



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ

Διδακτορική διατριβή

**‘ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΗ ΚΟΛΙΜΥΚΙΝΗ ΩΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ’**

υπό

ΜΑΡΙΟΥ ΚΑΡΒΟΥΝΙΑΡΗ

ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα 2016

© 2016 Μάριος Καρβουνιάρης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΑΚΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ**, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας.

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ
ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ**, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ
ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ**, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΑΚΡΗΣ
ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ**, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΤΙΝΑΚΗ
ΕΥΘΥΜΙΑ**, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΜΑΚΑΡΙΤΣΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Στους εκλιπόντες γονείς μου Βασιλική και Χρήστο

Στη σύζυγό μου Ελένη

Στα παιδιά μου Βασιλική και Γιώργο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	10
---------------------------------	-----------

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	17
-------------------------	-----------

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	20
------------------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ.....	21
--	-----------

1.1. Εισαγωγή.....	21
--------------------	----

1.2. Ορισμοί-Διάγνωση.....	22
----------------------------	----

1.3. Επιδημιολογία-Κλινική σημασία τραχειοβρογχίτιδας.....	26
--	----

1.4. Επιδημιολογία-Κλινική σημασία πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό.....	27
---	----

1.5. Παθογένεση-Μικροβιολογία.....	28
------------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Η ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΟΛΙΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΚΑΙ Η

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ.....	32
---------------------------------	-----------

2.1. Εισαγωγή.....	32
--------------------	----

2.2.	Τρόποι ενδοτραχειακής χορήγησης αντιβιοτικών.....	34
2.3.	Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) - Πειραματικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα.....	36
2.4.	Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) – Κλινικές μελέτες θεραπείας.....	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ

ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ.....44

3.1.	Πρόληψη χωρίς χρήση αντιβιοτικών.....	44
3.2.	Χρήση αντιβιοτικών-Εκλεκτική απολύμανση γαστρεντερικού σωλήνα.....	47
3.3.	Άλλες μελέτες πρόληψης με χρήση αντιβιοτικών.....	48
3.4.	Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) - Κλινικές μελέτες πρόληψης.....	49
3.5.	Η επίδραση της τοπικής χορήγησης αντιβιοτικών στην εμφάνιση πολυανθεκτικών και ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων.....	50
3.6.	Η επίδραση της μεμονωμένης προληπτικής χορήγησης κολιμυκίνης στην εμφάνιση πολυανθεκτικών και ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων.....	51

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	53
-------------------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΣΚΟΠΟΣ

1. Εισαγωγή.....	54
2. Σκοπός μελέτης.....	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

<i>A) Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης.....</i>	<i>56</i>
<i>B) Έκβαση.....</i>	<i>57</i>
<i>Γ) Ορισμοί.....</i>	<i>58</i>
<i>Δ) Συλλογή δεδομένων.....</i>	<i>59</i>
<i>E) Ασφάλεια.....</i>	<i>60</i>
<i>ΣΤ) Στατιστική.....</i>	<i>61</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ63

1. Επίπτωση VAP.....	68
2. Συμπληρωματική ανάλυση στους νευροχειρουργικούς ασθενείς.....	70

3. Επίπτωση VAT.....	72
4. Επίπτωση VAI.....	72
5. Δείκτες θνησιμότητας και νοσηρότητας.....	73
6. Βακτηριακή αντοχή.....	74
7. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	75
8. Συμπληρωματική ανάλυση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό.....	75

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....77

1. Κύρια ευρήματα της μελέτης.....	77
2. Σύγκριση παρούσας με άλλες μελέτες.....	77
3. Ο ορός ως νεφελοποίηση.....	78
4. Δευτεροπαθείς εκβάσεις.....	79
5. Ανάλυση εκ των υστέρων (post hoc) νευροχειρουργικών ασθενών.....	81
6. Περιορισμοί της μελέτης.....	81
7. Συμπέρασμα.....	82

IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....91

V. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....109

Άρθρα που δημοσιεύτηκαν κατά την περίοδο εκπόνησης της μελέτης.....	109
Άρθρο της σύνταξης που σχεδιάζει τη μελέτη.....	110
Εκτυπώσεις των άρθρων.....	111

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα: Μάριος

Επώνυμο: Καρβουνιάρης

Ημερομηνία γέννησης: 17/05/1967

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος, πατέρας μιας κόρης 11 και ενός υιού 8 ετών.

Διεύθυνση: Δήμτσα 6, Λάρισας 41335.

Τηλέφωνο: 2410663071 , 6972994869.

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 7/2013-6/2015: Εξειδικευόμενος λοιμώξεων
- 3/2010-σήμερα: Διδακτορική διατριβή «Εισπνεόμενη κοιλμυκίνη ως πρόληψη των αναπνευστικών λοιμώξεων στη ΜΕΘ»
- 7/10/2007 : Επιτυχία στο πρώτο (γραπτό) μέρος των εξετάσεων για το ευρωπαϊκό δίπλωμα εντατικής (EDIC).
- 07/2006 : Απόκτηση του τίτλου εντατικολογίας
- 2004-2005 : 10^ο Μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του ΕΚΑΒ και απόκτηση Πιστοποιητικού επάρκειας.
- 04/02/2004: Απόκτηση του τίτλου του ειδικού Παθολόγου.
- 12/1993: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσ/νίκης, Πτυχίο Ιατρικής.
- 1991: Proficiency in English of Cambridge University.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 03/2009-σήμερα : Επιμελητής στη ΚΕΘ του ΠΓΝ Λάρισας
- 07/2013-06/2015: Εξειδικευόμενος Λοιμώξεων στον «Ευαγγελισμό»
- 07/2006-07/2007 και 08/2007-08/2008 : Επικουρικός ιατρός στη ΜΕΘ Γιαννιτσών.
- 06/2004-05/2006: Εξειδικευόμενος Εντατικολόγος, ΜΕΘ του νοσοκομείου «Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης.
- 2004-2005 : 10^ο Μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του ΕΚΑΒ και απόκτηση Πιστοποιητικού επάρκειας.
- 10/1998-10/2003: Ειδικευόμενος Παθολογίας στον Άγιο Δημήτριο Θεσσαλονίκης.
- 11/97-05/98: Locum House Officer σε διάφορες κλινικές στο νοσοκομείο του Pontefract, στην Βόρεια Αγγλία.
- 17/10/95-7/4/97: Αγροτικός Ιατρός στον Αετό Φλώρινας.
- 06/94-08/95: Ιατρός στρατιωτικής μονάδας στην Φλώρινα.

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- 03/2009-σήμερα: Επιμελητής στην ΚΕΘ του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας.
- 07/2006-08/2008: Επικουρικός ιατρός στην ΜΕΘ Γιαννιτσών.
- 06/2004-06/2006: Εξειδικευόμενος στην Μ.Ε.Θ. του νοσοκομείου «Παπανικολάου» Θεσ/νίκης.
- 10/98-10/03: Ειδικευόμενος στην Παθολογία στο νοσοκομείο «Άγιος Δημήτριος» Θεσ/νίκης.
- 17/10/95-7/4/97: Αγροτικός Ιατρός στον Αετό Φλώρινας.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- 2015: **Karvouniaris M**, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, Petinaki E, Zakynthinos E. «Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention». Eur Respir J 2015; 46(6): 1732-9.
- 2014: Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, **Karvouniaris M**, Valles J, Zakynthinos E, Artigas A. «Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia» Crit Care 2014; 18(3):R129.
- 2014: **Karvouniaris M**, Makris D, Zakynthinos E. «The authors reply». Crit Care Med 2014; 42(7): e543-4.
- 2013: Mantzaris K, Makris D, Manoulakas E, **Karvouniaris M**, Zakynthinos E. «Risk Factors for the first episode of Klebsiella pneumoniae Resistant to Carbapenems Infection in Critically Ill Patients: A Prospective Study. Biomed Res Int. 2013; 2013:850547.
- 2013: **Karvouniaris M**, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzaris K, Triantaris A, Chatzi M, Zakynthinos E. «Ventilator associated tracheobronchitis increases the

length of intensive care unit stay».

Infect Control Hosp Epidemiol 2013 Aug; 34(8): 800-8.

- 2013: Chatzi M, **Karvouniaris M**, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, Mantzaris K, Fountas KN, Zakyntinos E.
«Bundle of Measures for External Cerebral Ventricular Drainage-Associated Ventriculitis» Crit Care Med 2014; 42(1): 66-73.
- 2012: **Karvouniaris M**, Papanikolaou J, Makris D, Zakyntinos E.
«Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan». Am J Emerg Med. 2012; 30(5): 832. e5-7.
- 2011: **Karvouniaris M**, Makris D, Triantaris A, Zakyntinos E.
«Inhaled antibiotics for nosocomial pneumonia»
Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11(2): 116-23
- 2011: **Karvouniaris M**, Makris D, Karabekos D, Zakyntinos E.
«Nosocomial MRSA pneumonia: Data from recent Clinical trials»
Rev Recent Clin Trials 2011; 6(3): 235-40.
- 2011: Tzovaras N, **Karvouniaris M**, Makris D, Zakyntinos E «Adjunctive Therapies in Severe Pneumonia in Critical Care Patients».
Infect Disord Drug Targets 2011; 11(4): 395-400.

2010 : **Karvouniaris M**, Makris D, Zakyntinos E.«Community-associated
Staphylococcus aureus infections: pneumonia».

Microbiology Research 2010; 2:e3, p15-21

3/2010 : **Καρβουνιάρης Μ**, Μακρής Δ, Ζακυνθινός Ε. «Πνευμονία από
CA- MRSA», στο βιβλίο «Λοιμώξεις του Αναπνευστικού συστήματος»
με εκδότη τον Γεώργιο Δημόπουλο.

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) επιπλέκεται συχνά από λοιμώξεις που παρατείνουν το χρόνο νοσηλείας και σπαταλούν πολύτιμους πόρους. Το δυσάρεστο είναι ότι αυτό συχνά συμβαίνει ενώ ο ασθενής έχει συντελέσει σημαντική πρόοδο ως προς το αίτιο που τον έφερε στη ΜΕΘ. Κυρίαρχη θέση μεταξύ των λοιμώξεων της μονάδας έχουν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού: η τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (ventilator-associated tracheobronchitis, VAT) και η πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (ventilator-associated pneumonia, VAP). Συνολικώς οι λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν το πρώτο αίτιο λοιμώξεων στη ΜΕΘ. Η διάγνωση και θεραπεία των ανωτέρω νοσημάτων καταναλώνουν σημαντικό χρόνο από την καθημερινή εργασία του προσωπικού των μονάδων. Για την πρόληψή τους εφαρμόζονται προληπτικά μέτρα στη ΜΕΘ, όπως για παράδειγμα η ανύψωση του κρεβατιού πέραν των 30⁰, η καθημερινή περιποίηση του στόματος με αντισηπτικά και, κυρίως, γίνεται συνεχής προσπάθεια διακοπής των καταστολών ώστε να δοθεί στον ασθενή η ευκαιρία αποσωλήνωσης και απαλλαγής του από τον κίνδυνο λοίμωξης που διατρέχει εξαιτίας της παρουσίας του τραχειοσωλήνα. Η πρόληψη θα μπορούσε ακόμη να περιλάβει και τη χρήση αντιβιοτικών, μάλλον τοπικών στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Παλαιότερες μελέτες πριν από 30-40 χρόνια έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την τοπική εφαρμογή αντιβιοτικών, κυρίως πολυμυξινών, ως προς την ελάττωση της επίπτωσης αναπνευστικών λοιμώξεων. Η εφαρμογή τους όμως ατόνησε εξαιτίας αναφορών για ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Τα δεδομένα όμως των μελετών αυτών αφορούν εποχές και περιβάλλοντα χωρίς την παρουσία πολυανθεκτικών

μικροβίων. Συνεπώς, δε μπορούν να έχουν ισχύ στη σημερινή πραγματικότητα στις ΜΕΘ της χώρας μας με τα υψηλά ποσοστά λοιμώξεων από εξαιρετικά ανθεκτικά έως και πανανθεκτικά μικρόβια. Κάτω από τις νέες αυτές συνθήκες η τοπική αντιβιοτική αγωγή με τη χρήση νεφελοποίησης μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση των λοιμώξεων προλαμβάνοντας την ανάπτυξη των μικροβίων στο τραχειοβρογχικό δένδρο και ίσως να βοηθήσει και στην εκρίζωσή τους από το αναπνευστικό των βαρέως πασχόντων.

Με βάση τα ανωτέρω σχεδιάστηκε να μελετήσουμε 168 ασθενείς σε μη τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβε χώρα στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, δύναμης 12 κλινών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: 84 έλαβαν 500000 μονάδες κολιμυκίνης και 84 φυσιολογικό ορό. Ως κύρια έκβαση ορίστηκε η επίπτωση της VAP και ως δευτεροπαθείς παράμετροι ορίστηκαν η επίπτωση της VAP από πολυανθεκτικά μικρόβια και από Gram αρνητικά μικρόβια, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο, η θνησιμότητα, η χρήση συστηματικής αντιβιοτικής αγωγής, η παραμονή σε μηχανικό αερισμό και η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

Η μελέτη έτυχε της έγκρισης της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και της Επιτροπής Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας ενώ παράλληλα ο σχεδιασμός είχε δηλωθεί στη διεθνή βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov, με αριθμό NTC01025921.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στη σύλληψη, το σχεδιασμό, την εκτέλεση και τη συγγραφή της εργασίας. Ήταν μία κοπιαστική, μακρά και συνάμα εποικοδομητική εργασία που θα ήταν ανέφικτη χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και άλλων, εμπειρότερων, συναδέλφων.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ Δ. Μακρή. Υπήρξε ο επιβλέπων της μελέτης και δε σταμάτησε να συμβάλλει στην εκπόνηση της μελέτης από την πρώτη στιγμή μέχρι και σήμερα. Όχι μόνο βοήθησε σε κάθε πρόβλημα οποτεδήποτε κι αν παρουσιάστηκε αλλά αποτέλεσε μοναδικό και αναντικατάστατο αρωγό σε κάθε μου συγγραφική προσπάθεια της παρούσας και άλλων εργασιών που εκπονήθηκαν κατά τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής. Βοήθησε στην επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης, στη συγγραφή και διόρθωση του άρθρου της παρούσας εργασίας και γενικά συνεισέφερε παντοιοτρόπως, ακόμη και τις περιόδους των εορτών, στην πραγματοποίησή της.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την αναπληρώτρια καθηγήτρια Πνευμονολογίας κα Ζ. Δανιήλ, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής Επιτροπής για τη συμβολή της. Ακόμη τους εργαζόμενους στη ΜΕΘ, γιατρούς και νοσηλευτές, για τη συνδρομή τους που μου χορηγήθηκε με προθυμία, όποτε χρειάστηκε.

Η μελέτη βασίστηκε σε ιδέα του καθηγητού Εντατικής Θεραπείας κ. Ε. Ζακυνθινού, ο οποίος μου έκανε την τιμή να με επιλέξει και να μου αναθέσει την παρούσα εργασία. Παράλληλα εξασφάλισε κάθε δυνατή ευκολία και όλα τα διαθέσιμα μέσα για την πραγματοποίησή της. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για τη διαρκή συνδρομή του στο παρόν πόνημα αλλά και γενικότερα, διότι έχω την τύχη να εργάζομαι στη ΜΕΘ κάτω από τη διεύθυνσή του.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή και υποστήριξη που μου παρείχε όλο το χρονικό αυτό διάστημα.

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

1.1 Εισαγωγή

Η χρήση του μηχανικού αερισμού μέσω τραχειοσωλήνα σχετίζεται με την εμφάνιση λοιμώξεων του αναπνευστικού. Οι εν λόγω λοιμώξεις είναι η πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (ventilator-associated pneumonia, VAP) και η τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (ventilator-associated tracheobronchitis, VAT), οι οποίες μπορεί να επιπλέξουν την κλινική πορεία και την αντιμετώπιση των ασθενών που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και ορίζονται ως λοιμώξεις που εκδηλώνονται μετά από τουλάχιστον 48 ώρες διασωλήνωσης [1-6].

Η τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό έχει πρόσφατα αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας. Αρχικά μνημονεύθηκε στη βιβλιογραφία ως «νοσοκομειακή βρογχοπνευμονία» σε διασωληνωμένους ασθενείς [7], για να ακολουθήσει στη συνέχεια η περιγραφή της συχνότητας και της κλινικής της σημασίας [6]. Σύμφωνα με μία διαδεδομένη θεώρηση, η παθοφυσιολογία των αναπνευστικών λοιμώξεων που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό ξεκινά ως αποικισμός των αναπνευστικών εκκρίσεων, συνεχίζει ως

τραχειοβρογχίτιδα και καταλήγει στην πνευμονία [8]. Παρατηρήθηκε όμως ζωνρή αμφισβήτηση της τραχειοβρογχίτιδας ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας και θεωρήθηκε μάλιστα ότι αποτελεί τρόπο απόκρυψης πνευμονίας διότι η τελευταία δε χρηματοδοτείται πλέον από το ασφαλιστικό σύστημα των ΗΠΑ [9, 10]. Παρόλη όμως την αμφισβήτηση, μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, πολυκεντρική με ασθενείς από 114 μονάδες της Ευρώπης και Λατινικής Αμερικής, ανέδειξε την τραχειοβρογχίτιδα σε μεγάλο διεθνές πρόβλημα υγείας [11]. Η μελέτη αφορούσε 2960 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν σε ποσοστό 23% λοίμωξη που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (11% τραχειοβρογχίτιδα και 12% πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό) [11].

Ως προς την οικεία εμπειρία, σε προοπτική μελέτη 236 ασθενών διαπιστώθηκε τραχειοβρογχίτιδα σε ποσοστό 18%. Από το δείγμα που εξετάσαμε φάνηκε ότι η παρουσία της νόσου παρατείνει τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, κυρίως των νευροχειρουργικών ασθενών, δε βρέθηκε όμως να αυξάνει τη θνητότητα [12].

Όσον αφορά την πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πολλά, έχει περιγραφεί εδώ και δεκαετίες και αποτελεί αντικείμενο κατευθυντήριων οδηγιών [1, 13]. Μία πρόσφατη μελέτη επιπολασμού των λοιμώξεων στη ΜΕΘ κατέταξε το αναπνευστικό ως την πρώτη εστία λοιμώξεων στις μονάδες εντατικής θεραπείας διεθνώς [14].

1.2 Ορισμοί-Διάγνωση

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο ορισμοί της τραχειοβρογχίτιδας (VAT). Σύμφωνα με τον πρώτο, που χρησιμοποιείται από την Palmer και συνεργάτες

[15], η τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό ορίζεται ως ποσότητα εκκρίσεων από το τραχειοβρογχικό δένδρο μεγαλύτερη ή ίση των δύο χιλιοστόλιτρων ($\geq 2\text{mL}$) σε διάστημα 4 ωρών, κατά την πρωινή νοσηλευτική βάρδια και ανεξάρτητα από την υφή των εκκρίσεων. Ο δεύτερος ορισμός, που προτείνεται από τους Nseir και συνεργάτες [6, 16], περιλαμβάνει όλα τα ακόλουθα κριτήρια: πυρετό μη αποδιδόμενο σε άλλο αίτιο, παρουσία πυωδών εκκρίσεων, θετική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων που δεν υπήρχαν κατά τη διασωλήνωση ($\geq 10^6$ αποικίες/mL) και απουσία ακτινολογικών ευρημάτων νεοεμφανιζόμενης πνευμονίας. Σύμφωνα, δηλαδή, με τον τελευταίο ορισμό το μόνο που τη διαχωρίζει από την πνευμονία είναι η απουσία νέας, ακτινολογικής διήθησης.

Οι κοινές κατευθυντήριες οδηγίες πνευμονολόγων-λοιμωξιολόγων για την αντιμετώπιση της νοσοκομειακής πνευμονίας [13] ορίζουν την πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό (VAP) ως την εμφάνιση νέου ή αυξανόμενου διηθήματος στην ακτινογραφία θώρακα σε συνδυασμό με δύο από τα παρακάτω: πυρετό μεγαλύτερο των 38°C , λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία και πυώδεις εκκρίσεις (ή επιδείνωση της υφής των εκκρίσεων). Εναλλακτικά μνημονεύουν την κλινική βαθμολογία πνευμονικής λοίμωξης (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS) (Πίνακας 1.1), η οποία όταν είναι ίση ή μεγαλύτερη του 6 συνηγορεί για πνευμονία (VAP) [12, 17].

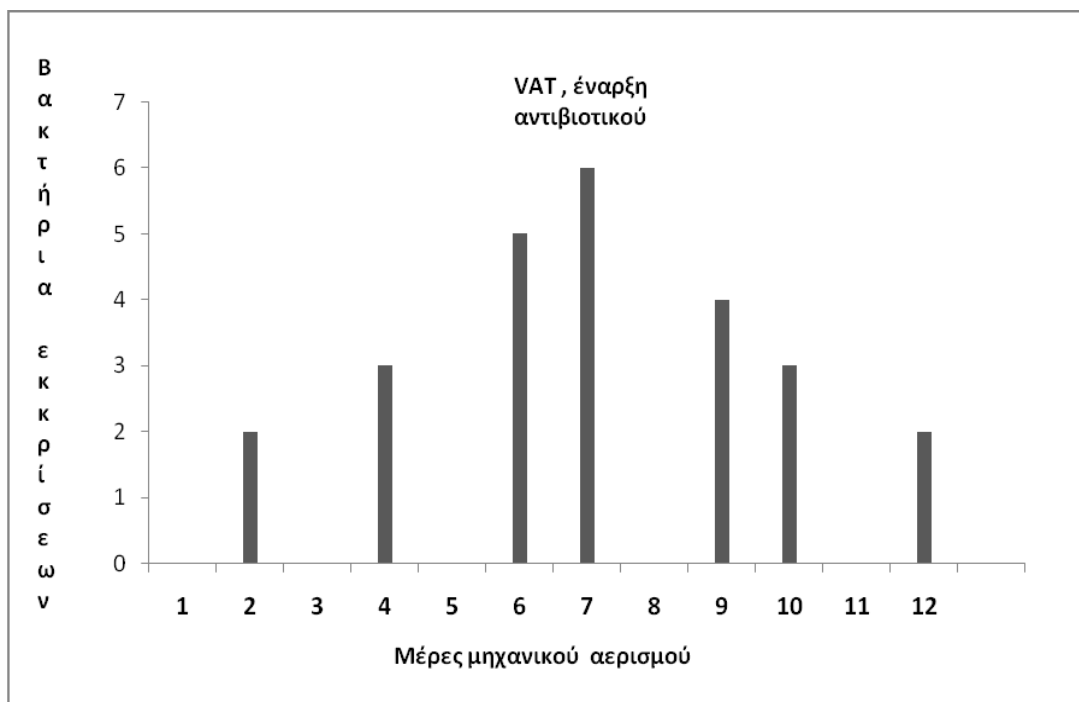
Πέραν των ανωτέρω κλινικών κριτηρίων, ιδιαίτερα σημαντική είναι η ποσοτική μικροβιολογική επιβεβαίωση: θετική θεωρείται η καλλιέργεια των αναρροφούμενων τραχειοβρογχικών εκκρίσεων όταν ο αριθμός των αποικιών ανά χιλιοστόλιτρο είναι $\geq 10^5$ - 10^6 CFU/mL ώστε να διαχωρισθούν τα μικρόβια που προκαλούν λοίμωξη από επιμολυσμένα δείγματα [1,8]. Το αντίστοιχο κατώφλι

Πίνακας 1.1. Κλινική βαθμολογία πνευμονικής λοίμωξης (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS). Βαθμολογία ≥ 6 συνηγορεί υπέρ νοσοκομειακής πνευμονίας.

CPIS

<i>Βαθμολογία</i>	0	1	2
<i>Θερμοκρασία</i>	>36,5 ή <38,4 ⁰ C	38,5-38,9 ⁰ C	<36 ή >39 ⁰ C
<i>Α/α θώρακος</i>	Χωρίς διήθηση	Διάχυτες διηθήσεις	Εντοπισμένη διήθηση
<i>Εξέλιξη στην α/α θώρακος</i>	Αμετάβλητη	–	Εξέλιξη (αποκλεισμός Κ.Α. ή ARDS)
<i>Εκκρίσεις τραχείας</i>	Όχι	Μη πυώδεις	Πυώδεις
<i>Καλλιέργειες εκκρίσεων</i>	Αρνητικές	Θετικές για παθογόνα , ή , Ανεύρεση παθογόνων σε Gram χρώση	–
<i>Λευκά αιμοσφαίρια</i>	>4000 ή <11000	<4000 ή >11000 +1 , εάν >500 ραβδοκύτταρα	–
<i>P_ao₂/F_io₂</i>	>240 ή ARDS	–	Όχι ARDS και <240

Εικόνα 1.1 Η εξέλιξη του τραχειακού αποικισμού στο χρόνο, από τη μέρα έναρξης του μηχανικού αερισμού μέχρι τη μέρα 7, οπότε διαγνώσθηκε τραχειοβρογχίτιδα (Ο άξονας των y είναι σε λογαριθμική κλίμακα). Η χορήγηση τη μέρα εκείνη στοχευμένης αντιβιοτικής αγωγής οδήγησε σε ταχεία ελάττωση του αποικισμού, τροποποιημένο [8].



της ανωτέρω συγκέντρωσης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) είναι 10^4 CFU/mL και στο δείγμα που λαμβάνεται με τη χρήση προστατευμένης ψήκτρας (PSB) είναι 10^3 CFU/mL [1]. Οι ανωτέρω βρογχοσκοπικές τεχνικές αν και υπερέχουν σε ειδικότητα [1], μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έδειξε υπεροχή του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) έναντι του αναρροφήματος των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων για τη διάγνωση της πνευμονίας [18]. Τέλος, η ποσοτική καλλιέργεια, αν και προτείνεται από τις προαναφερθείσες

κατευθυντήριες οδηγίες [11] ως καταλληλότερη της ημιποσοτικής καλλιέργειας ως προς τη διάγνωση της πνευμονίας, χαρακτηρίζεται από πολλά μεθοδολογικά προβλήματα που οδηγούν σε πολλά ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ενώ παράλληλα δεν υπερέρχει της κλινικής διάγνωσης [19].

1.3 Επιδημιολογία-Κλινική σημασία τραχειοβρογχίτιδας

Η συχνότητα εμφάνισης τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAT) κυμαίνεται περί το 10-11% [6, 11, 20]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, πιστεύεται ότι ακολουθεί τον αποικισμό και προηγείται της εκδήλωσης πνευμονίας [8] (Εικόνα 1.1). Συνεπώς, η χρήση αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με τη νόσο θα μπορούσε να προλάβει την μετέπειτα εμφάνιση πνευμονίας. Η ανωτέρω υπόθεση δοκιμάστηκε με δύο τρόπους χορήγησης αντιβιοτικών, τον συστηματικό (ενδοφλέβια) και τη χορήγηση με νεφελοποίηση.

Στην πρώτη περίπτωση οι Nseir και συνεργάτες [16] εξέτασαν σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη τη χορήγηση ή όχι ενδοφλέβιας αντιβίωσης, για 8 μέρες, ώστε να ελαττωθεί η διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Αν και δε διαπίστωσαν ελάττωση της διάρκειας της μηχανικής αναπνοής, βρήκαν μικρότερη συχνότητα πνευμονίας (VAP) και ελαττωμένη θνητότητα στην ομάδα παρέμβασης.

Η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής τοπικά στο τραχειοβρογχικό δένδρο, με νεφελοποίηση, μελετήθηκε από την Palmer και συνεργάτες [15]. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με τη χρήση placebo, όπου δινόταν επί 14 μέρες γενταμυκίνη ή βανκομυκίνη, ανάλογα με τη χρώση κατά Gram των εκκρίσεων

του τραχειοβρογχικού δένδρου. Η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε βελτίωση παραμέτρων που χαρακτηρίζουν την πνευμονία (όπως είναι το CPIS και τα λευκά), αυξημένα ποσοστά απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό (weaning) και ελάττωση της συστηματικής χορήγησης αντιβιοτικών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [15].

1. 4. Επιδημιολογία-Κλινική σημασία πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP).

Η πνευμονία διακρίνεται σε *πρώιμη*, κατά τις 4 πρώτες ημέρες μηχανικού αερισμού, και *όψιμη*, από την πέμπτη μέρα και εφεξής [13]. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος ανά ημέρα είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 5 ημέρες, μικραίνει μεταξύ της πέμπτης και δέκατης μέρας και είναι ελάχιστος από την 10η μέρα και στη συνέχεια (ημερήσιος κίνδυνος 3%, 2% και 1% αντίστοιχα) [21].

Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας ποικίλλει στις περισσότερες μελέτες μεταξύ 8-28% ανάλογα με τη χώρα και τη σύνθεση του πληθυσμού της μελέτης [1]. Ως προς το τελευταίο, οι ασθενείς με σοβαρά τραύματα κεφαλής έχουν αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης πνευμονίας, έως και μεγαλύτερη του 50% [22]. Η αύξηση αυτή αφορά κυρίως την πρώιμη πνευμονία που είναι υψηλή σε κωματώδεις ασθενείς με δομική εγκεφαλική βλάβη [23].

Η πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό αυξάνει τη νοσηρότητα των ασθενών: επιμηκύνει τη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης καθώς και το χρόνο παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο νοσοκομείο συνολικά [2]. Η

επιπλέον διάρκεια δε διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ που αποδίδεται στην πνευμονία υπολογίζεται σε 5-7 ημέρες [24].

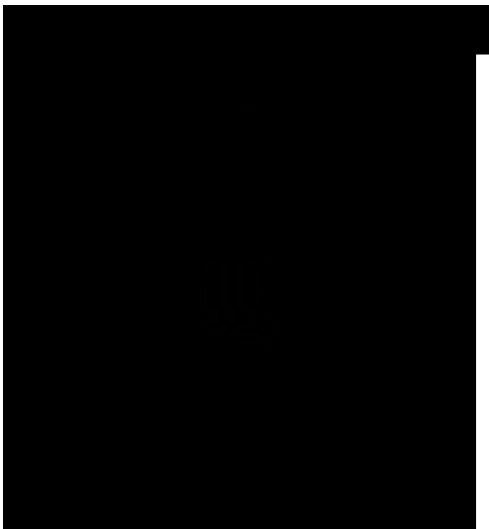
Η νόσος, πέραν της νοσηρότητας, αυξάνει και τη θνητότητα. Βέβαια, η αδρή (crude) θνητότητα δε σημαίνει απαραίτητα ότι η πνευμονία ευθύνεται για το θάνατο των αρρώστων διότι ποικίλοι παράγοντες ευθύνονται για την κακή τους έκβαση [25]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 52 μελετών υπολόγισε το σχετικό κίνδυνο θανάτου από πνευμονία (VAP) σε 1.27 (95% διαστήματα εμπιστοσύνης, 1.15-1.39) αλλά με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών [26]. Σύμφωνα με τον Valles και συνεργάτες η αποδιδόμενη στην πνευμονία θνητότητα (attributable VAP mortality), μάλλον οφείλεται στην όψιμη πνευμονία [27]. Τέλος, η αποδιδόμενη στην πνευμονία θνητότητα υπολογίζεται ανάλογα με τη μεθοδολογία, σε δύο πρόσφατες μελέτες, μεταξύ 1-13% [28, 29].

1. 5 Παθογένεση-Μικροβιολογία

Το αναπνευστικό σύστημα διαθέτει πλήθος μηχανισμών έναντι των μικροβίων: Η γλωττίδα και ο λάρυγγας, ο βήχας, οι εκκρίσεις του τραχειοβρογχικού δένδρου, το βλεννοκροσσωτό επιθήλιο, η ειδική - κυτταρική και χυμική - ανοσία και η μη ειδική ανοσία - μακροφάγα και ουδετερόφιλα προφυλάσσουν αποτελεσματικά από την πνευμονία [30].

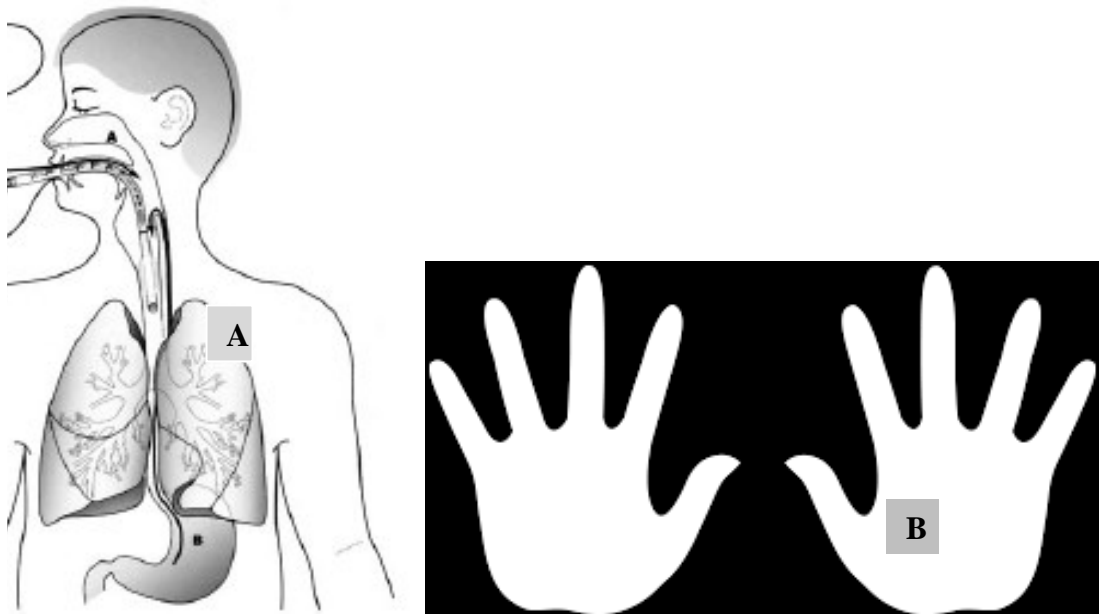
Η πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό οφείλεται, *συνήθως*, σε (μικρο)εισρόφηση των μικροβίων του στοματοφάρυγγα. Επιπλέον, η παρουσία του ασκού (cuff) του ενδοτραχειακού σωλήνα όχι μόνο δεν προστατεύει από την είσοδο των μικροβίων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα αλλά την επιτείνει, μέσω της λίμνασης των εκκρίσεων περί τον ασκό [1]. Σπανιότεροι μηχανισμοί

είναι η μακροεισρόφηση γαστρικού περιεχομένου ή η εξωγενής επιμόλυνση (μέσω βρογχοσκόπησης, βρογχοαναρροφήσεων, λιμνάζοντος υγρού στα κυκλώματα του αναπνευστήρα) [1]. Σε κάθε περίπτωση, όμως, κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της πνευμονίας (VAP) παίζει ο τραχειοσωλήνας, διότι η εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού την τελευταία δεκαετία περιόρισε την εμφάνιση πνευμονίας [31]. Ο τραχειοσωλήνας αποικίζεται ταχύτατα στην πλειονότητα των περιπτώσεων από βιομεμβράνη (biofilm) μικροβίων, το οποίο λειτουργεί ως δεξαμενή παθογόνων που μπορεί να αποσπαστούν από τον τραχειοσωλήνα και να προκαλέσουν νόσο [32, 33, 34]. Συνοπτικά οι ανωτέρω μηχανισμοί απεικονίζονται στις εικόνες 1.2 και 1.3.



Εικόνα 1.2. Ο ενδοτραχειακός σωλήνας και το biofilm. Με τα βέλη οι άλλοτε ορατές (όπως στο παρόν σχήμα) και οι άλλοτε μη ορατές συσσωρεύσεις εκκρίσεων και biofilm που επικαλύπτουν το εσωτερικό του σωλήνα και αποτελούν υλικό που μπορεί να αποσπασθεί άμεσα στο κατώτερο αναπνευστικό.

Εικόνα 1.2. Πηγές αποικισμού / λοίμωξης σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Ο αποικισμός διακρίνεται σε ενδογενή (Α) ή εξωγενή (Β). Ο εξωγενής αποικισμός μπορεί να αφορά σε πρώτο χρόνο τον στοματοφάρυγγα ή άμεσα το κατώτερο αναπνευστικό μέσω χειρισμών του τραχειοσωλήνα και των εξαρτημάτων του ή μέσω χρήσης αναπνευστικών συσκευών ή μέσω εισπνοής επιμολυσμένου υλικού. Τροποποιημένο. [35].



Τα αιτιοπαθογόνα μικρόβια της πρώιμης πνευμονίας (VAP) διαφέρουν από αυτά της όψιμης όταν απουσιάζουν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πολυανθεκτικών μικροβίων (Πίνακας 1.2) [13]. Στην πρώιμη πνευμονία [1] κυριαρχούν τα μικρόβια *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ευαίσθητος στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MSSA) και ευαίσθητα στα αντιβιοτικά Εντεροβακτηριακά παθογόνα, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς δε λαμβάνουν

αντιβιοτικά [13, 36]. Στην όψιμη πνευμονία αντίθετα κυριαρχούν τα μικρόβια *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και πολυανθεκτικά Gram αρνητικά μικρόβια [1].

Πίνακας 1.2. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πολυανθεκτικών μικροβίων [13].

Προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία το τελευταίο τρίμηνο

Παρούσα νοσηλεία 5 ή παραπάνω ημερών

Υψηλή συχνότητα πολυανθεκτικών μικροβίων στην κοινότητα ή το νοσοκομείο

Παρουσία παραγόντων κινδύνου για νοσοκομειακή πνευμονία

Νοσηλεία για τουλάχιστον 2 μέρες το τελευταίο τρίμηνο

Παραμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης ή παρόμοια δομή

Κατ' οίκον ενδοφλέβια αγωγή

Αιμοκάθαρση το τελευταίο τρίμηνο

Περιποίηση τραυμάτων κατ' οίκον

Παρουσία στο σπίτι ατόμου με πολυανθεκτικό παθογόνο

Ασθενής με ανοσοκατασταλτική νόσο ή σε ανοσοκατασταλτική αγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Η ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΟΛΙΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ

2.1. Εισαγωγή

Έχουμε ήδη αναφέρει την κλινική σημασία της νοσοκομειακής πνευμονίας και ειδικότερα της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό. Η όψιμη μάλιστα εκδήλωση δε σχετίζεται μόνο με πολυανθεκτικά μικρόβια, όπως *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* [13, 36, 37], αλλά συνδέεται και με αυξημένη θνητότητα, παρά την κατάλληλη (appropriate) αντιβιοτική αγωγή [27]. Οι παραπάνω λοιμώξεις από Gram αρνητικά μικρόβια αποτελούν θεραπευτική πρόκληση διότι απουσιάζουν από την γραμμή παραγωγής των φαρμακευτικών εταιριών νέα αντιβιοτικά [38]. Επομένως η θεραπεία βασίζεται σε παλιά αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες και οι πολυμυξίνες. Η ενδοφλέβια χορήγηση των αμινογλυκοσιδών, όμως, χαρακτηρίζεται από φτωχή διαπερατότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα: η γενταμυκίνη παρουσιάζει 12% διαπερατότητα (penetration) και η τομπραμυκίνη 32% διαπερατότητα στο υγρό που καλύπτει το επιθήλιο των κυψελίδων (epithelial lining fluid, ELF) αντίστοιχα [39, 40]. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική της κολιμυκίνης είναι δύσκολο να μελετηθεί [41] και μία πρόσφατη μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου βρήκε μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις του στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) σε σταθερή κατάσταση (steady state) [42].

Ένας εναλλακτικός τρόπος χορήγησης των φαρμάκων για τη θεραπεία των αναπνευστικών λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά μικρόβια είναι η τοπική θεραπεία μέσω νεφελοποίησης ή έγχυσης του φαρμάκου στο τραχειοβρογχικό δένδρο [13]. Ο ελπιδοφόρος αυτός τρόπος θεραπείας υποστηρίζεται από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους και θεωρείται ασφαλής. Τα χορηγούμενα με νεφελοποίηση αντιβιοτικά επιτυγχάνουν συγκεντρώσεις στο επιθήλιο του τραχειοβρογχικού δένδρου ικανές να προλάβουν τη δημιουργία βιομεμβράνης (biofilm) στον ενδοτραχειακό σωλήνα [43] και μπορεί να συμβάλλουν στη θεραπεία της πνευμονίας (VAP). Στους διασωληνωμένους και μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις στα πτύελα των χαμηλότερων (trough) και, κυρίως, των υψηλότερων (peak) επιπέδων μετά τη χορήγηση αερολύματος [44,45]. Επιπλέον, τοποθετώντας το αντιμικροβιακό απευθείας στην εστία της λοίμωξης μπορεί να αποφύγουμε τη συστηματική τοξικότητα. Έχει μάλιστα προταθεί από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της νοσοκομειακής πνευμονίας ότι η χορήγηση αντιβιοτικών με νεφελοποίηση ή άμεση έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική (adjunct) θεραπεία της πνευμονίας που οφείλεται σε μικρόβια με υψηλές τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) [13].

Βέβαια, οι υψηλές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών που επιτυγχάνονται με τη νεφελοποίηση [44, 45] μετριάζονται από το φαινόμενο του ανταγωνισμού του αντιβιοτικού από τις αναπνευστικές εκκρίσεις, όπως έχει δειχθεί στην περίπτωση της τομπραμυκίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση - όπου το *in vitro* βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα του αντιβιοτικού παρουσία πτυέλων φάνηκε σαφώς σε συγκέντρωση 25 φορές μεγαλύτερη της ελάχιστης μικροβιοκτόνου

συγκεντρώσεως για το συγκεκριμένο στέλεχος [46]. Το φαινόμενο αυτό της δέσμευσης-αναστολής του αντιβιοτικού από τις βρογχικές εκκρίσεις, που περιορίζει το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου, διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι παρατηρείται και στην περίπτωση της κολιμυκίνης, η οποία παρουσία χοίρειας μουκίνης εμφάνισε περισσότερο από 100 φορές αύξηση της MIC [47].

Επιπλέον, η τοπική στο αναπνευστικό χορήγηση μπορεί να επιτρέψει την ελάττωση της συστηματικής χορήγησης των λιγοστών και υποχρεωτικά πλέον υπερσυνταγογραφούμενων παλαιών φαρμάκων και να ελαττώσει ενδεχομένως την εμφάνιση αντοχής [48, 49].

2.2 Τρόποι ενδοτραχειακής χορήγησης αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά που έχουν χορηγηθεί στο τραχειοβρογχικό δένδρο, με άμεση έγχυση ή με νεφελοποίηση, μπορούν να επιτύχουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στους πνεύμονες, είτε στο πνευμονικό παρέγχυμα είτε στο υγρό που καλύπτει το επιθήλιο των κυψελίδων (ELF). Η νεφελοποίηση των αντιβιοτικών στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς γίνεται με νεφελοποιητές τριών τύπων: jet, υπερήχων ή παλλόμενου δίσκου (vibrating mesh). Το νεφελοποιούμενο φάρμακο μπορεί να φτάσει στην περιφέρεια του πνεύμονα και με τις τρεις μεθόδους [50, 51, 52]. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση οι νεφελοποιητές jet και υπερήχων οδηγούν σε επαρκή επίπεδα τομπραμυκίνης [53]. Οι νεφελοποιητές υπερήχων ίσως είναι καταλληλότεροι για τη χορήγηση αντιβιοτικών επειδή μπορεί να βελτιώσουν τη διάθεση του αντιβιοτικού στον πνεύμονα [54]. Συγκεκριμένα, μία μελέτη σύγκρισης νεφελοποιητών jet και υπερήχων έδειξε αυξημένη διάθεση του φαρμάκου με τη χρήση των υπερήχων στην περιφέρεια του πνεύμονα, περίπου

5% της χορηγούμενης ποσότητας [54]. Τα μειονέκτημα των νεφελοποιητών υπερήχων είναι η ανάγκη χορήγησης με μεγάλη, σχετικά, δεξαμενή και η θέρμανση του διαλύματος κατά τη διάρκεια της νεφελοποίησης, που μπορεί να αλλάξει τις χημικές ιδιότητες του χορηγούμενου αντιβιοτικού [55].

Πέραν των συσκευών χορήγησης, ιδιαίτερη σημασία έχει η ρύθμιση των παραμέτρων του αναπνευστήρα, με βάση τα ευρήματα των πειραματικών μελετών (Πίνακας 2.1) [55, 56].

Πίνακας 2.1 Συνθήκες μηχανικού αερισμού για τη βέλτιστη νεφελοποίηση [55, 56, 57].

-
- Αφαίρεση του φίλτρου μπροστά από το Υ του αναπνευστικού κυκλώματος (ή αφαίρεση της συσκευής ύγρανσης)
 - Τοποθέτηση νεφελοποιητή στο εισπνευστικό σκέλος πίσω από το Υ
 - Μοντέλο ελεγχόμενου όγκου με σταθερή, τετραγωνική ροή
 - Αναπνεόμενος κατά λεπτό όγκος ≤ 6 λίτρα
 - 12 αναπνοές το λεπτό
 - Σχέση εισπνοής/εκπνοή $\leq 50\%$
 - Εισπνευστική παύση 20% του αναπνευστικού κύκλου
 - Αποφυγή αναρρόφησης μετά τη νεφελοποίηση του αντιβιοτικού
-

2. 3. Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) - Πειραματικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Πρόσφατα μελετήθηκε η χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης Ε), ενδοφλέβια ή με νεφελοποιητή παλλόμενου δίσκου (vibrating plate) σε χοίρους. Η ομάδα που έλαβε το φάρμακο με νεφελοποίηση παρουσίαζε χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα και αυξημένα, μικροβιοκτόνα, επίπεδα κολιμυκίνης στον πνεύμονα, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ενδοφλέβια αγωγή· παρόλα αυτά τα υψηλότερα (peak) επίπεδα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε περιοχές με σοβαρή πνευμονία [58]. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση, μία φαρμακοκινητική μελέτη χορήγησης μιας δόσης κολιμυκίνης με νεφελοποίηση έδειξε αυξημένα επίπεδα κολιμυκίνης στα πτύελα που υπερέβαιναν τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις (MIC) για την *Pseudomonas aeruginosa* και χαμηλά, μη τοξικά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα [59].

Η φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιμυκίνης στους διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ μελετήθηκε πρόσφατα [60]. Είκοσι ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAT), από ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη Gram αρνητικά μικρόβια, έλαβαν 1 εκατομμύριο κολιμυκίνης ανά οκτάωρο για 7 ημέρες. Μετρήθηκε η κολιμυκίνη παράλληλα στον ορό και στο τραχειοβρογχικό έκπλυμα (mini BAL) μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο υγρό που επικαλύπτει τις κυψελίδες ήταν πενταπλάσια από αυτήν του ορού αλλά η διάμεση τιμή ήδη στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση ήταν χαμηλότερη από την τιμή της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) [61] για την *Pseudomonas aeruginosa* και στις οκτώ ώρες ήταν χαμηλότερη από την MIC όλων των αρνητικών κατά Gram

μικροβίων. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι η δόση του 1 εκατομμυρίου μονάδων μπορεί να μην επαρκεί για τη θεραπεία των πολυανθεκτικών αρνητικών κατά Gram μικροβίων. Άλλα ενδιαφέροντα ευρήματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: πρώτον ότι βρέθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της πρώτης δόσης και της ανάπτυξης των μικροβίων μετά το πέρας της αγωγής και δεύτερον ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό 2 ώρες μετά από νεφελοποίηση ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη τιμή που μετρήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του (σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας) [60].

2.4 Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) - Κλινικές μελέτες θεραπείας

Η παρουσία πολυανθεκτικών μικροβίων στις μονάδες εντατικής θεραπείας οδήγησε στην επιστροφή της κολιμυκίνης, φαρμάκου με κατάλληλο φάσμα απέναντι στα πολυανθεκτικά παθογόνα *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* [62] (Πίνακας 2.2). Η κολιμυκίνη, αντιβιοτικό γνωστό από πολλές δεκαετίες, είχε εγκαταληφθεί λόγω τοξικότητας ενώ εξακολουθούσε να χρησιμοποιείται κυρίως ως εισπνεόμενο σε ασθενείς με κυστική ίνωση [63,64]. Ο Μιχαλόπουλος και συνεργάτες μελέτησαν προοπτικά 60 ασθενείς με πνευμονία (VAP) λόγω πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (11 με *Klebsiella pneumoniae*, 12 με *Pseudomonas aeruginosa* και 37 με *Acinetobacter baumannii*) εκ των οποίων τα μισά ήταν ευαίσθητα μόνο στην μόνο στην κολιμυκίνη [65]. Οι ασθενείς έλαβαν ένα εκατομμύριο μονάδες τρις

ημερησίως, όλοι σχεδόν έλαβαν ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή (κολιμυκίνη ή άλλο φάρμακο) και 83% ανταποκρίθηκε στην αγωγή.

Παράλληλα το φάρμακο έχει ιδιάζουσα φαρμακοκινητική με μείγμα πολυπεπτιδίων με κυριότερα συστατικά τις πολυμυξίνες E1 και E2 και σε ενδοφλέβια χορήγηση αργεί να φτάσει σε μικροβιοκτόνες σταθερής κατάστασης συγκεντρώσεις (steady state) στο πλάσμα - πόσο δε μάλλον στο βρογχικό δένδρο και τον πνεύμονα λόγω πτωχής διεισδυτικότητας - χωρίς δόση φόρτισης [63, 66, 67, 68]

Πίνακας 2.2. Χαρακτηριστικά της συστηματικά χορηγούμενης κολιμυκίνης [63, 66, 67, 68]

Μηχανισμός δράσης	Δράση απορρυπαντικού. Το φάρμακο είναι θετικά φορτισμένο πεπτίδιο που συνδέεται με τα αρνητικώς φορτισμένα λιποσακχαριδικά μόρια της εξωτερικής κυτταρικής μεμβράνης και απομακρύνει Mg^{2+} και Ca^{2+} από το εξωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης. Η αστάθεια της μεμβράνης οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητάς της με αποτέλεσμα έξοδο του κυτταρικού περιεχομένου και θάνατο του κυττάρου.
Φαρμακοκινητική	Χορηγείται συνήθως ως colistimethate sodium (CMS), προφάρμακο με διάφορους μεταβολίτες και υδρολύεται συστηματικά στην ενεργό κολιμυκίνη σε ποσοστό μόνο 7% Δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό Η διεισδυτικότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα και το

ΕΝΥ πτωχή

Το προφάρμακο αποβάλλεται από τους νεφρούς ως έχει ενώ η ενεργός κολιμυκίνη δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Φαρμακοδυναμική

Βακτηριοκτόνος δράση, η οποία βελτιστοποιείται μέσω συνδυασμού εξαρτώμενης από τη συγκέντρωση και εξαρτώμενης από το χρόνο δράσης. Η φαρμακοδυναμική εκφράζεται από το λόγο της fAUC / MIC (έκφραση της συνολικής έκθεσης στο ελεύθερο φάρμακο ως προς την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του φαρμάκου)

**Αντιμικροβιακό
φάσμα**

Δράση κυρίως έναντι πολλών αερόβιων Gram αρνητικών βακτηριδίων, όπως *Pseudomonas aeruginosa*, είδη *Acinetobacter*, είδη *Klebsiella*, είδη *Enterobacter*, *Escherichia coli*, είδη *Salmonella*, είδη *Shigella*, είδη *Citrobacter*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, and *Haemophilus influenza* και συχνά έναντι της *Stenotrophomonas*. Δε δρα έναντι ορισμένων Gram αρνητικών βακτηριδίων όπως τα παρακάτω: *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, είδη *Proteus*, είδη *Providencia*, είδη *Serratia* και είδη *Brucella*. Δε δρα έναντι κόκκων, Gram αρνητικών και θετικών, έναντι Gram θετικών βακτηριδίων, αναεροβίων μικροβίων, μυκήτων και παρασίτων.

Παρενέργειες

Νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα (ίλιγγος, αδυναμία,

σύγχυση, αταξία και νευρομυικός αποκλεισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και άπνοια).

Η Κορμπίλα και συνεργάτες [69], εξέτασαν αναδρομικά μια ομάδα 121 ασθενών με τεκμηριωμένη πνευμονία (VAP) από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae*, ευαίσθητα σε μόνο τρεις κατηγορίες αντιβιοτικών (η κολιμυκίνη όφειλε να είναι ένα εξ αυτών). 78 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιμυκίνης και οι υπόλοιποι έλαβαν το φάρμακο μόνο ενδοφλέβια. Η ομάδα με τη συνδυασμένη χορήγηση είχε αυξημένα ποσοστά θεραπείας και στην πολυπαραγοντική ανάλυση η τοπική κολιμυκίνη ήταν ο κύριος παράγοντας που σχετίζονταν με την υποχώρηση της πνευμονίας (λόγος πιθανοτήτων OR 2.53, 95%CI 1.11-5.76). Ο Berlana και συνεργάτες μελέτησαν 80 ασθενείς με πολυανθεκτικές λοιμώξεις από *Acinetobacter baumannii* ή *Pseudomonas aeruginosa*. 71 ασθενείς έλαβαν εισπνεόμενη κολιμυκίνη και στους περισσότερους εξ αυτών παρατηρήθηκε εκρίζωση των μικροβίων [70]. Οκτώ καρδιοχειρουργικοί ασθενείς, νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ, με πνευμονία (VAP) από *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητη μόνο στην κολιμυκίνη έλαβαν κολιμυκίνη, ενδοφλέβια και με νεφελοποίηση και οι περισσότεροι εμφάνισαν βελτίωση· η χορήγηση κολιμυκίνης συνεχίστηκε για 15,9 μέρες (μέσος όρος) μέχρι την εκρίζωση του μικροβίου [71]. Σε μια αναδρομική μελέτη, από τους Kwa και συνεργάτες [72], μελετήθηκαν 21 ασθενείς, με ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη *Acinetobacter baumannii* ή *Pseudomonas aeruginosa*, που έλαβαν εισπνεόμενη κολιμυκίνη σε δόση 2 εκατομμυρίων μονάδων δις ημερησίως. Ο διάμεσος χρόνος

χορήγησης ήταν 14 μέρες ενώ 18 άρρωστοι (86%) παρουσίασαν ευνοϊκή μικροβιολογική ανταπόκριση. Η θεραπεία της πνευμονίας (VAP), λόγω ευαίσθητων μόνο στην κολιμυκίνη *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae*, είτε μόνο με ενδοφλέβια κολιμυκίνη είτε με συνδυασμό ενδοφλέβιας και χορηγούμενης με νεφελοποίηση κολιμυκίνης μελετήθηκε από τους Κοπτερίδη και συνεργάτες [73]. Χρησιμοποιώντας το σχεδιασμό της σε ζεύγη μελέτης ασθενών μαρτύρων μελέτης (matched case control), συνέκριναν 43 ασθενείς από κάθε ομάδα, παρόμοιας ηλικίας και βαρύτητας, και δε διαπίστωσαν διαφορές στην κλινική θεραπεία ή βελτίωση, στην μικροβιολογική εκρίζωση ούτε και στη θνητότητα μεταξύ των ομάδων.

Πρόσφατα παρουσιάστηκαν στη βιβλιογραφία, πέραν των σειρών ασθενών και των αναδρομικών, προοπτικές μελέτες ελέγχου της εισπνεόμενης κολιμυκίνης. Η πρώτη, τυχαιοποιημένη μη τυφλή (open label) μελέτη, προέρχεται από την Ταϊλάνδη και αφορά θεραπεία Gram (-) πνευμονίας (VAP) [74]. Πέραν της ενδοφλέβιας αγωγής με αντιβιοτικά της επιλογής των θεραπόντων ιατρών που έλαβαν όλοι οι άρρωστοι, η ομάδα παρέμβασης έλαβε επιπλέον και νεφελοποίηση με κολιμυκίνη ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε φυσιολογικό ορό. Η προσθήκη ενδοφλέβιας κολιμυκίνης έδειξε βελτίωση της μικροβιολογικής απόκρισης και μη σημαντική αύξηση της εμφάνισης βρογχοσπασμού αλλά δε βελτίωσε την κλινική έκβαση. Η δεύτερη προοπτική μελέτη παρατήρησης και σύγκρισης περιέλαβε 165 ασθενείς με πνευμονία (VAP) από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* [75]. Οι ασθενείς αποτέλεσαν δύο ομάδες: η πρώτη περιέλαβε 122 άτομα με ευαίσθητα στελέχη των παραπάνω μικροβίων και έλαβε μόνο ενδοφλέβια αγωγή 14 ημερών με β-λακταμικά (και επί τριήμερο αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη) ενώ η δεύτερη περιέλαβε 43 άτομα με πολυανθεκτικά στελέχη και

έλαβε υψηλή δόση 5 εκατομμυρίων μονάδων ανά οκτάωρο – είτε ως μονοθεραπεία σε 28 ασθενείς είτε με επιπλέον τριήμερη χορήγηση ενδοφλέβιας αμινογλυκοσίδης. Η σύγκριση των δύο ομάδων δεν έδειξε κατωτερότητα της εισπνεόμενης κολιμυκίνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια αγωγή. Επιπλέον, παρά τη μεγάλη δόση των 15 εκατομμυρίων μονάδων ημερησίως επί 2 εβδομάδες, δε διαπιστώθηκε αύξηση της κρεατινίνης 1,5 φορά πάνω από τη βασική της τιμή στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιμυκίνης σε σχέση με την ομάδα της ενδοφλέβιας αγωγής. Το παραπάνω συνηγορεί με τη μικρού βαθμού συστηματική απορρόφηση της κολιμυκίνης [55,75] και σε αντίθεση με ότι παρατηρείται με τις αμινογλυκοσίδες στο περιβάλλον της λοίμωξης του αναπνευστικού [55].

Πρόσφατα σε αναδρομική σε ζεύγη (matched) 1:1 μελέτη ασθενών μαρτύρων, συνδυασμού ενδοφλέβιας και εισπνεόμενης κολιμυκίνης σε σύγκριση με ενδοφλέβια μόνο κολιμυκίνη, σε 208 ασθενείς με VAP από Gram (-) αρνητικά μικρόβια ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού από την έναρξη της πνευμονίας αλλά όχι και ελάττωση της θνητότητας [76]. Ο συνδυασμός του φαρμάκου αποτέλεσε μάλιστα ανεξάρτητο παράγοντα κλινικής θεραπείας [76].

Μία μικρή και αναδρομική μελέτη, που ενσωματώνει τις οδηγίες του Πίνακα 2.1 για τη βέλτιστη νεφελοποίηση σε μηχανικό αερισμό, έδειξε ελάττωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού, της παραμονής στη MEΘ (και στο νοσοκομείο) και βελτίωση της επιβίωσης [57].

Τα προβλήματα των μέχρι τώρα μελετών θεραπείας με εισπνεόμενα αντιβιοτικά συνοψίζονται στις συζητήσεις – συμπεράσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης [77] και ενός πρόσφατου ανασκοπικού άρθρου [78]: χρειάζονται μεγαλύτερες

μελέτες με επικέντρωση στην τήρηση των οδηγιών νεφελοποίησης που μόλις προαναφέραμε. Σημαντικοί ακόμη στόχοι της νεφελοποίησης με αντιβιοτικά είναι α) η ελάττωση της διάρκειας χορήγησης των συστηματικών αντιβιοτικών και β) η ελάττωση της μικροβιακής αντοχής, εξαιτίας του πρώτου και λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων των εισπνεομένων αντιβιοτικών. Πράγματι, παρατηρήθηκαν πρόσφατα ελπιδοφόρα αποτελέσματα: για μεν το πρώτο μετά από χορήγηση νεφελοποιούμενης αμικασίνης σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη 1:1:1 μελέτη φάσεως II βρέθηκε στην ομάδα με την δόση 400mg δις ημερησίως ελάττωση του αριθμού των συστηματικών αντιβιοτικών (οι άλλες ομάδες ήταν η ομάδα placebo και η ομάδα 400mg μία φορά ημερησίως) [79] και για μεν το δεύτερο η χορήγηση συμπληρωματικώς νεφελοποιούμενου αντιβιοτικού (γενταμικίνης ή αμικασίνης για τα Gram (-) και βανκομικίνης για τα Gram (+) μικρόβια) επί 14 μέρες ή μέχρι την αποσωλήνωση οδήγησε σε εκρίζωση των ανθεκτικών μικροβίων σχεδόν στο σύνολο των ασθενών με το πέρας της θεραπείας [80].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

3. 1. Πρόληψη χωρίς χρήση αντιβιοτικών

Η πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό αποτελεί σημαντικό δείκτη ποιότητας όσον αφορά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Στοχεύει στην αντιμετώπιση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών πρόκλησης της νόσου, πέρα από την αποφυγή της χρήσης ή τον περιορισμό της διάρκειας του επεμβατικού μηχανικού αερισμού που εξ ορισμού απολείφουν το πρόβλημα του τραχειοσωλήνα. Συγκεκριμένα οι στρατηγικές πρόληψης είναι: α) η τροποποίηση του αποικισμού φάρυγγα και γαστρεντερικού σωλήνα, β) η ελάττωση της μικροεισρόφησης και γ) η αντιμετώπιση της βιομεμβράνης του αναπνευστήρα [31, 81].

Η πρόληψη, βσιίζεται σε ομαδοποιημένες διαδικασίες – δέσμες μέτρων - που περιλαμβάνουν ανύψωση του άνω μέρους του κρεβατιού τουλάχιστον 30⁰, διακοπή-διάλλειμμα των κατασταλτικών φαρμάκων, καθημερινές δοκιμές αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό (weaning trial) και περιποίηση του στόματος [81]. Το Ινστιτούτο Βελτίωσης της Φροντίδας Υγείας των ΗΠΑ (Institute for Healthcare Improvement), συγκεκριμένα, προτείνει τη «δέσμη μέτρων του αναπνευστήρα» (ventilator bundle) που περιλαμβάνει τα ακόλουθα 5 μέτρα: 1) Ανύψωση άνω μέρους κρεβατιού, 2) καθημερινή διακοπή της

κατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής, 3) προφύλαξη ελκών από στρες, 4) προφυλακτική αγωγή έναντι της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, και 5) στοματική υγιεινή με χλωρεξιδίνη [82]. Έχουν δοκιμαστεί και άλλες δέσμες μέτρων: Μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε 8 στοχευμένα μέτρα πρόληψης με ελάττωση της επίπτωσης της VAP [83]. Πέραν των 5 ανωτέρω μέτρων, των οποίων η χρήση έχει γενικευθεί, έχουν χρησιμοποιηθεί και επιπλέον μέτρα σε ορισμένες μονάδες.

Ως προς την πρόληψη της μικροεισρόφησης εφαρμόστηκε συνεχής ή διακεκομένη υπογλωττιδική αναρρόφηση εκκρίσεων με τη χρήση ειδικού σχεδιασμού τραχειοσωλήνων (με πρόσθετο μικρό αυλό με δυνατότητα αναρροφήσεων των εκκρίσεων πάνω από τον ασκό του τραχειοσωλήνα) [84,85] και η συνεχής μέτρηση της πίεσης του ασκού (cuff) του τραχειοσωλήνα που οδηγεί σε σημαντική ελάττωση των μικροεισροφήσεων [86]. Παρόλη τη χρησιμότητά τους οι παρεμβάσεις αυτές δεν είχαν την ισχύ ώστε να τεκμηριώσουν στατιστική σημαντικότητα όσον αφορά την έκβαση [31].

Ως προς την πρόληψη του σχηματισμού της βιομεμβράνης (biofilm) του τραχειοσωλήνα η χρήση τραχειοσωλήνων επικαλυμμένων με άργυρο, ο οποίος έχει σημαντική αντιμικροβιακή δράση δυσχεραίνει την προσκόλληση των μικροβίων στον σωλήνα και ελάττωσε την επίπτωση της πνευμονίας [87]. Ακόμα η έγχυση φυσιολογικού ορού πριν την αναρρόφηση παρόλη την πιθανότητα επιμόλυνσης μειώνει την πυκνότητα των εκκρίσεων, τη μεταφορά τους ψηλότερα, στην τραχεία, ώστε να αναρροφηθούν και ελαττώνει τη βιομεμβράνη του σωλήνα [88].

Ως προς την πρόληψη του αποικισμού έχουν προταθεί αυστηροποίηση της συμμόρφωσης της υγιεινής των χεριών, χρήση ποδιάς και γαντιών, αποφυγή των μη απαραίτητων αναρροφήσεων καθώς και χρήση κατά προτίμηση

στοματογαστρικού παρά ρινογαστρικού καθετηριασμού για τη σίτιση [83, 89]. Ο αποικισμός μπορεί ακόμα να τροποποιηθεί με τη χρήση προβιοτικών, μικροοργανισμών που διατίθενται στο εμπόριο και χορηγούνται εξωγενώς. Η χρήση τέτοιων σκευασμάτων βρέθηκε σε πρόσφατη μετα-ανάλυση να ελαττώνει την επίπτωση της VAP [90].

Πέραν των προβιοτικών, ιδιαίτερης σημασίας είναι η αναφορά στην καθημερινή εφαρμογή των τοπικών αντισηπτικών στον στοματοφάρυγγα [91]. Το κυρίως χρησιμοποιούμενο αντισηπτικό στις περισσότερες μονάδες είναι η χλωρεξιδίνη σε συγκέντρωση 0.12-2% δις ή τρις ημερησίως (σε μορφή διαλύματος, αφρού, γέλης ή πάστας) και η ιωδιούχος ποβιδόνη σε μορφή στοματικού διαλύματος 1% ή 10%. Παρατηρήθηκε ελάττωση της πνευμονίας ιδιαίτερα στις υψηλότερες συγκεντρώσεις της χλωρεξιδίνης [91]. Σε μία ακόμη μετα-ανάλυση η χρήση τοπικών αντισηπτικών συνοδεύτηκε από ελάττωση της συχνότητας της VAP ενώ δε μείωνε την επίπτωση όλων συνολικά των λοιμώξεων της ΜΕΘ [92].

Δυστυχώς, όμως, και αυτό αφορά όλες τις παρεμβάσεις που αναφέρθηκαν στο παρόν κεφάλαιο, η μετρούμενη αυτή μείωση δε συνοδεύεται (πλην μεμονωμένων μελετών) από ανάλογη μείωση δεικτών βαρύτητας της νόσου όπως η ελάττωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού ή της παραμονής στη ΜΕΘ [31, 81].

Όσον αφορά τη διενέργεια πρόωμης τραχειοστομίας (με παραμονή λιγότερο των 7 ημερών), συγκρινόμενη με την όψιμη τραχειοστομία ή τον παρατεινόμενο μηχανικό αερισμό σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, δε βρέθηκε να ελαττώνει την επίπτωση της πνευμονίας (αν και μείωσε τις μέρες σε μηχανικό αερισμό ή στη ΜΕΘ) [93]. Τέλος, δοκιμάστηκε σε πιλοτική μελέτη η διενέργεια υπερπρόωμης γαστροστομίας (εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ) σε ασθενείς με βαρύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση με

αποτέλεσμα τη μείωση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό [94].

3. 2 Χρήση αντιβιοτικών-Εκλεκτική απολύμανση γαστρεντερικού σωλήνα

Η εκλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού (selective digestive decontamination, SDD) περιλαμβάνει τη χορήγηση στο στοματοφάρυγγα και στο γαστρεντερικό (μέσω του ρινογαστρικού καθετήρα) κολιμυκίνης, τομπραμυκίνης και αμφοτερικίνης Β [31]. Βασίζεται στην ιδέα ότι τα αντιβιοτικά θα απολυμάνουν εκλεκτικά τον αποικισμό με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς (και συγκεκριμένα Gram-αρνητικά, *Staphylococcus aureus* και μύκητες) χωρίς να διαταράσσουν την αναερόβια χλωρίδα (αφού τα προαναφερθέντα φάρμακα στερούνται αναερόβιας δράσης), ώστε η τελευταία να παραμείνει και να δρα ως φραγμός για τον αποικισμό από τα ανωτέρω δυνητικά παθογόνα (αντίσταση αποικισμού – colonization resistance) [31,95]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς λαμβάνουν επιπλέον και ενδοφλέβια αγωγή, λαμβάνοντας για τέσσερις μέρες κεφοταξίμη, ώστε να θεραπεύσει οποιαδήποτε αναπνευστική λοίμωξη που επωάζεται κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αγωγή μόνο στον στοματοφάρυγγα (εκλεκτική απολύμανση του στοματοφάρυγγα – selective oropharyngeal decontamination, SOD) [31].

Η μεγαλύτερη μελέτη, που αφορά και τις δύο ανωτέρω πρακτικές, έδειξε ότι τόσο η εκλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού όσο και αυτή του στοματοφάρυγγα

είναι οι μόνες προληπτικές μέθοδοι της πνευμονίας (και των λοιμώξεων γενικά) της ΜΕΘ που ελάττωσαν τη θνητότητα την 28η μέρα μετά την εισαγωγή στη μονάδα [95]. Σε πρόσφατη, μάλιστα, μετα-ανάλυση η απολύμανση είτε του στοματοφάρυγγα είτε του γαστρεντερικού ελάττωσε την επίπτωση όχι μόνο της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό αλλά και του συνόλου των λοιμώξεων της ΜΕΘ [92].

Πέραν των θετικών αυτών ευρημάτων, οι ανωτέρω πρακτικές εφαρμόζονται κυρίως στην Ολλανδία, χώρα που χαρακτηρίζεται από μικρά ποσοστά αντοχής (τον καιρό μάλιστα της μελέτης δεν παρουσιάστηκε ούτε καν αποικισμός με στέλεχος *Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση) και οι μονάδες της οποίας δεν μπορούν να αποτελέσουν αντιπροσωπευτικό δείγμα του μέσου όρου των ΜΕΘ της Νότιας Ευρώπης με τα υψηλά ποσοστά αντοχής [31, 62]. Παραμένει, επομένως, το ερώτημα αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την ίδια επιτυχία σε μονάδες με ενδημία πολυανθεκτικών μικροβίων.

3. 3 Άλλες μελέτες πρόληψης με χρήση αντιβιοτικών.

Σε μία πρόσφατη μελέτη καρδιοχειρουργικών ασθενών υψηλού κινδύνου (με προβλεπόμενη διάρκεια μηχανικού αερισμού >48 ωρών) εξετάστηκε η προληπτική (pre-emptive) ενδοφλέβια χορήγηση μεροπενέμης 1g τρεις ημερησίως και λινεζολίδης 600mg δις ημερησίως (ή εναλλακτικά επί αντενδείξεων για λινεζολίδη βανκομυκίνης 25mg/kg βάρους σώματος ημερησίως) επί τριήμερο [96]. Οι συγγραφείς επέλεξαν το ανωτέρω σχήμα διότι α) θεωρούν ότι η ενδοφλέβια αγωγή και όχι η τοπική ευθύνεται για την αποτελεσματικότητα της

απολύμανσης του γαστρεντερικού και β) το ευρύτατο φάσμα ήταν απαραίτητο και λόγω χλωρίδας της μονάδας τους και λόγω της παρουσίας ανθεκτικών ακόμα και σε πρώιμη VAP. Τα αποτελέσματα έδειξαν ελάττωση της επίπτωσης του συνόλου των λοιμώξεων που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό (τραχειοβρογχίτιδα και πνευμονία) και όχι μεμονωμένα της πνευμονίας. Ως προς τις υπόλοιπες εκβάσεις δεν παρατηρήθηκε μεταβολή ούτε στη διάρκεια της νοσηλείας ούτε στη θνησιμότητα [96].

3.4 Ενδοτραχειακή χορήγηση κολιμυκίνης (πολυμυξίνης) - Κλινικές μελέτες πρόληψης

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι το ανώτερο αναπνευστικό αποικίζεται ταχύτατα μετά την εμφάνιση της οξείας νόσου και την εισαγωγή στο νοσοκομείο [97]. Παράλληλα η βαρύτητα της νοσοκομειακής πνευμονίας από *Pseudomonas aeruginosa* και η δυσκολία στη θεραπεία της, την εποχή εκείνη τουλάχιστον, οδήγησε στην ανάγκη πρόληψης του αποικισμού και, ενδεχομένως, στην πρόληψη της πνευμονίας [98]. Πράγματι οι συγγραφείς, αφού συνέκριναν 33 ασθενείς που έλαβαν πολυμυξίνη Β με τη μορφή αερολύματος (spray) στον οπίσθιο φάρυγγα και την τραχεία με 25 ασθενείς της ομάδας ελέγχου που δεν έλαβαν καμιά αγωγή, βρήκαν στατιστικά σημαντική ελάττωση του αποικισμού φάρυγγα και τραχείας [98]. Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε 744 ασθενείς, σε περίοδο 20 συνολικά μηνών, σε κύκλους των 8 εβδομάδων με εναλλαγή χορήγησης ή όχι του φαρμάκου, με την προαναφερθείσα μεθοδολογία [99]. Κατά τους κύκλους πολυμυξίνης διαπιστώθηκαν 3 ασθενείς με πνευμονία έναντι 17

ασθενών στους κύκλους placebo ($p<0.01$). Παρόλα αυτά δε διαπιστώθηκαν διαφορές στη χρήση αντιβιοτικών και στη θνητότητα μεταξύ των κύκλων χορήγησης.

Οι Rouby και συνεργάτες μελέτησαν την ενδοτραχειακή (εντός του τραχειοσωλήνα) έγχυση κολιμυκίνης σε 598 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, που ελάμβαναν παράλληλα και εκλεκτική αποστείρωση του γαστρεντερικού με την ενδογαστρική χορήγηση 2g ερυθρομυκίνης ημερησίως [7]. Σε μία πρώτη περίοδο 251 ασθενείς δεν έλαβαν το φάρμακο ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς στη δεύτερη περίοδο της μελέτης έλαβαν ανά τρίωρο 200000 μονάδες κολιμυκίνης διαλυμένης σε 2ml φυσιολογικού ορού, με μέγιστη διάρκεια χορήγησης τις 15 μέρες. Η επίπτωση της βρογχοπνευμονίας (πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό) μειώθηκε από 37% στην ομάδα ελέγχου στο 27% στην ομάδα παρέμβασης ($p<0.01$) ενώ, όπως και στην προηγούμενη μελέτη, δε διαπιστώθηκε επίδραση στη θνητότητα [7].

3. 5 Η επίδραση της τοπικής χορήγησης αντιβιοτικών στην εμφάνιση πολυανθεκτικών και ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων

Η εφαρμογή της απολύμανσης του γαστρεντερικού (SDD-SOD) συνοδεύτηκε από αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής. Αφενός μία μετα-ανάλυση μεγάλου αριθμού μελετών δεν έδειξε αύξηση της αντοχής στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [96]: δεν βρέθηκε αύξηση στον επιπολασμό λοίμωξης ή αποικισμού από Gram (+)

μικρόβια (ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκους και ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντεροκόκκους). Ως προς τα Gram(-) μικρόβια, πάντα στην ομάδα παρέμβασης, δεν αυξήθηκε η αντοχή στις αμινογλυκοσίδες και τις φθοριοκινολόνες ενώ μειώθηκε η αντοχή στις πολυμυξίνες και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς [100]. Επιπλέον, η εκλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στον έλεγχο επιδημίας από *Klebsiella* με παραγωγή β-λακταμάσης εκτεταμένου φάσματος (ESBL) [101].

Αφετέρου, η χορήγηση αντιβιοτικών δε μπορεί παρά να συνεπάγεται και κάποιου βαθμού ανάπτυξη αντοχής, η οποία ενδέχεται να μην εκδηλωθεί άμεσα [102]. Πράγματι υπάρχουν δεδομένα ότι η εκλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού συνδέεται με σταδιακή αύξηση της αντοχής στο αναπνευστικό, στην κεφταζιδίμη κατά την περίοδο της προληπτικής χορήγησης των αντιβιοτικών και στην κεφταζιδίμη, σιπροφλοξασίνη και τομπραμυκίνη μετά τη χορήγηση, και με εκδήλωση αντοχής στην κεφταζιδίμη από το ΓΕΣ μετά τη διακοπή των φαρμάκων (rebound) [103]. Η ίδια ομάδα ερευνητών εξέτασε την εμφάνιση αντοχής στην κολιμυκίνη: στο αναπνευστικό δε διαπιστώθηκαν μεταβολές αλλά στο ΓΕΣ η αντοχή αυξήθηκε σημαντικά (15 φορές αν συνυπήρχε φορεία με Gram (-) ανθεκτικά στη τομπραμυκίνη) [104].

3.6 Η επίδραση της μεμονωμένης προληπτικής χορήγησης κολιμυκίνης στην εμφάνιση πολυανθεκτικών και ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης των Klick και συνεργατών [99], διαπιστώθηκε στη συνέχεια από την ίδια ομάδα ερευνητών

ότι η συνεχής επί επτάμηνο και σε όλους τους ασθενείς τοπική χορήγηση της πολυμυξίνης Β (χορηγούνταν με τον ίδιο τρόπο) οδήγησε στην εμφάνιση ανθεκτικών στην πολυμυξίνη παθογόνων και σε πνευμονίες με αυξημένη θνητότητα [105]. Τα παθογόνα αυτά ήταν στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα παρακάτω *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia*, *Pseudomonas (Stenotrophomonas) maltophilia* και είδη *Proteus*. Οι συγγραφείς μάλιστα της μελέτης χαρακτήρισαν μάλιστα τη συνεχή με τη μορφή αερολύματος τοπική χορήγηση πολυμυξίνης Β ως επικίνδυνη [105]. Ακολούθησαν λιγότερο ανησυχητικά δεδομένα με την επί δεκαπενθήμερο, το μέγιστο, χορήγηση κολιμυκίνης [7]. Οι συγγραφείς της μελέτης διαπίστωσαν κατά την περίοδο παρέμβασης σημαντική ελάττωση της πνευμονίας από Gram αρνητικά μικρόβια, χωρίς αύξηση σε *Serratia marscesens* και *Proteus mirabilis*, αλλά με σημαντική αύξηση των σταφυλοκόκκων [7].

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. Εισαγωγή

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα η πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP), μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς [1-3]. Οι ασθενείς με εγκαύματα, οι βαρέως τραυματίες και οι νευροχειρουργικοί ασθενείς των ΜΕΘ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν λοίμωξη του αναπνευστικού [1,12,13,22] ενώ η πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ή σε περιβάλλον υπηρεσιών υγείας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αναπνευστικών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια [13, 106].

Η προφυλακτική τοπική χορήγηση αντιβιοτικών στο τραχειοβρογχικό δένδρο θα μπορούσε να αποτελέσει μία στρατηγική ελάττωσης της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP) [15]. Η πολυμυξίνη, εγχυόμενη στην τραχεία ή ψεκαζόμενη στο φάρυγγα, έχει χρησιμοποιηθεί ως μέσο πρόληψης της βακτηριακής πνευμονίας από Gram αρνητικά μικρόβια [7, 99, 105]. Η παρέμβαση οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας της νόσου χωρίς να συνοδευτεί από αύξηση των μικροοργανισμών που είναι ανθεκτικοί στην πολυμυξίνη [7,99]. Σε άλλη όμως μελέτη οι συγγραφείς διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα πνευμονίας από βακτήρια ανθεκτικά στην πολυμυξίνη και συμπέραναν ότι η στρατηγική αυτή μπορεί να είναι «επικίνδυνη» [105]. Επομένως, η επιστημονική κοινότητα διακατέχεται από προβληματισμό ως προς τη χρήση τοπικών αντιβιοτικών ως προληπτικό μέτρο έναντι της πνευμονίας. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα, που αφορούν το θέμα, προέρχονται από μονάδες με μικρού βαθμού αντοχή στα αντιβιοτικά [7, 99, 105].

2. Σκοπός μελέτης

Με την παρούσα τυχαιοποιημένη μελέτη, σκοπεύσαμε να ερευνήσουμε την επίδραση της προφυλακτικής χρήσης της κολιμυκίνης, χορηγούμενης με νεφελοποιητή, στην επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό. Ο πληθυσμός της μελέτης προερχόταν από την οικεία ΜΕΘ, όπου επικρατεί και ενδημεί γλωρίδα πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών μικροβίων [12, 62, 107]. Η παρουσία των παραπάνω μικροβίων που φέρουν σημαντικούς μηχανισμούς αντοχής, καθιστώντας τους από εξαιρετικά ανθεκτικούς (ευαίσθητους σε δύο κατηγορίες αντιβιοτικών) έως και πανανθεκτικούς (καμία ευαισθησία σε οιαδήποτε κατηγορία αντιβιοτικών) καθιστά το περιβάλλον της μελέτης διαφορετικό από αυτό των παραπάνω μελετών [7,99,105].

Υποθέσαμε ότι σε αυτό ακριβώς το περιβάλλον η τοπική χορήγηση με τη χρήση νεφελοποίησης, και όχι όπως στις προαναφερθείσες μελέτες με τοπική έγχυση, θα εξασφάλιζε υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Οι υψηλές αυτές στάθμες αντιβιοτικών θα ήταν, πιθανώς, ικανές να περιορίσουν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων και να υπερνικήσουν το πρόβλημα της αντοχής χωρίς να υπάρχει το πρόβλημα των συστηματικών παρενεργειών, και, ίσως ακόμα, να εκριζώσουν τα μικρόβια από το αναπνευστικό. Στην περίπτωση αυτή ο περιορισμός των αναπνευστικών λοιμώξεων θα οδηγούσε σε μείωση της συστηματικής χορήγησης αντιβιοτικών και περιορισμό της πίεσης αντίστασης (selection pressure) των μικροβίων. Η προσδοκώμενη ελάττωση της επίπτωσης της λοίμωξης του αναπνευστικού θα οδηγούσε ενδεχομένως και σε ελάττωση της νοσηρότητας, για παράδειγμα ελάττωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού ή της παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

A) Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης.

Η παρούσα μελέτη είναι μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή, έναντι ομάδας ελέγχου, που έλαβε χώρα μεταξύ Νοεμβρίου 2011 και Ιουλίου 2013 στην οικεία ΜΕΘ, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, με δύναμη 12 κλινών. Όλοι οι ασθενείς περιλαμβάνονταν στη μελέτη αν πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια: ηλικία >18 ετών και μηχανικού αερισμού >48 ωρών. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: σαφώς πυώδεις εκκρίσεις ή πνευμονία κατά την εισαγωγή, νέα(-ες) και εμμένουσα(-ες) διήθηση(-εις) στην ακτινογραφία θώρακα κατά το πρώτο 48ωρο της νοσηλείας, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [108], κύηση, αλλεργία στην κολιμυκίνη και, τέλος, αποικισμός ή λοίμωξη κατά την εισαγωγή με στέλεχος μικροβίου ανθεκτικό στην κολιμυκίνη.

Οι ασθενείς έλαβαν είτε κολιμυκίνη (μεθανοσουλφονική κολιμυκίνη, 500000 μονάδες, διαλελυμένες σε 2,5 χιλιοστόλιτρα απεσταγμένου ύδατος), ομάδα Α, ή 2,5 χιλιοστόλιτρα φυσιολογικού ορού, ομάδα Β, τρεις ημερησίως. Η προφύλαξη διαρκούσε για τις πρώτες 10 ημέρες νοσηλείας ή μέχρι την αποσωλήνωση (όποιο από τα δύο παρουσιαζόταν νωρίτερα). Οι δέκα μέρες προφύλαξης επιλέχθηκαν με βάση πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις διάρκειες (ενδιάμεσα διαστήματα 25%-75%) μέρες εκδήλωσης τραχειοβρογχίτιδας και πνευμονίας που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό και είναι, αντίστοιχα, η 6η (4-11) και η 8η (4-15) μέρα παραμονής στη ΜΕΘ [12]. Ακόμη, σε μία παλαιότερη μελέτη προφύλαξης, οι Rouby και συνεργάτες χορήγησαν την αγωγή για 15 μέρες [7]. Συνεπώς,

στοχεύσαμε να καλύψουμε την περίοδο κατά την οποία υπήρχε αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης αναπνευστικού, τις πρώτες 10 ημέρες, αποφεύγοντας παράλληλα να παρατείνουμε την αγωγή (ελαττώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής).

Η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν με τη χρήση jet νεφελοποιητή, ο οποίος τοποθετούνταν στο εισπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα, ακριβώς πίσω από το Υ [56]. Η νεφελοποίηση διαρκούσε μέχρι να στεγνώσει η δεξαμενή του νεφελοποιητή. Η εκδήλωση αναπνευστικής λοίμωξης δεν αποτελούσε λόγο διακοπής του φαρμάκου ή του φυσιολογικού ορού.

Η τυχαιοποίηση λάμβανε χώρα με τη χρήση τυχαίων αριθμών σε ομάδες των τεσσάρων, ώστε να εξασφαλιστεί ισορροπία μεταξύ των δύο ομάδων [109]. Η επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου ενέκρινε τη μελέτη. Η συγκατάθεση λαμβάνονταν είτε από τον ασθενή είτε από το στενότερο συγγενή του. Η μελέτη υποστηρίχθηκε από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (ΠΘ843) και είχε δηλωθεί στον ιστότοπο <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT01025921).

B) Έκβαση

Ως κύρια έκβαση της μελέτης καθορίστηκε η επίπτωση της VAP στις 30 μέρες νοσηλείας. Επιπλέον, εκτιμήσαμε την επίπτωση της VAT και του αποικισμού του τραχειοβρογχικού δένδρου, την διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ, τη θνητότητα στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, τις μέρες χωρίς μηχανικό αερισμό, τις μέρες χωρίς συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών στη ΜΕΘ και την επίπτωση των ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων (στο τραχειοβρογχικό δένδρο ή το δέρμα).

Γ) Ορισμοί

Η πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό (VAP) ορίζονταν ως α) η εμφάνιση νέου ή αυξανόμενου διηθήματος στην ακτινογραφία θώρακα σε συνδυασμό με δύο από τα παρακάτω κριτήρια: β) πυρετό μεγαλύτερο των 38⁰C (ή θερμοκρασία <36⁰C, γ) λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία και δ) πυώδεις εκκρίσεις (ή επιδείνωση της υφής των εκκρίσεων). Η διάγνωση της τραχειοβρογχίτιδας περιλάμβανε τα κριτήρια β, γ, δ και απουσία ακτινολογικών ευρημάτων νεοεμφανιζόμενης πνευμονίας [8]. Τέλος, ως λοίμωξη σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό (ventilator associated infection, VAI), ορίζεται ως το άθροισμα των εκδηλώσεων VAT και VAP μαζί – στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς που εμφάνιζαν αρχικά τραχειοβρογχίτιδα και τελικά πνευμονία θεωρούνταν από πλευράς επίπτωσης ότι έπασχαν μόνο από πνευμονία [96].

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτούσε ποσοτικές καλλιέργειες τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ($\geq 10^5$ αποικίες/mL), που είχαν ληφθεί εντός 48 ωρών πριν και μετά την κλινική διάγνωση. Η επίπτωση της αναπνευστικής λοίμωξης εκτιμώνταν ως 1) λόγος (ποσοστό) των ασθενών με λοίμωξη (VAP, VAT ή, ακόμα VAI) ως προς τον συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα (σκέλος) της μελέτης, και, 2) ως επίπτωση-ρυθμός (incidence density rate, IDR), ο οποίος είναι ο ολικός αριθμός επεισοδίων αναπνευστικής λοίμωξης ανά 1000 μέρες μηχανικού αερισμού [83].

Ως δείγμα τραχειοβρογχικών εκκρίσεων χαρακτηριζόταν κάθε υλικό που λαμβανόταν μέσω τραχειοσωλήνα ή τραχειοστόματος, χωρίς την προσθήκη φυσιολογικού ορού. Τα μικρόβια χαρακτηρίζονται ως πολυανθεκτικά εφόσον ήταν *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ανθεκτική στην κεφταζιδίμη ή την ιμιπενέμη ή, τέλος *Staphylococcus*

aureus ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (ή *Enterococcus faecium* εφόσον ο τελευταίος απομονώνεται στο αίμα) [16]. Τα Gram (-) μικρόβια χαρακτηρίζονταν ως ανθεκτικά στην κολιμυκίνη όταν είχαν ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) >2μg/mL, με τις δοκιμασίες E-test και μικροδιάλυση σε ζωμό.

Ως μέρα χωρίς μηχανικό αερισμό ορίζονταν η μέρα κατά την οποία ο ασθενής παρέμενε επί 24ωρο χωρίς οιαδήποτε υποστήριξη της αναπνοής. Ως μέρες μηχανικού αερισμού ορίζονταν το σύνολο των ημερών που ο ασθενής παρέμενε στη μονάδα μείον το συνολικό αριθμό των ημερών χωρίς μηχανικό αερισμό. Ως ανοσοκαταστολή θεωρούνταν οποιαδήποτε θεραπεία ή νόσος που πιθανόν να εξασθενεί την άμυνα του αρρώστου στις λοιμώξεις (για παράδειγμα μεγάλη δόση ή χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία και αιματολογικά κακοήθη νοσήματα) όπως ορίζεται σε προηγούμενο άρθρο [110].

Η αντιβιοτική αγωγή θεωρούνταν κατάλληλη όταν το(α) εμπειρικά χορηγούμενο(α) αντιβιοτικό(ά) ήταν ενεργό(ά) in vitro έναντι του απομονωθέντος παθογόνου [111]. Ως μέρες χωρίς συστηματική λήψη αντιβιοτικών ορίζονταν οι μέρες στη ΜΕΘ κατά τις οποίες ο ασθενής δε λάμβανε οιαδήποτε συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή [112].

Πέραν των περιπτώσεων όπου υπήρχε αντένδειξη, σε όλους τους ασθενείς εφαρμόζοταν πρωτόκολλο καθημερινής διακοπής της καταστολής και εκτίμησης της ετοιμότητας προς αποσωλήνωση. Τα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων βασίζονταν στη δέσμη μέτρων που προτείνει το Ινστιτούτο Βελτίωσης της Φροντίδας Υγείας των ΗΠΑ (Institute for Healthcare Improvement) [82]. Όσον αφορά το αναπνευστικό περιελάμβανε ημικαθιστική θέση και τρις ημερησίως αντισηψία του στόματος με χλωρεξιδίνη και μέτρηση της πίεσης του αεροθαλάμου (cuff) του τραχειοσωλήνα. Περιλάμβαναν, επιπλέον, απομόνωση

των ασθενών με υπόνοια ή γνωστό αποικισμό με πολυανθεκτικά μικρόβια και συνεχή επιτήρηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Δεν εφαρμόστηκε η στρατηγική της εκλεκτικής απολύμανσης του γαστρεντερικού σωλήνα ή του στοματοφάρυγγα. Δεν αντικαταστήσαμε το κύκλωμα του αναπνευστήρα παρά μόνο στην περίπτωση που ήταν εμφανώς λερωμένο.

Δ) Συλλογή δεδομένων

Τα δημογραφικά δεδομένα του ασθενούς (ηλικία, φύλο), η διαγνωστική κατηγορία (παθολογικός, χειρουργικός ή νευροχειρουργικός ασθενής και εισαγωγή από τα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία ή το θάλαμο νοσηλείας) και οι δείκτες βαρύτητας, όπως ο δείκτης APACHE II, η βαθμολόγηση SOFA, η βαθμολόγηση McCabe και ο δείκτης συννοσηρότητας Charson καταγράφονταν τη μέρα της εισαγωγής [110, 113-115]. Ακτινογραφία θώρακα διενεργούνταν την ημέρα της εισαγωγής, επαναλαμβανόταν σε τακτική βάση τρεις εβδομαδιαίως ή συχνότερα εφόσον το ζητούσε ο θεράπων ιατρός του αρρώστου. Οι ακτινογραφίες εκτιμώνταν από ιατρούς που δε γνώριζαν σε ποια ομάδα θεραπείας ανήκε ο ασθενής. Η υφή και η ποσότητα των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων γινόταν με κλίμακα βαθμολόγησης, όπως έχει περιγραφεί σε παλαιότερο άρθρο [116]. Οι καλλιέργειες των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων συλλέγονταν κατά την εισαγωγή, επαναλαμβάνονταν τρεις εβδομαδιαίως για τις δύο πρώτες εβδομάδες της μελέτης και δις εβδομαδιαίως στη συνέχεια. Η κλινική βαθμολογία της πνευμονικής λοίμωξης (CPIS) εκτιμώνταν σε τακτική βάση τρεις εβδομαδιαίως και οποτεδήποτε υποψιαζόμασταν την παρουσία αναπνευστικής λοίμωξης [17]. Καταγράφαμε ακόμη τη θεραπεία νεφρικής αποκατάστασης, την αντικατάσταση τραχειοσωλήνα ή επανασωλήνωση και τη μεταφορά εκτός ΜΕΘ (για αξονική

τομογραφία ή εγχείρηση). Η αντιβιοτική αγωγή καταγράφονταν καθημερινά. Η αντίσταση στην κολιμυκίνη εκτιμώνταν με τη χρήση δοκιμασίας E-test ενώ η αντίσταση στα άλλα αντιβιοτικά ελέγχονταν με διάχυση σε δίσκους.

E) Ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της νεφελοποίησης σε κάθε ομάδα καταγράφονταν και περιελάμβαναν βρογχόσπασμο, που θα μπορούσε να οδηγήσει είτε σε πρόωμη διακοπή της αγωγής με νεφελοποίησης είτε σε ανάγκη θεραπείας με χορήγηση β-αγωνιστή στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Όσοι συμμετέχοντες στη μελέτη ελάμβαναν ήδη β-αγωνιστές καταγράφονταν επίσης.

Ο επιπολασμός (point prevalence) της αντιμικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά εξετάζονταν σε δείγματα αίματος και τραχειοβρογχικών εκκρίσεων που λαμβάνονταν σε τακτικά διαστήματα μεταξύ Νοεμβρίου 2011 και Ιουλίου 2013 (πριν, ανά εξάμηνο κατά τη διάρκεια της μελέτης και ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της εκτίμησης του τελευταίου αρρώστου που έλαβε μέρος στη μελέτη).

ΣΤ) Στατιστική

Λαμβάνοντας υπόψιν την επίπτωση της VAP στην οικεία ΜΕΘ πριν την έναρξη της μελέτης (34.6%) [107], θα απαιτούνταν ένα συνολικό δείγμα 168 ατόμων για να διαπιστώσουμε μείωση 40% στην επίπτωση της VAP ($p=0.05$, ισχύς-power 80%). Μία ανεξάρτητη επιτροπή έλεγχε ανά τακτά διαστήματα τα δεδομένα την πορεία εκτέλεσης και την ασφάλεια της μελέτης.

Η στατιστική ανάλυση ακολούθησε τη μεθοδολογία «intention-to-treat», περιελάμβανε δηλαδή όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, ανεξάρτητα

από τη διάρκεια που τελικά έλαβαν το φάρμακο (ή το εικονικό φάρμακο). Η σύγκριση μεταξύ παραμέτρων μελετώνταν στην περίπτωση εκτίμησης ποσοστών με τη δοκιμασία χ^2 ή Fisher. Στην περίπτωση κατά την οποία εκτιμώνταν συνεχείς παράμετροι μεταξύ δύο συγκρινόμενων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του μαθητή (t-test) ή Mann-Whitney-U (η τελευταία επί μη κανονικής κατανομής των δεδομένων) ενώ η σύγκριση μεταξύ περισσότερων των δύο ομάδων ελάμβανε χώρα με τη δοκιμασία ANOVA ή Kruskal Wallis (η τελευταία σε μη κανονικά κατανεμόμενες μεταβλητές). Η ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί η πιθανότητα να παραμείνουν στείρες οι τραχειοβρογχικές εκκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, με τη δοκιμασία log-rank (Mantel-Cox). Η πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης Cox εφαρμόστηκε ώστε να αναζητηθούν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση VAP (ή VAI) και για να αποκλεισθεί η πιθανότητα συγχυτικών μεταβλητών (confounding variables). Οι μεταβλητές που σχετίζονταν σημαντικά με την έκβαση στη μονοπαραγοντική ανάλυση (με κριτήριο $p < 0.05$) συμπεριλήφθηκαν στο παραπάνω μοντέλο. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες χαρακτηρίζονταν ως σημαντικές με κριτήριο $p < 0.05$ για αμφοτερόπλευρη (two-sided) κατανομή. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS for Windows, έκδοση 15 (IBM, Somers, NY, USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

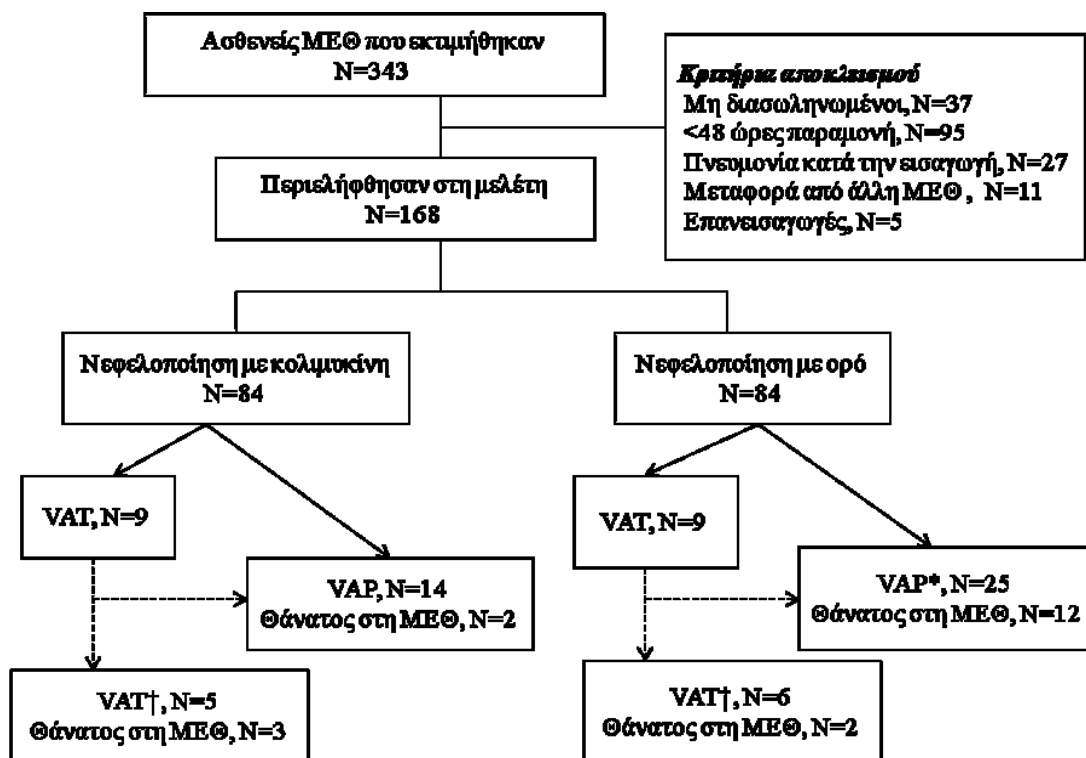
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 168 βαρέως πάσχοντες έλαβαν μέρος στη μελέτη (Εικόνα 1). Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ασθενών πριν την τυχαιοποίηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι μισοί άρρωστοι (N=84) έλαβαν κολιμυκίνη (ομάδα κολιμυκίνης, OK) για διάμεσο χρόνο (25%-75% εύρος) 10 μέρες (5,2-10 μέρες) ενώ οι υπόλοιποι μισοί (N=84) έλαβαν φυσιολογικό ορό (ομάδα ορού, ΟΟ) για 9 (4-10) μέρες ($p=0.25$). Η προφύλαξη με κολιμυκίνη ή τον ορό ξεκίνησε 6,5 (4-9,75) και 7 (4-10) ώρες, αντίστοιχα, μετά τη διασωλήνωση ($p=0.50$). Από την ομάδα παρέμβασης (OK) 34 ασθενείς (ποσοστό %, 40,5) αποσωληνώθηκαν πριν τη 10η μέρα μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με 44 ασθενείς (ποσοστό %, 52) της ομάδας ελέγχου (ΟΟ) ($p=0.16$).

Συνολικά 124 ασθενείς λάμβαναν συστηματικώς αντιβιοτικά με αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram (-) κατά τη διάρκεια των 10 ημερών της αγωγής της μελέτης [64 (76,2) και 60 (71,4), $p=0.60$], αντίστοιχα και δεν υπήρχε διαφορά στο είδος, τον αριθμό και τη διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης ($p>0.5$).

Υπήρχαν 60 δείγματα τραχειοβρογχικών εκκρίσεων (TBE) με απομόνωση μικροβίου στην OK και 70 στην ομάδα ΟΟ. Η πρώτη θετική καλλιέργεια απομονώθηκε τη 10 (5-17) και την 4 (2,5-8) μέρα νοσηλείας, αντίστοιχα (Εικόνα 2). Από μικροβιολογικής απόψεως επικρατούσαν στο σύνολο των ασθενών τα Gram (-) μικρόβια (Πίνακας 2).

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής μελέτης.



ΜΕΘ=Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. VAT=Τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό, VAP=Πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό.

*Υπήρχαν 27 περιπτώσεις VAP και 1 ανεξάρτητο επεισόδιο VAT στους 25 αυτούς ασθενείς με πνευμονία.

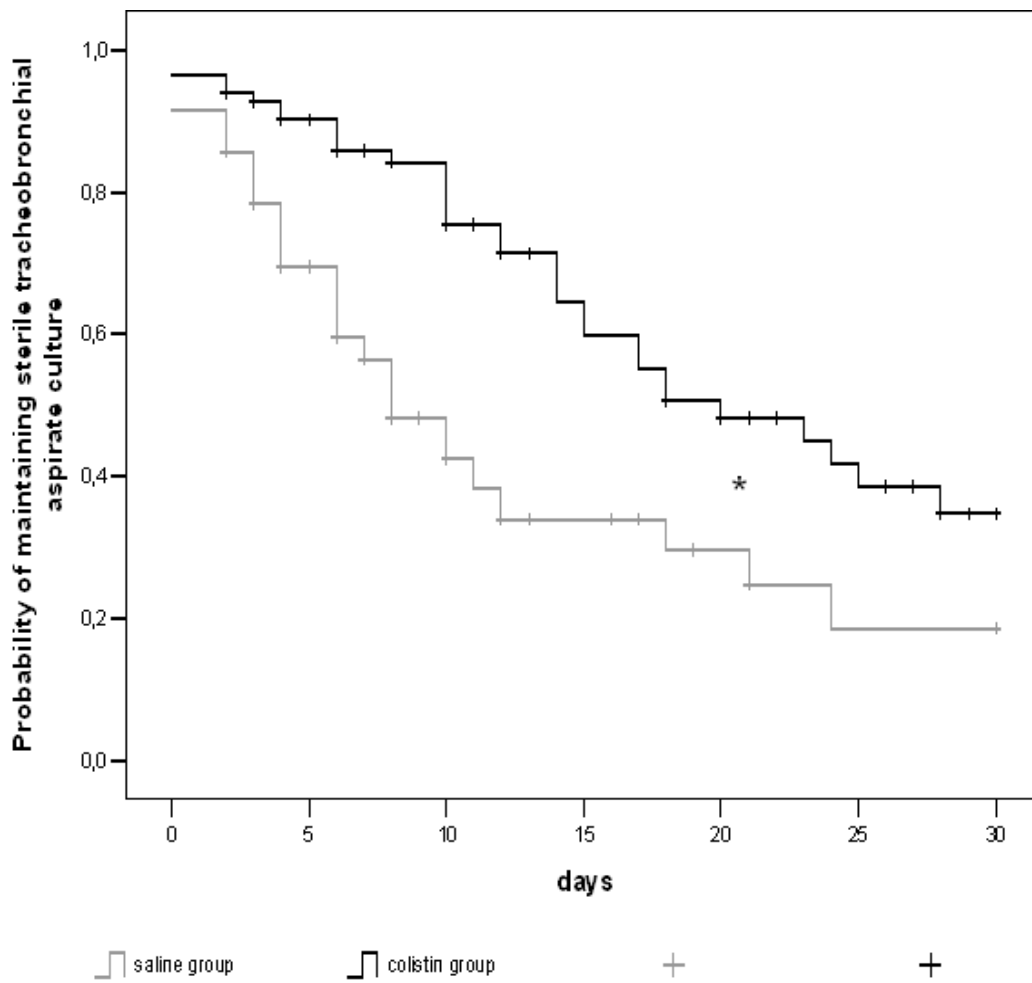
† VAT ως τελική διάγνωση.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή των ασθενών.

	Σύνολο N=168	Ομάδα κολμοκίνης N=84	Ομάδα ορού N=84	p
Ηλικία, έτη	59.5(43-69)	60(44.2-70.5)	58(38.25-67.7)	0.29
Γυναίκες, n(%)	42(25)	20(23.8)	22(26.2)	0.86
Εισαγωγή από επείγοντα, n(%)	81(48.2)	39(46.4)	42(50)	0.76
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή, n(%)	36(21.4)	13(15.5)	23(27.4)	0.09
Ανοσοκαταστολή, n(%)	17(10.1)	11(16.2)	6(7.1)	0.31
Συννοσηρότητες				
- Κίρρωση, n(%)	6(3.6)	2(2.4)	4(4.8)	0.68
- Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	7(4.2)	4(4.8)	3(3.6)	1.0
- Νεφρική ανεπάρκεια σε κάθαρση, n(%)	3(1.8)	1(1.2)	2(2.4)	1.0
- ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, n(%)	20(11.9)	10(11.9)	10(11.9)	1.0
- Οξεία αναπν. ανεπάρκεια(ARDS), n(%)	10(6)	7(8.3)	3(3.6)	0.33
Μη θανατηφόρος υποκείμενη νόσος, n(%)	105(62.5)	50(59.5)	55(65.5)	0.52
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson	2(1-4)	2(1-4)	2(0.25-4)	0.53
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή, n(%)	109(64.9)	56(66.7)	53(63.1)	0.75
Θεραπεία, εισπνεόμενους β-αγωνιστές, n(%)	22(13.09)	12(14.28)	10(11.3)	0.8
Θετικές καλλιέργειες ΤΒΕ εισαγωγής, n(%)	10(6)	3(3.6)	7(8.3)	0.33
Διαγνωστική κατηγορία εισαγωγής				
- Παθολογικοί ασθενείς, n(%)	59(35.1)	26(31)	33(39.3)	0.33
- Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	45(26.8)	23(27.4)	22(26.2)	1.0
- Νευροχειρουργικοί ασθενείς, n(%)	64(38.1)	35(41.6)	29(34.5)	0.43
APACHE II	19(15-23)	19(14-23)	19(15-23)	0.96
SOFA	9(7-11)	9(7-11)	9(7-11)	1.0
Λευκά αιμοσφαίρια x10³/mm³	12.2(8.9-16.7)	12.9(8.4-16.2)	11.9(9.3-17.4)	0.85
CRP, mg/dl	3.7(0.8-10.9)	3.4(0.7-10.3)	3.7(1-11.5)	0.36
PaO₂/FiO₂	273(186-365)	278(186.5-386.5)	272(181.4-349)	0.34

Τα δεδομένα δίνονται ως διάμεσος τιμή (25%-75% διάστημα) εκτός αν ορίζεται αλλιώς, κατά περίπτωση. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome. ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. CRP=C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. ΤΒΕ=Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις.

Εικόνα 2. Πιθανότητα διατήρησης στείρας καλλιέργειας τραχειοβρογχικών εκκρίσεων.



Μαύρη γραμμή= Ομάδα Κολιμυκίνης (ΟΚ). Γκρι γραμμή= Ομάδα Ορού (ΟΟ).

*p=0.01.

Πίνακας 2. Μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την εκδήλωση VAP ή VAT.

	Σύνολο	ΟΚ	ΟΟ	p
VAP				
Συνολικά μικρόβια	41(100)	14(100)	27(100)	0.08
Gram-αρνητικά	32(78)	9(64.2)	23(85.2)	0.23
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13(31.8)	2(14.2)	11(40.8)	0.16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(26.9)	5(35.8)	6(22.2)	1.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(7.3)	1(7.1)	2(7.4)	1.0
<i>Escherichia coli</i>	1(2.4)	1(7.1)	-	-
<i>Enterobacter aerogens</i>	1(2.4)	-	1(3.7)	-
<i>Citrobacter koseri</i>	1(2.4)	-	1(3.7)	-
<i>Serratia marcescens</i>	1(2.4)	-	1(3.7)	-
Πολυμικροβιακά, Gram-αρνητικά	1*(2.4)	-	1*(3.7)	-
Gram-θετικά	9(22)	5(35.8)	4(14.8)	1.0
<i>Staphylococcus aureus</i> , μεθικιλίνη εναίσθητος	8(19.6)	4(28.7)	4(14.8)	1.0
<i>Staphylococcus aureus</i> , μεθικιλίνηανθεκτικός	1(2.4)	1(7.1)	-	-
Πολυανθεκτικά μικρόβια	21(51.2)	6(42.9)	15(55.6)	0.52
VAT				
Συνολικά μικρόβια	18(100)	9(100)	9(100)	1.0
Gram-αρνητικά	17(94.4)	8(88.9)	9(100)	1.0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7(38.9)	3(33.3)	4(44.5)	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6(33.3)	4(44.5)	2(22.2)	0.68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(16.7)	1(11.1)	2(22.2)	1.0
<i>Enterobacter aerogens</i>	1(5.6)	-	1(11.1)	-
Gram-θετικά	1(5.6)	1(11.1)	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> , μεθικιλίνη εναίσθητος	1(5.6)	1(11.1)	-	-
Πολυανθεκτικά μικρόβια	12(66.7)	6(66.7)	6(66.7)	1.0

Τα δεδομένα δίνονται ως n(%). ΟΚ= Ομάδα κοιλμυκίνης. ΟΟ= Ομάδα ορού, VAP=Ventilator Associated Pneumonia, VAT=Ventilator Associated Tracheobronchitis.

**Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter baumannii*.

A) Επίπτωση πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP)

Η συνολική επίπτωση της VAP ήταν 23,2% (Πίνακας 3): Συγκεκριμένα ήταν παρούσα σε 14 (16,7%) ασθενείς της OK έναντι 25 (29,8%) της ΟΟ ($p=0.07$). Αντίστοιχα, οι συνολικές μέρες μηχανικού αερισμού ήταν 1227 και 1053 και η επίπτωση ρυθμός (IDR) ήταν 11,4 και 25,6 αντίστοιχα ($p<0.01$). Η επίπτωση της VAP από Gram (-) ή από πολυανθεκτικά μικρόβια, συμπεριλαμβανομένων και των περιπτώσεων που οφείλονται στο *Acinetobacter baumannii*, ήταν μειωμένη στην ομάδα παρέμβασης ως προς την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3). Δεν παρατηρήθηκε ακόμη διαφορά στην επίπτωση της VAP μεταξύ της OK και της ΟΟ είτε κατά τη διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής των πρώτων 10 ημερών [10,7% και 22,6%, αντίστοιχα ($p=0.06$) είτε μετά το πρώτο δεκαήμερο ($p=1.0$) (Πίνακας 3).

Η επίπτωση της νόσου όταν οι συμμετέχοντες λάμβαναν συστηματικά αντιβιοτικά με φάσμα έναντι Gram (-) μικροβίων κατά την περίοδο προφύλαξης ήταν 9/64 (14,1%) στην OK και 19/60 (31,7%) στην ΟΟ ($p=0.03$). Η VAP από Gram (-) σε όσους λάμβαναν τα παραπάνω φάσματος συστηματικά αντιβιοτικά ήταν 6/64 (9,4%) στην OK και 15/60 (25%) στην ΟΟ ($p=0.03$).

Όσον αφορά τους ασθενείς που εκδήλωσαν, τελικά, VAP, 9 εκ των 14 (64,3%) της OK και 13/25 (52,1%) της ΟΟ έλαβαν κατάλληλη συστηματική αντιβιοτική αγωγή ($p=0.51$).

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Cox έδειξε ότι η παρέμβαση είχε σημαντική επίδραση στην επίπτωση-ρυθμό της VAP, μετά από στάθμιση αυτών των παραμέτρων που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά στη μονοπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 4). Η παρέμβαση είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με ελαττωμένη

Πίνακας 3. Εκβάσεις των συμμετεχόντων στις δύο ομάδες μελέτης.

	Συνολικά N=168	OK N=84	OO N=84	P
Κύρια έκβαση				
VAP, n(%)	39(23.2)	14(16.7)	25(29.8)	0.07
Δευτερεύουσες εκβάσεις				
VAP, IDR	18	11.4	25.6	<0.01
Gram-αρνητική VAP, n(%)	30(17.9)	9(10.7)	21(25)	0.03
VAP, ΠΑΜ, n(%)	22(13.1)	6(7.1)	16(19)	0.04
VAP λόγω <i>Acinetobacter baumannii</i> , n(%)	13(7.7)	2(2.4)	11(13.1)	0.02
VAP λόγω <i>Staphylococcus species</i> , n(%)	9(5.4)	5(6)	4(4.8)	1.0
VAP κατά το πρώτο 10ήμερο προφύλαξης, n(%)	28(16.7)	9(10.7)	19(22.6)	0.06
VAP μετά τις 10 μέρες προφύλαξης, n(%)	11(6.5)	5(6)	6(7.1)	1.0
VAP ακολουθεί VAT, n(%)	6(3.6)	4(4.8)	2(2.4)	0.68
VAT, IDR	5.3	4.1	6.6	<0.01
VAT, n(%)	11(6.5)	5(6)	6(7.1)	1.0
Gram-αρνητική VAT, n(%)	11(6.5)	5(6)	6(7.1)	1.0
ΠΑΜ VAT, n(%)	9(5.4)	4(4.8)	5(6)	1.0
VAT λόγω <i>Acinetobacter baumannii</i> , n(%)	5(3)	2(2.4)	3(3.6)	1.0
VAT κατά το πρώτο 10ήμερο προφύλαξης, n(%)	7(4.2)	2(2.4)	5(6)	0.44
Αποικισμός αεραγωγού, n(%)	34(20.2)	16(19)	18(21.4)	0.85
- κατά το πρώτο 10ήμερο προφύλαξης	22(13.1)	6(7.1)	16(19)	<0.01
- μετά τις 10 μέρες προφύλαξης	12(7.1)	10(11.9)	2(2.4)	<0.01
- λόγω Gram-αρνητικών μικροβίων, n(%)	33(19.6)	15(17.9)	18(21.4)	0.70
- λόγω ΠΑΜ, n(%)	28(16.7)	13(15.5)	15(17.9)	0.84
Θνησιμότητα στη ΜΕΘ, n(%)	54(32.1)	25(29.8)	29(34.5)	0.62
Παραμονή στη ΜΕΘ, μέρες	13.5(7-28)	16.5(7-29.7)	13(6.25-24.7)	0.31
Θνησιμότητα στο νοσοκομείο, n(%)	60(35.7)	29(34.5)	31(36.9)	0.87
Παραμονή στο νοσοκομείο, μέρες	20(12-30)	23(12-30)	19(12.2-30)	0.38
Μέρες ΜΑ, μέρες#	12(5-21)	13.5(5-24.5)	9(5-18.7)	0.26
Μέρες ΜΑ πριν το πρώτο επεισόδιο VAI, μέρες	7(4-12.2)	10(7-15)	6(4-10)	0.01
Μέρες ΜΑ πριν το πρώτο επεισόδιο VAP, μέρες	6(4-12)	10(5.5-16.5)	4(3.5-10.5)	0.07
Μέρες χωρίς ΜΑ, μέρες	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)	0.90
Μέρες χωρίς συστηματική λήψη αντιβιοτικών, μέρες	1(0-5)	2.5(0-5)	0.5(0-3)	0.06
Τραχειοστομία, n(%)	76(45.2)	43(51.2)	33(39.3)	0.16

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (25%-75% διάστημα) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*Όσοι συμμετέχοντες εκδήλωσαν και VAT και VAP συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα της VAP.

#Οι συνολικές μέρες μηχανικού αερισμού ήταν 1227 στην ColG and 1053 in the NSG.

ΜΕΘ = Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, OK=Ομάδα Κολμυκικής, OO=Ομάδα ορού, IDR=Επίπτωση Ρυθμός όλων των επεισοδίων VAP ή όλων των επεισοδίων VAT ανά 1000 συνολικά μέρες μηχανικού αερισμού (πριν και μετά την εκδήλωση της πρώτης αναπνευστικής λοίμωξης), ΠΑΜ=Πολυανθεκτικά Μικρόβια, ΜΑ=Μηχανικός Αερισμός, VAI=είτε VAP είτε VAT. VAP και VAT =Πνευμονία και τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό

επίπτωση-ρυθμό Gram(-) VAP και VAP από πολυανθεκτικά μικρόβια. Πέραν της παρέμβασης, το νευροχειρουργικό αίτιο εισαγωγής είχε αυξημένο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης) (Hazard Ratio, HR) για εκδήλωση Gram (-) VAP [2.17 (1.00-4.72), p=0.05] (Πίνακες 5, 6).

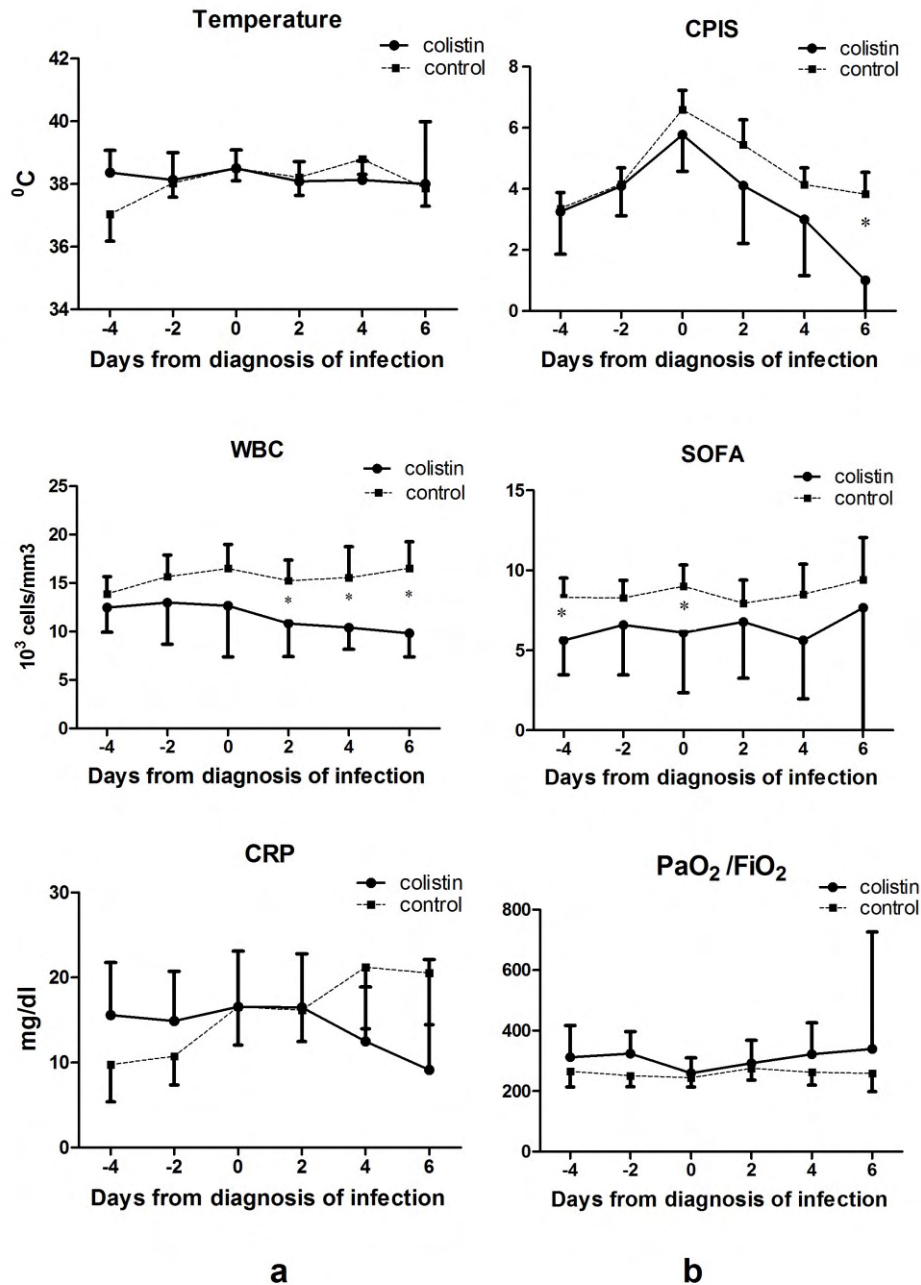
Η μεταβολή των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ διακρίνεται στην εικόνα 3. Η βαθμολογία SOFA ήταν υψηλότερη στην ΟΟ την ημέρα διάγνωσης της VAP (ημέρα 0) (p=0.02) και τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν αυξημένα στην ΟΟ τις μέρες 2, 4 και 6 μετά τη διάγνωση της νόσου, πάντα σε σύγκριση με την ΟΚ (p<0.05).

B) Συμπληρωματική ανάλυση στους νευροχειρουργικούς ασθενείς

Από το σύνολο των 39 συμμετεχόντων με VAP μελέτης, 19 ασθενείς ανήκαν στη νευροχειρουργική διαγνωστική κατηγορία: Η επίπτωση στην υποομάδα αυτή των αρρώστων ήταν 20% (7/35) στην ΟΚ και 41,4% (12/29) στην ΟΟ (p=0.10), με διάγνωση της πνευμονίας τη μέρα 10 (7-21) και 6 (4-12,2) αντίστοιχα (p=0.04). Η αντίστοιχη επίπτωση που αφορούσε VAP από Gram-αρνητικά μικρόβια ήταν 14,2% (5/35) και 41,3% (12/29) (p=0.02).

Τέλος, όσον αφορά τους βαρύτερα πάσχοντες νευροχειρουργικούς ασθενείς (n=34, GCS<8), η αντίστοιχη επίπτωση ήταν 11,1% (2/18) και 56,2% (9/16) (p=0.009).

Εικόνα 3. Χρονικές μεταβολές κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που αφορούν και τις δύο ομάδες της μελέτης, πριν και μετά τη διάγνωση της VAP: a) Θερμοκρασίας (Temperature), λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). b) Κλινικής Βαθμολογίας Πνευμονίας (CPIS), βαθμολογίας SOFA και του δείκτη οξυγόνωσης (PaO_2/FiO_2).



Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (95% διάστημα εμπιστοσύνης).

* $p < 0.05$, όλες οι άλλες συγκρίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Colistin= Ομάδα Κολιμυκίνης (OK). Control= Ομάδα Ορού (OO). SOFA= Sequential Organ Failure Assessment. VAP= Ventilator Associated Pneumonia.

Γ) Επίπτωση τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAT)

Δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την επίπτωση της τραχειοβρογχίτιδας ενώ η επίπτωση-ρυθμός στην ΟΚ και την ΟΟ ήταν 4,1 και 6,6 αντίστοιχα ($p < 0.01$) (Πίνακας 3). Η διάγνωση της έγινε, αντίστοιχα, τη μέρα 10 (6,5-14,5) έναντι της μέρας 7 (3,2-11,5) ($p = 0.19$). Έξι από 17 (35.2%) ασθενών με VAT εκδήλωσαν αργότερα VAP (από 1 έως 9 μέρες μετά το επεισόδιο της VAT) με το ίδιο παθογόνο αλλά δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0.68$).

Όσον αφορά τους ασθενείς που εκδήλωσαν VAT 3 (33,3%) και 5 (55,6%), αντίστοιχα, έλαβαν κατάλληλη συστηματική αντιβιοτική αγωγή ($p = 0.64$).

Δ) Επίπτωση λοίμωξης αναπνευστικού που σχετίζεται με το μηχανικό αρισμό (VAI)

Η επίπτωση αναπνευστικής λοίμωξης στο σύνολο των συμμετεχόντων ήταν 29,8%. Οι μέρες μηχανικού αερισμού πριν το πρώτο επεισόδιο VAI ήταν περισσότερες στην ΟΚ συγκρινόμενες με την ΟΟ ($p = 0.01$) (Πίνακας 3).

Η νόσος ήταν παρούσα σε 19 (22,6%) άτομα της ΟΚ σε σύγκριση με 31 (36,9%) της ΟΟ ($p = 0.06$). Ο συνολικός αριθμός αναπνευστικών λοιμώξεων ήταν, αντίστοιχα 19 (επίπτωση-ρυθμός, IDR, $1000 \times 19 / 1227 = 15,5$) και 34 (επίπτωση-ρυθμός, IDR, $1000 \times 34 / 1053 = 32,3$) ($p < 0.01$). Η παραπάνω στατιστικώς σημαντική επίδραση της παρέμβασης στην επίπτωση-ρυθμό της νόσου επιβεβαιώνεται και από το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Cox, μετά από στάθμιση της παρέμβασης με τις παραμέτρους της ηλικίας, του φύλου, της

εισαγωγής από τα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία και της τιμής της CRP κατά την εισαγωγή, οι οποίες βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την εκδήλωση VAI στην μονοπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 7).

Η επίπτωση της VAI από Gram (-) μικρόβια ήταν 14 ασθενείς (16,7%) της OK έναντι 27 (32,1%) της ΟΟ ($p=0.03$) ενώ τα αντίστοιχα αποτελέσματα που αφορούν λοίμωξη του αναπνευστικού από πολυανθεκτικά μικρόβια ήταν, αντίστοιχα, 10 (11,9%) και 21 (25%) ($p=0.05$). *Acinetobacter baumannii* απομονώθηκε σε 4/19 (21,1%) και 14/31 (45,2%) από τις συνολικές αναπνευστικές λοιμώξεις, αντίστοιχα ($p=0.13$).

Κατά τη διάρκεια της προφυλακτικής περιόδου, των πρώτων 10 ημερών, υπήρχε ελαττωμένη επίπτωση VAI στην OK με 11 (13,1%) συμμετέχοντες έναντι 24 (28,6%) της ΟΟ ($p=0.02$). Μετά τη προφύλαξη υπήρχαν 8 (9,5%) και 7 (8,3%) λοιμώξεις, όλες από πολυανθεκτικά, αντίστοιχα ($p=1.0$).

E) Δείκτες θνησιμότητας και νοσηρότητας

Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη θνησιμότητα στη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο (Πίνακας 3). Μεταξύ των ασθενών που είχαν ήδη εκδηλώσει VAP, η θνητότητα στη ΜΕΘ ήταν ελαττωμένη σε αυτούς που έλαβαν την παρέμβαση σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο [1/14 (7,1%) έναντι 11/25 (44%), $p=0.028$] ενώ η νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 14,3% και 44% ($p=0.08$), αντίστοιχα. Η προφύλαξη με εισπνεόμενη κολιμυκίνη παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας για επιβίωση στη ΜΕΘ των ασθενών με VAP στην πολυπαραγοντική ανάλυση [67.08 (2.16-2080.46), ($p=0.016$)], μετά από στάθμιση με την ηλικία [0.993 (0.90-1.09), $p=0.89$] και το δείκτη συννοσηρότητας Charlson [3.0 (0.87-10.37), $p=0.08$]. Η θνησιμότητα στη ΜΕΘ

των ασθενών με VAP από πολυανθεκτικά μικρόβια ήταν 1/6 (16,7%) στην ΟΚ και 7/16 (43,7%) στην ΟΟ (p=0.35).

Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο ή τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού (Πίνακας 3). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ σχετιζόταν ανεξάρτητα, με νευροχειρουργικό αίτιο εισόδου, [λόγος πιθανοτήτων-odds ratio (διάστημα εμπιστοσύνης-CI)], [2.06 (1.02-4.16), p=0.042] αφού σταθμίστηκε με την ηλικία [0.993 (0.90-1.09), p=0.89] και το δείκτη συννοσηρότητας Charlson [3.0 (0.87-10.37), p=0.08].

Ο αριθμός των ημερών χωρίς συστηματική λήψη αντιβιοτικών ήταν 2,5(0-5) και 0,5(0,5-3), αντίστοιχα (p=0.06).

Όσον αφορά τους νευροχειρουργικούς ασθενείς, η θνητότητα στη ΜΕΘ (14.3% και 31%, p=0.14), η παραμονή στη ΜΕΘ [26 (10-30) και (6.5-29) μέρες (p=0.12)], μέρες χωρίς μηχανικό αερισμό [2 (0-4) και 0 (0-4.5), (p=0.20)] και οι μέρες χωρίς συστηματική λήψη αντιβιοτικών [5 (3-8) και 3 (0.5-7) p=0.19] διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

ΣΤ) Βακτηριακή αντοχή

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εμφάνιση ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων μεταξύ των ομάδων. Παρατηρήθηκε, όμως, σημαντική ελάττωση της απομόνωσης Gram (-) μικροβίων στις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις (Πίνακας 8). Η συχνότητα των ευαίσθητων στην κολιμυκίνη μικροβίων, ειδικότερα των στελεχών με τη χαμηλότερη ελάχιστη

ανασταλτική συγκέντρωση για την κολιμυκίνη ($MIC \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$), βρέθηκε αυξημένη κατά την περίοδο μετά το πέρας της παρέμβασης σε σύγκριση με την περίοδο πριν την έναρξη της μελέτης (Πίνακας 9).

Z) Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκδήλωσαν βρογχόσπασμο 2 ασθενείς της ΟΟ που αποδόθηκε από τους θεράποντες ιατρούς στο φυσιολογικό ορό και 8 ασθενείς της ΟΚ ($p=0.10$). Ο βρογχόσπασμος, με μία εξαίρεση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης κολιμυκίνης την έκτη μέρα χορήγησης του φαρμάκου, ήταν ήπιος και αντιμετωπίστηκε με χορήγηση β-αγωνιστών.

H) Συμπληρωματική ανάλυση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP).

Τα δεδομένα αναλύθηκαν ξανά χωρίς την ανάγκη μικροβιολογικής επιβεβαίωσης (αποικίες μικροβίων $\geq 10^5$), με τη χρήση χαμηλότερου ορίου αποικιών ανά χιλιοστόλιτρο τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ($< 10^5 \text{ CFU/mL}$) ή μόνο με τη χρήση κλινικών κριτηρίων για τη διάγνωση της VAP [13].

Βρέθηκαν 20 άτομα (23,8%) με VAP στην ΟΚ και 35 (41,7%) στην ΟΟ ($p=0.02$), οι αντίστοιχες πνευμονίες ήταν 20 έναντι 37 και οι επιπτώσεις-ρυθμοί (IDR) $1000 \times 20 / 1227 = 16,3$ έναντι $1000 \times 37 / 1053 = 35,1$ ($p < 0.01$).

Αναλυτικότερα, 20 άτομα στην ΟΚ εκπλήρωσαν τα κλινικά κριτήρια της VAP τη μέρα 10 (6-12): τρεις ασθενείς είχαν στείρες καλλιέργειες τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, τρεις είχαν διάμεσο (25%-75% εύρος) αριθμό βακτηριακών αποικιών 60000 (40000-80000) CFU/mL και οι υπόλοιποι 14 ασθενείς παρουσίασαν σημαντικότερη μικροβιακή ανάπτυξη ($\geq 10^5$ CFU/mL). Οι αντίστοιχες βαθμολογίες CPIS, εντός της ίδιας ομάδας παρέμβασης, ήταν 8 (7-9), 7 (5-8) και 6 (6-6) ($p=0.06$) ενώ οι βαθμολογίες SOFA ήταν 8 (5-10), 6 (3-8) και 5,5 (2-10,7) αντίστοιχα ($p=0.67$).

Στην ΟΟ 35 άτομα εκπλήρωσαν τα κλινικά κριτήρια της νόσου τη μέρα 6 (4-10): δέκα ασθενείς παρουσίασαν 70000 (50000-80000) CFU/mL (ένας εξ αυτών είχε στείρες καλλιέργειες τραχειοβρογχικών εκκρίσεων) και οι υπόλοιποι 25 ασθενείς παρουσίασαν βακτηριακή ανάπτυξη $\geq 10^5$ CFU/mL. Οι αντίστοιχες βαθμολογίες CPIS ήταν 7,5 (6-8) και 7 (6-8) ($p=0.44$) ενώ οι βαθμολογίες SOFA ήταν 10,5 (7-13,7) και 9 (7-11) ($p=0.35$) αντίστοιχα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Κύρια έκβαση της μελέτης

Στην παρούσα τυχαιοποιημένη μελέτη, η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό (VAP) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των συμμετεχόντων ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιμυκίνη κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών ως προφύλαξη από τη VAP και των συμμετεχόντων που έλαβαν ορό με νεφελοποίηση κατά την ίδια περίοδο.

2. Σύγκριση παρούσας με άλλες μελέτες

Η χορήγηση αντιβιοτικών στο βρογχικό δένδρο ως προφύλαξη δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλη έκταση στο παρελθόν [7, 99, 105]. Οι Rouby και συνεργάτες [7] ενστάλαξαν κολιμυκίνη εντός του τραχειοσωλήνα και διαπίστωσαν τελικά ελάττωση της επίπτωσης της βρογχοπνευμονίας λόγω Gram-αρνητικών. Πέραν όμως της τοπικής αυτής αγωγής εφάρμοσαν, όμως, και εκλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού. Οι Klick και συνεργάτες [99] ψέκασαν διάλυμα πολυμυξίνης Β στο φάρυγγα/τραχεία των ασθενών, που συγκροτούσαν έναν μικτό πληθυσμό μη διασωληνωμένων και διασωληνωμένων ασθενών, και βρήκαν τελικά ελαττωμένη επίπτωση πνευμονίας από Gram-αρνητικά. Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε μόνο διασωληνωμένους (ή τραχειοστομημένους) ασθενείς, χρησιμοποιήσαμε τη νεφελοποίηση ως αποτελεσματικότερο μέσο χορήγησης της κολιμυκίνης στο κατώτερο αναπνευστικό και αποφύγαμε την παράλληλη εφαρμογή της εκλεκτικής αποστείρωσης του γαστρεντερικού (ή του φάρυγγα), η οποία προσθέτει επιπλέον αντιβιοτική αγωγή, ώστε να μην επηρεαστούν τα

αποτελέσματα μας. Παρόλα αυτά, η επίδραση της προφύλαξης δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο συγκρινομένων ομάδων.

Χορηγήσαμε συνολική ημερήσια δόση 1,5 εκατομμυρίου μονάδων μεθανοσουλφονικής κολιμυκίνης (45,5 mg βάσης κολιμυκίνης) για 10 μέρες ή μέχρι την αποσωλήνωση. Η επιλεγείσα ποσότητα ήταν παραπλήσια με την προφυλακτική δόση, 1,6 εκατομμύρια μονάδες ημερησίως, που προηγούμενοι ερευνητές ενστάλλαξαν στο αναπνευστικό επί 15ήμερο [7]. Οι παραπάνω δόσεις είναι περίπου μισές, σε ποσότητα, ως προς τις συνήθως χορηγούμενες με νεφελοποίηση για θεραπεία της VAP (2-6 εκατομμύρια μονάδες) [60, 117]. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένη δόση και διάρκεια ή άριστος τρόπος τοπικής χορήγησης της κολιμυκίνης στο αναπνευστικό, είτε ως προφύλαξη [7, 99, 105] είτε ως θεραπεία [74, 75] της VAP. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα [60, 74, 75] και η φαρμακοκινητική του φαρμάκου κολιμυκίνη είναι περίπλοκη [55, 58, 59, 68]. Μία μελλοντική εργασία θα μπορούσε να καθορίσει με μεγαλύτερη σαφήνεια τη βέλτιστη δόση και διάρκεια προφύλαξης (και θεραπείας) της VAP.

3. Ο ορός ως νεφελοποίηση

Δεν πρέπει να ξεχνούμε ότι και η χορήγηση ορού μπορεί να επηρεάσει την επίπτωση της VAP στην ομάδα ελέγχου. Η ενστάλαξη ορού θα μπορούσε να ελαττώσει το σχηματισμό βιομεμβράνης στον τραχειοσωλήνα και να διευκολύνει την αποβολή των εκκρίσεων, επιδράσεις που ενδέχεται να προφυλάξουν τον ασθενή από την εκδήλωση πνευμονίας [88]. Αντίθετα με τα προηγούμενα, η χορήγηση ορού απαιτεί το άνοιγμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα (που συμβαίνει άλλωστε και στην ομάδα της κολιμυκίνης, OK) και διευκολύνεται έτσι

η επιμόλυνση και ο αποικισμός των αεραγωγών με αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης πνευμονίας. Παρά τις ανησυχίες αυτές, βρέθηκε τελικά μειωμένη επίπτωση της VAP στην ομάδα ορού (ΟΟ) σε σύγκριση με την αναμενόμενη επίπτωση που χρησιμοποιήσαμε για τον υπολογισμό της ισχύος της παρούσας μελέτης, με βάση τα δεδομένα προηγούμενης οικείας εργασίας [107].

4. Δευτερεύουσες εκβάσεις

Το παραπάνω εύρημα, της μικρότερης του αναμενόμενου επίπτωσης της πνευμονίας στην ΟΟ, εξασθένησε την ισχύ της παρούσας εργασίας και μπορεί να ερμηνεύσει το αρνητικό της αποτέλεσμα. Η επιλογή διαφορετικής έκβασης ως κύριας έκβασης της μελέτης θα μπορούσε να φέρει καλύτερο αποτέλεσμα. Πράγματι, η επίπτωση της πνευμονίας από Gram-αρνητικά, που εκτιμήθηκε δευτερογενώς, ήταν σημαντικά μικρότερη στην ΟΚ σε σύγκριση με την ΟΟ. Είναι άξιο λόγου ότι και άλλες δευτερεύουσες εκβάσεις, όπως η VAP από *Acinetobacter baumannii* ή η επίπτωση-ρυθμός της πνευμονίας (VAP-IDR), ήταν μικρότερες στην ομάδα παρέμβασης (Πίνακας 3). Το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Cox διέκρινε ότι η προφυλακτική χορήγηση κολιμυκίνης στο αναπνευστικό ήταν συνέβαλε σε ελαττωμένη επίπτωση-ρυθμό (IDR) όχι μόνο της VAP από Gram-αρνητικά και πολυανθεκτικά μικρόβια αλλά και της VAP στο σύνολό της.

Η επίπτωση της τραχειοβρογχίτιδας (VAT) και του αποικισμού ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες για το χρονικό διάστημα των 30 ημερών της μελέτης. Η ΟΚ παρουσίασε κατά τη 10ήμερη διάρκεια της προφύλαξης μικρότερη επίπτωση αποικισμού και στη μετά την προφύλαξη περίοδο αυξημένη επίπτωσή του, παρουσιάζοντας ένα φαινόμενο αναπήδησης (rebound) που χρήζει περαιτέρω

έρευνας στο μέλλον. Μία πρόσφατη εργασία [80] διαπίστωσε ότι τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά σχετίζονται με ελάττωση της παρουσίας των πολυανθεκτικών μικροβίων στην αναπνευστική οδό. Η παραπάνω μελέτη δεν παράγει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη δική μας, διότι χρησιμοποίησε διαφορετικής ομάδας εισπνεόμενα αντιμικροβιακά, σε θεραπευτική δόση και για περισσότερο χρονικό διάστημα (15ήμερο) και δε δίνει λεπτομερή δεδομένα για τις καλλιέργειες μετά το πέρας της αγωγής.

Οι Feeley και συνεργάτες [105] παρατήρησαν την ανάδυση ανθεκτικών στην πολυμυξίνη μικροοργανισμών και σημαντική αύξηση της θνητότητας από πνευμονία (64%) μετά από τη χορήγηση πολυμυξίνης Β σε διασωληνωμένους και μη ασθενείς (μέσα στον τραχειοσωλήνα και ως αερόλυμα στο ανώτερο αναπνευστικό) καθόλη τη παραμονή τους στη ΜΕΘ. Στην παρούσα μελέτη χορηγήσαμε κολιμυκίνη (πολυμυξίνη Ε) με νεφελοποίηση σε διασωληνωμένους μόνο ασθενείς για τις πρώτες 10 μέρες νοσηλείας και δε διαπιστώσαμε αυξημένη θνησιμότητα. Διαπιστώσαμε, μάλιστα, ότι η θνητότητα από VAP ελαττώθηκε στην ΟΚ ως προς την ΟΟ. Το ανωτέρω ευνοϊκό αποτέλεσμα στη θνητότητα της VAP θα μπορούσε, ίσως, να ερμηνευτεί λόγω της άμβλυνσης της φλεγμονώδους αντίδρασης των αεραγωγών κατά την πορεία της νόσου. Με το επιχείρημα αυτό συνηγορεί η εύρεση σημαντικά ελαττωμένων μεταβλητών που αφορούν τη βαρύτητα της φλεγμονής, της βαθμολογίας SOFA την ημέρα της διάγνωσης της νόσου και των λευκών αιμοσφαιρίων τις μέρες που ακολουθούν τη διάγνωση, στην ΟΚ ως προς την ΟΟ.

Πολλοί συμμετέχοντες της εργασίας μας λάμβαναν συστηματικώς αντιβιοτικά με Gram-αρνητικό αντιμικροβιακό φάσμα παράλληλα με τη νεφελοποιούμενη κολιμυκίνη (πρώτες 10 μέρες). Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, η συνδυαστική,

εντέλει, αυτή χορήγηση αντιμικροβιακών οδήγησε σε μείωση της εμφάνισης Gram-αρνητικής VAP και VAP συνολικά σε σύγκριση με την ομάδα του εισπνεομένου ορού. Επομένως, η εισπνεόμενη κολιμυκίνη μπορεί να εξακολουθεί να επηρεάζει την επίπτωση της πνευμονίας παρόλη τη λήψη συστηματικών αντιβιοτικών με Gram-αρνητικό φάσμα.

5. Ανάλυση εκ των υστέρων (post hoc) νευροχειρουργικών ασθενών

Προχωρήσαμε και σε *post hoc* ανάλυση της εκδήλωσης VAP στους νευροχειρουργικούς ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού της μελέτης. Σε προηγηθείσα εργασία, το νευροχειρουργικό αίτιο εισαγωγής ήταν ανεξάρτητος παράγοντας εκδήλωσης τραχειοβρογχίτιδας [12]. Τα παρόντα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι νευροχειρουργικοί ασθενείς βρίσκονται σε ανεξάρτητο στατιστικά κίνδυνο εκδήλωσης Gram-αρνητικής VAP, η επίπτωση της οποίας όμως μειώνεται με τη λήψη εισπνεόμενης κολιμυκίνης. Με βάση τα παραπάνω οι ιδιαίτερα ευπαθείς αυτοί ασθενείς θα μπορούσαν ενδεχομένως να λάβουν εισπνεόμενη προφυλακτικώς χορηγούμενη κολιμυκίνη.

6. Περιορισμοί της μελέτης

Υπάρχουν ορισμένα σημεία που αφορούν τη μελέτη και χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της.

Πρώτον, αν και η διάγνωση βασιζόταν σε προηγουμένως αποδεκτούς ορισμούς και μικροβιολογικά κριτήρια [8, 16], οι υψηλές στάθμες των αντιβιοτικών στους αεραγωγούς ενδέχεται να επηρέασαν τη μικροβιακή ανάπτυξη των αντιβιοτικών. Για το λόγο αυτό, αναλύσαμε ξανά τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας κλινικά, και μόνο, κριτήρια για τη διάγνωση, ανεξάρτητα από την παρουσία

μικροοργανισμών (ή τον αριθμό των αποικιών τους) στις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Παρόλα αυτά, η επίπτωση και η επίπτωση-ρυθμός βρέθηκαν ελαττωμένες στην ΟΚ σε σύγκριση με την ΟΟ.

Δεύτερον, προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε την οικολογική επίδραση της παρέμβασης μέσω της τακτικής, ανά ορισμένα χρονικά διαστήματα, αναζήτησης της επίπτωσης των ανθεκτικών στην κολιμυκίνη μικροβίων στις καλλιέργειες αίματος και τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Αλλά, λόγω περιορισμένων πόρων, δεν εφαρμόσαμε στοχευμένο, εβδομαδιαίο έλεγχο του αποικισμού των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου του ορθού και του φάρυγγα, καθόλη τη διάρκεια της έρευνας. Επομένως, η μελέτη μπορεί να στερείται ισχύος ως προς την ανάδειξη ανθεκτικών μικροοργανισμών.

Τρίτον, ήταν μία μελέτη μη τυφλή, ενός κέντρου, σε μονάδα με επικράτηση Gram-αρνητικών μικροβίων, μεγάλο ποσοστό νευροχειρουργικών ασθενών (και συχνά μακρές νοσηλείες) και ο αριθμός των ασθενών που εκτιμήθηκαν αρχικά (πριν την τυχαιοποίηση) ήταν μάλλον μικρός για το διάστημα που διήρκεσε η παρούσα εργασία.

Τέλος, οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ή πνευμονία κατά την εισαγωγή αποκλείστηκαν από τη μελέτη διότι μάλλον έχουν αυξημένες εκκρίσεις των αεραγωγών που περιπλέκουν τη διάγνωση των λοιμώξεων του αναπνευστικού και την εκτίμηση της αποδρομής της.

7. Συμπέρασμα

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι η προφυλακτική χορήγηση εισπνεόμενης κολιμυκίνης δε μειώνει την επίπτωση της VAP. Ως προς την Gram-αρνητική VAP και την VAP που οφείλεται σε πολυανθεκτικά μικρόβια η παρέμβαση

ελάττωσε την επίπτωσή τους, ιδιαίτερα στους νευροχειρουργικούς ασθενείς. Από τα παραπάνω μπορεί κανείς να υποθέσει ότι ο τρόπος αυτός παρέμβασης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον.

Πίνακας 4. Σύγκριση μεταξύ συμμετεχόντων με VAP και συμμετεχόντων χωρίς VAP.

	VAP, N=39	Μη VAP N=129	p
<u>Κατά την εισαγωγή</u>			
Ηλικία, έτη	55(33-65)	60(45-71)	0.03
Γυναίκες, n(%)	5(12.8)	37(28.7)	0.06
Διαγνωστική κατηγορία εισαγωγής			0.22
-Παθολογικοί ασθενείς, n(%)	13(33.3)	46(35.6)	0.85
-Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	7(18)	38(29.5)	0.22
-Νευροχειρουργικοί ασθενείς, n(%)	19(48.7)	45(34.9)	0.13
Εισαγωγή από επείγοντα, n(%)	25(64.1)	56(43.4)	0.03
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή*, n(%)	5(12.8)	31(24)	0.18
Θετικές καλλιέργειες TBE εισαγωγής, n(%)	2(5.1)	8(6.2)	1.0
Ανοσοκαταστολή, n(%)	2(5.1)	15(11.6)	0.37
Συννοσηρότητες			
-Κίρρωση, n(%)	0(0)	6(4.7)	-
-Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	1(2.6)	6(4.7)	1.0
-Νεφρική ανεπάρκεια σε κάθαρση, n(%)	0(0)	3(2.3)	-
-ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, n(%)	7(18)	13(10.1)	0.26
-Οξεία αναπν. ανεπάρκεια(ARDS), n(%)	0(0)	10(7.6)	-
Μη θανατηφόρος υποκείμενη νόσος, n(%)	27(69.2)	78(60.5)	0.35
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson	2(0-3)	3(1-4)	0.03
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή†, n(%)	22(56.4)	87(67.4)	0.25
APACHE II	19(15-23)	19(15-23)	0.91
SOFA	9(7-11)	9(7-11)	0.97
Λευκά αιμοσφαίρια, x10 ³ /mm ³	13.7(10.8-15.7)	12(8.1-16.9)	0.28
CRP, mg/dl	1.5(0.4-9.7)	3.9(1-11.4)	0.03
<u>Μετά την εισαγωγή</u>			
Αιμοδιαδιήθηση**, n(%)	2(5.1)	12(9.3)	0.52
Μεταφορά εκτός ΜΕΘ**, n(%)	22(56.4)	65(50.4)	0.58
Αλλαγή τραχειοσωλήνα ή επαναδιασωλήνωση**, n(%)	4(10.3)	14(10.9)	1.0
Cox λογιστική παλινδρόμηση			
Παρέμβαση, HR(CI)	0.40(0.20-0.81)		0.01
Ηλικία, HR(CI)	0.98(0.97-1.0)		0.06
CRP, HR (CI)	0.97(0.92-1.02)		0.22
Εισαγωγή από επείγοντα, HR (CI)	1.42(0.64-3.16)		0.39
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, HR (CI)	1.07(0.82-1.40)		0.63

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (25%-75% διάστημα) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*Η πνευμονία αποκλείεται: Περιλαμβάνονται βακτηριαμία, ουροσήψη και περιπτώσεις με σηπτικό σοκ.

†Η περιεγχειρητική προφύλαξη δε συμπεριλαμβάνεται.

**Σε ασθενείς με VAP πριν το πρώτο επεισόδιο σε ασθενείς χωρίς VAP σε οιονδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της μελέτης.

TBE=Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome; CI=Confidence Interval, 95% διάστημα εμπιστοσύνης. CRP =C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. HR = Hazard Ratio, σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. VAP = ventilator associated pneumonia.

Πίνακας 5. Σύγκριση μεταξύ Gram (-) VAP, Gram (+) VAP και μη VAP συμμετεχόντων στη μελέτη.

	Gram (-) VAP N=30	Gram (+) VAP N=9	NonVAP N=129	P
<u>Κατά την εισαγωγή</u>				
Ηλικία, έτη	56(33-65.5)	44(23.5-66.5)	60(45-71)	0.07
Γυναίκες, n(%)	4(13.3)	1(11.1)	37(28.7)	0.13
Διαγνωστική κατηγορία εισαγωγής				0.14
-Παθολογικοί ασθενείς, n(%)	8(26.7)	5(55.6)	46(35.6)	0.27
-Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	5(16.7)	2(22.2)	38(29.5)	0.34
-Νευροχειρουργικοί ασθενείς, n(%)	17(56.6)	2(22.2)	45(34.9)	0.05
Εισαγωγή από επείγοντα, n(%)	17(56.6)	8(88.9)	56(43.4)	0.02
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή*, n(%)	5(16.7)	0(0)	31(24)	-
Θετικές καλλιέργειες TBE εισαγωγής, n(%)	2(6.7)	0(0)	8(6.2)	-
Ανοσοκαταστολή, n(%)	2(6.7)	0(0)	15(11.6)	-
Συννοσηρότητες				
-Κίρρωση, n(%)	0(0)	0(0)	6(4.7)	-
-Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	1(3.3)	0(0)	6(4.7)	-
-Νεφρική ανεπάρκεια σε κάθαρση, n(%)	0(0)	0(0)	3(2.3)	-
-ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, n(%)	6(20)	1(11.1)	13(10.1)	0.32
-Οξεία αναπν. ανεπάρκεια(ARDS), n(%)	0(0)	0(0)	10(7.6)	-
Μη θανατηφόρος υποκείμενη νόσος, n(%)	21(70)	6(66.7)	78(60.5)	0.60
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson	2(0-3)	0(0-3.5)	3(1-4)	0.08
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή†, n(%)	20(66.7)	2(22.2)	87(67.4)	0.02
APACHE II	20(16.7-24)	18(14.5-22.5)	19(15-23)	0.82
SOFA	9(7-11)	8(6-10.5)	9(7-11)	0.61
Λευκά αιμοσφαίρια x10 ³ /mm ³	13.8(11-16)	11.3(9.7-17.3)	12(8.1-16.9)	0.51
CRP, mg/dl	2.2(0.4-10.7)	0.5(0.3-3.5)	3.9(1-11.4)	0.02
PaO ₂ /FiO ₂	273(205-344)	307(170-460)	272(175-367)	0.81
<u>Μετά την εισαγωγή</u>				
Αιμοδιαυθίηση**, n(%)	2(6.7)	0(0)	12(9.3)	-
Μεταφορά εκτός ΜΕΘ**, n(%)	19(63.3)	3(33.3)	65(50.4)	0.23
Αλλαγή τραχειοσωλήνα ή επαναδιασωλήνωση**, n(%)	4(13.3)	(0)	14(10.9)	-
Cox λογιστική παλινδρόμηση††				
Παρέμβαση, HR(CI)		0.25(0.1-0.59)		0.01
Νευροχειρουργικό αίτιο εισαγωγής, HR(CI)		2.17(1.00-4.72)		0.05
Εισαγωγή από επείγοντα, HR(CI)		0.98(0.38-2.50)		0.97
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή, HR(CI)		1.79(0.71-4.51)		0.22
CRP, HR(CI)		1.00(0.94-1.06)		0.92

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (25%-75% διάστημα) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*Η πνευμονία αποκλείεται: Περιλαμβάνονται βακτηριαμία, ουροσήψη και περιπτώσεις με σηπτικό σοκ.

†Η περιεγχειρητική προφύλαξη δε συμπεριλαμβάνεται.

**Σε ασθενείς με VAP πριν το πρώτο επεισόδιο και σε ασθενείς χωρίς VAP σε οιονδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της μελέτης

††Μεταξύ Gram (-) VAP και μη VAP περιπτώσεων.

TBE=Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome; CI=Confidence Interval, 95% διάστημα εμπιστοσύνης. CRP =C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. HR = Hazard Ratio, σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. VAP = ventilator associated pneumonia.

Πίνακας 6. Σύγκριση μεταξύ VAP από ΠΑΜ, VAP από μη ΠΑΜ και μη VAP περιπτώσεων.

	ΠΑΜ-VAP N=22	Μη ΠΑΜ-VAP N=17	Μη VAP N=129	P
<u>Κατά την εισαγωγή</u>				
Ηλικία, έτη	56(33-68.2)	48(28-63)	60(45-71)	0.05
Γυναίκες, n(%)	4(18.2)	1(5.9)	37(28.7)	0.09
Διαγνωστική κατηγορία εισαγωγής				0.54
-Παθολογικοί ασθενείς, n(%)	7(31.8)	6(35.3)	46(35.6)	0.94
-Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	4(18.2)	3(17.6)	38(29.5)	0.36
-Νευροχειρουργικοί ασθενείς, n (%)	11(50)	8(47.1)	45(34.9)	0.29
Εισαγωγή από επείγοντα, n(%)	11(50)	14(82.4)	56(43.4)	0.01
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή*, n(%)	4(18.2)	1(5.9)	31(24)	0.21
Θετικές καλλιέργειες TBE εισαγωγής, n(%)	2(9.1)	0(0)	8(6.2)	-
Ανοσοκαταστολή, n(%)	2(9.1)	0(0)	15(11.6)	-
Συννοσηρότητες				
-Κίρρωση, n(%)	0(0)	0(0)	6(4.7)	-
-Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	1(4.5)	0(0)	6(4.7)	-
-Νεφρική ανεπάρκεια σε κάθαρση, n(%)	0(0)	0(0)	3(2.3)	-
-ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, n(%)	2(9.1)	5(29.4)	13(10.1)	0.06
-Οξεία αναπν. ανεπάρκεια(ARDS), n(%)	0(0)	0(0)	10(7.6)	-
Μη θανατηφόρος υποκείμενη νόσος, n(%)	14(63.6)	13(76.5)	78(60.5)	0.44
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson	2(0-4.2)	1(0-2.5)	3(1-4)	0.02
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή†, n(%)	15(68.2)	7(41.2)	87(67.4)	0.10
APACHE II	20(17-24.2)	18(14.5-22)	19(15-23)	0.57
SOFA	9(6.7-12)	9(7-10)	9(7-11)	0.89
Λευκά αιμοσφαίρια x10 ³ /mm ³	14(10.2-17.1)	12.8(10.8-15)	12(8.1-16.9)	0.56
CRP, mg/dl	8.5(0.4-12.1)	0.6(0.3-2)	3.9(1-11.4)	0.01
PaO ₂ /FiO ₂	277.6(192.4-366)	273.3(201.1-382.6)	272.2(175.4-367.7)	0.96
<u>Μετά την εισαγωγή</u>				
Αιμοδιαδήθηση**, n(%)	2(9.1)	0(0)	12(9.3)	-
Μεταφορά εκτός ΜΕΘ**, n(%)	13(59.1)	9(52.9)	65(50.4)	0.75
Αλλαγή τραχειοσωλήνα ή επαναδιασωλήνωση**, n(%)	3(13.6)	1(5.9)	14(10.9)	0.74
Cox λογιστική παλινδρόμηση††				
Παρέμβαση, hazard ratio(CI)		0.30(0.12-0.80)		0.02
Εισαγωγή από επείγοντα, hazard ratio(CI)		1.04(0.39-2.76)		0.94
CRP εισαγωγής, hazard ratio(CI)		1.00(0.94-1.06)		0.99
Ηλικία, hazard ratio(CI)		0.99(0.97-1.02)		0.63
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, hazard ratio(CI)		1.09(0.80-1.49)		0.59

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (25%-75% διάστημα) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*Η πνευμονία αποκλείεται: Περιλαμβάνονται βακτηριαμία, ουροσήψη και περιπτώσεις με σηπτικό σοκ.

†Η περιεγχειρητική προφύλαξη δε συμπεριλαμβάνεται.

**Σε ασθενείς με VAP πριν το πρώτο επεισόδιο και σε ασθενείς χωρίς VAP σε οιονδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της μελέτης.

††Μεταξύ ΠΑΜ-VAP και μη VAP.

ΠΑΜ=Πολυανθεκτικά Μικρόβια. TBE=Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome; CI=Confidence Interval, 95% διάστημα

εμπιστοσύνης. CRP =C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. HR = Hazard Ratio, σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. VAP = ventilator associated pneumonia.

Πίνακας 7. Σύγκριση μεταξύ των συμμετεχόντων με VAI και μη VAI.

	VAI, N=50	Non VAI, N=118	p
<u>Κατά την εισαγωγή</u>			
Ηλικία, έτη	55.5(33-67)	60(45-71.2)	0.04
Γυναίκες, n(%)	5(10)	37(31.4)	0.01
Διαγνωστική κατηγορία εισαγωγής			0.37
-Παθολογικοί ασθενείς, n(%)	16(32)	43(36.4)	0.60
-Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	11(22)	34(28.8)	0.45
-Νευροχειρουργικοί ασθενείς, n(%)	23(46)	41(34.8)	0.22
Εισαγωγή από επείγοντα, n(%)	31(62)	50(42.4)	0.03
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή*, n(%)	8(16)	28(23.7)	0.31
Θετικές καλλιέργειες TBE εισαγωγής, n(%)	2(4)	8(6.8)	0.72
Ανοσοκαταστολή, n(%)	3(6)	14(11.9)	0.40
Συννοσηρότητες			
-Κίρρωση, n(%)	2(4)	4(3.4)	1.0
-Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	1(2)	6(5.1)	0.68
-Νεφρική ανεπάρκεια σε κάθαρση, n(%)	0(0)	3(2.5)	-
-ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, n(%)	9(18)	11(9.3)	0.12
-Οξεία αναπν. ανεπάρκεια(ARDS), n(%)	1(2)	9(7.6)	0.29
Μη θανατηφόρος υποκείμενη νόσος, n(%)	33(66)	72(61)	0.60
Δείκτης συννοσηρότητας Charlson	2(0-3)	2(1-4)	0.10
Αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή†, n(%)	30(60)	79(66.9)	0.48
APACHE II	19(15-23.2)	19(15-23)	0.93
SOFA	9(7-11)	9(6.7-11)	0.67
Λευκά x10 ³ /mm ³	12.8(10.2-17)	12(7.9-16.6)	0.31
CRP, mg/dl	2.6(0.4-9.4)	4.3(1-11.8)	0.04
PaO ₂ /FiO ₂	278.2(205.6-356.1)	272.2(172-369)	0.86
Παρέμβαση, n(%)	19(38)	65(55.1)	0.06
<u>Μετά την εισαγωγή</u>			
Αιμοδιαδύθιση**, n(%)	3(6)	11(9.3)	0.56
Μεταφορά εκτός ΜΕΘ**, n(%)	26(52)	59(50)	0.87
Αλλαγή τραχειοσωλήνα ή επαναδιασωλήνωση**, n(%)	4(8)	13(11)	0.78
Cox λογιστική παλινδρόμηση			
Παρέμβαση, HR(CI)	0.38(0.21-0.72)		0.003
Ηλικία, HR(CI)	1.0(0.98-1.01)		0.67
CRP, HR(CI)	0.96(0.92-1.0)		0.10
Εισαγωγή από τα επείγοντα, HR(CI)	1.35(0.70-2.60)		0.37
Άρρεν φύλο, HR(CI)	2.82(1.11-7.20)		0.03

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (25%-75% διάστημα) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*Η πνευμονία αποκλείεται: Περιλαμβάνονται βακτηριαμία, ουροσήψη και περιπτώσεις με σηπτικό σοκ.

†Η περιεχειρητική προφύλαξη δε συμπεριλαμβάνεται.

**Σε ασθενείς με VAI πριν το πρώτο επεισόδιο και σε ασθενείς χωρίς VAI σε οιονδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της μελέτης.

TBE=Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome; CI=Confidence Interval, 95% διάστημα εμπιστοσύνης. CRP =C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. HR = Hazard Ratio, σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. VAI = ventilator associated infection (είτε πνευμονία ή τραχειοβρογχίτιδα).

Πίνακας 8. Απομόνωση ΠΑΜ και μικροβίων ανθεκτικών στην κολιμυκίνη στο αίμα και TBE, στις δύο ομάδες της μελέτης*.

	Σύνολο	Ομάδα κολιμυκίνης	Ομάδα ορού	p
Συνολικά απομονωθέντα	194(100)	97(100)	97(100)	
-Συνολικά, TBE	130(67)	60(61.9)	70(72.2)	0.17
-Συνολικά, αίμα	64(33)	37(38.1)	27(27.8)	0.17
ΠΑΜ απομονωθέντα, TBE	79(40.7)	30(30.9)	49(50.5)	0.01
-Αποικισμός αεραγωγών	48(24.7)	20(20.6)	28(28.9)	0.24
-VAT ή VAP	31(16)	10(10.3)	21(21.6)	0.05
-Gram-θετικά συνολικά, TBE	7(3.6)	3(3.1)	4(4.1)	1.0
-Gram-αρνητικά συνολικά, TBE	72(37.1)	27(27.8)	45(46.4)	0.01
ΠΑΜ απομονωθέντα, αίμα	49(25.2)	26(26.8)	23(23.7)	0.74
-Gram-θετικά	8(4.1)	6(6.2)	2(2.1)	0.28
-Gram-αρνητικά	41(21.1)	20(20.6)	21(21.6)	1.0
Ανθεκτικά στην κολιμυκίνη μικρόβια, TBE	44(22.7)	25(25.8)	19(19.6)	0.39
-Αποικισμός αεραγωγών	10(5.1)	7(7.2)	3(3.1)	0.33
-VAT ή VAP	14(7.2)	6(6.2)	8(8.2)	0.78
-Gram-θετικά συνολικά, TBE	10(5.1)	6(6.2)	4(4.1)	0.75
-Gram-αρνητικά συνολικά, TBE	14(7.2)	7(7.2)	7(7.2)	1.0
Ανθεκτικά στην κολιμυκίνη μικρόβια, αίμα	20(10.3)	12(12.4)	8(8.2)	0.48
-Gram-θετικά	8(4.1)	6(6.2)	2(2.1)	0.28
-Gram-αρνητικά	12(6.27)	6(6.2)	6(6.2)	1.0

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως n(%). ΠΑΜ= Πολυανθεκτικά Μικρόβια. TBE= Τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. VAT=Ventilator associated Tracheobronchitis; VAP=ventilator associated pneumonia.

*Οι πολυμικροβιακές καλλιέργειες που περιείχαν Gram-αρνητικά μικρόβια ταξινομήθηκαν ως Gram-αρνητικές.

Πίνακας 9. Επιπολασμός της μικροβιακής αντοχής (καλλιέργειες αίματος ή TBE).

	Πριν την έναρξη της μελέτης	Πρώτη εκτίμηση κατά τη διάρκεια της παρέμβασης	Δεύτερη εκτίμηση κατά τη διάρκεια της παρέμβασης	Μετά το πέρας της παρέμβασης
Σύνολο απομονωθέντων μικροβίων	42(100)	18(100)	33(100)	33(100)
Απομονωθέντα ΠΑΜ	31(74)	13(72)	27(81)	24(72)
<i>-Καλλιέργειες TBE</i>	10(24)	10(55)*	14(43)	13(39)
<i>-Καλλιέργειες αίματος</i>	21(50)	3(17)*	13(39)	11(33)
Ανθεκτικά στην κολιμυκίνη	12(29)	3(17)	8(24)	3(9)†
<i>-Καλλιέργειες TBE</i>	2(5)	2(11)	3(9)	1(3)
<i>-Καλλιέργειες αίματος</i>	10(24)	1(6)	5(15)	2(6)
Ευαίσθητα στην κολιμυκίνη	30(71)	15(83)	25(76)	30(91)†
<i>-Καλλιέργειες TBE</i>	14(33)	12(66)*	14(43)	16(48)
<i>-Καλλιέργειες αίματος</i>	16(38)	3(17)	11(33)	14(43)
MIC κολιμυκίνη				
<i>-MIC ≤0.5 µg/mL</i>	20(47)	13(72)	20(61)	25(75)†
<i>-MIC 1.0 µg/mL</i>	4(10)	1(5)	2(6)	3(9)
<i>-MIC 2.0 µg/mL</i>	6(14)	1(5)	3(9)	2(6)

Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως n(%) εκτός αν καθορίζεται διαφορετικά.

*p<0.05 μεταξύ των κατηγοριών “Πριν την έναρξη της μελέτης” και “Πρώτη εκτίμηση κατά τη διάρκεια της παρέμβασης”

†p<0.05 μεταξύ των “Πριν την έναρξη της μελέτης” και “Μετά το πέρας της παρέμβασης”

ΠΑΜ= Πολυανθεκτικά Μικρόβια. TBE=Γραχειοβρογχικές εκκρίσεις. MIC= Ελάχιστη Ανασταλτική συγκέντρωση (Minimal Inhibitory Concentration) στην κολιμυκίνη.

IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903.
2. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest* 2002; 122:2115-2121.
3. Bercault N and Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303–2309.
4. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312–1317.
5. Heyland DK, Cook DJ, Griffin L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The Attributable Morbidity and Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249–1256.
6. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, Grandbastien B, Mathieu D, Delvallez-Roussel M, Durocher A . Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: Incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20:1483–1489.
7. Rouby JJ, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Korinek AM, Viars P. Prevention of gram-negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med* 1994; 20:187–192.

8. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2008; 135:521-528.
9. Torres A and Valencia M. Does ventilator-associated tracheobronchitis need antibiotic treatment? *Crit Care* 2005; 9:255-256.
10. Wunderink RG. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: Public-Reporting Scam or Important Clinical Infection? *Chest* 2011; 139:485-488.
11. Martin-Loeches I, Povoas P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, Cordero ML, Lepecq R, Girault C, Candeias C, Seguin P, Paulino C, Messika J, Castro AG, Valles J, Coelho L, Rabello L, Lisboa T, Collins D, Torres A, Salluh J, Nseir S; TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(11): 859-68.
12. Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzaris K, Triantaris A, Chatzi M, Zakyntinos E. Ventilator-Associated Tracheobronchitis Increases the Length of Intensive Care Unit Stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(8): 800-808.
13. ATS: Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323–9.

15. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, Varela M, Tempone AK, O'Riordan T, Daroowalla F, Richman P. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:2008-13.
16. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, Di Pompeo C, Mathieu D, Durocher A; VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized controlled multicenter study. *Crit Care* 2008; 12:R62.
17. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505–511.
18. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008; 12:R56.
19. Niederman MS. The Argument against Using Quantitative Cultures in Clinical Trials and for the Management of Ventilator- Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(S1): S93–S99.
20. Agrafiotis M, Siempos II, Falagas M. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2010; 104:325-336.
21. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433–440.

22. Boudierka MA, Fakhir B, Bouaggad A, Hmamouchi B, Hamoudi D, Harti A. Early Tracheostomy versus Prolonged Endotracheal Intubation in Severe Head Injury. *J Trauma* 2004; 57:251–254.
23. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(5): 1729-34.
24. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184-2193.
25. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 17:464–471.
26. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies *Crit Care Med* 2009; 37(10): 2709-18.
27. Vallés J, Pobo A, García-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernández R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: The role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007; 33:1363–1368.
28. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch ET, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O’Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomized prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 665–71.

29. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Decruyenaere J, Clec'h C, Azoulay E, Benoit D; on behalf of the Outcomerea Study Group. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia. A Reappraisal Using Causal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1133–1139.
30. Strausbaugh L. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 3020–3027.
31. Bonten MJ. Ventilator-Associated Pneumonia: Preventing the Inevitable. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 115–121.
32. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, Philips JJ. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13: 546-551.
33. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, Moore JE, Kerr JR, Curran MD, Hogg G, Webb CH, McCarthy GJ, Milligan KR. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1072-1076.
34. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, Menendez R, Bonastre J. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Critical Care* 2012, 16:R93
35. Safdar N, Crnich CJ and Maki DG. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respir Care* 2005; 50(6): 725-39.

36. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–539.
37. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:825–831.
38. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1–12.
39. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128:545–552.
40. Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Guillaume C, Rimmelé T, Gordien JB, Xuereb F, Saux MC, Allaouchiche B. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1519–1523.
41. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, Etherington C, Turnidge J. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 987–992.
42. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA.; Langer M, Regazzi M. Steady-State Pharmacokinetics and BAL Concentration of Colistin in Critically

- Ill Patients After IV Colistin Methanesulfonate Administration. *Chest* 2010; 138(6):1333–1339.
43. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, Jones DS, Feron B, Crowe M, Webb HC, McCarthy GJ, Milligan KR. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med* 2002; 28: 426–431.
44. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: In vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1205–1209.
45. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998; 26: 31–39.
46. Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey B, Davis RL. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:761–765.
47. Huang JX, Blaskovich MA, Pelingon R, Ramu S, Kavanagh A, Elliott AG, Butler MS, Montgomery AB, Cooper MA. Mucin Binding Reduces Colistin Antimicrobial Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5925-31.
48. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, Kopterides P, Souli M, Armaganidis A, Giamarellou H (2007) Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 59:786–790.
49. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaïoannou V, Ntani G, Samonis G, Falagas ME (2008) Risk factors

- associated with the isolation of colistin resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med* 36:807–811.
50. Dhand R. Basic Techniques for Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2004; 49: 611–622.
51. Rouby JJ, Goldstein I, Luin Q. Inhaled antibiotic therapy. In: Principles and practice of mechanical ventilation; Tobin, M.J., Ed.; McGraw-Hill: Columbus, 2006; pp. 1311–1321.
52. Dhand, R; Guntur, V.P. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008; 29: 277–296.
53. Eisenberg J, Pepe M, Williams-Warren J, Vasiliev M, Montgomery AB, Smith AL, Ramsey BW. A Comparison of Peak Sputum Tobramycin Concentration in Patients With Cystic Fibrosis Using Jet and Ultrasonic Nebulizer Systems. *Chest* 1997; 111: 955-62.
54. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10: 905–909.
55. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q; and the Nebulized Antibiotics Study Group. Aerosolized Antibiotics for Ventilator-associated Pneumonia. Lessons from Experimental Studies. *Anesthesiology* 2012; 117: 1364-80.
56. Ari A, Areabi H and Fink JB. Evaluation of Aerosol Generator Devices at 3 Locations in Humidified and Non-humidified Circuits During Adult Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2010; 55(7): 837-44.
57. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of Adjunctive Aerosolized Antimicrobial Therapy in the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and

- Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* 2012; 57(8): 1226-33.
58. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, Wallet F, Becquemin MH, Le Naour G, Marquette CH, Rouby JJ. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1147–1155.
59. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, van Koningsbruggen S, Grasmann H. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 306–311.
60. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Baltopoulos GJ. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients *Intensive Care Med* 2012; 38: 1779–1786.
61. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints. Available online at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints. Accessed 3 July 2012.
62. Whonet Greece Cumulative results of Jan-Jun 2012. Available via <http://www.mednet.gr/whonet>. Accessed 26 Jun 2013.
63. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333–41.
64. Jensen T, Pederson SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J. Antimicrob. Chemother* 1987; 19(6): 831-838.

65. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, Falagas ME. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102: 407–412.
66. Michalopoulos AS and Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 30.
67. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaikos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8): 3430–3436.
68. Kassamali Z, Rotschafer JC, Jones RN, Prince RA, Danziger LH. Polymyxins: Wisdom Doesn't Always Come With Age. *Clin Infect Dis* 2013; 57(6):877–83.
69. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1230–1236.
70. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R. Use of colistin in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:39-47.
71. Mastoraki, A, Douka E, Kriaras I, Stravopodis G, Manoli H, Geroulanos S. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible only to colistin in intensive care unit patients. *Surg Infect* 2008; 9: 153–160.

72. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754–757.
73. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou, D, Georgopoulos D, Samonis G. Aerosolized plus Intravenous Colistin versus Intravenous Colistin Alone for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Matched Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 2010; 51(11): 1238–1244.
74. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwina N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2645–2649.
75. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, Golmard JL, Rouby JJ; Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117(6): 1335–47.
76. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, Spanu T, Antonelli M. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144: 1768–75.
77. Zampieri FG, Nassar Jr AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 150.

78. Kollef MH, Hamilton CW and Montgomery B. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26:538–544.
79. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Sanchez Garcia M. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38: 263–271.
80. Palmer LB and Smaldone GC. Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(10): 1225–1233.
81. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 2015; 41(1): 34-48.
82. Institute for Healthcare Improvement: Bundle up for safety. <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/ImplementtheVentilatorBundle.htm>. Accessed 21 Oct 2011.
83. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, Porcher R, Wolff M, Lucet JC. Long-Term Impact of a Multifaceted Prevention Program on Ventilator-Associated Pneumonia in a Medical Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2010; 51(10): 1115-22.
84. Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest* 2008; 134:938–946.
85. Lacherade JC, De JB, Guezennec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, Fangio P, Appere de Vecchi C, Ramaut C, Outin H, Bastuji-Garin S. Intermittent

- subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:910–917.
86. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon F, Durocher A and Balduyck M. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Microaspiration of Gastric Contents in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1041-1047.
87. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, Craven DE, Roberts PR, Arroliga AC, Hubmayr RD, Restrepo MI, Auger WR, Schinner R; NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008; 300:805-813.
88. Caruso P, Denari S, Ruiz S, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37: 32–38.
89. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Regnier B, Wolff M, Lucet JC. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: Impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 2010; 38(3): 789-796.
90. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, Kollef MH, Crooks NH, Deng X. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 25; 10: CD009066.
91. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 845-54.

92. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile C, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Critical Care* 2011; 15: R155.
93. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* 2005; 330:1243-47.
94. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakynthinos E, Sfyas D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 106-11.
95. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJ, Bernards AT, Kuijper EJ, Joore JC, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJ, Jansz AR, Wesselink RM, de Jongh BM, Dennesen PJ, van Asselt GJ, te Velde LF, Frenay IH, Kaasjager K, Bosch FH, van Iterson M, Thijsen SF, Kluge GH, Pauw W, de Vries JW, Kaan JA, Arends JP, Aarts LP, Sturm PD, Harinck HI, Voss A, Uijtendaal EV, Blok HE, Thieme Groen ES, Pouw ME, Kalkman CJ, Bonten MJ: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20-31.
96. Bouza E, Perez MJ, Hortal J, Barrio JM, Cercenado E, Munoz P. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients *Intensive Care Med* 2013; 39:1547–1555.

97. Johanson WB, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial Respiratory Infections With Gram-negative Bacilli. The Significance of Colonization of the Respiratory Tract. *Ann Intern Med* 1972; 77:701.
98. Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-Whyte J, Feingold DS. Prevention of Gram-Negative Bacillary Pneumonia Using Aerosol Polymyxin as Prophylaxis. II. Effect on the Colonization Pattern of the Upper Respiratory Tract of Seriously Ill Patients. *J Clin Invest* 1973; 52: 2935-40.
99. Klick JM, du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Teres D, Bushnell LS, Feingold DS. Prevention of Gram-Negative Bacillary Pneumonia Using Polymyxin Aerosol as Prophylaxis. II. Effect on the Incidence of Pneumonia in Seriously Ill Patients. *J Clin Invest* 1975; 55: 514-519.
100. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH, on behalf of the SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 328–41.
101. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989; 110:873-81.
102. Vincent JL and Jacobs F. Effect of selective decontamination on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 337–338.
103. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, Bernardis SA5, Frenay IH, Jansz AR, de Jongh BM, Kaan JA, Leverstein-van Hall MA, Mascini EM, Pauw W, Sturm PD, Thijsen SF, Kluytmans JA, Bonten MJ. Ecological effects of selective decontamination on

- resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 452–57.
104. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med* 2011; 39(4):653-60.
105. Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975; 293:471-475.
106. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1201–1208.
107. Makris D, Manoulakas E, Komnos A, Papakrivou E, Tzovaras N, Hovas A, Zintzaras E, Zakyntinos E. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: Open-label, randomized study. *Crit Care Med* 2011; 39(11): 2440-6.
108. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf. Accessed September 21, 2011.
109. Mead R, Curnow R. *Statistical Methods in Agriculture and Experimental Biology* (Texts in Statistical Science). New York, Chapman and Hall, 1983, p 34.
110. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829.

111. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP Jr, Miller RR, Furuno JP. A Systematic Review of the Methods Used to Assess the Association between Appropriate Antibiotic Therapy and Mortality in Bacteremic Patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 329–37.
112. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 647–654.
113. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793–800.
114. McCabe WJG. Gram-negative bacteremia, I: etiology and ecology. *Arch Inter Med* 1962; 110:847–855.
115. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
116. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic Emili J, Tzanakis N. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007; 101:1305-12.
117. Michalopoulos A and Papadakis E. Inhaled Anti-infective Agents: Emphasis on Colistin. *Infection* 2010; 38(2):81-8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Άρθρα που δημοσιεύτηκαν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης

1. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzarlis K, Petinaki E, Zakyntinos E. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J* 2015; 46(6): 1732-9.
2. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, Zakyntinos E, Artigas A. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014; 18(3):R129.
3. Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. The authors reply. *Crit Care Med*. 2014; 42(7): e543-4.
4. Mantzarlis K, Makris D, Manoulakas E, Karvouniaris M, Zakyntinos E. Risk factors for the first episode of *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems infection in critically ill patients: a prospective study. *Biomed Res Int* 2013; 2013:850547.
5. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, Mantzarlis K, Fountas KN, Zakyntinos E. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Crit Care Med*. 2014; 42(1): 66-73.
6. Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzarlis K, Triantaris A, Chatzi M, Zakyntinos E. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34(8): 800-8.

7. Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, Zygoulis P, Panidis D, Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4): 1938-40.
8. Karvouniaris M, Makris D, Triantaris A, Zakyntinos E. Inhaled antibiotics for nosocomial pneumonia. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(2): 116-23.
9. Karvouniaris M, Makris D, Karabekos D, Zakyntinos E. Nosocomial MRSA pneumonia: data from recent clinical trials. *Rev Recent Clin Trials* 2011; 6(3): 235-40.
10. Tzovaras N, Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. Adjunctive therapies in severe pneumonia in critical care patients. *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11(4): 395-400.
11. Karvouniaris M, Papanikolaou J, Makris D, Zakyntinos E. Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan. *Am J Emerg Med* 2012; 30(5): 832. e5-7.
12. Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections: pneumonia. *Microbiology Research* 2010; 1:e4.

Άρθρο σύνταξης που σχολιάζει τη μελέτη

Nseir S and Martin-Loeches I. In the name of ventilator-associated pneumonia prevention: lung microbiota blown away by colistin! Eur Respir J 2015; 46(6): 1544-47.

Εκτυπώσεις των άρθρων.