχυρά δεδομένα από προοπτικές κλινικές δοκιμές για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών. Από την άλλη πλευρά, η ακατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, όπως περιττές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων τοξικότητας και αλλεργικών αντιδράσεων, αποτυχία της θεραπείας, οδηγώντας σε παρατεταμένη νοσηρότητα και ενδεχομένως αυξημένη θνησιμότητα, και μικροβιακή αντοχή, η οποία αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες σύγχρονες προκλήσεις στη δημόσια υγεία. Με δεδομένο ότι πάνω από το 30% των αντιβιοτικών συνταγογραφήσεων στα ΤΕΠ αξιολογούνται ως ακατάλληλες, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης στοχευμένων παρεμβάσεων για τη βελτίωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών.

Abstract

Introduction: The discovery of antibiotics and vaccines has been recognized worldwide as two of the most important developments in clinical medicine, contributing to the radical reduction of mortality and morbidity from infectious diseases

Aim: The main objective of the review was to evaluate the impact of the timing of antibiotic therapy initiation and the appropriateness of empirical antibiotic treatment on the clinical outcomes of patients presenting to the ED with serious infections. In addition, it examined the role of the nurse in the implementation and management of antibiotic therapy in the ED.

Methodology: The methodology of this study is based on a literature review. The search was performed in the PubMed database, using the following keywords: “empirical antibiotic therapy”, “time to antibiotic administration”, “clinical outcomes”, “emergency department”, “antibiotic stewardship”, “appropriateness of antibiotic prescription”, “nurse role in antibiotic management”. The selection of studies followed internationally accepted procedures for literature reviews (evaluation of titles and abstracts of articles to ensure their suitability and full evaluation of the selected articles for the completeness of their data and the quality of their methods).

Results: 16 observational studies evaluated the early administration of antibiotics for sepsis/septic shock in the ED, 9 observational studies investigated the effect of antibiotic therapy in adult patients with community-acquired bacterial meningitis, 14 observational studies evaluated the effect of early initiation of antibiotic therapy in patients with pneumonia presenting to the ED, 4 observational studies evaluated the impact of early versus delayed antibiotic therapy in patients with intra-abdominal infections, 5 observational studies evaluated the effects of inappropriate empiric antibiotic therapy in patients with urinary tract infections, 4 observational studies evaluated the impact of early versus delayed antibiotic therapy in patients with intra-abdominal infections, and 5 retrospective studies evaluated the appropriateness of prescribing empiric antibiotics. in the ED. The results showed that early administration of broad-spectrum antibiotic therapy (e.g., within 1–3 hours) is crucial for serious infections, such as sepsis, septic shock, and bacterial meningitis, as it has been associated with reduced mortality and a better prognosis. In

contrast, in patients with mild to moderate disease, a 4–8 hour delay in treatment has not been shown to lead to negative clinical outcomes. Regarding the appropriateness of prescribing empirical antibiotics, existing studies report moderate to low rates, indicating the need for improvement.

Conclusions: Early administration of empirical antibiotic therapy is a cornerstone in the treatment of serious infections. Nurses in the ED play a critical role in the rapid identification of septic patients, the accurate collection of cultures, the timely administration of antibiotics, and the continuous monitoring of response to treatment. Training nurses in rapid intervention protocols can reduce mortality and improve the quality of care provided. However, further robust data from prospective clinical trials are needed to establish the safety and efficacy of these strategies. On the other hand, inappropriate antibiotic administration can have serious consequences, such as unnecessary adverse effects, including toxicity and allergic reactions, treatment failure, leading to prolonged morbidity and potentially increased mortality, and antimicrobial resistance, which is one of the greatest contemporary challenges in public health. Given that over 30% of antibiotic prescriptions in EDs are assessed as inappropriate, the need to develop targeted interventions to improve antibiotic prescribing becomes imperative.

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών και των εμβολίων έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως ως δύο από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στην κλινική ιατρική, συμβάλλοντας στη ριζική μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από λοιμώδη νοσήματα. Ο καταρράκτης των αντιβακτηριακών παραγόντων ξεκίνησε τη δεκαετία του 1940, με την ευρεία εισαγωγή των πρώτων αντιβιοτικών στην κλινική πράξη (π.χ. σουλφοναμίδες, πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη). Η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών συνεχίστηκε τις επόμενες δεκαετίες, οδηγώντας στη δημιουργία πολλών διαφορετικών κατηγοριών (π.χ. μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, τετρακυκλίνες, κεφαλοσπορίνες, κ.ά.), που επέκτειναν τις θεραπευτικές επιλογές ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα παθογόνων. Τα αντιβιοτικά χαρακτηρίζονται γενικά ως εμπειρικά όταν επιλέγονται πριν από την ολοκλήρωση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ευαισθησίας των μικροοργανισμών. Στην κλινική πράξη, ωστόσο, τα μικροβιολογικά εργαστήρια συχνά παρέχουν προκαταρκτικά αποτελέσματα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Βασιζόμενοι σε αυτά τα δεδομένα, οι θεράποντες ιατροί ενδέχεται να προσαρμόσουν την αντιβιοτική αγωγή, αυξάνοντας την πιθανότητα επιλογής του καταλληλότερου αντιμικροβιακού παράγοντα για τον εκάστοτε παθογόνο μικροοργανισμό.

Αυτή η πρόκληση είναι ιδιαίτερα έντονη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ), όπου οι λοιμώδεις νόσοι εμφανίζονται συχνά και απαιτούν άμεση διάγνωση και θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η υγεία και η επιβίωση των ασθενών. Ως αποτέλεσμα, η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία συχνά ξεκινά πριν την ολοκλήρωση των βακτηριολογικών εξετάσεων, καθώς η έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών θεωρείται ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση σοβαρών λοιμώξεων, όπως το σηπτικό σοκ και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Ωστόσο, η ακατάλληλη ή αλόγιστη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ενέχει σημαντικούς κινδύνους τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Αφενός, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες στους ασθενείς, όπως τοξικότητα, αλλεργικές αντιδράσεις, τοξικότητα και διαταραχές της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, οδηγώντας σε επιπλοκές. Αφετέρου, η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών έχει σημαντικό οικολογικό αντίκτυπο, καθώς ευνοεί την επιλογή και εξάπλωση ανθεκτικών

παθογόνων, επιδεινώνοντας το παγκόσμιο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής και μειώνοντας τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

Μία στρατηγική που θα μπορούσε να συμβάλλει στη βελτίωση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών είναι η προσωρινή καθυστέρηση της έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας έως ότου καταστούν διαθέσιμα πιο ακριβή διαγνωστικά δεδομένα. Εφόσον η καθυστέρηση αυτή κριθεί ασφαλής, μπορεί να βασιστεί στη χρήση βιοδεικτών, ακτινολογικών εξετάσεων και διαγνωστικών δοκιμών σημείου φροντίδας (point of care examinations). Μια τέτοια προσέγγιση θα επέτρεπε την πιο στοχευμένη επιλογή αντιβιοτικών στενού φάσματος, συμβάλλοντας στη μείωση της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών και στον περιορισμό των ανεπιθύμητων επιπτώσεων τόσο για τους ασθενείς όσο και για τη δημόσια υγεία.

Στο πλαίσιο της ορθολογικής διαχείρισης των αντιβιοτικών, η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο τη διερεύνηση του αντίκτυπου του χρόνου έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας στα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με σοβαρές λοιμώξεις. Παράλληλα, αποσκοπεί στην αξιολόγηση της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, εξετάζοντας κατά πόσο η αρχική επιλογή αντιβιοτικών – είτε ευρέος είτε στενού φάσματος – ευθυγραμμίζεται με την τελική αιτιολογική διάγνωση και τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών εξετάσεων. Η ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναμένεται να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της ταχύτητας χορήγησης αντιβιοτικών και των κλινικών εκβάσεων. Επιπλέον, μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη στρατηγικών βελτιστοποίησης της αντιβιοτικής χρήσης στο περιβάλλον των ΤΕΠ, προάγοντας μία πιο αποτελεσματική και ασφαλή διαχείριση των λοιμώξεων.

Παράλληλα, δεδομένου ότι οι νοσηλευτές αποτελούν βασικούς συντελεστές της ομάδας υγείας και συμβάλλουν ενεργά τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων, καθώς και στη διαχείριση των αντιβιοτικών, η παρούσα εργασία θα διερευνήσει τον ρόλο του νοσηλευτή στην αποτελεσματική εφαρμογή της αντιβιοτικής θεραπείας στα ΤΕΠ. Ο ρόλος τους είναι καθοριστικός στην παρακολούθηση των ασθενών, την εφαρμογή των θεραπευτικών οδηγιών, και την ενίσχυση της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών, βελτιώνοντας έτσι τα κλινικά αποτελέσματα και μειώνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης ανθεκτικών λοιμώξεων.

Γενικό Μέρος

1. Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά αποτελούν έναν από τους συνηθισμένους και αποτελεσματικούς παράγοντες στη σύγχρονη ιατρική. Ωστόσο, η χρήση τους δεν υπήρξε πάντοτε δεδομένη. Από την αρχαιότητα, οι άνθρωποι αναζητούσαν τρόπους για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων, με τη χρήση φυσικών ουσιών όπως βαφές, καλούπια και βαρέα μέταλλα, που θεωρούνταν ότι είχαν θεραπευτικές ιδιότητες. Στην ιατρική, η σημασία των μικροοργανισμών είναι καθοριστική, καθώς περιλαμβάνει όχι μόνο τα βακτήρια, αλλά και τους ιούς, τους μύκητες και τα παράσιτα. Τα αντιβιοτικά, που αποτελούνται από χημικές ενώσεις, έχουν ως κύριο στόχο την εξόντωση ή την αναστολή της ανάπτυξης των βακτηρίων και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη βακτηριακών λοιμώξεων (Patel et al., 2023).

1.1 Ταξινόμηση

Η φαρμακολογία των αντιβιοτικών αφορά την καταστροφή του βακτηριακού κυττάρου μέσω της παρεμπόδισης της κυτταρικής αναπαραγωγής ή μέσω της αλλαγής μίας κρίσιμης κυτταρικής λειτουργίας ή διαδικασίας εντός του κυττάρου. Οι αντιμικροβιακές ουσίες παραδοσιακά ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες βάσει της *in vitro* επίδρασή τους στα βακτήρια: βακτηριοκτόνες και βακτηριοστατικές. Η κοινή διδασκαλία συχνά εξηγεί ότι τα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά «σκοτώνουν» τα βακτήρια, ενώ τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά «εμποδίζουν την ανάπτυξη» τους. Ωστόσο, ο ακριβής ορισμός δεν είναι τόσο απλός. Για τον ακριβή προσδιορισμό κάθε κατηγορίας, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί η έννοια της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) και της ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης (Minimum Bactericidal Concentration, MBC). Η MIC είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση ενός αντιβιοτικού που αναστέλλει την ορατή βακτηριακή ανάπτυξη εντός 24 ωρών. Αντίστοιχα, η MBC είναι η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που μειώνει τη βακτηριακή πυκνότητα κατά 1000 φορές εντός 24 ωρών (Pankey & Sabath, 2004).

Η βακτηριοστατική δραστηριότητα ορίζεται περαιτέρω από την αναλογία MBC προς MIC, η οποία πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 4, ενώ όταν αυτή η αναλογία είναι μικρότερη ή ίση με 4, τότε η δράση θεωρείται βακτηριοκτόνος (Pankey & Sabath, 2004). Οι κλινικές επιπτώσεις της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από μία σειρά παραμέτρων, όπως οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των ουσιών, τα συγκεκριμένα βακτήρια, το βακτηριακό φορτίο και η θέση της λοίμωξης. Η κατάσταση γίνεται ακόμα πιο περίπλοκη λόγω της ικανότητας ορισμένων βακτηριοστατικών αντιβιοτικών να επιδεικνύουν βακτηριοκτόνο δράση έναντι ορισμένων βακτηρίων.[3] Επομένως, τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά σκοτώνουν επίσης τα βακτήρια, αλλά ο εργαστηριακός ορισμός κάνει να φαίνεται σαν να μην το κάνουν. Για παράδειγμα, ένα βακτηριοστατικό αντιβιοτικό όπως η λινεζολίδη μπορεί να είναι βακτηριοκτόνο κατά του *Streptococcus pneumoniae*. Επομένως, τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά μπορεί να καταστρέφουν τα βακτήρια, αν και ο εργαστηριακός ορισμός υποδηλώνει το αντίθετο. Για παράδειγμα, το βακτηριοστατικό αντιβιοτικό λινεζολίδη μπορεί να έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Streptococcus pneumoniae*. Αντίθετα, τα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά μπορεί να παρουσιάζουν βακτηριοστατική δράση έναντι βακτηριακών στελεχών ή σε συγκεκριμένες συνθήκες. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το εάν η χρήση βακτηριοκτόνων αντιβιοτικών είναι απολύτως απαραίτητη για βαρέως πάσχοντες ή ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (Nemeth et al., 2015).

1.2 Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική

Οι φαρμακοκινητικές (Pharmacokinetic, PK) και φαρμακοδυναμικές (Pharmacodynamic, PD) παράμετροι χρησιμοποιούνται συνδυαστικά για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας μέσω της κατάλληλης προσαρμογής της δοσολογίας στους ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές διαδικασίες, οι οποίες περιλαμβάνουν την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση, επηρεάζουν τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο σώμα με την πάροδο του χρόνου (Sy et al., 2016). Αυτές οι διαδικασίες περιγράφουν την κίνηση του αντιβιοτικού στο σώμα, από τη στιγμή της εισόδου του μέχρι την αποβολή του, είτε ως μητρική ένωση είτε ως μεταβολίτης. Η φαρμακοδυναμική ενός αντιβιοτικού αναφέρεται στην επίδραση

του φαρμάκου στο σώμα, όταν αυτό φτάνει στο σημείο μόλυνσης. Οι κύριες παράμετροι που καθοδηγούν την φαρμακοδυναμική περιλαμβάνουν το ποσοστό του χρόνου που το ελεύθερο φάρμακο βρίσκεται πάνω από την MIC, την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (Area Under the Curve, AUC) που είναι κάτω από τη MIC και τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου σε σχέση με τη MIC (Onufrak et al., 2016).

Η βακτηριοκτόνος δράση ενός αντιβιοτικού εξαρτάται είτε από τη συγκέντρωση του είτε από το χρόνο. Όταν η θανάτωση βακτηρίων εξαρτάται από τη συγκέντρωση, όπως συμβαίνει με τις φθοριοκινολόνες ή τη δαπτομυκίνη, η αποτελεσματικότητα της βακτηριακής θανάτωσης αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού. Αντίθετα, οι πενικιλίνες και οι τετρακυκλίνες εξαρτώνται από τον χρόνο. Συνεπώς, η διάρκεια της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού πάνω από τη MIC είναι αυτή που καθορίζει την βακτηριοκτόνο δράση τους (Ambrose et al., 2007). Μετά την απορρόφηση ενός αντιβιοτικού, η κατανομή του στο σώμα επηρεάζει την έκταση της αντιμικροβιακής δράσης τους. Ο όγκος κατανομής αντιπροσωπεύει τη συνολική ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα σε σχέση με τη συγκέντρωσή του στον ορό. Η δέσμευση του αντιβιοτικού με πρωτεΐνες μπορεί να επηρεάσει τη διαθεσιμότητα του δραστικού φαρμάκου στο σημείο της μόλυνσης. Όταν το αντιβιοτικό δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες, λιγότερο από το φάρμακο είναι διαθέσιμο για την άμεση αντιμικροβιακή δράση, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία (Onufrak et al., 2016). Επίσης, η αυξημένη λιπώδης μάζα στους ασθενείς μπορεί να αυξήσει τον όγκο κατανομής για αντιβιοτικά που έχουν υψηλή λιποφιλικότητα (Meng et al., 2017).

Η θέση της λοίμωξης είναι καθοριστική για την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού, καθώς ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να είναι αναποτελεσματικά για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων. Για παράδειγμα, στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας, η ικανότητα ενός αντιβιοτικού να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι κρίσιμη για την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο της μόλυνσης και την αποφυγή αποτυχίας της θεραπείας (Onufrak et al., 2016).

1.3 Επιπλοκές

Όλα τα φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, και τα αντιβιοτικά δεν αποτελούν εξαίρεση. Εκτιμάται ότι ένας στους πέντε νοσηλευόμενους ασθενείς αναπτύσσει ανεπιθύμητη αντίδραση σε ένα αντιβιοτικό, ενώ σχεδόν το ίδιο ποσοστό των επισκέψεων στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών οφείλεται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση αντιβιοτικών (Tamma et al., 2017). Αντίδραση ή υπερευαισθησία που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα ταξινομείται ως αλλεργία. Αυτές περιλαμβάνουν αναφυλαξία και αγγειοοίδημα που προκαλούνται από IgE. Επιπλέον, τα φάρμακα μπορούν να φτάσουν σε τοξικά επίπεδα στον οργανισμό λόγω μειωμένου μεταβολισμού και αποβολής, ή τα σχήματα υψηλών δόσεων ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα λόγω υπερθεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων. Εάν η αντίδραση δεν προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα και δεν συνδέεται με την συγκέντρωση του φαρμάκου, τότε χαρακτηρίζεται ως παρενέργεια (Granowitz & Brown, 2008).

Η πρόβλεψη των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι κρίσιμη κατά την έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για τέτοιες αντιδράσεις, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και οι νοσηλευόμενοι ασθενείς (Tamma et al., 2017). Είναι εξαιρετικά σημαντικό να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πιθανές αντιδράσεις, καθώς πολλές από αυτές αναπτύσσονται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Ορισμένα αντιβιοτικά απαιτούν τη συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου για να καθοδηγήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να προλάβουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως συμβαίνει με τη βανκομυκίνη και τις αμινογλυκοσίδες (Lynch, 2012). Η ανάπτυξη νεφρικής τοξικότητας είναι συχνή εάν αυτά τα αντιμικροβιακά διατηρούν υψηλές συγκεντρώσεις στο σώμα. Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και η μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου είναι απαραίτητες για την ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία (Patel et al., 2023).

1.4 Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά

Η αυξημένη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στην κλινική πρακτική, καθώς και σε άλλες βιομηχανίες, όπως η κτηνοτροφία, έχει συμβάλλει στην ανάπτυξη βακτηριακής ανθεκτικότητας στους αντιβιοτικούς παράγοντες. Τα βακτήρια έχουν εξελίξει μηχανισμούς που προάγουν αυτή την αντίσταση, επιτρέποντας τους να επιβιώνουν ακόμη και υπό πίεση των αντιβιοτικών. Η MIC ενός βακτηριακού στελέχους μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της ευαισθησίας των βακτηρίων σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά (Brauner et al., 2016). Όταν η MIC υπερβαίνει το όριο ευαισθησίας ενός αντιβιοτικού, θεωρείται ότι πρόκειται για ανθεκτική λοίμωξη. Τα βακτήρια μπορεί να αναπτύξουν αντίσταση σε αντιβιοτικά είτε λόγω εγγενών χαρακτηριστικών είτε λόγω επίκτητων μηχανισμών. Δεν είναι όλα τα αντιβιοτικά αποτελεσματικά έναντι όλων των τύπων βακτηρίων. Για παράδειγμα, εάν ένα βακτήριο δεν διαθέτει τον στόχο για ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό, θεωρείται ότι έχει εγγενή αντίσταση (Chen et al., 2009). Η βανκομυκίνη, ένα αντιβιοτικό που στοχεύει τα θετικά κατά Gram βακτήρια, δεν μπορεί να περάσει το κυτταρικό τοίχωμα των Gram – αρνητικών βακτηρίων. Επίσης, τα αντιβιοτικά βήτα – λακτάμης απαιτούν την παρουσία κυτταρικού τοιχώματος για να δράσουν και συνεπώς είναι αναποτελεσματικά έναντι βακτηρίων όπως τα είδη *Mycoplasma* που δεν διαθέτουν αυτό το κυτταρικό συστατικό (van Duijkeren et al., 2018). Τα βακτήρια έχουν τη δυνατότητα να αποκτούν αντίσταση μέσω της απόκτησης γονιδίων ανθεκτικότητας από άλλα βακτήρια ή μέσω μεταλλάξεων που μειώνουν ή εξαλείφουν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών. Αυτή η μορφή αντίστασης είναι γνωστή ως επίκτητη αντίσταση (Chen et al., 2009).

1.5 Προσέγγιση στην αντιμικροβιακή θεραπεία

Η αντιμικροβιακή θεραπεία ξεκινά συνήθως πριν από την ακριβή διάγνωση της λοίμωξης, όταν η αιτία δεν είναι γνωστή και τα μικροβιολογικά αποτελέσματα δεν είναι διαθέσιμα. Η αρχική χορήγηση αντιβιοτικών σε αυτή την περίπτωση είναι γνωστή ως εμπειρική θεραπεία και αποσκοπεί στο να καλύψει το ευρύ φάσμα των πιθανών παθογόνων. Στη συνέχεια, όταν τα μικροβιολογικά αποτελέσματα γίνουν διαθέσιμα, η θεραπεία μπορεί να προσαρμοστεί με βάση την ευαισθησία του παθογόνου στα αντιβιοτικά και την αιτιολογία της λοίμωξης. Αυτός ο τύπος

θεραπείας αναφέρεται ως οριστική (ή κατάλληλη) αντιβιοτική θεραπεία. Η προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία χρησιμοποιείται για την αποφυγή λοιμώξεων σε ασθενείς που δεν έχουν ενεργή λοίμωξη, όπως για παράδειγμα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς όπως ανοιχτά κατάγματα και δαγκώματα ζώων. Η προφυλακτική θεραπεία μπορεί να προλαμβάνει τις λοιμώξεις από συγκεκριμένα παθογόνα, παρέχοντας προστασία σε καταστάσεις όπου η μόλυνση θα μπορούσε να είναι σοβαρή (Leekha et al., 2011).

Η σοβαρότητα της βακτηριακής λοίμωξης καθορίζει την επιθετικότητα της αντιβιοτικής θεραπείας. Για παράδειγμα, σε επείγουσες καταστάσεις, όπως η σήψη, χορηγείται άμεσα εμπειρική αντιβιοτική αγωγή ευρέος φάσματος με παρεντερική χορήγηση, μέχρι να προσδιοριστεί η ακριβής αιτία της λοίμωξης. Αυτή η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να υπάρχουν ακριβή αποτελέσματα από τις βακτηριακές καλλιέργειες, και μετά προσαρμόζεται σύμφωνα με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας για να περιοριστεί η χρήση των αντιβιοτικών στα απολύτως απαραίτητα. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία (Leekha et al., 2011). Στην περίπτωση μίας πιο ήπιας λοίμωξης, όπως λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων που δεν απαιτεί νοσηλεία, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντιβιοτικά στενού φάσματος από το στόμα. Πριν την επιλογή ενός αντιβιοτικού, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες του ασθενούς, όπως η ηλικία, οι φαρμακευτικές αλλεργίες, η κατάσταση των νεφρών και του ήπατος, το ιστορικό ιατρικών παθήσεων, η παρουσία ανοσοκαταστολής και η πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του αντιβιοτικού, που με τη σειρά τους επηρεάζουν τη σωστή δόση και τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Lynch, 2012).

1.6 Προγράμματα Αντιμικροβιακής Επιστασίας

Η ανάπτυξη και εφαρμογή των Προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Επιστασίας (Antimicrobial Stewardship Programs, ASP) την τελευταία δεκαετία στα νοσοκομεία έχει αποτελέσει μία επιτυχημένη στρατηγική, ενισχύοντας τον έλεγχο των λοιμώξεων και εισάγοντας μία πολυεπιστημονική προσέγγιση. Μέσω της συνεργασίας μεταξύ κλινικών ιατρών, φαρμακοποιών και μικροβιολόγων, δημιουργήθηκαν εξειδικευμένες ομάδες που παρέχουν έγκαιρες και

αποτελεσματικές παρεμβάσεις για ασθενείς με σοβαρές ή ανθεκτικές λοιμώξεις (Rodríguez – Baño et al., 2012). Αυτές οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν (α) την ασφαλή μείωση της έκθεσης στα αντιβιοτικά, μέσω αποκλιμάκωσης ή μείωσης της διάρκειας της θεραπείας, (β) την βελτίωση των διαδικασιών παρακολούθησης και ελέγχου, ενισχύοντας την κατανόηση και την εκπαίδευση γύρω από τη διαχείριση λοιμώξεων και (γ) την εξατομικευμένη προσέγγιση στη χορήγηση αντιμικροβιακών, προσαρμοσμένη στη σοβαρότητα της λοίμωξης και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Ωστόσο, παρά τη μείωση του κόστους και της επιλεκτικής πίεσης που προάγει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, τα ASPs δεν έχουν αποδείξει σαφή βελτίωση στην πρόγνωση των σοβαρών λοιμώξεων (Rudd et al., 2020) ή στην πρόληψη της εξάπλωσης πολυανθεκτικών βακτηρίων (Multidrug – Resistant, MDR) (Murray et al., 2022). Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων, ενδέχεται να απαιτείται μία τροποποιημένη προσέγγιση που δεν εστιάζει αποκλειστικά στον περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών, αλλά και στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μη περιοριστικής συνταγογράφησης νέων αντιβιοτικών και της ανάπτυξης εξατομικευμένων στρατηγικών από την αρχική διάγνωση (Pasquau – Liaño et al., 2022).

1.7 Βασικά σημεία για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας

Οι ομάδες των ASPs μπορούν να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στη μείωση της θνησιμότητας από σοβαρές λοιμώξεις, προωθώντας στοχευμένες πρωτοβουλίες που ενισχύουν την έγκαιρη διάγνωση, τη βελτιστοποίηση των θεραπειών και τη μείωση της ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηρίων. Οι βασικοί άξονες δράσης περιλαμβάνουν (Spellberg, 2016; Pasquau – Liaño et al., 2022):

1. Έγκαιρη και ακριβέστερη ανίχνευση σοβαρών λοιμώξεων και MDR βακτηρίων μέσω ανάπτυξης και εφαρμογής βελτιστοποιημένων στρατηγικών για τον εντοπισμό της σήψης και των βακτηριακών αποικισμών υψηλού κινδύνου, χρήσης τεχνητής νοημοσύνης και ηλεκτρονικών προγραμμάτων για την ταχύτερα αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου και ενίσχυσης της διασύνδεσης μεταξύ διαφορετικών επιπέδων φροντίδας, από τα ΤΕΠ έως τις ΜΕΘ

2. Έγκαιρη και ακριβέστερη μικροβιολογική διάγνωση, μέσω προώθησης ταχύτερων και πιο αξιόπιστων διαγνωστικών τεχνικών για την εξατομίκευση της θεραπείας, διεύρυνσης της γνώσης της τοπικής παθογόνου χλωρίδας, ώστε να επιτρέπεται η καλύτερη προσαρμογή των αντιβιοτικών επιλογών και ενσωμάτωσης καινοτόμων τεχνικών στη μικροβιολογική διάγνωση, όπως μοριακές μέθοδοι και point – of – care τεστ
3. Βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας μέσω ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών τόσο σε εμπειρικές όσο και σε στοχευμένες θεραπείες, προώθησης της αποκλιμάκωσης (de – escalation) και της μείωσης της διάρκειας της αντιβιοτικής θεραπείας, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης MDR βακτηρίων και εξερεύνησης νέων αντιμικροβιακών στρατηγικών (συνδυαστικών αντιβιοτικών θεραπειών, χρήση ανοσοθεραπείας και βακτηριοφάγων, βακτηριακής γενετικής τροποποίηση για την αντιμετώπιση ανθεκτικών στελεχών)

1.8 Η κρίσιμη σημασία του χρόνου χορήγησης – διακοπής (χρονισμού) αντιβιοτικής θεραπείας

Ο «χρονισμός» είναι καθοριστικός παράγοντας στη διαχείριση σοβαρών λοιμώξεων, καθώς η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή χρονική στιγμή για την έναρξη ή τη διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών. Τα κρίσιμα χρονικά σημεία στη βελτιστοποίηση της αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.1 (Pasquau – Liaño et al., 2022).

Πίνακας 1. 1: Κρίσιμα χρονικά σημεία στη βελτιστοποίηση της αντιβιοτικής θεραπείας (Pasquau – Liaño et al., 2022).

Εμπειρική θεραπεία	Στοχευμένη θεραπεία	Αποκλιμάκωση	Περιορισμός της διάρκειας της αντιβιοτικής θεραπείας
Η έγκαιρη έναρξη κατάλληλης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας	Η γρήγορη μετάβαση από την εμπειρική στη στοχευμένη θεραπεία,	Η ορθή επιλογή της χρονικής στιγμής για τη μείωση του	Η συντόμευση της διάρκειας της θεραπείας, όταν είναι εφικτό,

μπορεί να σώσει ζωές, ειδικά σε περιπτώσεις βακτηριαιμίας και σήψης	μόλις είναι διαθέσιμα τα μικροβιολογικά αποτελέσματα μειώνει την περιττή έκθεση σε αντιβιοτικά	φάσματος της θεραπείας είναι κρίσιμη για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής	συμβάλλει στη μείωση της αντοχής χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της αγωγής
Η επιλογή του σωστού ευρέος φάσματος αρχικά και η προσαρμογή με βάση τα διαγνωστικά ευρήματα είναι ζωτικής σημασίας	Η εξατομίκευση της αγωγής με βάση την ευαισθησία των παθογόνων βελτιώνει την αποτελεσματικότητα και μειώνει τις παρενέργειες	Οι αποφάσεις αποκλιμάκωσης πρέπει να βασίζονται σε κλινικά και μικροβιολογικά δεδομένα	Η εξατομικευμένη προσαρμογή της διάρκειας της αντιβιοτικής θεραπείας με βάση την κλινική ανταπόκριση είναι καίριας σημασίας

1.9 Χρόνος χορήγησης εμπειρικής θεραπείας

Η έγκαιρη έναρξη της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας είναι καθοριστική για την επιβίωση των ασθενών με σοβαρές λοιμώξεις, καθώς η καθυστέρηση στη χορήγηση αντιβιοτικών σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Η βασική αρχή της εμπειρικής θεραπείας είναι *«Όσο νωρίτερα ξεκινήσει, τόσο μεγαλύτερη η επιβίωση που επιτυγχάνεται»* (Kumar et al., 2010). Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για άμεση και ακριβή διάγνωση και θεραπεία, ειδικά μέσα στις πρώτες ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εντός των πρώτων 2 – 3 ωρών, και όχι αργότερα από 3 – 4 ώρες, από την εισαγωγή του ασθενούς με σοβαρή λοίμωξη, για να βελτιωθεί η επιβίωση και να μειωθεί η θνησιμότητα. Ο χρόνος από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο μέχρι την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών («χρόνος από πόρτα σε βελόνα») αποτελεί ένα σύστημα παρακολούθησης που επιτρέπει την αξιολόγηση της αμεσότητας της θεραπείας και της αποτελεσματικότητας του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης στην έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση σοβαρών λοιμώξεων (Pasquau – Liaño et al., 2022).

1.10 Προτάσεις για βελτίωση της πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας

Οι προτάσεις για βελτίωση της πρώιμης διάγνωσης και της χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας περιλαμβάνουν τη χρήση νέων διαγνωστικών κριτηρίων για την ανίχνευση σοβαρών λοιμώξεων, καθώς τα υπάρχοντα κριτήρια για τη διάγνωση της σήψης έχουν υψηλή εξειδίκευση αλλά χαμηλή ευαισθησία, και υπάρχουν πολλοί ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια. Τα νέα κριτήρια περιλαμβάνουν (Julián – Jiménez et al., 2022):

1. Παρουσία συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)
2. Υψηλό κίνδυνο εξέλιξης και σοβαρότητας (για παράδειγμα, βαθμολογία Charlson > 3)
3. Υψηλοί φλεγμονώδεις δείκτες (όπως C – αντιδρώσα πρωτεΐνη [C – Reactive Protein, CRP] > 200 mg / L ή προκαλσιτονίνη > 5 – 10 ng / mL)
4. Ηλικία > 65 ετών, αγγειακοί καθετήρες, κλινική υποψία ενδοκαρδίτιδας, βαθμολογία NEWS ή προγνωστικά μοντέλα βακτηριαιμίας

Επιπλέον, η πρωτοβάθμια περίθαλψη μπορεί να παίξει κρίσιμο ρόλο στη βελτίωση της έγκαιρης ανίχνευσης και διαχείρισης σοβαρών λοιμώξεων σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών. Ειδικότερα, η έγκαιρη έναρξη της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας και η ορθή επιλογή των αντιβιοτικών είναι οι δύο καθοριστικοί παράγοντες για την αποτελεσματική θεραπεία αυτών των λοιμώξεων.

1.11 Στρατηγικές για την επαρκή αντιβιοτική θεραπεία

Ως επαρκής αντιβιοτική θεραπεία, ορίζεται η χορήγηση αντιβιοτικού(ών) που είναι αποτελεσματικό(ά) (ενεργό [ά]) έναντι του μικροοργανισμού που προκαλεί την λοίμωξη για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Στρατηγικές για την επαρκή αντιβιοτική θεραπεία περιλαμβάνουν:

1. Έγκαιρη έναρξη: Η έγκαιρη και ενεργή αντιβιοτική θεραπεία είναι η μόνη επιλογή για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας ή η χορήγηση μη ενεργών αντιβιοτικών μειώνει την αποτελεσματικότητα και αυξάνει τον

κίνδυνο πιο δυσμενών κλινικών αποτελεσμάτων και μειωμένης επιβίωσης (Iregui et al., 2002)

2. Κατάλληλη επιλογή αντιβιοτικών: Τα αντιβιοτικά πρέπει να είναι ενεργά έναντι των παθογόνων που προκαλούν τη λοίμωξη. Μη ενεργά ή αναποτελεσματικά αντιβιοτικά, ακόμη και όταν χορηγούνται νωρίς, δεν μπορούν να θεωρηθούν επαρκή. Η επάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας εξαρτάται από την ικανότητα των αντιβιοτικών να εξαλείψουν την μόλυνση και να ελαχιστοποιήσουν τον οικολογικό τους αντίκτυπο, καθώς και από τις ιδιότητες του αντιβιοτικού σε σχέση με τη θέση της λοίμωξης, το βαθμό του βακτηριακού φορτίου και την μικροβιακή αντοχή (Kadri et al., 2021)
3. Στρατηγική για πολυανθεκτικά βακτήρια: Η χρήση δύο ενεργών αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικών βακτηρίων έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο αντιβιοτικού (Schmid et al., 2019)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Η ανασκόπηση είχε ως κύριο στόχο την αξιολόγηση του αντίκτυπου του χρόνου έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας και της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με σοβαρές λοιμώξεις. Επιπλέον, εξέτασε τον ρόλο του νοσηλευτή στην εφαρμογή και διαχείριση της αντιβιοτικής θεραπείας στα ΤΕΠ. Τα ερευνητικά ερωτήματα που προέκυψαν ήταν τα εξής:

1. Ποια είναι η επίδραση της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στην έκβαση των ασθενών με σοβαρές λοιμώξεις που προσέρχονται στα ΤΕΠ;
2. Ποιο ποσοστό των ασθενών με σοβαρές λοιμώξεις που προσέρχονται στα ΤΕΠ λαμβάνουν την έγκαιρη και κατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, και ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την εφαρμογή αυτών των οδηγιών;
3. Ποιος είναι ο ρόλος του νοσηλευτή στη διαχείριση των σοβαρών λοιμώξεων στα ΤΕΠ και στην εφαρμογή της έγκαιρης αντιβιοτικής αγωγής;

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία της παρούσας έρευνας βασίζεται στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Η ανασκόπηση είχε ως κύριο στόχο την αξιολόγηση του αντίκτυπου του χρόνου έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας και της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με σοβαρές λοιμώξεις. Επιπλέον, εξέτασε τον ρόλο του νοσηλευτή στην εφαρμογή και διαχείριση της αντιβιοτικής θεραπείας στα ΤΕΠ.

2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν: (1) Πληθυσμός: ασθενείς που προσήλθαν στα ΤΕΠ με σοβαρές λοιμώξεις, (2) Χρόνος δημοσίευσης: μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2010 και μετά, (3) Είδος μελέτης: πρωτογενείς μελέτες, όπως αναδρομικές μελέτες, προοπτικές μελέτες, κλινικές μελέτες, κ.λπ., (4) Γλώσσα γραφής: δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα.

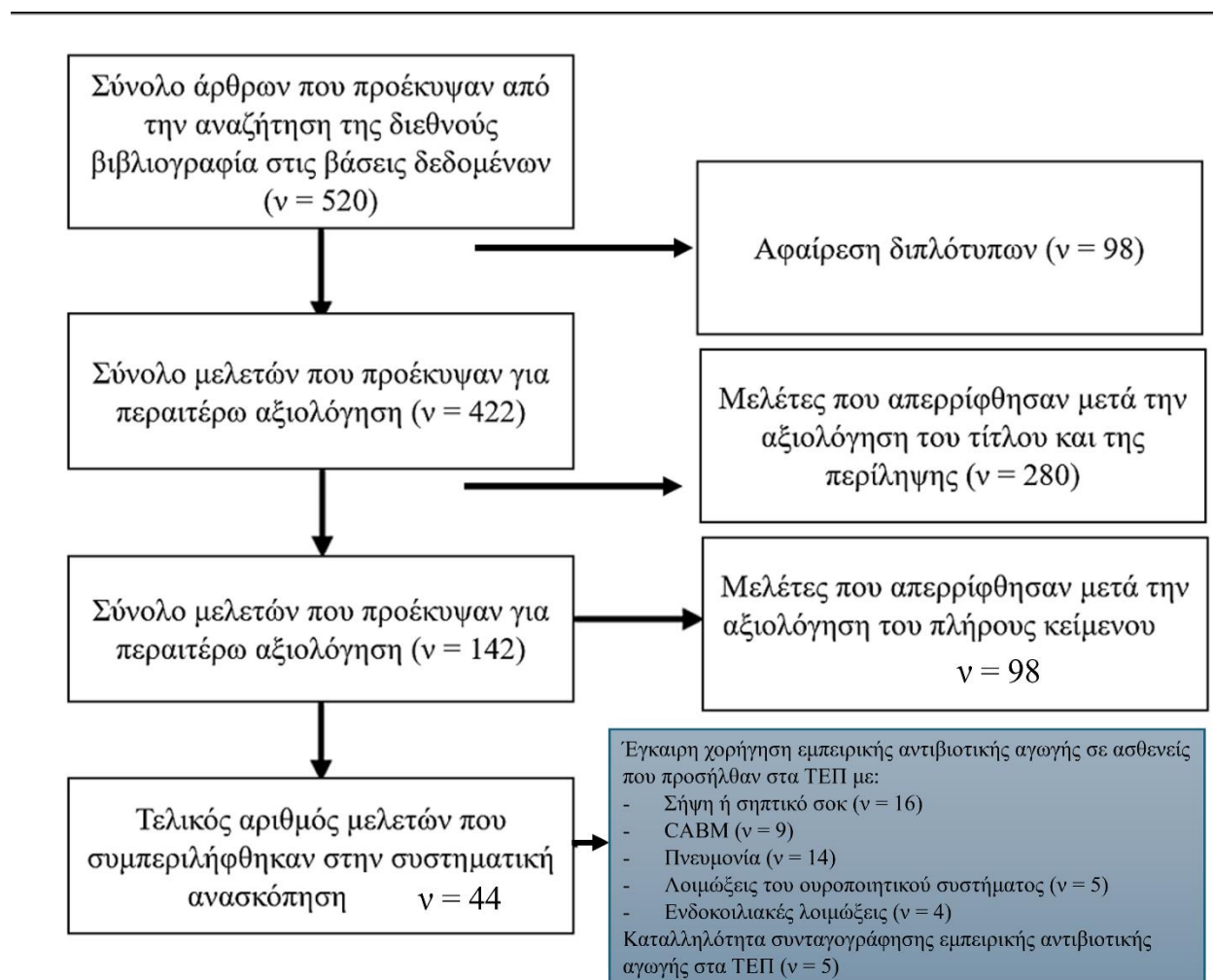
Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν: (1) Μελέτες που δεν αφορούσαν λοιμώξεις που απαιτούσαν άμεση αντιβιοτική αγωγή, (2) Μελέτες που δεν παρείχαν σαφή δεδομένα για το χρόνο χορήγησης ή την καταλληλότητα της αντιβιοτικής αγωγής, (3) Άρθρα που δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο.

3. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις – κλειδιά: “empirical antibiotic therapy”, “time to antibiotic administration”, “clinical outcomes”, “emergency department”, “antibiotic stewardship”, “appropriateness of antibiotic prescription”, “nurse role in antibiotic management”.

4. Διαδικασία επιλογής μελετών

Η επιλογή των μελετών ακολούθησε τις διεθνείς αποδεκτές διαδικασίες για βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (αξιολόγηση τίτλων και περιλήψεων των άρθρων για την εξασφάλιση της καταλληλότητάς τους και πλήρης αξιολόγηση των επιλεγμένων άρθρων για την πληρότητα των δεδομένων τους και την ποιότητα των μεθόδων τους) (Διάγραμμα PRISMA) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Διάγραμμα PRISMA

5. Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω ποιοτικής ανάλυσης για την εξαγωγή ερμηνευτικών συμπερασμάτων από τα δεδομένα που περιλαμβάνονται στις επιλεγμένες μελέτες.

6. Συζήτηση και συμπεράσματα

Η ανασκόπηση προσφέρει ενδείξεις σχετικά με τη σημασία του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και την καταλληλότητα της εμπειρικής θεραπείας, αναγνωρίζοντας τα κενά και τις προκλήσεις στην εφαρμογή των στρατηγικών διαχείρισης των αντιβιοτικών. Επιπλέον, διερευνήθηκε ο ρόλος των νοσηλευτών στην ενίσχυση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών και αναλύονται στρατηγικές βελτίωσης για την ενίσχυση της διαχείρισης των αντιβιοτικών στα ΤΕΠ.

2. Σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που προσέρχονται στα ΤΕΠ

2.1 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία στη σήψη

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν 16 μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν την έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών για τη σήψη / σηπτικό σοκ στα ΤΕΠ (Πίνακας 2.1). Οι μελέτες εφάρμοσαν διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση της σήψης και κατά κανόνα βασίστηκαν σε αναδρομικές αναλύσεις δεδομένων από νοσοκομειακές μονάδες ή μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Ωστόσο, οι μεθοδολογίες διέφεραν μεταξύ των μελετών, όπως και οι ορισμοί του «χρόνου μηδέν» (άφιξη στα ΤΕΠ, διαλογή, αναγνώριση του σηπτικού σοκ, κ.ά.).

Αρκετές από τις αναδρομικές μελέτες ανέφεραν χρονική συσχέτιση μεταξύ της καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών και της κλινικής έκβασης, με προσαρμογές για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Ferrer et al., 2014; Gaieski et al., 2010; Lee et al., 2017; Liu et al., 2017; Peltan et al., 2019; Seymour et al., 2017). Ο Gaieski και οι συνεργάτες του (2010) διαπίστωσαν ότι η προσαρμοσμένη πιθανότητα (adjusted Odds Ratio, aOR) θνησιμότητας αυξανόταν σταδιακά με κάθε ώρα καθυστέρησης στην έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Ορισμένες μελέτες δεν αξιολόγησαν την καταλληλότητα των αντιβιοτικών, αλλά ανέφεραν συνολική επίδραση της καθυστέρησης ώρα προς ώρα (Liu et al., 2017; Peltan et al., 2019; Seymour et al., 2017). Ο Peltan και οι συνεργάτες του (2019) διαπίστωσαν ότι ο προσαρμοσμένος κίνδυνος (adjusted Hazard Ratio, aHR) θνησιμότητας αυξανόταν με κάθε ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών και ήταν σημαντικά υψηλότερος όταν η χορήγηση αντιβιοτικών γινόταν μετά από 3 ώρες από την άφιξη στα ΤΕΠ, σε σύγκριση με τη χορήγηση εντός 1 ώρας.

Άλλες μελέτες, ωστόσο, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών και της θνησιμότητας (de Groot et al., 2015; Filbin et al., 2018; Joo et al., 2014; Ko et al., 2020; Puskarich et al., 2011; Ryoo et al., 2015; Vilella & Seifert, 2014; Wisdom et al., 2015), συμπεριλαμβανομένων δύο προοπτικών μελετών που σχεδιάστηκαν ειδικά για την αξιολόγηση του αντίκτυπου της χρονικής καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών (de Groot et al., 2015 et al., 2015; Puskarich et al., 2011). Μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, χρησιμοποιώντας βαθμολόγηση τάσης, διαπίστωσε ότι η πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών

συσχετίστηκε με μειωμένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ και ότι τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά πιο δυσμενή όταν η θεραπεία καθυστέρησε για περισσότερο από 3 ώρες (Ko et al., 2020). Ο Joo και οι συνεργάτες του (2014) βρήκαν επίσης ότι η χορήγηση αντιβιοτικών εντός 3 ωρών σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ συσχετίστηκε με χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (16,9% έναντι 22,9%, aOR 0,54, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0,34 – 0,87). Επιπλέον, ο Whiles και οι συνεργάτες του (2017) ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ καθυστέρησης της χορήγησης αντιβιοτικών άνω των 5 ωρών και του αυξημένου κινδύνου εξέλιξης σε σηπτικό σοκ.

Ορισμένες μελέτες ενίσχυσαν την υπόθεση ότι η πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία συνδέεται με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης, κυρίως για βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Lee et al., 2017), ασθενείς με υψηλές βαθμολογίες βαρύτητας (βαθμολογία APACHE ≥ 21) (Jalili et al., 2013) ή ασθενείς που χρειάζονται αγγειοσπαστικά (Seymour et al., 2017). Ο Puskarich και οι συνεργάτες του (2011) παρατήρησαν ότι η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη για ασθενείς με σήψη που έλαβαν αντιβιοτικά μόνο μετά την εμφάνιση σηπτικού σοκ (OR 2,4, 95%CI 1,1 – 4,5). Ωστόσο, μετά την εμφάνιση του σηπτικού σοκ, η θνησιμότητα παρέμεινε σταθερή κατά τις πρώτες 6 ώρες από τη διαλογή έως τη χορήγηση αντιβιοτικών. Ο Wisdom και οι συνεργάτες του (2015) δεν βρήκαν συνολική συσχέτιση μεταξύ της καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών και της θνησιμότητας, αλλά παρατήρησαν μια τάση προς αυξημένη θνησιμότητα στους πιο βαρέως πάσχοντες ασθενείς όταν η καθυστέρηση ξεπερνούσε τις 6 ώρες από τη διαλογή.

Συνοπτικά, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα, αλλά οι μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν τη γενική άποψη ότι η έγκαιρη και κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία είναι κρίσιμη για την επιβίωση ασθενών με σήψη. Παρά τις αντιφάσεις, δεν έχει καθοριστεί ακριβές χρονικό όριο για την καλύτερη χορήγηση αντιβιοτικών. Στους ασθενείς με σηπτικό σοκ, φαίνεται ότι η πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη. Σημαντικοί περιορισμοί των διαθέσιμων μελετών περιλαμβάνουν την έλλειψη δεδομένων για την επιβεβαίωση της λοίμωξης, τα μικροβιολογικά αποτελέσματα, την καταλληλότητα της αντιβιοτικής θεραπείας, την αναγνώριση της εστίας λοίμωξης, τις συννοσηρότητες και τις αποφάσεις για περιορισμό της θεραπείας.

Πίνακας 2. 1: Μελέτες που διερεύνησαν τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ που προσήλθαν σε ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Ko et al., 2020	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με σηπτικό σοκ	Προοπτική μελέτη	2.250 ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με σηπτικό σοκ	4 ομάδες από τη διαλογή έως από την πρώτη χορήγηση αντιβιοτικού: (1) ≤ 1 ώρα, (2) 1 – 2 ώρες, (3) 2 – 3 ώρες, (4) > 3 ώρες. Διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη χορήγηση αντιβιοτικού: 2,29 ώρες Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα στις ομάδες 2 και 4 ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της ομάδας 1 (OR 1,248, 95%CI 1,053 – 1,478, $p = 0,011$ έναντι OR 1,419, 95%CI 1,20). Αντίθετα, η ομάδα 3 δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά (OR 1,186, 95%CI 0,999 – 1,408, $p = 0,052$). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις αναλύσεις υποομάδας ασθενών ($n = 2.043$) που έλαβαν κατάλληλα αντιβιοτικά
Peltan et al., 2019	Συσχέτιση μεταξύ του χρόνου από την άφιξη στο ΤΕΠ έως τη χορήγηση αντιβιοτικών και της μακροχρόνιας θνησιμότητας σε ασθενείς με σήψη	Αναδρομική μελέτη	10.811 ενήλικες ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με σήψη, χωρίς τραύμα	Διάμεσος χρόνος από την άφιξη στο ΤΕΠ έως τη χορήγηση αντιβιοτικών: 166 λεπτά (διατεταρτημοριακό εύρος 115 – 230 λεπτά). Θνησιμότητα στο 1 έτος: 19% Κάθε επιπλέον ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών συσχετίστηκε με 10% (95%CI 5 – 14, $p < 0,001$) αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας στο 1 έτος. Η θνησιμότητα στο 1 έτος ήταν σημαντικά υψηλότερη όταν ο χρόνος από την άφιξη στο ΤΕΠ έως τη χορήγηση αντιβιοτικών ήταν > 3 ώρες σε σύγκριση με ≤ 3 ώρες (aOR 1,27; 95%CI 1,13 – 1,43)
Filbin et al., 2018	Έλεγχος της υπόθεσης ότι τα ασαφή συμπτώματα	Αναδρομική μελέτη	654 ενήλικες ασθενείς με σηπτικό σοκ που	Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που παρουσίασαν ασαφή

	σχετίζονται με καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών και αυξημένη θνησιμότητα		υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε ΤΕΠ	συμπτώματα συγκριτικά με εκείνους που εμφάνισαν σαφή σημεία λοίμωξης (34% έναντι 16%, $p < 0,01$) Η παρουσία ασαφών συμπτωμάτων συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα (aOR 2,12, 95%CI 1,32 – 3,40, $p < 0,01$), ενώ ο χρόνος έως τη χορήγηση αντιβιοτικών δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση (aOR 1,04, 95%CI 0,78 – 1,39)
Lee et al., 2017	Διερεύνηση του βέλτιστου χρόνου πρώιμης χορήγησης αντιβιοτικών ως στρατηγική αναζωογόνησης για σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις	Αναδρομική μελέτη	2.349 ενήλικες με βακτηριαιμία που αποκτάται στην κοινότητα που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Η μέση κατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικού (1 – 96 ώρες) συσχετίστηκε σημαντικά με θνησιμότητα στις 28 ημέρες (aOR 0,54 – 0,65, $p < 0,001$) Η δυσμενής επίδραση ήταν πιο έντονη στις 48 ώρες (aOR 0,54, $p < 0,001$), ιδιαίτερα για ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη ($PBS \geq 4$, aOR 0,56, $p < 0,001$)
Liu et al., 2017	Αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της θνησιμότητας σε ασθενείς με σήψη	Αναδρομική μελέτη	35.000 ασθενείς με σήψη που έλαβαν αντιβιοτικά εντός 6 ωρών από την προσέλευσή τους σε ΤΕΠ	Διάμεσος χρόνος μέχρι τη χορήγηση αντιβιοτικών: 2,1 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος 1,4 – 3,1 ώρες) Νοσοκομειακή θνησιμότητα με βάση κάθε ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών μετά την προσέλευση στο ΤΕΠ: aOR 1,09, 95%CI 1,05 – 1,13 για κάθε ώρα καθυστέρησης μεταξύ της προσέλευσης και χορήγησης αντιβιοτικού Αύξηση θνησιμότητας με κάθε ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών: 0,3% (95%CI 0,01 – 0,6%, $p = 0,04$) για τη σήψη, 0,4% (95%CI 0,1 – 0,8%, $p = 0,02$) για τη σοβαρή σήψη και 0,7% ($p < 0,001$) για το σηπτικό σοκ
Seymour et al., 2017	Διερεύνηση εάν η ταχύτερη θεραπεία	Αναδρομική μελέτη	49.331 ασθενείς με σήψη ή	Διάμεσος χρόνος για τη χορήγηση αντιβιοτικών: 0,95 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος 0,35 – 1,95 ώρες)

	της σήψης βελτιώνει τα αποτελέσματα των ασθενών		σηπτικό σοκ που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Ο μεγαλύτερος χρόνος χορήγησης αντιβιοτικών συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα (OR 1,04 ανά ώρα, 95%CI 1,03 – 1,06, $p < 0,001$)
Whiles et al., 2017	Προσδιορισμός εάν ο χρόνος μέχρι την αρχική χορήγηση αντιμικροβιακών σχετίζεται με την εξέλιξη της σοβαρής σήψης σε σηπτικό σοκ	Αναδρομική μελέτη	3.929 ενήλικες ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με σοβαρή σήψη ή / και σηπτικό σοκ	Θνησιμότητα: 12,8%. Εξέλιξη σε σηπτικό σοκ: 25,0% Διάμεσος χρόνος για την χορήγηση αντιμικροβιακών: 3,77 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος 1,96 – 6,42 ώρες) σε εκείνους που προχώρησαν σε σηπτικό σοκ έναντι 2,76 ωρών (διατεταρτημοριακό εύρος 1,60 – 4,82) σε εκείνους που δεν προχώρησαν ($p < 0,001$). Κάθε ώρα καθυστέρησης στην αρχική χορήγηση αντιμικροβιακού σχετίστηκε με αύξηση 8,0% στην πιθανότητα εξέλιξης σε σηπτικό σοκ, Ο χρόνος μέχρι την χορήγηση αντιβιοτικού ευρέος φάσματος συσχετίστηκε με την εξέλιξη (OR 1,06, 95%CI 1,05 – 1,08). Ο χρόνος μέχρι την αρχική χορήγηση αντιμικροβιακών συσχετίστηκε με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (OR 1,05, 95%CI 1,03 – 1,07)
de Groot et al., 2015	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και των κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΤΕΠ με ήπια έως σοβαρή σήψη	Προοπτική μελέτη	1.168 ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με ήπια έως σοβαρή σήψη	Θνησιμότητα: 10%. Χορήγηση αντιβιοτικών: 85% και 95% των ασθενών έλαβε αντιβιοτικά εντός 3 και 6 ωρών, αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και των ημερών επιβίωσης εκτός νοσοκομείου ή της θνησιμότητας. Σε ασθενείς με χαμηλής βαρύτητας σήψη, η καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών (> 3 ώρες) συσχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση εκτός νοσοκομείου την ημέρα 28 (HR 1,46, 95%CI 1,05 – 2,02)

Ryoo et al., 2015	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της θνησιμότητας 28 ημερών σε ασθενείς με σηπτικό σοκ	Προοπτική μελέτη	715 ασθενείς με σηπτικό σοκ	Διάμεσος χρόνος για την αρχική χορήγηση αντιβιοτικών: 91,5 λεπτά (διατεταρτημοριακό εύρος 47,0 – 158,0). Θνησιμότητα 28 ημερών: 20,0% Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση στη θνησιμότητα με ωριαίες καθυστερήσεις στη χορήγηση αντιβιοτικών έως και 5 ώρες μετά την αναγνώριση του σηπτικού σοκ. 1^η ώρα (OR 0,81, 95%CI 0,45 – 1,45), 2 ώρες (OR 0,72, 95%CI 0,60 – 1,10), 3 ώρες (OR 0,93, 95%CI 0,30 – 1,25)
Wisdom et al., 2015	Ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου από τη διαλογή έως τη χορήγηση των αρχικών αντιβιοτικών και της θνησιμότητας σε ασθενείς με σήψη που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Αναδρομική μελέτη	220 ασθενείς με σήψη που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Διάμεσος χρόνος έως τη χορήγηση των αντιβιοτικών: 3,5 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος 1,7 – 6,6 ώρες). Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 28,6% (95%CI 22,6 – 34,6%) Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ καθυστερήσεων στην χορήγηση των αντιβιοτικών και της θνησιμότητας στο σύνολο του πληθυσμού ασθενών. Κατά την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τη σοβαρότητα της σήψης, οι ασθενείς με σοβαρή σήψη παρουσίασαν αυξημένη τάση θνησιμότητας όταν η καθυστέρηση στην χορήγηση αντιβιοτικών υπερέβαινε τις 6 ώρες από τη διαλογή (HR 2,25, 95%CI 0,91 – 5,59, p = 0,08) σε σύγκριση με καθυστέρηση μικρότερη από 1 ώρα
Ferrer et al., 2014	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της θνησιμότητας	Αναδρομική μελέτη	28.150 ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ	Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 29,7%. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην πιθανότητα θνησιμότητας που σχετίζεται με τον αριθμό των ωρών καθυστέρησης στην πρώτη χορήγηση αντιβιοτικού. Η προσαρμοσμένη θνησιμότητα αυξήθηκε σταθερά μετά την 1^η ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση αντιβιοτικών

Joo et al., 2014	Διερεύνηση της επίδρασης της έγκαιρης χορήγησης αντιβιοτικών στα αποτελέσματα ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ	Αναδρομική μελέτη	591 ενήλικες ασθενείς που παρουσιάστηκαν σε ΤΕΠ και πληρούσαν τα κριτήρια για σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ	Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 16,9% για τους ασθενείς που έλαβαν έγκαιρα αντιβιοτικά (n = 377) και 22,9% για αυτούς που έλαβαν καθυστερημένα (n = 214, p = 0,04). Ενδονοσοκομειακή επιβίωση: aOR 0,54 (95%CI 0,34 – 0,87, p = 0,01) για τους ασθενείς που έλαβαν έγκαιρα αντιβιοτικά. Η έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών συσχετίστηκε με υψηλότερη αύξηση στη βαθμολογία SOFA (βαθμολογία διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων) (2 έναντι 1) και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας (11 ημέρες έναντι 15 ημερών) μεταξύ των επιζώντων
Vilella & Seifert, 2014	Προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών σχημάτων και του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών σε σηπτικούς ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	184 ασθενείς με σύνδρομο σήψης που εισήχθησαν από ΤΕΠ σε ΜΕΘ	Συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 20,7% Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ της ώρας χορήγησης αντιβιοτικών (3,18 ώρες = 20,6% έναντι 6,99 ώρες = 20,8%, p < 0,0001). Η καταλληλότητα των σχημάτων εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που επέζησαν και αυτών που πέθαναν κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο (63,5% έναντι 68,8%, p = 0,58)
Jalili et al., 2013	Διερεύνηση της επίδραση του χρόνου από την άφιξη στο νοσοκομείο έως τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με σήψη	Προοπτική μελέτη	145 ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν με σήψη σε ΤΕΠ	Συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 21,4%. Μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο: 211,9 ώρες. Μέσος χρόνος από την άφιξη στο νοσοκομείο μέχρι τη χορήγηση αντιβιοτικών: 104,4 λεπτά Η σχέση μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και θνησιμότητας ήταν στατιστικά ασθενείς για ασθενείς με σοβαρή σήψη (p = 0,05), αλλά όχι για ασθενείς με μέτρια σήψη (p = 0,46). Παρατηρήθηκε ότι η πρόωπη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με υψηλότερη σοβαρότητα

				σήψης συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στο ποσοστό επιβίωσης
Puskarich et al., 2011	Προσδιορισμός της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου έως την έναρξη των αρχικών αντιβιοτικών και της θνησιμότητας ασθενών με σηπτικό σοκ	Προοπτική μελέτη	291 ενήλικες με σηπτικό σοκ που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Η θνησιμότητα δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή με ωριαίες καθυστερήσεις στη χορήγηση αντιβιοτικών (έως και 6 ώρες) σε σχέση με τη διαλογή: 1 ^η ώρα (OR 1,2, 95%CI 0,6 – 2,5), 2 ώρες (OR 0,71, 95%CI 0,4 – 1,3), 3 ώρες (OR 1,3). Ωστόσο, η θνησιμότητα αυξήθηκε σημαντικά για τους ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά μετά την αναγνώριση του σηπτικού σοκ (172 ασθενείς, 59%), σε σύγκριση με εκείνους που τα έλαβαν πριν την αναγνώριση του σηπτικού σοκ (OR 2,4, 95%CI 1,1 – 4,5). Για τους ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά μετά την αναγνώριση του σηπτικού σοκ, η θνησιμότητα δεν επηρεάστηκε από τις καθυστερήσεις στην έναρξη της χορήγησης αντιβιοτικών
Gaieski et al., 2010	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της επιβίωσης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ	Μελέτη κοόρτης	261 ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 31%. Διάμεσος χρόνος από τη διαλογή έως τη χορήγηση αντιβιοτικών: 119 (διατεταρτημοριακό εύρος 76 – 192 λεπτά). Διάμεσος χρόνος από την πιστοποίηση έως τη χορήγηση αντιβιοτικών: 42 λεπτά (διατεταρτημοριακό εύρος 0 – 93 λεπτά) Δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου από τη διαλογή ή του χρόνου από την πιστοποίηση για πρώιμη θεραπεία με στόχο τη λήψη αντιβιοτικών και τη θνησιμότητα. Από τη διαλογή έως τη χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση όταν η χορήγηση αντιβιοτικών γινόταν εντός μίας ώρας (θνησιμότητα 19,5% έναντι 33,2%, OR 0,30, 95%CI 0,11 – 0,83, p = 0,02). Για το χρόνο από την αναγνώριση της έγκαιρης θεραπείας με στόχο την

				κατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση όταν η χορήγηση γινόταν ≤ 1 ώρα (θνησιμότητα 25,0% έναντι 38,5%, OR 0,50, 95%CI 0,27 – 0,92, p = 0,03)
--	--	--	--	---

2.2 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν συνολικά 9 μελέτες παρατήρησης που διερεύνησαν την επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με επίκτητη από την κοινότητα βακτηριακή μηνιγγίτιδα (Community Acquire Bacterial Meningitis, CABM) (Auburtin et al., 2006; Bodilsen et al., 2016; Glimaker et al., 2015; Grindborg et al., 2015; Goswami et al., 2014; Koster – Rasmussen et al., 2008; Lepur & Barsic, 2007; Sheley et al., 2016; Proulx et al., 2005). Η θνησιμότητα αποτελούσε το πρωταρχικό τελικό σημείο σε όλες τις μελέτες. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, λόγω του σχεδιασμού των μελετών, που χαρακτηρίζονται από μεροληψία και μικρό μέγεθος δείγματος.

Μία προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 156 ασθενείς με πνευμονιοκοκκική CABM κατέδειξε ότι η καθυστέρηση μεγαλύτερη των 3 ωρών μεταξύ της εισαγωγής στα ΤΕΠ και της χορήγησης του κατάλληλου αντιβιοτικού συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα 3 μηνών (OR 14,12, 95%CI 3,93 – 50,9) (Auburtin et al., 2006). Επιπλέον, μια αναδρομική μελέτη 173 ασθενών με CABM ανέδειξε μία γραμμική σχέση μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και της θνησιμότητας, η οποία αυξανόταν από 14% σε 0 – 2 ώρες, 17% σε 2 – 4 ώρες, 20% σε 4 – 6 ώρες και 30% σε > 6 ώρες (Bodilsen et al., 2016). Αντίστοιχα, σε άλλη αναδρομική μελέτη 123 ασθενών με CABM, η καθυστέρηση > 6 ωρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (aOR 8.4, 95%CI 1.7 – 40.9) (Proulx et al., 2005). Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν από μελέτη 712 ασθενών με CABM, η οποία κατέγραψε αύξηση της θνησιμότητας κατά 12,6% (95%CI 3,1 – 23,1) για κάθε ώρα καθυστέρησης στη θεραπεία (Glimaker et al., 2015). Τέλος, σε αναδρομική μελέτη 109 ασθενών που έλαβαν κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία εντός 12 ωρών από την εισαγωγή, η καθυστέρηση στη αντιβιοτική θεραπεία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης, οριζόμενης ως θάνατος ή επιπλοκές κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (OR 1,30 ανά ώρα, 95%CI 1,08 – 1,57) (Koster – Rasmussen et al., 2008).

Συνολικά, οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν την συσχέτιση μεταξύ της καθυστερημένης χορήγησης αντιβιοτικών και της αυξημένης θνησιμότητας ή δυσμενούς κλινικής έκβασης. Ωστόσο, παραμένουν σημαντικοί περιορισμοί, καθώς οι ασθενείς που έλαβαν έγκαιρη αντιβιοτική αγωγή διέφεραν από εκείνους που έλαβαν καθυστερημένη θεραπεία σε βασικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η βαρύτητα της νόσου και το υπεύθυνο παθογόνο. Η ύπαρξη τέτοιων συγχυτικών παραγόντων καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ακριβών συμπερασμάτων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω προοπτικές και τυχαιοποιημένες μελέτες που θα διερευνήσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την επίδραση της χρονικής καθυστέρησης στη θεραπεία των ασθενών με CABM.

Πίνακας 2. 2: Μελέτες που διερεύνησαν τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με CABM που προσήλθαν σε ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Bodilsen et al., 2016	Ανάλυση του αντίκτυπου του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας στην έκβαση της CABM	Αναδρομική μελέτη	195 ενήλικες ασθενείς που προσήλθαν σε ΤΕΠ με CABM	Διάμεσος χρόνος από την άφιξη στο νοσοκομείο έως τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής: 2,0 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος 1,0 – 5,5) Αυξημένες aOR για ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα 1,6 (95%CI 0,8 – 3,2) και δυσμενή έκβαση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο 1,5 (95%CI 1,0 – 2,2, $p = 0,03$) όταν η καθυστέρηση στη χορήγηση αντιβιοτικών ξεπερνούσε τις 6 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτά τα ευρήματα αντιστοιχούσαν σε aHR ενδοноσοκομειακής θνησιμότητας 1,1 ανά ώρα καθυστέρησης (95%CI 0,8 – 1,5) και δυσμενούς έκβασης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο 1,1 ανά ώρα καθυστέρησης (95%CI 1,0 – 1,3) εντός των πρώτων 6 ωρών από την εισαγωγή Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (31%) διαγνώστηκαν μετά την εισαγωγή και παρουσίασαν μεγαλύτερες καθυστερήσεις στην αντιβιοτική θεραπεία, γεγονός που συνδέθηκε με αυξημένη ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα (30% έναντι 14%, $p = 0,01$) και δυσμενή έκβαση (62% έναντι 37%, $p = 0,002$)
Sheley et al., 2016	Αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τη βακτηριακή	Αναδρομική μελέτη	161 ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Το συνιστώμενο αντιβιοτικό σχήμα χορηγήθηκε στο 52,6% των ασθενών, ενώ το 26,3% των ασθενών το έλαβε εντός 8 ωρών. Η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιήθηκε

	μηνιγγίτιδα και περιγραφή των αποτελεσμάτων των ασθενών σε σχέση με τη συνιστώμενη χρήση αντιβιοτικών και δεξαμεθαζόνης			στο 44,7% των ασθενών αλλά χορηγήθηκε πριν από τα αντιβιοτικά μόνο στο 10,5% των περιπτώσεων. Η θνησιμότητα ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο αντιβιοτικό σχήμα (5,0% έναντι 16,7%, $p = 0,33$), αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν 8 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο αντιβιοτικό σχήμα και 11 ημέρες για τους ασθενείς που δεν το έλαβαν ($p = 0,69$)
Glimaker et al., 2015	Αξιολόγηση της αναθεώρησης της Σουηδικής κατευθυντήριας γραμμής (2009)	Αναδρομική μελέτη	712 ασθενείς με οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Η μείωση του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας συνδέθηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα (6,9% έναντι 11,7%) και χαμηλότερο κίνδυνο επακόλουθων νευρολογικών επιπλοκών (38% έναντι 49%). Αντίθετα, η καθυστέρηση στη θεραπεία σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρα έκβαση, με σχετική αύξηση της θνησιμότητας κατά 12,6% ανά ώρα καθυστέρησης
Grindborg et al., 2015	Αξιολόγηση της επίδρασης της αρχικής αντιμετώπισης της οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας από γιατρούς μολυσματικών ασθενειών σε σύγκριση με γιατρούς άλλης ειδικότητας	Αναδρομική μελέτη	520 ενήλικες ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Η θνησιμότητα παρουσίασε μία τάση να είναι χαμηλότερη στην ομάδα που διαχειρίζονταν από γιατρούς μολυσματικών ασθενειών (ο χρόνος χορήγησης αντιβιοτικών ήταν σημαντικά μικρότερος) (4,5% έναντι 8,0%), και παράλληλα οι επιπλοκές κατά την παρακολούθηση ήταν λιγότερες (24% έναντι 44%, $aOR\ 0,55$, 95%CI 0,31 – 1,00, $p = 0,05$)

Goswami et al., 2014	Ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων θνησιμότητας σε Ινδούς ασθενείς με λεπτοσπείρωση	Αναδρομική μελέτη	101 ασθενείς με λεπτοσπείρωση	Μεταξύ των συχνών επιπλοκών ήταν η μηνιγγίτιδα (n = 7, 6,9%). 17 ασθενείς πέθαναν (16,8%). Μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων θνησιμότητας περιλαμβάνονταν η καθυστερημένη έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας. Μετά την ανάλυση, ο αριθμός των ημερών που ο ασθενής ήταν συμπτωματικός πριν από την πρόσβαση σε ειδική αντιβιοτική θεραπεία (HR 1,304, 95%CI 1,081 – 1,574) παρέμεινε σημαντικός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας
Koster – Rasmussen et al., 2008	Προσδιορισμός της συσχέτισης μεταξύ της ενδονοσοκομειακής καθυστέρησης της αντιβιοτικής θεραπείας και της έκβασης της CABM	Αναδρομική μελέτη	187 ασθενείς με CABM	Θνησιμότητα σε ενήλικες ασθενείς: 33%. Αναλογία δυσμενούς έκβασης σε ενήλικες ασθενείς: 52%. Θνησιμότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς: 3% (OR 15,8, 95%CI 3,7 – 67,6). Αναλογία δυσμενούς έκβασης σε παιδιατρικούς ασθενείς: 24% (OR 7) Διάμεση καθυστέρηση στην πρώτη δόση επαρκών αντιβιοτικών: 1,39 ώρα (1,14 για παιδιατρικούς ασθενείς και 2 ώρες για τους ενήλικες ασθενείς, $p < 0,01$) Η καθυστέρηση της αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη δυσμενή έκβαση στους ενήλικες (n = 125, OR 1,09 ανά ώρα, 95%CI 1,01 – 1,19). Στην ομάδα των ενηλίκων που έλαβαν επαρκή αντιβιοτική θεραπεία εντός 12 ωρών (n = 109), η καθυστέρηση της θεραπείας συσχετίστηκε πιο έντονα με δυσμενή έκβαση (OR 1,30 ανά ώρα, 95%CI 1,08 – 1,57).
Lepur et al., 2007	Αξιολόγηση του χρόνου έναρξης αντιβιοτικής θεραπείας και της	Αναδρομική μελέτη	286 ασθενείς με CABM	Δυσμενής έκβαση παρατηρήθηκε σε 125 (43,7%) ασθενείς. Στην ομάδα αυτή, η καθυστέρηση στην έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας σε σχέση με την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων ήταν

	συσχέτισής της με την πορεία και την έκβαση της νόσου			στατιστικά σημαντική ($p = 0,018$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα). Αντίθετα, η πρόωγη επαρκούς αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ευνοϊκή έκβαση (OR 11,19, 95%CI 4,37 – 32,57, $p < 0,001$)
Auburtin et al., 2006	Εντοπισμός παραγόντων που σχετίζονται με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα σε ενήλικες με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα	Προοπτική μελέτη	156 ενήλικες ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα	Ποσοστό θνησιμότητας: 33% (51 / 156). Νευρολογικές επιπλοκές: 34% των επιζώντων (36 / 105) Το διάστημα > 3 ώρες μεταξύ της εισαγωγής στο νοσοκομείο και της χορήγησης αντιβιοτικών (OR 14,12, 95%CI 3,93 – 50,9, $p < 10^{-9}$) αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίστηκε με τη θνησιμότητα 3 μηνών
Proulx et al., 2005	Προσδιορισμός εάν οι καθυστερήσεις στη χορήγηση αντιβιοτικών σχετίζονται με τη θνησιμότητα από βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Αναδρομική μελέτη	123 ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Ποσοστό θνησιμότητας: 13% (16 / 123). Η aOR για καθυστέρηση στη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας κατά την παρουσίαση (> 6 ώρες) 8,4 (95%CI 1,7 – 40,9)

2.3 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε πνευμονία

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν συνολικά 14 μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν την επίδραση της έγκαιρης έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με πνευμονία που προσήλθαν στα ΤΕΠ, με προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες περιλάμβαναν κυρίως ασθενείς με επίκτητη από την κοινότητα πνευμονία (Community Acquired Pneumonia, CAP), ενώ μία μελέτη περιλάμβανε επίσης και ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη (Healthcare Associated Pneumonia, HCAP). Επιπλέον μία μελέτη εστίασε σε ασθενείς με σήψη, παρέχοντας ανάλυση υποομάδων για πνευμονία (Seymour et al., 2017). Στις εν λόγω μελέτες, η χρονική καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας κατηγοριοποιήθηκε σε χρονικά όρια των 4, 6 ή 8 ωρών. Ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά με σημαντικές καθυστερήσεις συμπεριλήφθηκαν επίσης στην ομάδα της καθυστερημένης θεραπείας, γεγονός που ενδέχεται να επηρεάζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Επτά από τις οκτώ αναδρομικές μελέτες, περιλαμβανομένων μεγάλων ερευνών που χρησιμοποίησαν μεγάλα μητρώα και οι οποίες ενδέχεται να παρουσίασαν δυσκολίες στην ακριβή καταγραφή του χρόνου έναρξης της θεραπείας, ανέφεραν ευεργετική επίδραση στη θνησιμότητα με μικρότερη καθυστέρηση στην έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας (Bordon et al., 2013; Daniel et al., 2016; Denier et al., 2001; Houck et al., 2004; Iroezindu et al., 2016; Lee et al., 2014; Seymour et al., 2017; Querol – Ribelles et al., 2008). Αντιθέτως, τρεις από τις έξι προοπτικές μελέτες δεν βρήκαν κανένα όφελος από την έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών (Marrie et al., 2005; Marti et al., 2017; Simonetti et al., 2012), ενώ οι άλλες τρεις ανέφεραν εκτιμήσεις που δεν απέκλειαν πιθανό όφελος (Lee et al., 2011; Menendez et al., 2012; Waterer et al., 2006). Πολλές από αυτές τις μελέτες παρουσίασαν πιθανές μεροληψίες που περιορίζουν τη δυνατότητα εξαγωγής αιτιώδους σχέσης. Σε μία προοπτική μελέτη, στην οποία έγινε προσαρμογή για μεταβλητές που κάλυπταν τους περισσότερους τομείς δυνητικής σύγχυσης, παρατηρήθηκε μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και τάση προς χαμηλότερη θνησιμότητα (aOR 0,7, 95%CI 0,5 – 1,1) για ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά εντός 4 ωρών (Lee et al., 2011). Αν και η μεροληψία και η σύγχυση φαίνεται να ήταν περιορισμένες στη συγκεκριμένη μελέτη, παρατηρήθηκε πιθανή μεροληψία επιλογής, καθώς μόνο

2.076 από τους 4.506 επιλέξιμους ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Μια μετά – ανάλυση του 2013 που περιλάμβανε 14 μελέτες δεν έδειξε συνολικό όφελος στη θνησιμότητα όταν ο χρόνος χορήγησης αντιβιοτικών ήταν < 4 ώρες (aOR 0,95, 95%CI 0,73 – 1,23) (Yahav et al., 2013).

Οι περισσότερες από τις μελέτες δεν ανέφεραν εάν η βαρύτητα της νόσου επηρέασε τα αποτελέσματα. Σε μία μικρή προοπτική μελέτη, δεν βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαθμολογίας CURB – 65 και του χρόνου μέχρι την έγκαιρη έναρξη των αντιβιοτικών για την επίτευξη κλινικής σταθερότητας (Marti et al., 2017). Αντιστοίχως, μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που βασίστηκε σε μητρώο ασθενών αναφέρθηκε σε παρόμοια προστατευτικά αποτελέσματα της πρώιμης αντιβιοτικής θεραπείας όσον αφορά τη θνησιμότητα 30 ημερών και το ποσοστό επανεισαγωγής 30 ημερών (Lee et al., 2014). Μία άλλη μεγάλη μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα από μητρώο παρατήρησε ότι οι aORs για τη θνησιμότητα και τη διάρκεια νοσηλείας ήταν κοντά στο 1 (δηλαδή μικρότερο σχετικό όφελος) σε ασθενείς με υψηλό δείκτη σοβαρότητας πνευμονίας (Pneumonia Severity Index, PSI) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν χαμηλό δείκτη PSI (Houck et al., 2004). Αντίθετα, μια προοπτική μελέτη υποδεικνύει ότι ο χρόνος χορήγησης αντιβιοτικών επηρεάζει τη θνησιμότητα, αλλά μόνο σε ασθενείς με σοβαρή σηψαιμία (Menendez et al., 2012).

Συνοπτικά, οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών, ιδίως όταν υπερβαίνει τις 4 – 8 ώρες, σχετίζεται με πιο δυσμενή αποτελέσματα. Ωστόσο, οι προοπτικές μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω ευρήματα. Τα δεδομένα δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της έγκαιρης χορήγησης αντιβιοτικών σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω έρευνα με υψηλής – ποιότητας μελέτες για την τελική διερεύνηση αυτής της συσχέτισης.

Πίνακας 2. 3: Μελέτες που διερεύνησαν τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με πνευμονία που προσήλθαν σε ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Marti et al., 2017	Σύγκριση δύο στρατηγικών αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας CAP	Προοπτική μελέτη	371 ασθενείς με CAP	Μέσος χρόνος έως τη χορήγηση αντιβιοτικών: 4,35 ώρες, με το 58,5% των ασθενών να λαμβάνουν την πρώτη δόση αντιβιοτικού εντός 4 ωρών από την εισαγωγή Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έως τη χορήγηση αντιβιοτικών και του χρόνου έως την κλινική σταθερότητα (HR 1,009, 95%CI 0,977 – 1,042, p = 0,574) Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έως τη χορήγηση αντιβιοτικών και του κινδύνου εισαγωγής στη ΜΕΘ, θνησιμότητας ή επανεισαγωγής στο νοσοκομείο εντός 90 ημέρων από την αρχική νοσηλεία
Danie et al., 2016	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του χρόνου έως την πρώτη δόση αντιβιοτική και της θνησιμότητας σε ενήλικες με CAP	Αναδρομική μελέτη	13.725 ασθενείς με CAP	63% των ασθενών έλαβαν την πρώτη δόση αντιβιοτικού εντός ≤ 4 ωρών από την εισαγωγή Η προσαρμοσμένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα στις 30 ημέρες ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν την πρώτη δόση αντιβιοτικού ≤ 4 ώρες σε σύγκριση με εκείνους με πρώτη δόση αντιβιοτικού > 4 ώρες (aOR 0,84, 95%CI 0,74 – 0,94, p = 0,003). Επιπλέον, η αύξηση του χρόνου έως την πρώτη δόση αντιβιοτικού συσχετίστηκε με υψηλότερο OR ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας στις 30 ημέρες (p = 0,001). Παρόλο που εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου μέχρι την

				πρώτη δόση αντιβιοτικού και της θνησιμότητας, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί εάν αυτή η σχέση ήταν αιτιολογική ή εάν ο χρόνος έως την πρώτη δόση αντιβιοτικού λειτουργούσε ως δείκτης της συνολικής ποιότητας της περίθαλψης ή άλλων κλινικών διαδικασιών
Iroezindu et al., 2016	Διερεύνηση των παραγόντων που προβλέπουν την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και τη διάρκεια νοσηλείας σε ενήλικες με CAP	Αναδρομική μελέτη	400 ασθενείς με CAP	Η καθυστερημένη χορήγηση της πρώτης δόσης αντιβιοτικών (> 4 ώρες) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της θνησιμότητας (aOR 24,3)
Gattarello et al., 2014	Σύγκριση των πρακτικών συνταγογράφησης αντιβιοτικών και των ποσοστών επιβίωσης στη ΜΕΘ για ασθενείς με σοβαρή πνευμονιοκοκκική CAP	Αναδρομική μελέτη	160 ασθενείς με σοβαρή πνευμονιοκοκκική CAP	Η θνησιμότητα στη ΜΕΘ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε την πρώτη δόση αντιβιοτικών εντός 3 ωρών (OR 0,82, 95%CI 0,68 – 0,98), τόσο στο συνολικό δείγμα όσο και σε όσους παρουσίασαν καταπληξία (OR 0,67, 95%CI 0,50 – 0,89) ή χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό (OR 0,79, 95%CI 0,60 – 0,98). Η θνησιμότητα μειώθηκε επίσης σημαντικά σε όσους έλαβαν πρώιμη αντιβιοτική αγωγή (OR 0,36, 95%CI 0,15 – 0,87)
Lee et al., 2014	Περιγραφή των τάσεων στις διαδικασίες περίθαλψης, τη θνησιμότητα και την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο για ηλικιωμένους	Αναδρομική μελέτη	1.818.979 ηλικιωμένοι ασθενείς με πνευμονία	Η έναρξη χορήγησης αντιβιοτικών εντός 6 ωρών από την παρουσίαση συσχετίστηκε με σταδιακή μείωση της προσαρμοσμένης ετήσιας θνησιμότητας (κατά 0,9 ποσοστιαίες μονάδες ετησίως) και των προσαρμοσμένων ετήσιων ποσοστών επανεισαγωγής στο νοσοκομείο (κατά 0,25 ποσοστιαίες μονάδες ετησίως, $p < 0,001$)

	ασθενείς με πνευμονία			
Bordon et al., 2013	Μελέτη της επίδρασης του χρόνου της πρώτης δόσης αντιμικροβιακών στα αποτελέσματα ασθενών CAP	Αναδρομική μελέτη	372 ασθενείς με πνευμονίας της κοινότητας	Θνησιμότητα: 8,4% (n = 29) εντός 30 ημέρων από τη νοσηλεία Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου της πρώτης δόσης αντιμικροβιακών και της θνησιμότητας (p = 0,148). Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν λάβει αντιμικροβιακούς παράγοντες σημαντικά νωρίτερα από τους επιζώντες (5,7 ώρες έναντι 7,5 ώρες, αντίστοιχα, p = 0,04). Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (HR 0,996, 95%CI 0,97 – 1,02, p = 0,774) και ο χρόνος μέχρι την κλινική σταθερότητα (HR 1,01, 95%CI 0,98 – 1,03, p = 0,604) δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τον χρόνο της πρώτης δόσης αντιμικροβιακών
Menendez et al., 2012	Αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τις συνιστώμενες διαδικασίες φροντίδας και η επίδρασή τους στην έκβαση ασθενών με CAP και σήψη	Προοπτική μελέτη	4.137 ασθενείς με CAP	3.053 (73,8%) έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία εντός 6 ωρών. Σε ασθενείς με CAP και σήψη, ο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης ήταν η συμμόρφωση με τις οδηγίες για τη χορήγηση αντιβιοτικών (OR 0,4). Στη σοβαρή σήψη, η συμμόρφωση με την τήρηση των οδηγιών για τα αντιβιοτικά και η χορήγηση της πρώτης δόσης εντός 6 ωρών συσχετίστηκαν με χαμηλότερη θνησιμότητα (OR 0,60). Επιπλέον, η συμμόρφωση με τις οδηγίες για τα αντιβιοτικά σχετίστηκε με μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο
Simonetti et al., 2012	Προσδιορισμός της επίδρασης του χρόνου έναρξης	Προοπτική μελέτη	1.274 ασθενείς με CAP και 319	Μέσος χρόνος από την παρουσίαση έως τη χορήγηση αντιβιοτικού: 5,8 ώρες για ασθενείς με CAP και 6,1 ώρες για ασθενείς με HCAP (p = 0,30). Η θνησιμότητα

	χορήγησης αντιβιοτικών στη θνησιμότητα 30 ημερών σε ασθενείς με CAP και HCAP		ασθενείς με HCAP	ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με HCAP (5,5% έναντι 13,5%, $p < 0,001$) Η χορήγηση αντιβιοτικών εντός 4 ωρών δεν συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα 30 ημερών σε ασθενείς με CAP (OR 1,12, 95%CI 0,57 – 2,21) ή σε ασθενείς με HCAP (OR 1,20, 95% 0,19 – 1,83) Η χορήγηση αντιβιοτικών εντός 8 ωρών δεν συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα 30 ημερών σε ασθενείς (OR 1,58, 95%CI 0,64 – 3,88) ή σε ασθενείς με HCAP (OR 0,59, 95% 0,19 – 1,83)
Lee et al., 2011	Διερεύνηση της συσχέτισης των διαδικασιών φροντίδας με τα ιατρικά αποτελέσματα ασθενών με πνευμονία	Προοπτική μελέτη	2.076 ασθενείς με πνευμονία	Θνησιμότητα: 6,8% ($n = 141$). Η θνησιμότητα ήταν 0,3% έως 1,7% χαμηλότερη για τους ασθενείς στους οποίους εκτελέστηκε μία από τις επιμέρους διαδικασίες φροντίδας (αξιολόγηση οξυγόνωσης, αιμοκαλλιέργειες, ταχεία έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας [< 4 ώρες], επιλογή κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας). Η θνησιμότητα ήταν 7,5% για τους ασθενείς που είχαν 0 – 2 διαδικασίες φροντίδας, 7,2% για εκείνους με 3 διαδικασίες φροντίδας και 5,8% για εκείνους με 4 διαδικασίες φροντίδας ($p = 0,39$)
Querol – Ribelles et al., 2008	Αξιολόγηση της επίδραση της καθυστερήσης στην έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας στη θνησιμότητα, την εμφάνιση επιπλοκών	Αναδρομική μελέτη	659 ασθενείς με CAP	Θνησιμότητα: 11,6% ($n = 76$), ποσοστό θνησιμότητας 12,1% για τους ασθενείς που έφθασαν στα ΤΕΠ μετά από 48 ώρες (55,4% των ασθενών) και 10,9% για τους ασθενείς που έφθασαν νωρίτερα. Η καθυστέρηση στην έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα (OR 3,05, 95%CI 0,86 – 10,9, με κατώφλι τις 8 ώρες), παρατεταμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (OR 2,38, 95%CI 1,11 – 5,14) και υψηλότερο ρυθμό

	και τη διάρκεια νοσηλείας			επανεισαγωγής για ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά μετά την 5 ^η ώρα (OR 2,24, 95%CI 0,90 – 5,53)
Waterer et al., 2006	Διερεύνηση των παραγόντων που προβλέπουν παρατεταμένο χρόνο μέχρι την πρώτη δόση αντιβιοτικού και συσχέτιση με θνησιμότητα	Προοπτική μελέτη	451 ασθενείς με CAP	Χρόνος μέχρι την πρώτη δόση αντιβιοτικού > 4 ώρες συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα (p = 0,017). Η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (p = 0,001), η απουσία πυρετού (p = 0,02), η απουσία υποξίας (p = 0,025) και η αύξηση της ηλικίας (p = 0,038) αναδείχθηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για παρατεταμένο χρόνο μέχρι την πρώτη δόση αντιβιοτικού. Μετά την προσαρμογή για αυτούς τους παράγοντες, η συσχέτιση μεταξύ του χρόνου μέχρι την πρώτη δόση αντιβιοτικού και της θνησιμότητας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p = 0,131)
Marrie & Wu, 2005	Προσδιορισμός παραγόντων που προβλέπουν την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με CAP	Προοπτική μελέτη	3.043 ασθενείς με CAP	Ο τύπος της αντιβιοτικής θεραπείας φαίνεται να έχει αντίκτυπο μόνο στην όψιμη αλλά όχι στην πρώιμη θνησιμότητα, κάτι που δείχνει την κρίσιμη σημασία της έγκαιρης θεραπείας στην αρχική φάση της νόσου. Το ποσοστό θνησιμότητας για τους 1.672 ασθενείς που έλαβαν αποκλειστικά λεβοφλοξασίνη ήταν 5,3%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους 166 ασθενείς που έλαβαν κεφουροξίμη σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη ήταν 5,4% Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο χρόνος από την άφιξη στο ΤΕΠ έως τη χορήγηση της πρώτης δόσης αντιβιοτικού δεν επηρέασε τη θνησιμότητα. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 9,2%, 8,6% και 8,7% με τη χορήγηση αντιβιοτικών εντός 0 – 4, 4 – 8 και > 8 ωρών, αντίστοιχα
Houck et al., 2004	Διερεύνηση του χρόνου έναρξης της αντιβιοτικής	Αναδρομική μελέτη	18.209 ασθενείς με CAP	Η χορήγηση αντιβιοτικών εντός 4 ωρών από την άφιξη στο νοσοκομείο συσχετίστηκε με μειωμένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (6,8% έναντι 7,4%,

	θεραπείας σε περιπτώσεις πνευμονίας			aOR 0,85, 95%CI 0,76 – 0,95) και διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο που υπερβαίνει τη διάμεση τιμή των 5 ημερών (42,1% έναντι 45,1%, aOR 0,90, 95%CI 0,6). Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 0,4 ημέρες μικρότερη με τη χορήγηση αντιβιοτικών εντός 4 ωρών σε σχέση με τη μεταγενέστερη χορήγηση. Ο χρόνος χορήγησης αντιβιοτικών δεν συσχετίστηκε με την επανεισαγωγή
Dedier et al., 2001	Διερεύνηση εάν η χορήγηση αντιβιοτικών εντός 8 ωρών από την άφιξη στο νοσοκομείο συσχετίζεται με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με CAP	Αναδρομική μελέτη	1.062 ασθενείς με CAP	Δεν παρατηρήθηκε σταθερή ή στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών και των καλύτερων κλινικών αποτελεσμάτων (επίτευξη κλινικής σταθερότητας εντός 48 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, μειωμένη θνησιμότητα) ($p > 0,40$)

2.4 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν συνολικά 5 μελέτες παρατήρησης, οι οποίες αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της ακατάλληλης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας (Inadequate Empirical Antibiotic Therapy, IEAT) σε λοιμώξεις για τις οποίες ο αιτιολογικός παράγοντας καλλιέργειας ήταν ανθεκτικός στα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Στη μοναδική προοπτική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Babich και τους συνεργάτες του (2017), αναφέρθηκε ότι μεταξύ 315 ηλικιωμένων ασθενών με κακή βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση, οι οποίοι παρουσίασαν ουρολοίμωξη σχετιζόμενη με καθετήρα και σήψη, η ακατάλληλη πρώιμη εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία δεν συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (OR 1,39, 95%CI 0,76 – 2,55), όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση με προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Ομοίως στην κοόρτη με αντιστοίχιση τάσης, η κατάλληλη εμπειρική θεραπεία δεν συσχετίστηκε στατιστικά με τη μακροχρόνια επιβίωση (HR 0,99, 95%CI 0,75 – 1,3). Ο μέσος χρόνος για την κατάλληλη θεραπεία (Adequate Empirical Antibiotic Therapy, AEAT) δεν αναφέρθηκε στη μελέτη.

Δύο αναδρομικές μελέτες ενισχύουν τα παραπάνω ευρήματα. Στη μελέτη του Wiggers και των συνεργατών του (2019), η ανάλυση 469 ενηλίκων ασθενών με βακτηριαμικές ουρολοιμώξεις έδειξαν ότι 368 (79%) από αυτούς έλαβαν κατάλληλη εμπειρική θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα ή στον χρόνο χορήγησης της θεραπείας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κατάλληλη πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία (εντός 24 ωρών) και αυτών που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία μετά από 24 ώρες. Επιπλέον, σε μια πολυεθνική αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 981 ασθενείς με ουρολοίμωξη, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της IEAT ή του αριθμού ημερών μέχρι την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας και της θνησιμότητας 30 ημερών (Eliakim – Raz et al., 2018). Αντίθετα, η μελέτη του Lee και των συνεργατών του (2011), η οποία περιλάμβανε 164 ασθενών με επίκτητη από την κοινότητα βακτηριαμική οξεία πυελονεφρίτιδα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ακατάλληλη εμπειρική θεραπεία (18%) παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πρώιμης κλινικής ανταπόκρισης (34,5% έναντι 82,2%, $p < 0,001$) και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (13,3 ημέρες έναντι 8,7 ημέρες, $p < 0,002$). Παρά ταύτα, η συνολική θνησιμότητα και τα ποσοστά κλινικής ίασης δεν επηρεάστηκαν από την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας. Τέλος, η μελέτη του Esparcia και των

συνεργατών του (2014), που αξιολόγησε 270 ηλικιωμένους ασθενείς με ουρολοίμωξη, κατέδειξε ότι η IEAT συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα (OR 3,47, 95%CI 1.42 – 8.48). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή ενδέχεται να οφείλεται σε σύγχυση, καθώς η υψηλή βαθμολογία APACHE σχετίζονταν επίσης με αυξημένη θνησιμότητα, ενώ καμία πολυπαραγοντική ανάλυση δεν πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση αυτών των παραμέτρων.

Συνοπτικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι συννοσηρότητες και η σοβαρότητα της νόσου στην εμφάνιση της ουρολοίμωξης αποτελούν σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα, σε σύγκριση με τον χρόνο μέχρι την έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας. Τρεις μελέτες που αξιολόγησαν την IEAT (που συχνά αναφέρεται ως καθυστέρηση στην αποτελεσματική θεραπεία > 24 ώρες) δεν έδειξαν συσχέτιση με την κλινική έκβαση. Αντίθετα, δύο μελέτες παρατήρησης ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της καθυστερημένης κατάλληλης θεραπείας και της πιο δυσμενούς κλινικής έκβασης, αν και τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να υποκρύπτουν μεροληψία.

Πίνακας 2. 4: Μελέτες που διερεύνησαν τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος που προσήλθαν σε ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Eliakim – Raz et al., 2019	Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την αποτυχία της θεραπείας και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ουρολοίμωξη	Αναδρομική μελέτη	981 ασθενείς με ουρολοίμωξη	Η αποτυχία της θεραπείας καταγράφηκε στο 26,6% (261 / 981), ενώ η θνησιμότητα 30 ημερών από οποιαδήποτε αιτία ήταν 8,7% (85 / 976), με τους περισσότερους θανάτους να παρατηρούνται σε ασθενείς με ουρολοίμωξη που σχετίζεται με τον καθετήρα. Η ακατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία ή οι ημέρες καθυστέρησης στην έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας δεν συσχετίστηκαν με την αποτυχία της θεραπείας ή με τη θνησιμότητα 30 ημερών Περισσότεροι ασθενείς με πυελονεφρίτιδα έλαβαν ΑΕΑΤ σε σχέση με εκείνους με ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα (110 / 171, 64,3% έναντι 116 / 270, 43%, $p < 0,005$), ωστόσο αυτή η διαφορά δεν οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτυχία της θεραπείας ή τη θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς
Wiggers et al., 2019	Αξιολόγηση εάν οι ασθενείς με βακτηριαμική ουρολοίμωξη που λαμβάνουν ΙΕΑΤ έχουν πιο δυσμενή κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με εκείνους	Αναδρομική μελέτη	469 ασθενείς με βακτηριαμική ουρολοίμωξη	Οι 368 (78,5%) έλαβαν ΑΕΑΤ. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ΑΕΑΤ και αυτών που έλαβαν ΙΕΑΤ (aOR 0,86, 95%CI 0,47 – 1,58). Επιπλέον, η λήψη ΑΕΑΤ δεν συσχετίστηκε με τον χρόνο ίασης (HR 0,93, 95%CI 0,73 – 1,19, $p = 0,55$) ή με την κανονικοποίηση των επιμέρους κλινικών μεταβλητών

	που λαμβάνουν AEAT			Η ανάλυση Cox αναλογικών κινδύνων αποκάλυψε ότι ο μεγαλύτερος χρόνος για την έναρξη θεραπείας συσχετίστηκε με παραμέτρους όπως η ηπατική νόσος (HR 0,25, 95%CI 0,08 – 0,76, p = 0,015), το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0,73, 95%CI 0,54 – 0,99, p = 0,044), η υψηλή βαθμολογία qSOFA (>1) (HR 0,68, 95%CI 0,55 – 0,84, p < 0,001) και η ουρολοίμωξη που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη (HR 0,53, 95%CI 0,39 – 0,70, p < 0,001)
Babich et al., 2017	Αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης επιβίωσης ασθενών με ουρολοίμωξη και η επίδραση της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας στα ποσοστά επιβίωσης	Προοπτική μελέτη	315 ηλικιωμένοι ασθενείς με χρόνια μόνιμη ουρολοίμωξη που σχετίζεται με καθετήρα και σήψη	Ποσοστό θνησιμότητας 30 ημερών από οποιαδήποτε αιτία: 30,8% (97 / 315). Διάμεσος χρόνος επιβίωσης: 82 ημέρες (διατεταρτημοριακό εύρος 22 – 638) Η AEAT δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θνησιμότητα 30 ημερών (OR 1,39, 95%CI 0,76 – 2,55). Ομοίως, στην κοόρτη με αντιστοίχιση τάσης, η κατάλληλη εμπειρική θεραπεία δεν συσχετίστηκε στατιστικά με τη μακροχρόνια επιβίωση (HR 0,99, 95%CI 0,75 – 1,3)
Esparcia et al., 2014	Διερεύνηση της επίδρασης της IEAT στην πρόγνωση ηλικιωμένων ασθενών με ουρολοίμωξη	Αναδρομική μελέτη	270 ηλικιωμένη ασθενείς με ουρολοίμωξη	IEAT: 79 ασθενείς (29,3%). Η IEAT βρέθηκε να συσχετίζεται με ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας, παρουσία καθετήρα και πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών. Η παρουσία θετικών κατά Gram κόκκων στη χρώση κατά Gram στα ούρα αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για IEAT (OR 6,29, 95%CI 1,05 – 37,49) Το συνολικό ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν 8,9%. Η IEAT (OR 3,47, 95%CI 1,42 – 8,48) αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα μαζί με τη βαθμολογία APACHE

				$II \geq 15$ (OR 3,14, 95%CI 1,24 – 7,90) και την άνοια (OR 3,49, 95%CI 1,13 – 10,77). Αντίθετα η IEAT δεν φάνηκε να επηρεάζει τη συνολική διάρκεια νοσηλείας
Lee et al., 2011	Αξιολόγηση της επίδρασης της IEAT στην κλινική έκβαση της οξείας βακτηριακής πυελονεφρίτιδας που αποκτήθηκε από την κοινότητα	Αναδρομική μελέτη	164 ασθενείς με επίκτητη από την κοινότητα οξεία βακτηριακή πυελονεφρίτιδα	IEAT: 29 περιπτώσεις (25 οφείλονταν σε ανθεκτικά στη σιπροφλοξασίνη στελέχη <i>Escherichia coli</i>) Η IEAT συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό πρώιμης κλινικής ανταπόκρισης (34,5% έναντι 82,2%, $p < 0,001$) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (13,3 ημέρες έναντι 8,7 ημερών, $p = 0,002$) συγκριτικά με την ΑΕΑΤ. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική θνησιμότητα και στο ποσοστό κλινικής ίασης μεταξύ των δύο ομάδων. Η IEAT συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένη πρώιμη κλινική ανταπόκριση (OR 11,08, 95%CI 4,37 – 28,07) και με παρουσίαση σηπτικού σοκ (OR 8,52, 95%CI 1,75 – 41,49). Επιπλέον, η διάρκεια νοσηλείας βρέθηκε να είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν IEAT (OR 2,47, 95%CI 1,04 – 5,84)

2.5 Πρώιμη αντιβιοτική θεραπεία σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν συνολικά 4 μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν τον αντίκτυπο της πρώιμης έναντι της καθυστερημένης χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (Intra – Abdominal Infection, IAI).

Σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2015, 2016 και 2019, ο Karvellas και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την επίδραση της ακατάλληλης (μικροβιολογικά αναποτελεσματικής) έναντι της κατάλληλης (μικροβιολογικά αποτελεσματικής) αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σηπτικό σοκ λόγω κιρρωτικής αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας (Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP), οξείας χολαγγειίτιδας και οξείας χολοκυστίτιδας. Σε όλες τις αναφερόμενες μελέτες, ο χρόνος μέχρι τη χορήγηση αντιβιοτικών μετρήθηκε από τη στιγμή που οι ασθενείς είχαν ήδη εμφανίσει σηπτικό σοκ. Μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, η καθυστερημένη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα αποκλειστικά στους ασθενείς με κίρρωση και σήψη λόγω SBP (OR 1,86, 95%CI 1,10 – 3,14) (Karvellas et al., 2015). Ο Tellor και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη σε περίπου 100 ασθενείς με BSI ενδοκοιλιακής προέλευσης, εκ των οποίων 29 έλαβαν ακατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Οι μη επιζώντες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη καθυστέρηση στην έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής (23 ώρες έναντι 4 ωρών). Η καθυστέρηση αυτή, σε συνδυασμό με ανεπαρκή έλεγχο της πηγής μόλυνσης, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις (aOR 3,86, 95%CI 1,28 – 11,64) (Tellor et al., 2015).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τις IAI, πέραν της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από λίγες μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν την ακατάλληλη εμπειρική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μεγάλες καθυστερήσεις στη χορήγηση αντιβιοτικών (> 24 ώρες). Οι μελέτες αυτές δεν ανέδειξαν σαφή συσχέτιση της καθυστερημένης θεραπείας με την κλινική έκβαση στην οξεία χολαγγειίτιδα ή χολοκυστίτιδα. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση ασθενών με κιρρωτική SBP και BSIs από ενδοκοιλιακές εστίες λοίμωξης.

Πίνακας 2. 5: Μελέτες που διερεύνησαν τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις που προσήλθαν σε ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Karvellas et al., 2019	Προσδιορισμός εάν ο χρόνος ελέγχου της πηγής μόλυνσης επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών με σηπτικό σοκ που σχετίζεται με χολοκυστίτιδα	Αναδρομική μελέτη	196 ασθενείς με σηπτικό σοκ που σχετίζεται με χολοκυστίτιδα	Συνολική θνησιμότητα: 37% (επιζώντες = 164, μη – επιζώντες = 32) Οι επιζώντες έλαβαν νωρίτερα κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία (διάμεσος χρόνος 2,8 έναντι 6,1 ώρες από την εκδήλωση σηπτικού σοκ, $p = 0,012$). Μετά την προσαρμογή για συμμεταβλητές, η χρονική καθυστέρηση στην κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία δεν συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα
Karvellas et al., 2016	Προσδιορισμός εάν η χρονική στιγμή της αποσυμπίεσης των χοληφόρων και της αντιμικροβιακής θεραπείας επηρεάζει την επιβίωση σε ασθενείς με χολαγγειίτιδα που σχετίζεται με σηπτικό σοκ	Αναδρομική μελέτη	260 ασθενείς με χολαγγειίτιδα που σχετίζεται με σηπτικό σοκ	Συνολική θνησιμότητα: 37% (επιζώντες = 164, μη – επιζώντες = 96) Οι επιζώντες ήταν πιο πιθανό να λάβουν κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία νωρίτερα (διάμεσος χρόνος 2,6 έναντι 6,8 ωρών από την εμφάνιση του σηπτικού σοκ, $p < 0,001$). Μετά την προσαρμογή για συμμεταβλητές, η χρονική καθυστέρηση στην κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία (OR 1,15, 95%CI 1,07 – 1,25, ανά ώρα καθυστέρησης) συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα ($p < 0,04$)
Karvellas et al., 2015	Προσδιορισμός εάν οι παράγοντες της αντιμικροβιακής θεραπείας που σχετίζονται με την πρακτική	Αναδρομική μελέτη	126 ασθενείς με κίρρωτική SBP	Συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα: 81,8% (επιζώντες = 23, μη – επιζώντες = 103) Οι επιζώντες ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν ακατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία (0% έναντι 25%, $p = 0,013$) και έλαβαν κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία νωρίτερα (διάμεσος χρόνος 1,8 ώρες [1,1 – 5,2] έναντι

	συμβάλλουν στην υψηλή θνησιμότητα των ασθενών με σηπτικό σοκ λόγω SBP			9,5 ώρες [3,9 – 14,3], $p < 0,001$). Μετά την προσαρμογή για συμμεταβλητές, η καθυστέρηση στην έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας (OR 1,10, 95%CI 1,10 – 3,14 ανά ώρα καθυστέρησης, $p = 0,02$) συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα
Tellor et al., 2015	Περιγραφή των χαρακτηριστικών βαρέως πασχόντων ασθενών με δευτερογενή βακτηριαιμία ενδοκοιλιακής προέλευσης και εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων θνησιμότητας	Αναδρομική	306 ασθενείς με δευτερογενή βακτηριαιμία, εκ των οποίων τα 108 επεισόδια ήταν ενδοκοιλιακής προέλευσης	Κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία: 71% των ασθενών. Συνολικό ποσοστό θνησιμότητας: 27,8% Σε σύγκριση με τους επιζώντες, στους μη επιζώντες ο διάμεσος χρόνος χορήγησης κατάλληλων αντιβιοτικών ήταν μεγαλύτερος (23 ώρες έναντι 4 ωρών, $p = 0,004$). Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η χορήγηση ακατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα ($p = 0,016$)

2.6 Καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ΤΕΠ

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν συνολικά 5 αναδρομικές μελέτες που αξιολόγησαν την καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα ΤΕΠ. Τα ευρήματα ανέδειξαν σημαντική διακύμανση στα ποσοστά ορθής συνταγογράφησης, καθώς και κρίσιμους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της αντιβιοτικής θεραπείας. Σύμφωνα με τη μελέτη του Heffernan και των συνεργατών του (2024), το 59% των ασθενών με σήψη έλαβε κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, ενώ το 48% έλαβε αντιβιοτική θεραπεία εντός της πρώτης ώρας από την προσέλευσή του. Ωστόσο, η ακατάλληλη συνταγογράφηση δεν φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Αντίστοιχα, η μελέτη του Ladines – Lim και των συνεργατών του (2024) υπέδειξε ότι το 27,6% των επισκέψεων στα ΤΕΠ κατέληξε σε ακατάλληλη συνταγογράφηση, με σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων να αποδίδεται σε λανθασμένη διάγνωση ή πλημμελή κωδικοποίηση.

Η μελέτη του de Lorenzo – Pinto και των συνεργατών του (2023) ανέδειξε ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό ακατάλληλης συνταγογράφησης (71,6%) σε ασθενείς με τραχηλίτιδα ή ουρηθρίτιδα. Οι κύριες αιτίες ακατάλληλης θεραπείας περιλάμβαναν υποθεραπεία (36,43%) και υπερδοσολογία (46,5%), κυρίως όσον αφορά τη χορήγηση κεφτριαξόνης. Επιπλέον, τα σφάλματα αφορούσαν κυρίως τη δοσολογία (84,9%), την ένδειξη (11,9%) και, σε μικρότερο ποσοστό τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας (3,1%). Από την άλλη πλευρά, η μελέτη του Bauman και των συνεργατών του (2022) διαπίστωσε ότι το 76% των ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από τα ΤΕΠ έλαβε κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία. Ωστόσο, η ακατάλληλη δοσολογία αναδείχθηκε ως ο συχνότερος λόγος μη – βέλτιστης θεραπείας. Τα αντιβιοτικά που συχνότερα συνταγογραφήθηκαν λανθασμένα ήταν η κεφαλεξίνη, η κλινδαμυκίνη και η αζιθρομυκίνη, ενώ οι λοιμώξεις με τα υψηλότερα ποσοστά ακατάλληλης αγωγής ήταν οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, οι οδοντικές λοιμώξεις και η ιγμορίτιδα.

Τέλος, η μελέτη του Denny και των συνεργατών του (2019), ανέφεραν ότι το 62,8% των ασθενών έλαβε κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ενώ το 32,7% έλαβε ακατάλληλη και το 4,5% κρίθηκε ως μη – αξιολογήσιμο, αντίστοιχα. Αξιοσημείωτα, οι ενήλικες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα λανθασμένης συνταγογράφησης σε σύγκριση με τα παιδιά (36,9% έναντι 22,9%, διαφορά 14,1%,

95%CI 7,2 – 21,0). Επιπλέον, ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια γρήγορης αξιολόγησης της ανεπάρκειας οργάνων που σχετίζεται με τη σήψη (qSOFA) εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά ακατάλληλης αγωγής (56,7% έναντι 36,1%, διαφορά 20,5%, 95%CI 2,4 – 38,7). Αντίθετα, , δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ορθότητα της συνταγογράφησης με βάση το φύλο του ασθενούς, τη διάθεση (εισαγωγή ή εξιτήριο), τον λόγο χορήγησης αντιβιοτικού (θεραπεία ή προφύλαξη) ή την ώρα της βάρδιας (ημέρα ή νύχτα).

Συνοπτικά, η καταλληλότητα της συνταγογράφησης αντιβιοτικών στα ΤΕΠ κυμαίνεται από 59 – 76%, με τα ποσοστά ακατάλληλης συνταγογράφησης να φτάνουν έως 71,6% σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Οι βασικοί παράγοντες ακατάλληλης θεραπείας περιλαμβάνουν λάθη στη διάγνωση, υπερδοσολογία, υποθεραπεία και εσφαλμένη κωδικοποίηση. Τα δεδομένα υπογραμμίζουν την ανάγκη για βελτίωση των διαγνωστικών πρακτικών, εκπαίδευση των ιατρών και αυστηρότερες κατευθυντήριες οδηγίες, ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη χρήση των αντιβιοτικών και να μειωθεί ο κίνδυνος μικροβιακής αντοχής.

Πίνακας 2. 6: Μελέτες που διερεύνησαν την καταλληλότητα συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα ΤΕΠ

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Heffernan et al., 2024	Διερεύνηση της καταλληλότητας της συνταγογράφησης αντιβιοτικών για ασθενείς με σήψη που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Αναδρομική μελέτη	378 ασθενείς με σήψη που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Αιτιολογίες σήψης: άγνωστη προέλευση (36,8%), ουρογεννητική (22,2%), αναπνευστική (18,78%) πηγή Τα αντιβιοτικά συνταγογραφήθηκαν κατάλληλα στο 59% των ασθενών. 48% των ασθενών έλαβαν αντιβιοτικά εντός 1 ώρας από την παρουσίαση. Η ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών δεν συσχετίστηκε με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα
Ladines – Lim et al., 2024	Αξιολόγηση της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας που συνταγογραφήθηκε σε ΤΕΠ	Αναδρομική μελέτη	-	Το 27,6% των επισκέψεων κατέληξε σε ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, εκ των οποίων το 14,9% είχε κωδικούς διάγνωσης εύλογα σχετιζόμενους με αντιβιοτικά (π.χ. οξεία βρογχίτιδα), υποδηλώνοντας ακατάλληλη διάγνωση, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό υποδήλωνε κακή ποιότητα κωδικοποίησης
de Lorenzo – Pinto et al., 2023	Αξιολόγηση της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας που συνταγογραφήθηκε για τραχηλίτιδα και ουρηθρίτιδα σε ΤΕΠ	Αναδρομική μελέτη	176 ασθενείς με υποψία τραχηλίτιδας ή ουρηθρίτιδας που προσήλθαν σε ΤΕΠ	Η θεραπεία ήταν ακατάλληλη στο 71,6% των ασθενών. Συνολικά καταγράφηκαν 159 λάθη στην χορήγηση φαρμάκων. Η πιο συχνή αιτία ήταν η υποθεραπεία (36,4%), η υπερδοσολογία (46,5%), ιδιαίτερα όσον αφορά την κεφτριαξόνη. Το ποσοστό των σφαλμάτων ήταν 11,9% για την ένδειξη, 84,9% για τη δοσολογία, 3,1% για τη διάρκεια και 0% για την οδό χορήγησης
Bauman et al., 2022	Εξέταση της καταλληλότητας των	Αναδρομική μελέτη	498 ασθενείς με λοίμωξη που	Το 76% των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ήταν κατάλληλο, το 16% ήταν ακατάλληλο και το 8% δεν

	συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών για ασθενείς που πήραν εξιτήριο από ΤΕΠ		προσήλθαν σε ΤΕΠ και πήραν εξιτήριο με από του στόματος αντιβιοτικά	ήταν αξιολογήσιμο. Η διάρκεια ήταν ο πιο κοινός λόγος για ένα σχήμα να μην είναι βέλτιστο. Τα πιο συχνά ακατάλληλα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά περιλάμβαναν την κεφαλεξίνη, την κλινδαμυκίνη και την αζιθρομυκίνη. Οι λοιμώξεις που αντιμετωπίστηκαν συχνότερα ακατάλληλα ήταν οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, οι οδοντικές λοιμώξεις και η ιγμορίτιδα
Denny et al., 2019	Περιγραφή της καταλληλότητας της συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε ΤΕΠ	Αναδρομική μελέτη	1.019 ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης	Τα αντιβιοτικά συνταγογραφήθηκαν κατάλληλα στο 62,8% των ασθενών, ενώ στο 32,7% και το 4,5% κρίθηκαν ως ακατάλληλα ή μη – αξιολογήσιμα. Οι ενήλικες ήταν πιο πιθανό να λάβουν ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε σύγκριση με τα παιδιά (36,9% έναντι 22,9%, διαφορά 14,1%, 95%CI 7,2 – 21,0) Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια γρήγορης αξιολόγησης της ανεπάρκειας οργάνων που σχετίζεται με τη σήψη (qSOFA) είχαν περισσότερες πιθανότητες να τους συνταγογραφηθούν ακατάλληλα αντιβιοτικά (56,7% έναντι 36,1%, διαφορά 20,5%, 95%CI 2,4 – 38,7) Δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης κατάλληλης συνταγογράφησης αντιβιοτικών με βάση το φύλο του ασθενούς, τη διάθεση (εισαγωγή / εξιτήριο), τον λόγο χορήγησης αντιβιοτικού (θεραπεία / προφύλαξη) ή την ώρα της βάρδιας (ημέρα / νύχτα)

3. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αποτελεσματική εφαρμογή της έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις

Η έγκαιρη χορήγηση της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί βασικό στοιχείο στη διαχείριση των σοβαρών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ που προσέρχονται στα ΤΕΠ. Η σήψη είναι μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από απορρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού στη λοίμωξη και μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια οργάνων και θάνατο (Singer et al., 2016). Η βιβλιογραφία δείχνει ότι η καθυστέρηση στη χορήγηση αντιβιοτικών σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (Kumar et al., 2006). Σε αυτό το πλαίσιο, ο ρόλος του νοσηλευτή είναι κρίσιμος, καθώς εμπλέκεται τόσο στην αναγνώριση των συμπτωμάτων όσο και στη γρήγορη εφαρμογή των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

3.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην έγκαιρη αναγνώριση των σοβαρών λοιμώξεων

Η νοσηλευτική εκτίμηση στα ΤΕΠ αποτελεί το αρχικό και καθοριστικό στάδιο για τη διαλογή και την αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η αξιοποίηση διαγνωστικών εργαλείων, όπως το σύστημα qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), συμβάλλει στην άμεση και ταχεία εκτίμηση των ασθενών με πιθανή σήψη. Τα κύρια κριτήρια του qSOFA περιλαμβάνουν (Singer et al., 2016):

- Αυξημένη αναπνευστική συχνότητα (≥ 22 αναπνοές / λεπτό)
- Μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης (Glasgow Coma Scale [GCS] < 15)
- Χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (≤ 100 mmHg)

Η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των δεικτών από τους νοσηλευτές επιτρέπει την άμεση ενημέρωση της ιατρικής ομάδας και την ταχύτερη έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης. Παράλληλα, εργαλεία όπως το NEWS2 (National Early Warning Score) παρέχουν επιπλέον δυνατότητες για τον εντοπισμό ασθενών των οποίων η κλινική κατάσταση παρουσιάζει επιδείνωση (Royal College of Physicians, 2017).

3.2 Λήψη καλλιιεργειών πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών

Η διεξαγωγή μικροβιολογικών εξετάσεων πριν από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής είναι ζωτικής σημασίας για την ακριβή ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου και την προσαρμογή της θεραπείας στις ανάγκες του ασθενούς. Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν καίριο ρόλο στη διαδικασία συλλογής καλλιιεργειών από το αίμα, τα ούρα, τα πτύελα ή άλλα βιολογικά υγρά, εφαρμόζοντας αυστηρά άσηπτες τεχνικές (Weiss et al., 2020). Έρευνες καταδεικνύουν ότι η ακατάλληλη λήψη δειγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα, γεγονός που επηρεάζει την ορθή κλινική διαχείριση και τη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς (Lamy et al., 2016).

3.3 Χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η άμεση χορήγηση αντιβιοτικών αποτελεί ζωτικής σημασίας παρέμβαση για τη διαχείριση των ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ, καθώς η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός της πρώτης ώρας από τη διάγνωση (Rhodes et al., 2017). Ο νοσηλευτής διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διασφάλιση της έγκαιρης και ορθής χορήγησης της αντιβιοτικής αγωγής, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους κρίσιμους παράγοντες (Borges et al., 2020):

- Την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού, σύμφωνα με τα τοπικά μικροβιακά δεδομένα και τα πρότυπα ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών, ώστε να διασφαλιστεί η μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα (Timsit et al., 2019)
- Τη σωστή δοσολογία, ιδίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, καθώς η υπερβολική ή ανεπαρκής δόση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή αναποτελεσματική αντιμετώπιση της λοίμωξης (Roberts et al., 2014)
- Τη διάρκεια και τον τρόπο χορήγησης, καθώς η παρατεταμένη έγχυση ορισμένων αντιβιοτικών, όπως οι καρβαπενέμες ή τα γλυκοπεπτίδια, έχουν συσχετιστεί με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα και μείωση της αντοχής των μικροβίων (Borges et al., 2020)

Η καθυστέρηση στη χορήγηση αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, ιδίως σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, καθώς για κάθε ώρα καθυστέρησης, η πιθανότητα θανάτου αυξάνεται κατά 7,6% (Kumar et al., 2006). Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών εντός της πρώτης ώρας σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ανεπάρκειας οργάνων και μειωμένο χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ (Seymour et al., 2017).

3.4 Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η συνεχής παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, της διούρησης και των εργαστηριακών δεικτών (όπως η CRP και το γαλακτικό οξύ) είναι ουσιώδης για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση της εξέλιξης της κατάστασης του ασθενούς. Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση πρώιμων ενδείξεων αποτυχίας της θεραπευτικής παρέμβασης ή στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αλλεργικές αντιδράσεις στα αντιβιοτικά (Padilha et al., 2011). Η έγκαιρη αναγνώριση τέτοιων σημείων μπορεί να αποτρέψει την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς και να οδηγήσει στην άμεση προσαρμογή της θεραπείας, είτε με την αλλαγή του αντιβιοτικού, είτε με τη λήψη μέτρων για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (Hranjec & Sawyer, 2014). Η παρακολούθηση της CRP, η οποία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, καθώς και του γαλακτικού οξέος, που αποτελεί δείκτη ιστικής υποξίας, παρέχουν πληροφορίες για την ένταση της λοίμωξης και την ανταπόκριση του οργανισμού στη θεραπεία (Singer et al., 2016). Επιπλέον, η συστηματική παρακολούθηση της διούρησης βοηθάει στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, που μπορεί να επηρεαστεί από την ίδια την λοίμωξη ή από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα ή ηλικιωμένους (Nalesso et al., 2012).

3.5 Συνεργασία με τη διεπιστημονική ομάδα

Η αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών στα ΤΕΠ προϋποθέτει μία διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ νοσηλευτών, γιατρών, μικροβιολόγων και φαρμακοποιών. Οι νοσηλευτές έχουν κεντρικό ρόλο στην εξασφάλιση της ορθής επικοινωνίας και της έγκαιρης μεταφοράς κρίσιμων πληροφοριών, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση των λαθών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στην ενίσχυση των κλινικών αποτελεσμάτων για τους ασθενείς (Westphal et al., 2021). Η άμεση και σαφής επικοινωνία μεταξύ των μελών της υγειονομικής ομάδας εξασφαλίζει τη σωστή κατεύθυνση της θεραπείας και την αποφυγή καθυστερήσεων ή ανακρίβειών στην προσέγγιση των περιπτώσεων. Η συνεργασία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη σφαλμάτων που μπορεί να προκύψουν από τη μη – επικοινωνία ή την κακή διαχείριση των πληροφοριών, όπως η λανθασμένη επιλογή αντιβιοτικών ή η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας. Παράλληλα, η συνεχής ανατροφοδότηση μεταξύ των επαγγελματιών υγείας είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή της θεραπείας ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και τις εξελίξεις των διαγνωστικών αποτελεσμάτων (Kilner & Sheppard, 2010).

Συμπεράσματα

Η έγκαιρη χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικής θεραπείας (π.χ., εντός 1 – 3 ωρών) είναι ζωτικής σημασίας για σοβαρές λοιμώξεις, όπως η σήψη, το σηπτικό σοκ και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα, καθώς έχει συσχετιστεί με μείωση της θνησιμότητας και καλύτερη πρόγνωση. Αντίθετα, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο, μία καθυστέρηση 4 – 8 ωρών στη θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αρνητικά κλινικά αποτελέσματα. Η αναμονή διαγνωστικών αποτελεσμάτων και η διενέργεια κλινικής επανεκτίμησης πριν από την έναρξη της θεραπείας μπορεί να έχει πολλαπλά οφέλη. Επιτρέπει τη στοχευμένη εμπειρική θεραπεία, μειώνοντας τον κίνδυνο υπερβολικής ή ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών. Παράλληλα, αυτή η στρατηγική συμβάλλει στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, περιορίζοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανάπτυξη αντοχής των μικροοργανισμών. Ωστόσο, είναι αναγκαία περαιτέρω ισχυρά δεδομένα από προοπτικές κλινικές δοκιμές για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών.

Όσον αφορά την καταλληλότητα της συνταγογράφησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, οι υπάρχουσες μελέτες αναφέρουν μέτρια έως χαμηλά ποσοστά, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη βελτίωσης. Η ακατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, όπως περιττές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων τοξικότητας και αλλεργικών αντιδράσεων, αποτυχία της θεραπείας, οδηγώντας σε παρατεταμένη νοσηρότητα και ενδεχομένως αυξημένη θνησιμότητα, και μικροβιακή αντοχή, η οποία αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες σύγχρονες προκλήσεις στη δημόσια υγεία. Με δεδομένο ότι πάνω από το 30% των αντιβιοτικών συνταγογραφήσεων στα ΤΕΠ αξιολογούνται ως ακατάλληλες, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης στοχευμένων παρεμβάσεων για τη βελτίωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Ενδεικτικά, στρατηγικές όπως κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε ενδείξεις, συνεχής εκπαίδευση των ιατρών στη διαχείριση λοιμώξεων, χρήση διαγνωστικών αλγορίθμων και κλινικών εργαλείων υποστήριξης και εφαρμογή προγραμμάτων επιτήρησης της αντιβιοτικής αγωγής, μπορούν να βελτιώσουν την καταλληλότητα της συνταγογράφησης, να μειώσουν την υπερβολική χρήση αντιβιοτικών και να προάγουν τη βέλτιστη φροντίδα των ασθενών.

Η έγκαιρη χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων. Οι νοσηλευτές στα ΤΕΠ διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη γρήγορη αναγνώριση των σηπτικών ασθενών, στη σωστή λήψη καλλιιεργειών, στην έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών και στη συνεχή παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η εκπαίδευση των νοσηλευτών σε πρωτόκολλα ταχείας παρέμβασης μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα και να βελτιώσει την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας.

Βιβλιογραφία

- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 01;44(1):79-86
- Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2758-65
- Babich T, Zusman O, Elbaz M, et al. Empirical Antibiotic Treatment Does Not Improve Outcomes in Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13;65(11):1799-1805
- Bauman EL, Russell JM, Morelli AR. Appropriateness of Antibiotic Prescribing in Patients Discharged From a Community Hospital Emergency Department. *Patient Safety J* 2022;4:10-20
- Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 9;16:392.
- Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P, et al,. Early administration of the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. *Int J Infect Dis*. 2013 May;17(5):e293-8
- Borges I, Carneiro R, Bergo R, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*. 2020 Jun 1;24(1):281
- Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Apr;14(5):320-30.

- Chen LF, Chopra T, Kaye KS. Pathogens resistant to antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Dec;23(4):817-45, vii
- Daniel P, Rodrigo C, McKeever TM, et al. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax*. 2016 Jun;71(6):568-70
- de Groot B, Ansems A, Gerling DH, et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care*. 2015 Apr 29;19(1):194
- de Lorenzo-Pinto A, Ortega-Navarro C, Torroba-Sanz B, et al. Appropriateness of Empirical Antibiotic Therapy for Cervicitis and Urethritis Prescribed in the Emergency Department. *Hosp Pharm*. 2023 Feb;58(1):106-110.
- Dedier J, Singer DE, Chang Y, et al. Processes of care, illness severity, and outcomes in the management of community-acquired pneumonia at academic hospitals. *Arch Intern Med*. 2001 Sep 24;161(17):2099-104
- Denny KJ, Gartside JG, Alcorn K, et al. Appropriateness of antibiotic prescribing in the Emergency Department. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Feb 1;74(2):515-520
- Eliakim-Raz N, Babitch T, Shaw E, et al. Risk Factors for Treatment Failure and Mortality Among Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study (RESCUING Study Group). *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):29-36
- Esparcia A, Artero A, Eiros JM, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med*. 2014 Jul;25(6):523-7
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1749-55

- Filbin MR, Lynch J, Gillingham TD, et al. Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1592-1599
- Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4):1045-53.
- Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest.* 2014 Jul;146(1):22-31
- Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15;60(8):1162-9
- Goswami RP, Goswami RP, Basu A, et al. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014 Dec;108(12):791-6
- Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin.* 2008 Apr;24(2):421-42, xi.
- Grindborg Ö, Naucler P, Sjölin J, Glimåker M. Adult bacterial meningitis-a quality registry study: earlier treatment and favourable outcome if initial management by infectious diseases physicians. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jun;21(6):560-6.
- Heffernan AJ, Smedley A, Stickley T, et al. Appropriateness of antibiotic prescribing for patients with sepsis in rural hospital emergency departments. *Aust J Rural Health.* 2024 Feb;32(1):179-187
- Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):637-44

- Hranjec T, Sawyer RG. Management of infections in critically ill patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014 Oct;15(5):474-8.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122(1):262–8
- Iroezindu MO, Isiguzo GC, Chima EI, et al. Predictors of in-hospital mortality and length of stay in community-acquired pneumonia: a 5-year multi-centre case control study of adults in a developing country. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Aug;110(8):445-55
- Jalili M, Barzegari H, Pourtabatabaei N, et al. Effect of door-to-antibiotic time on mortality of patients with sepsis in emergency department: a prospective cohort study. *Acta Med Iran*. 2013 Aug 7;51(7):454-60
- Joo YM, Chae MK, Hwang SY, et al. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2014 Sep 30;1(1):35-40
- Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, Del Castillo JG, Candel González FJ. New predictive models of bacteremia in the emergency department: a step forward. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(4):344–56
- Kadri SS, Lai YL, Warner S, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis* . 2021 Sep;21(2):241–51
- Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, et al. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):747-57
- Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(7):755-66

- Karvellas CJ, Dong V, Abraldes JG, et al. The impact of delayed source control and antimicrobial therapy in 196 patients with cholecystitis-associated septic shock: a cohort analysis. *Can J Surg.* 2019 Jun 1;62(3):189-198
- Kilner E, Sheppard LA. The role of teamwork and communication in the emergency department: a systematic review. *Int Emerg Nurs.* 2010 Jul;18(3):127-37
- Ko BS, Choi SH, Kang GH, et al. Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *Am J Med.* 2020 Apr;133(4):485-491.e4
- Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect.* 2008 Dec;57(6):449-54
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1773–85
- Ladines-Lim JB, Fischer MA, Linder JA, Chua KP. Appropriateness of Antibiotic Prescribing in US Emergency Department Visits, 2016-2021. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2024 May 14;4(1):e79
- Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol.* 2016 May 12;7:697
- Lee CC, Lee CH, Hong MY, et al. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Crit Care.* 2017 May 26;21(1):119.
- Lee JS, Nsa W, Hausmann LR, et al. Quality of care for elderly patients hospitalized for pneumonia in the United States, 2006 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2014 Nov;174(11):1806-14

- Lee JS, Primack BA, Mor MK, et al. Processes of care and outcomes for community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2011 Dec;124(12):1175.e9-17
- Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect.* 2011 Feb;62(2):159-64
- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011 Feb;86(2):156-67
- Lepur D, Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection.* 2007 Jun;35(4):225-31
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):856-863
- Lynch TJ. Choosing optimal antimicrobial therapies. *Med Clin North Am.* 2012 Nov;96(6):1079-94
- Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest.* 2005 Apr;127(4):1260-70
- Marti C, John G, Genné D, et al. Time to antibiotics administration and outcome in community-acquired pneumonia: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur J Intern Med.* 2017 Sep;43:58-61.
- Menéndez R, Torres A, Reyes S, et al. Initial management of pneumonia and sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J.* 2012 Jan;39(1):156-62
- Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* 2017 Nov;37(11):1415-1431
- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–55
- Nalesso F, Ricci Z, Ronco C. Management of acute renal dysfunction in sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2012 Oct;14(5):462-73

- Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb;70(2):382-95
- Nygård ST, Langeland N, Flaatten HK, et al. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC Infect Dis.* 2014 Mar 4;14:121.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther.* 2016 Sep;38(9):1930-47
- Padilha P, Almeida B, Derico BC, et al. Role of nurses in the early recognition of sepsis. *Crit Care.* 2011;15(Suppl 2):P23
- Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Mar 15;38(6):864-70
- Pasquau-Liaño J, Sadyrbaeva-Dolgova S, Sequera-Arquellada S, et al. Timing in antibiotic therapy: when and how to start, de-escalate and stop antibiotic therapy. Proposals from a stablished antimicrobial stewardship program. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Oct;35 Suppl 3(Suppl 3):102-107.
- Patel P, Wermuth HR, Calhoun C, et al. Antibiotics. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest.* 2019 May;155(5):938-946
- Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005 Apr;98(4):291-8.
- Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011 Sep;39(9):2066-71

- Querol-Ribelles JM, Tenías JM, Forés R, et al. Antibiotic treatment onset delay and clinical evolution in admitted patients with community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2008 Mar 22;130(10):366-70
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012 Jan;36(1):33.e1-33.e30
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11
- Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci*. 2015 Apr;349(4):328-33
- Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, et al. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1):1–11
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244
- Sheley J, Willman D, Downen J, Bergman S. Investigation of the Selection and Timing of Pharmacological Therapy in Community-Acquired Bacterial Meningitis. *P T*. 2016 Jul;41(7):437-41.

- Simonetti A, Viasus D, Garcia-Vidal C, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Nov;18(11):1149-55
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10
- Spellberg B. The new antibiotic mantra-”shorter is better”. Vol. 176, *JAMA Internal Medicine.* American Medical Association; 2016. p. 1254–5
- Sy SK, Zhuang L, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibiotic dose optimization. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(1):93-114
- Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep 01;177(9):1308-1315
- Tellor B, Skrupky LP, Symons W, et al. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Dec;16(6):785-93.
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):172-189
- van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, et al. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr.* 2018 Jan;6(1)
- Vilella AL, Seifert CF. Timing and appropriateness of initial antibiotic therapy in newly presenting septic patients. *Am J Emerg Med.* 2014 Jan;32(1):7-13.
- Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006 Jul;130(1):11-5
- Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):623-629.

- Wiggers JB, Sehgal P, Pinto R, et al. The association of adequate empirical treatment and time to recovery from bacteraemic urinary tract infections: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Oct;25(10):1253-1258.
- Wisdom A, Eaton V, Gordon D, et al. INITIAT-E.D.: Impact of timing of INITiation of Antibiotic Therapy on mortality of patients presenting to an Emergency Department with sepsis. *Emerg Med Australas.* 2015 Jun;27(3):196-201
- Yahav D, Leibovici L, Goldberg E, et al. Time to first antibiotic dose for patients hospitalised with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 May;41(5):410-3