



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Νοσοκομειακές Λοιμώξεις από Acinetobacter στο
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου - Παράγοντες
κινδύνου, θεραπευτική αγωγή και εξέλιξη της νόσου.**

**Αριστοδήμου Άριστος
Ιατρός**

Επιβλέποντες: **Αχιλλέας Γκίκας**, Καθηγητής
Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Παν. Κρήτης

Ηράκλειο, Μάρτιος 2011

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συντονιστή του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθηγητή Αναστάσιο Φιλαλήθη για την ευκαιρία που μου δόθηκε να παρακολουθήσω το πρόγραμμα, καθώς και όλο το διδακτικό προσωπικό για όλα όσα μου πρόσφεραν κατά τη διάρκεια του προγράμματος.

Επίσης, ιδιαίτερες ευχαριστίες και εκτίμηση χρωστώ στον καθηγητή Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας Αχιλλέα Γκίκα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε, για τις κατευθυντήριες οδηγίες του και για τις συμβουλές που μου προσέφερε. Υπήρξε πολύτιμος αρωγός όχι μόνο για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, αλλά και καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον συνάδελφο ιατρό Κωνσταντίνο Τσιούτη τόσο για τη βοήθεια του στην σύνταξη και χρήση του δελτίου καταγραφής περιστατικών, όσο και για το ότι μοιράστηκε μαζί μου την δική του εμπειρία από παρόμοιες μελέτες. Επίσης, μεγάλης σημασίας ήταν η βοήθεια του σε διαδικαστικά και λειτουργικά ζητήματα καθόλη τη διάρκεια της εργασίας.

Στον στατιστικό επιδημιολόγο κ. Κριτσωτάκη Ευάγγελο οφείλω ευχαριστίες για τις παρατηρήσεις του σε βασικά ζητήματα στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων της έρευνας.

Ακόμη, οφείλω ευχαριστίες στο προσωπικό του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου για την άριστη συνεργασία μας και για την βοήθεια που μου παρείχαν κατά τη διαδικασία καταγραφής των περιστατικών.

Ευχαριστώ θερμά τους συμφοιτητές μου για τις ωραίες στιγμές που περάσαμε καθόλη τη διάρκεια των σπουδών.

Τέλος, ευχαριστώ τα αγαπημένα μου πρόσωπα, που υπήρξαν στο πλευρό μου, συνοδοιπόροι την κάθε στιγμή αυτής της προσπάθειας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	1
Abstract	3
Κατάλογος πινάκων	5
Κατάλογος διαγραμμάτων	7
Κατάλογος εικόνων	8
Κατάλογος συντομογραφιών	9
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	10
1.1 Παρουσίαση του προβλήματος.....	10
1.2 Σκοπός και στόχοι της έρευνας.....	11
Κεφάλαιο 2. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	13
2.1 Γενικά.....	13
2.2 Ιστορική αναδρομή.....	14
2.3 Μορφολογία – Φυσιολογία.....	16
2.4 Οικολογία – Επιδημιολογία.....	18
2.5 Παθογένεια.....	23
2.6 Παθογόνος δράση.....	27
2.7 Διάγνωση.....	36
2.8 Θεραπεία.....	37
2.9 Πρόληψη.....	47
Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία	49
3.1 Χώρος διεξαγωγής της μελέτης.....	49
3.2 Πληθυσμός της μελέτης – Δειγματοληψία.....	49
3.3 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού από τη μελέτη.....	49
3.4 Δεοντολογία.....	50
3.5 Φάση υλοποίησης.....	50
3.6 Φορείς συνεργασίας.....	50
3.7 Ερευνητικό εργαλείο.....	51
3.8 Στατιστικές μεθόδοι.....	53
Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα	54
4.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	54
4.2 Διαχωρισμός σε ασθενείς – μάρτυρες.....	55
4.3 Διαχωρισμός σε αποικισμό ή λοίμωξη.....	56

4.4 Είδος λοίμωξης που προκαλείται από <i>A. baumannii</i> - Αντιβιοτική αγωγή.....	57
4.5 Συσχέτιση ηλικίας νοσηλευομένου και απομόνωσης <i>Acinetobacter</i> ..	59
4.6 Συσχέτιση είδους εισαγωγής και απομόνωσης <i>Acinetobacter</i>	60
4.7 Συσχέτιση ατομικού αναμνηστικού ασθενούς με κίνδυνο απομόνωσης <i>Acinetobacter</i>	60
4.8 Συσχέτιση διαφόρων παραγόντων που αφορούν κυρίως ιατρικές παρεμβάσεις με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	62
4.9 Συσχέτιση αριθμού προσλαμβανόμενων αντιβιοτικών με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	63
4.10 Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με κίνδυνο απομόνωσης <i>Acinetobacter</i>	64
4.11 Σχέση θανάτου με λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	64
4.12 Συσχέτιση δείκτη Charlson και δείκτη APACHE II με θάνατο.....	66
4.13 Συσχέτιση χρήσης αντιβιοτικών το τελευταίο έτος με την πιθανότητα θανάτου στους ασθενείς.....	67
4.14 Συσχέτιση μη ικανοποιητικής θεραπείας και πιθανότητας θανάτου στους ασθενείς με λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	67
Κεφάλαιο 5. Συζήτηση	69
5.1 Γενικά.....	69
5.2 Ποια στελέχη <i>Acinetobacter</i> προκαλούν λοίμωξη και ποια αποικισμό.....	69
5.3 Σε ποιες κλινικές εντοπίζονται οι περισσότερες περιπτώσεις απομόνωσης <i>Acinetobacter</i>	70
5.4 Είδος λοίμωξης και επιπλοκές που προκαλούνται από <i>Acinetobacter</i>	71
5.5 Παράγοντες κινδύνου για απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	72
5.6 Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από <i>Acinetobacter</i>	74
5.7 Πως η παράταση της διάρκειας νοσηλείας επηρεάζει τον κίνδυνο απομόνωσης <i>Acinetobacter</i>	75
5.8 Πως η λοίμωξη από <i>A. baumannii</i> επηρεάζει την έκβαση της νοσηλείας.....	75
5.9 Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	76

5.10 Περιορισμοί της μελέτης.....	77
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα.....	78
6.1 Εξαγωγή συμπερασμάτων.....	78
6.2 Προτάσεις για πρακτική εφαρμογή και για μελλοντικές έρευνες.....	79
Βιβλιογραφία.....	80
Παράρτημα.....	83
Δελτίο καταγραφής περιστατικού.....	83

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: Νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Acinetobacter* στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου – Παράγοντες κινδύνου, θεραπευτική αγωγή και εξέλιξη της νόσου.

Του: Αριστοδήμου Άριστου, Ιατρού

Υπό τη επίβλεψη του: Γκίκα Αχιλλέα, Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ημερομηνία: Μάρτιος, 2011

Τα είδη *Acinetobacter*, με κυριότερο εκπρόσωπο το *Acinetobacter baumannii* αποτελούν βασικό αίτιο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, με ολοένα και μεγαλύτερη αντοχή στα αντιβιοτικά. Η παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων κατέγραψε για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα τα περιστατικά απομόνωσης *Acinetobacter* με σκοπό να εξαχθούν συμπεράσματα για τους παράγοντες κινδύνου για αποικισμό/λοίμωξη, για το είδος της λοίμωξης που προκαλείται, αλλά και για την θνησιμότητα και τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Συμμετείχαν συνολικά 74 ασθενείς και 153 μάρτυρες. Από τους ασθενείς οι 62 είχαν λοίμωξη από *A. baumannii*, οι 8 αποικισμό από *A. baumannii* και οι 4 αποικισμό από *A. lwoffii*. Οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας 54 μέρες και οι μάρτυρες 14 μέρες. Οι περισσότερες λοιμώξεις εντοπίστηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και αφορούσαν κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού (62,9%) και βακτηριαιμίες (14,5%). Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες ήταν το 55% των στελεχών που απομονώθηκαν και η κολιστίνη αποτέλεσε τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη αντιβίωση για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *A. baumannii*. Ως παράγοντες κινδύνου για τη λοίμωξη/αποικισμό από *Acinetobacter* αναγνωρίστηκαν η χρήση κορτικοειδών (OR=4,09, p=0,016), η χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους (OR=1,88, p=0,027), η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα (OR=6,48, p<0,001), ουροκαθετήρα (OR=3,23, p<0,001), ρινογαστρικού σωλήνα (OR=4,77, p<0,001), η παρεντερική (OR=6,26, p<0,001) και η εντερική σίτιση (OR=3,64, p<0,001), το πρόσφατο χειρουργείο (OR=1,93, p=0,024) ή η παρεμβατική τεχνική (OR=2,77, p=0,026), η νοσηλεία

στη ΜΕΘ (OR=2,02, p=0,015), ο μηχανικός αερισμός (OR=5,45, p<0,001), η τραχειοστομία (OR=9,15, p<0,001) η αιμοκάθαρση με Prisma (OR=3,58, p=0,032) και η μεταφορά από άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα (OR=2,91, p<0,001). Το 46,7% των ασθενών με λοίμωξη από *A. baumannii* πέθαναν, σε σύγκριση με το 13,1% των αντίστοιχων μαρτύρων. Ο υψηλός δείκτης Charlson και APACHE II και η χρήση πολλών ειδών αντιβιοτικών το τελευταίο έτος φάνηκαν να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για άλλες, ακόμη πιο εξειδικευμένες μελέτες, αλλά και να ευαισθητοποιήσει για ακόμη πιο αυστηρή εφαρμογή των μέτρων πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων στο ΠΑΓΝΗ.

Λέξεις κλειδιά: Acinetobacter, *A. baumannii*, ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, ΠΑΓΝΗ

Abstract

Title: Acinetobacter infection in Heraklion University Hospital – Risk factors, treatment and outcome.

By: Aristos Aristodimou, MD

Supervisor: Gikas Achilleas, Professor in Internal Medicine-Infectious Diseases, Medical School, University of Crete

Date: March, 2011

Acinetobacter species, mainly *Acinetobacter baumannii* are a major cause of hospital infections, with an increasing resistance to antibiotic treatment. This case-control study, for a specific study period recorded *Acinetobacter* isolations in order to draw conclusions concerning the risk factors for colonization/infection, the type of infection caused but also the mortality and the factors that affect it. The study population consisted of 74 patients and 153 controls. From the patients 62 had an *Acinetobacter baumannii* infection, 8 were colonized with *Acinetobacter baumannii* and 4 were colonized with *Acinetobacter lwoffii*. Patient and control mean hospitalization duration was 54 and 14 days respectively. Most infections were recorded in the Intensive Care Unit and were mainly respiratory infections (62,9%) and bacteremias (14,5%). The resistance to carbapenems was 55% and the most frequently used antibiotic for infections caused by *Acinetobacter baumannii* was colistin. The risk for *Acinetobacter* isolation was increased by the use of corticoids (OR=4,09, p=0,016), the antibiotic use during the previous year (OR=1,88, p=0,027), the presence of a central venous catheter (OR=6,48, p<0,001), the presence of an urinary bladder catheter (OR=3,23, p<0,001), the presence of a levin (OR=4,77, p<0,001), parenteral (OR=6,26, p<0,001) and enteral feeding (OR=3,64, p<0,001), recent surgery (OR=1,93, p=0,024) or medical intervention (OR=2,77, p=0,026), intensive care unit hospitalization (OR=2,02, p=0,015), mechanical ventilation (OR=5,45, p<0,001), tracheotomy (OR=9,15, p<0,001), hemodialysis with Prisma (OR=3,58, p=0,032) and transportation from other hospitals (OR=2,91, p<0,001). 46,7% of patients with *Acinetobacter baumannii* infection died compared to 13,1% of the control group. A high Charlson or APACHE II score and the use of a large variety of antibiotics during the previous year were

found to increase the probability of death. The present study could lead to other more specific studies, but also increase awareness for a more rigid implementation of hospital infection control measures in PAGNI.

Key words: Acinetobacter, Acinetobacter baumannii, hospital infections, PAGNI

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Χρονολογική ταξινόμηση των ειδών <i>Acinetobacter</i>	15
Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	25
Πίνακας 3. Διαθέσιμα αντιμικροβιακά φάρμακα πιθανώς δραστικά κατά του <i>A. baumannii</i>	37
Πίνακας 4. Κατανομή των συμμετεχόντων ανά ηλικία.....	54
Πίνακας 5. Κατανομή συμμετεχόντων ανά κλινική.....	55
Πίνακας 6. Μέση διάρκεια νοσηλείας ασθενών-μαρτύρων.....	56
Πίνακας 7. Κατανομή συμμετεχόντων (ασθενών και μαρτύρων) ανάλογα με αποικισμό-λοίμωξη.....	57
Πίνακας 8. Ημέρα απομόνωσης <i>Acinetobacter</i> μετά την εισαγωγή.....	57
Πίνακας 9. Είδος λοίμωξης που προκαλείται από <i>A. baumannii</i>	58
Πίνακας 10. Μέση ηλικία ασθενών-μαρτύρων.....	59
Πίνακας 11. Μέση ηλικία ασθενών-μαρτύρων. Στατιστικός έλεγχος.....	59
Πίνακας 12. Απομόνωση <i>Acinetobacter</i> σε σχέση με το είδος της εισαγωγής.....	60
Πίνακας 13. Συσχέτιση ατομικού αναμνηστικού με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	61
Πίνακας 14. Συσχέτιση των υπό μελέτη νοσημάτων εκ του ατομικού αναμνηστικού με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	62
Πίνακας 15. Συσχέτιση διαφόρων υπό μελέτη παραγόντων με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	63
Πίνακας 16. Αριθμός λαμβανόμενων αντιβιοτικών από ασθενείς και μάρτυρες.....	64
Πίνακας 17. Μέση διάρκεια νοσηλείας σε κίνδυνο ασθενών-μαρτύρων με απομόνωση <i>Acinetobacter</i>	64
Πίνακας 18. Συσχέτιση λοίμωξης από <i>A. baumannii</i> με τελική έκβαση νοσηλείας θάνατο.....	66
Πίνακας 19. Συσχέτιση θανάτου στους ασθενείς και δείκτη Charlson και APACHE II.....	67
Πίνακας 20. Συσχέτιση θανάτου στους ασθενείς με τη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος.....	67
Πίνακας 21. Συσχέτιση μη ικανοποιητικής θεραπείας και πιθανότητας	

θανάτου στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii*..... **68**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1. Κατανομή συμμετεχόντων στη μελέτη ανάλογα με το φύλο.....	54
Διάγραμμα 2. Ποσοστό ασθενών-μαρτύρων.....	56
Διάγραμμα 3. Αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για αντιμετώπιση της λοίμωξης από <i>A. baumannii</i>	58
Διάγραμμα 4. Αντοχή <i>A. baumannii</i> στις καρβαπενέμες.....	59
Διάγραμμα 5. Σχέση θανάτου εντός 30 ημερών με λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	65
Διάγραμμα 6. Σχέση θανάτου ως τελική έκβαση νοσηλείας με λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	65

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. <i>Acinetobacter</i> spp.....	17
Εικόνα 2. <i>A. baumannii</i>	17
Εικόνα 3. <i>Acinetobacter</i> ανθεκτικά στις καρβαπενέμες.....	44

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

A. baumannii	Acinetobacter baumannii
A. Iwoffii	Acinetobacter Iwoffii
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
H. influenzae	Haemophilus influenzae
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
MDRAB	Multi Drug Resistant Acinetobacter baumannii
MRSA	Methicilline Resistant Staphylococcus aureus
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
OMP	Outer Membrane Porines
ΠΑΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin Binding Proteins
S. aureus	Staphylococcus aureus
VAP	Ventilator Associated Pneumonia

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Παρουσίαση του προβλήματος

Οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις έχουν εξελιχθεί σε ένα ιδιαίτερω σοβαρό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Σαφώς συνιστούν μείζονα απειλή για τους νοσηλευόμενους ασθενείς, αυξάνοντας τόσο τη θνησιμότητα, όσο και τη νοσηρότητα, αλλά και επηρεάζοντας δυσμενώς τη διάρκεια και το κόστος της νοσηλείας. Όμως, θα μπορούσαν να αποτελέσουν πρόβλημα και για το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο με τη διασπορά πολυανθεκτικών, νοσοκομειακών βακτηρίων στην κοινότητα. Κάτι τέτοιο θα άλλαζε την επιδημιολογία ακόμη και των συνήθων λοιμώξεων της κοινότητας όπως η πνευμονία και οι ουρολοιμώξεις και θα μείωνε σημαντικά τα διαθέσιμα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση τους.

Ως νοσοκομειακή λοίμωξη ορίζεται μια λοίμωξη που εμφανίζεται σε νοσηλευόμενο ασθενή και που δεν βρισκόταν σε επώαση κατά τη στιγμή της εισαγωγής του στο νοσοκομείο. Οι λοιμώξεις αυτές προκαλούνται συχνά από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, από μικρόβια δηλαδή ανθεκτικά σε δύο τουλάχιστον μείζονες κατηγορίες αντιβιοτικών. Σε ένα ήδη εξασθενημένο οργανισμό η ενδονοσοκομειακή λοίμωξη μπορεί να αποτελέσει την ειδοποιό διαφορά μεταξύ ζωής και θανάτου.

Ο μικροοργανισμός τον οποίο εξετάζει αυτή η εργασία είναι το *Acinetobacter*, και ειδικότερα ένα συγκεκριμένο στέλεχος, το *A. baumannii*, το οποίο και έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση πλήθους ενδονοσοκομειακών επιδημιών, τόσο στο εξωτερικό όσο και στη χώρα μας. Χαρακτηριστικά προσφάτως δημοσιεύθηκαν πολυκεντρικές μελέτες που δείχνουν την έκταση του προβλήματος στον ελληνικό χώρο (Dima et al., 2007; Gikas et al., 2010). Πρόκειται για ένα gram αρνητικό βακτήριο, που υπάρχει παντού στη φύση και το οποίο στο νοσοκομειακό περιβάλλον έχει αποκτήσει μεγάλη αντοχή στα αντιβιοτικά αποτελώντας μια πραγματική μάστιγα για τα νοσοκομεία και ιδιαίτερω για τις ΜΕΘ.

Το *A. baumannii* αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των νοσηλευόμενων ασθενών και η αντοχή του στα αντιβιοτικά ολοένα αυξάνει. Οι

Giamarellou et al. (2008), χαρακτηριστικά αναφέρουν πως είμαστε πιο κοντά στο τέλος της εποχής των αντιβιοτικών με το Acinetobacter, παρά με τον MRSA.

Οι εργασίες που έχουν γίνει σε ελληνικά νοσοκομεία με θέμα το Acinetobacter είναι λίγες σε αριθμό, σε σύγκριση με την τεράστια έκταση του προβλήματος. Η παρούσα έρευνα εστιάζει στην καταγραφή των περιπτώσεων απομονώσεως Acinetobacter στο ΠΑΓΝΗ και στην εξαγωγή συμπερασμάτων σε ότι αφορά προδιαθεσικούς παράγοντες για λοίμωξη/αποικισμό, αλλά και για τη θεραπευτική αγωγή και την εξέλιξη της νόσου. Τα αποτελέσματα ίσως προσθέσουν ένα μικρό λιθαράκι στο τεράστιο οικοδόμημα της ιατρικής γνώσης και ελπίζω να βοηθήσουν, έστω και στον ελάχιστο βαθμό, στον αγώνα κατά των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

1.2 Σκοπός και στόχοι της έρευνας

Σκοπός αυτής της μελέτης ασθενών-μαρτύρων (case-control study) είναι η καταγραφή των περιπτώσεων απομόνωσης στελεχών Acinetobacter στο ΠΑΓΝΗ σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και η αντιστοίχησή τους με μάρτυρες ούτως ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για τους παράγοντες κινδύνου για απομόνωση Acinetobacter, για το είδος της λοίμωξης που προκαλείται από Acinetobacter, για τη θεραπευτική αγωγή αλλά και για την θνησιμότητα και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

Οι συγκεκριμένοι στόχοι είναι: α) Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου για απομόνωση στελεχών Acinetobacter.

β) Η διερεύνηση των στελεχών Acinetobacter που ευθύνονται για λοίμωξη και των στελεχών εκείνων που ως επί το πλείστον προκαλούν αποικισμό.

γ) Ο καθορισμός του είδους της λοίμωξης που προκαλείται από τα στελέχη Acinetobacter.

δ) Ο προσδιορισμός της διάρκειας νοσηλείας σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη Acinetobacter, καθώς και της τελικής έκβασης της νοσηλείας τους.

ε) Ο έλεγχος της αντιβιοτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από Acinetobacter.

στ) Ο προσδιορισμός των παραγόντων εκείνων που ενδεχομένως να αυξάνουν την πιθανότητα θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη από στέλεχος *Acinetobacter*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1 Γενικά

Τη δεκαετία του 1960, τα ευκαιριακά και χαμηλής λοιμογόνου δράσης είδη *Acinetobacter* συχνά αγνοούνταν όταν απομονώνονταν από τα κλινικά δείγματα (Joly-Guillou, 2005). Όμως, σύμφωνα με τους Berogne-Berezin & Townner (1996), η αναπτυσσόμενη επίπτωση κατά τη δεκαετία του 1970 των νοσοκομειακών λοιμώξεων από ανθεκτικά μέλη της οικογένειας *Enterobacteriaceae*, ακολουθήθηκε από χρήση νεώτερων, ευρέως φάσματος αντιβιοτικών στα νοσοκομεία, καθώς και από μεγάλη αύξηση της κλινικής σημασίας των αυστηρά αερόβιων, Gram αρνητικών βακτηρίων, όπως η *P. aeruginosa*, η *Stenotrophomonas maltophilia* και τα είδη *Acinetobacter*. Τα τελευταία 20 χρόνια το ενδιαφέρον για το *Acinetobacter* έχει αυξηθεί κατακόρυφα ως αποτέλεσμα: α) Της παγκόσμιας αύξησης των ΜΕΘ, η οποία οδήγησε σε αλλαγή του είδους των λοιμώξεων που προκαλούνται από *Acinetobacter*, με συνέπεια να παρατηρείται πλέον πολύ συχνότερα VAP.

β) Της εμφάνισης πολυανθεκτικών στελεχών, πολλά από τα οποία είναι σήμερα ανθεκτικά σε όλες τις οικογένειες αντιβιοτικών, με την εξαίρεση ίσως, της κολιστίνης. Αυτή η αναπτυσσόμενη αντοχή οδήγησε στην πρόταση πως είμαστε πιο κοντά στο τέλος της εποχής των αντιβιοτικών με το *Acinetobacter*, παρά με τον MRSA (Giamarellou et al., 2008), ενώ συχνά έχει χαρακτηριστεί ως ο Gram αρνητικός MRSA (Joly-Guillou, 2005; Rello & Diaz, 2003).

Οι γνώσεις μας όμως για το *A. baumannii*, που αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο του είδους, είναι πολύ λιγότερες από εκείνες για τα άλλα ευκαιριακά παθογόνα, όπως η *P. aeruginosa*. Αυτό φάνηκε άλλωστε και από μια έρευνα στη Medline database την 1^η Απριλίου του 2005, όπου υπήρχαν 30247 αναφορές για την *P. aeruginosa* έναντι μόλις 703 για το *A. baumannii* (Fournier & Richet, 2005).

2.2 Ιστορική Αναδρομή

Το γένος *Acinetobacter* έχει πλούσια ταξινομητική ιστορία. Πριν τη δεκαετία του 1970 συχνά αναγνωριζόταν λανθασμένα λόγω της απουσίας διακριτικών χαρακτηριστικών (Mendell et al., 2005). Το 1986 από τον Bouvet και Grimont, με την χρήση γενοτυπικών μεθόδων, ορίστηκε ως το γένος *Acinetobacter* (Gillespie & Hawkey, 2006), πήρε τη θέση του στην οικογένεια *Neisseriaceae* (Mendell et al., 2005) και αργότερα ανάμεσα στα μέλη της οικογένειας *Moraxellaceae* (Karageorgopoulos & Falagas, 2008; Fournier & Richet, 2008). Στην οικογένεια *Moraxellaceae* περιλαμβάνονται επίσης, μεταξύ άλλων η *Moraxella* και το *Psychrobacter* (Berogne-Berezin & Towner, 1996).

Ιστορικά, η ανακάλυψη αυτού του μικροοργανισμού, που βρίσκεται παντού στη φύση, οδήγησε στο σχηματισμό πλήθους γενών και αυτό είχε ως αποτέλεσμα το ταξινομητικό χάος (Mendell et al., 2005), όπως φαίνεται εξάλλου και στον πίνακα 1. Το *Acinetobacter* περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1896 στη Γαλλία από τον Morax και στη Γερμανία από τον Axenfeld και έγινε αρχικά γνωστό ως ο βάκιλλος των Morax-Axenfeld (Rubinstein & Levy, 1999). Το 1908 περιγράφηκε ως *Diplococcus mucosus* από τον Von Lingelsheim (Θεοδωρακόπουλος, 1981), χάρη στην απουσία κοινών χαρακτηριστικών, όπως χρώμα και κίνηση. Η απουσία διακριτικών χαρακτηριστικών ήταν και η αιτία για τα ποικίλα ονόματα (τουλάχιστον 15) που κατά καιρούς του είχαν δοθεί. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι: *Micrococcus* (μικρό), *Mima* (μίμηση), *Achromobacter* (έλλειψη χρώματος), *Acinetobacter* (απουσία κίνησης) και *Anitratius* (δεν ανάγει τα νιτρικά) (Mendell et al., 2005).

Πλέον, χάρη στον υβριδισμό του DNA, τουλάχιστον 32 διαφορετικά στελέχη *Acinetobacter* έχουν περιγραφεί (Giamarellou et al., 2008), με τα 17 να έχουν δικά τους ονόματα (Van Looveren et al., 2004). Εκτός από το *A. baumannii*, μερικά από τα πιο γνωστά είναι τα *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter junii*, *A. lwoffii* και *Acinetobacter radioresistens* (Forster & Daschner, 1998). Τα φαινοτυπικά παρόμοια στελέχη 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 και 13TU αποτελούν το *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* σύμπλεγμα (Berogne-Berezin & Towner, 1996), χωρίς περαιτέρω

διαχωρισμός να είναι απαραίτητος στην καθημέρα κλινική πράξη (Mendell et al., 2005). Σύμφωνα με τους Hartzell et al. (2005), το *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* σύμπλεγμα σχετίζεται συχνότερα με νοσοκομειακές λοιμώξεις και αποτελεί το 80% των απομονώσεων *Acinetobacter* από κλινικά δείγματα.

Πίνακας 1: Χρονολογική ταξινόμηση των ειδών *Acinetobacter*

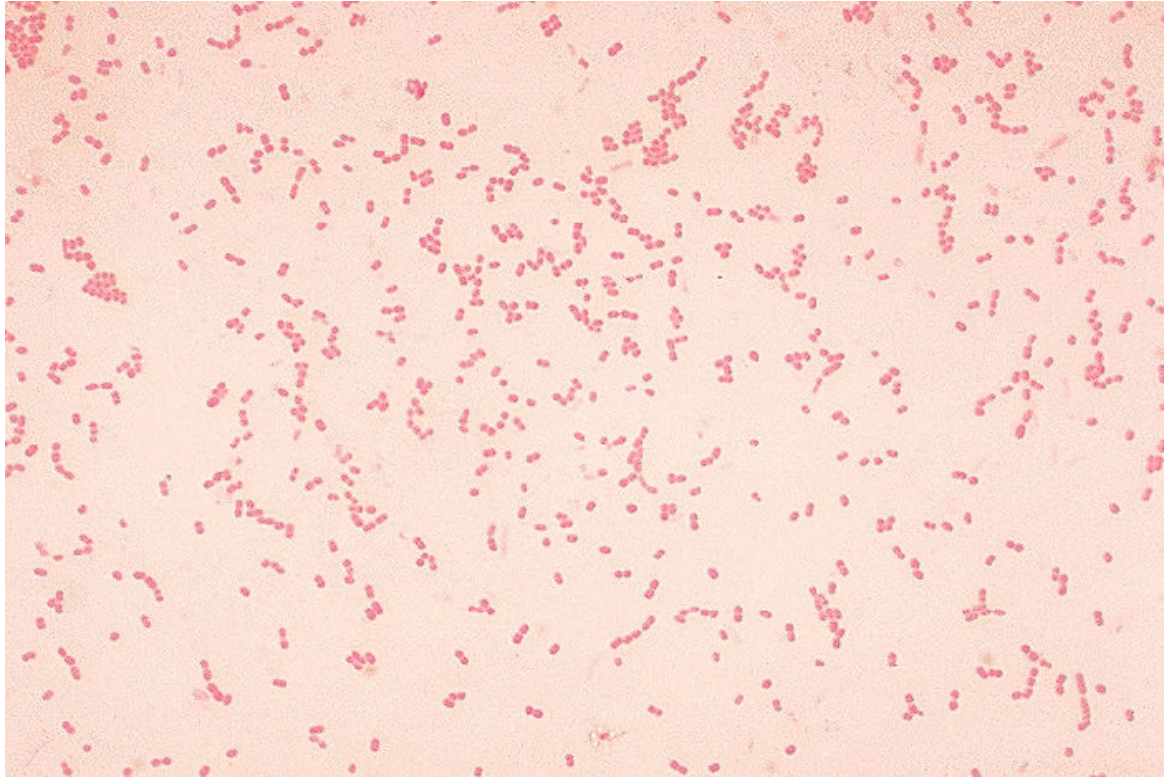
1986 μέχρι σήμερα
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>A. baumannii</i>
<i>A. haemolyticus</i>
<i>A. junii</i>
<i>A. johnsonii</i>
<i>A. lwoffii</i>
<i>A. radioresistens</i>
<i>A. ursingii</i>
<i>A. schindleri</i>
<i>A. venetianus</i>
Είδη <i>Acinetobacter</i> χωρίς ξεχωριστό όνομα
Πριν το 1986
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratum</i>
<i>Achromobacter hemolyticus</i> var. <i>glucidolytica</i>
<i>Achromobacter conjunctivae</i>
<i>Acinetobacter anitratum</i>
<i>Moraxella glucidolytica</i>
<i>Achromobacter anitratum</i>
<i>Neisseria winogradsky</i>
<i>Bacterium anitratum</i>
<i>Micrococcus calcoaceticus</i>
<i>Diplococcus mucosus</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>lwoffii</i>
<i>Achromobacter citroalcaligenes</i>
<i>Achromobacter hemolyticus</i> var. <i>alcaligenes</i>
<i>Alcaligenes metalcaligenes</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Acinetobacter polymorpha</i>
<i>Achromobacter lwoffii</i>
<i>Moraxella lwoffii</i>
<i>Mima polymorpha</i>
<i>Alcaligenes haemolysis</i>

2.3 Μορφολογία - Φυσιολογία

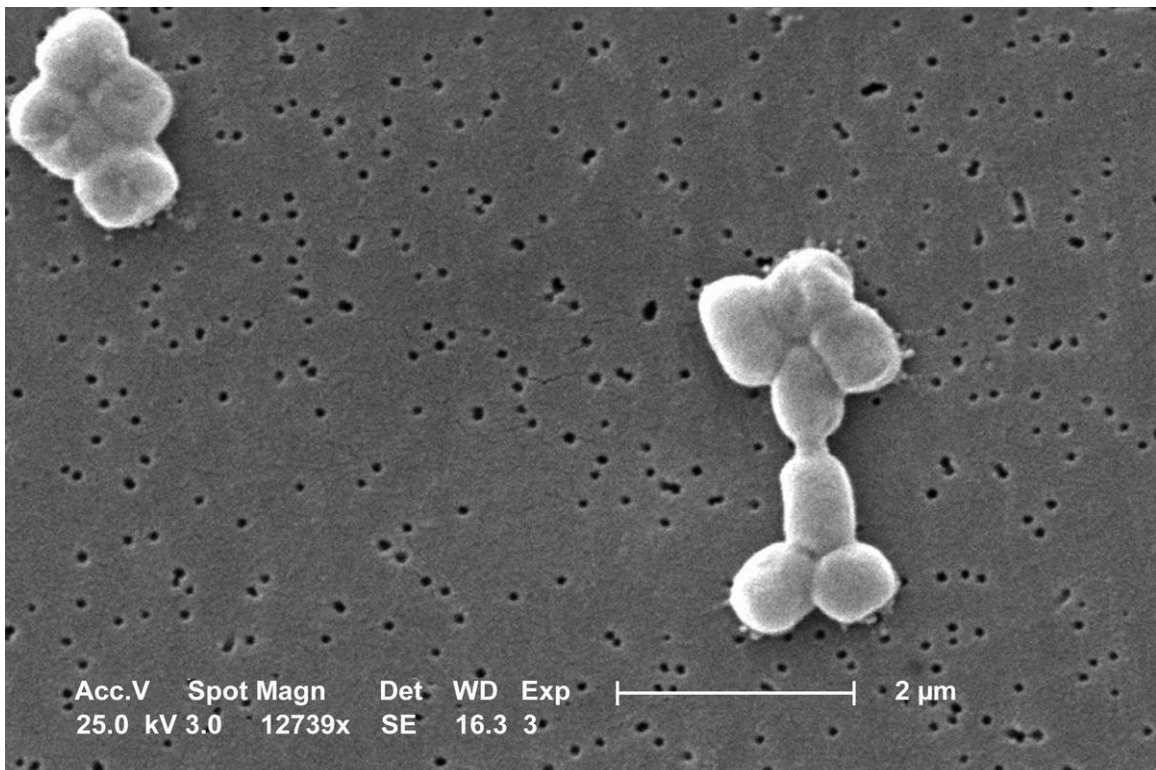
Τα μέλη του γένους *Acinetobacter* είναι μικρά, ακίνητα, αζυμωτικά, οξειδάση αρνητικά, καταλάση θετικά (Στάμος, 1992; Van Looveren et al., 2004), Gram αρνητικά (Αντωνιάδης et al., 2005), ινδόλη αρνητικά (Gillespie & Hawkey, 2006) και αυστηρά αερόβια βακτήρια (Fournier & Richet, 2006). Η ικανότητα αναγωγής των νιτρικών σε νιτρώδη εμφανίζεται σπάνια (Berogne-Berezin & Towner, 1996). Έχουν μήκος 1,5-2,5μm, πάχος 1-1,5μm, διατάσσονται συχνά κατά ομάδες και πολλές φορές δίνουν την εντύπωση Gram θετικών κόκκων (Αντωνιάδης et al., 2005). Έχουν μορφή ραβδίου κατά τη διάρκεια της ταχείας ανάπτυξης και κοκκοβάκιλλου κατά τη στατική φάση (Mendell et al., 2005). Οι Van Looveren et al. (2004), αναφέρουν πως μπορεί να εμφανισθούν είτε ως διπλόκοκκοι είτε ως αλυσίδες ποικίλου μήκους (εικόνες 1 και 2). Πολλά στελέχη έχουν πολικούς κροσσούς και δείχνουν μικρή, επιτόπου κινητικότητα στη φάση της ανάπτυξης (Στάμος, 1992).

Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), τα είδη *Acinetobacter* χαρακτηρίζονται για τη λιπότητα τους σε αναπτυξιακούς παράγοντες, κάτι που τα διακρίνει από τα μέλη της οικογένειας *Nisseriaceae*. Η ικανότητα τους να χρησιμοποιούν μια ποικιλία πηγών άνθρακα, με διάφορες μεταβολικές οδούς επεκτείνει το περιβάλλον τους.

Καλλιεργούνται ευχερώς στα συνήθη θρεπτικά υλικά (Αντωνιάδης et al., 2005), στους 20-30°C (Fournier & Richet, 2006). Για τα περισσότερα όμως είδη *Acinetobacter* η άριστη θερμοκρασία ανάπτυξης είναι στους 33-35°C, αν και για μερικά είδη η ανάπτυξη στους 41-44°C αποτελεί διακριτικό χαρακτηριστικό (Gillespie & Hawkey, 2006). Οι αποικίες είναι παρόμοιες, αλλά ελαφρά μικρότερες σε σύγκριση με αυτές των εντεροβακτηριακών. Πολλά στελέχη αναπτύσσονται σε MacConkey άγαρ σχηματίζοντας άχρες ή ελαφρώς ροδίζουσες αποικίες (Αντωνιάδης et al., 2005), με μέγεθος από 1-3mm (Θεοδωρακόπουλος, 1981). Ταυτοποιούνται με βάση διάφορες βιοχημικές ιδιότητες. Ο λιποπολυσακχαρίτης (Ο-αντιγόνο) και το έλυτρο του μικροοργανισμού έχουν αντιγονική ιδιότητα (Αντωνιάδης et al., 2005).



Εικόνα 1: *Acinetobacter* spp. (<http://www.buddycom.com/bacteria/gnr/acinetc1259.jpg>)



Εικόνα 2: *A. baumannii*
(http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Acinetobacter_baumannii_SEM_9330_lores.JPG)

2.4 Οικολογία - Επιδημιολογία

Τα είδη *Acinetobacter* είναι ευρύτατα διαδεδομένα στη φύση - στο έδαφος, στο νερό, στα ζώα και στους ανθρώπους (Fournier & Richet, 2006). Όμως, σύμφωνα με τους Αντωνιάδη et al. (2005), το πιο ενδιαφέρον είναι ότι κατέχουν σημαντική θέση στον κατάλογο των μικροοργανισμών του νοσοκομειακού μικροπεριβάλλοντος. Μέχρι τη δεκαετία του 1970, τα μέλη της οικογένειας *Acinetobacter* σπάνια αναγνωρίζονταν ως παθογόνο για τον άνθρωπο, τις τελευταίες όμως δεκαετίες παρατηρείται ένας αυξανόμενος αριθμός λοιμώξεων, κυρίως στις ΜΕΘ, προκαλούμενος κυρίως από το *A. baumannii* (Falagas & Karveli, 2007).

Φύση. Αντίθετα με συγγενικά είδη όπως η *Moraxella*, η *Neisseria* και η *Kingella* που είναι παρασιτικά σε θερμόαιμα ζώα, το *Acinetobacter* μπορεί να βρεθεί τόσο σε έμψυχα όσο και σε άψυχα αντικείμενα (Mendell et al., 2005). Οι Αντωνιάδης et al. (2005), αναφέρουν πως πρακτικά σε όλα τα δείγματα που λαμβάνονται από το έδαφος ή από το νερό απομονώνονται *Acinetobacter*. Χαρακτηριστικά τονίζεται η απομόνωση τους από παστεριωμένο γάλα, κατεψυγμένα τρόφιμα, πουλερικά του ψυγείου, πόσιμο νερό του δικτύου, κλιματιστικά συστήματα. Επιβιώνει τόσο σε υγρές όσο και σε ξηρές επιφάνειες. Πρόσφατα βρέθηκε σε ανθρώπινες ψείρες σε άστεγους στη Γαλλία (Hartzell et al., 2007), σε τσιμπούρια, σε ψύλλους (Joly-Guillou, 2005), αλλά και σε αρθρόποδα (Giamarellou et al., 2008). Επίσης, το *A. baumannii* ήταν η αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων σε γάτες, σκύλους και άλογα σε κτηνιατρικά νοσοκομεία (Gillespie & Hawkey, 2006).

Νοσοκομείο. Απομονώνονται από διάφορα υγειονομικά και νοσηλευτικά υγρά, ιατρικά εργαλεία και συσκευές, κυρίως από τους αναπνευστήρες, καθόσον το υγρό περιβάλλον ευνοεί την εγκατάσταση και ανάπτυξη τους (Αντωνιάδης et al., 2005). Σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, ο σχηματισμός μιας βιομεμβράνης στην επιφάνεια του ενδοτραχειακού σωλήνα μπορεί να είναι η πηγή για αποικισμό του κατώτερου τμήματος των αεραγωγών (Montefour, 2008), ενώ το *Acinetobacter* απομονώνεται συχνά από τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις των ασθενών αυτών (Falagas & Karveli, 2007). Έχουν ακόμη βρεθεί σε καθετήρες αγγειογραφίας, νεφελοποιητές, ουροσυλλέκτες, γάντια, μαξιλάρια, νεροχύτες του νοσοκομείου (Mendell et al.,

2005), καθώς και σε αντισηπτικά διαλύματα, γάζες, απορρυπαντικά και υγροποιητικές συσκευές (Στάμος, 1992). Ακόμη, απομονώθηκαν σε στρώματα, ντους, πόσιμο νερό, εξοπλισμό ανάνηψης, φορητά ακτινογραφικά μηχανήματα, σεντόνια, τρόλεϊ και αντλίες έγχυσης (Giamarellou et al., 2008). Άλλοι τύποι ιατρικών συσκευών που μπορεί να μολυνθούν με *A. baumannii* περιλαμβάνουν επιχειρίδες πιεσόμετρων, οξύμετρα και λαρυγγοσκόπια. Διάφορες νοσοκομειακές πηγές βρέθηκαν να είναι αποικισμένες με είδη *Acinetobacter* για παρατεταμένες περιόδους μέχρι και για 5 μήνες (Karageorgopoulos & Falagas, 2008), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις για περιόδους μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες για τον *S. aureus* (Berogne-Berezin & Towner, 1996). Το φαγητό του νοσοκομείου αποτελεί επίσης πιθανή πηγή για μετέπειτα αποικισμό του γαστρεντερικού επιθηλίου σε νοσοκομειακούς ασθενείς σε ποσοστό μέχρι και 41% στους ασθενείς της ΜΕΘ (Giamarellou et al., 2008). Οι Fournier & Richet (2006), αναφέρουν πως το σύμπλεγμα *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* αποτελούσε το 56% όλων των στελεχών που απομονώθηκαν από φρούτα και λαχανικά.

Το *Acinetobacter* είναι το πιο κοινό Gram αρνητικό βακτήριο στο δέρμα του προσωπικού των νοσοκομείων (Hanlon, 2005; Mendell et al., 2005). Τα *A. lwoffii*, *A. johnsonii* και *A. radioresistens* είναι συνήθως τα συχνότερα είδη που απομονώνονται (Giamarellou et al., 2008). Οι Jawad et al. (1998), αναφέρουν πως σε σύγκριση με τα άλλα Gram αρνητικά είδη το *Acinetobacter* βρέθηκε να επιβιώνει πολύ πιο εύκολα στα χέρια και στις στεγνές επιφάνειες του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Ο αποικισμός τόσο του δέρματος του προσωπικού, όσο και των γαντιών μπορεί να είναι άμεσος ή έμμεσος, καθώς το προσωπικό υγείας αγγίζει τον άρρωστο ή/και πολλές επιφάνειες κατά την φροντίδα του ασθενή (Montefour, 2008). Τα χέρια του προσωπικού αποτελούν σημαντικό παράγοντα πρόκλησης ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (Αντωνιάδης et al., 2005). Ειδικά, το προσωπικό με αμυχές στο δέρμα βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποικισμού των χεριών με *A. baumannii* (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Μελέτες έδειξαν ότι η φορεία σε *A. baumannii* στα χέρια νοσηλευτών και προσωπικού κυμαίνεται από 3% έως 23%. Ευτυχώς, η φορεία αυτή, με την εξαίρεση του τραυματισμένου δέρματος ήταν παροδική (Giamarellou et al., 2008). Η Ξηρουχάκη (2000), χαρακτηριστικά αναφέρει την περίπτωση επιδημίας από *Acinetobacter* σε

ΜΕΘ, όπου τελικά αποκαλύφθηκε ότι η πηγή ήταν ένας τεχνικός με δερματίτιδα στα χέρια, αποικισμένος με το βακτήριο και ο οποίος είχε συναρμολογήσει τον αναπνευστήρα.

Η απομόνωση, τόσο από το προσωπικό όσο και από τους ασθενείς *A. baumannii*, θεωρείται κλινικά πολύ πιο σημαντική από ότι εκείνη άλλων ειδών *Acinetobacter* (Towner, 2006). Είναι γνωστό ότι στις επιδημίες από *Acinetobacter* στις ΜΕΘ, στελέχη *A. baumannii* απομονώνονται από το δέρμα και το ορθό των ασθενών (Giamarellou et al., 2008). Οι Cisneros & Rodriguez-Bano (2002), περιγράφουν ως τον κύριο παράγοντα κινδύνου για μετάδοση του μικροοργανισμού στους άλλους ασθενείς της ίδιας μονάδας ή θαλάμου, τον αριθμό των αποικισμένων ασθενών. Το αναπνευστικό σύστημα των ασθενών με τραχειοστομία θεωρείται ότι είναι αποικισμένο με είδη *Acinetobacter* σε ποσοστό 45% (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Ο αποικισμός μπορεί αργότερα να ακολουθηθεί από λοίμωξη (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002). Κάποιες άλλες μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ του νοσοκομειακού αποικισμού από *A. baumannii* και του αντρικού φύλου (Mulin et al., 1995). Σε γενικές γραμμές πάντως, θεωρείται πως ο αποικισμός του αναπνευστικού και του ουροποιογεννητικού συστήματος είναι οι πιο σημαντικές πηγές νοσοκομειακών λοιμώξεων (Gillespie & Hawkey, 2006).

Κοινότητα. Σε ποσοστό μέχρι 25% απομονώνονται από το δέρμα υγιών ενηλίκων (χέρια, μασχάλες, περίνεο) (Στάμος, 1992) και σε ποσοστό 7% περίπου αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του φάρυγγα των βρεφών και των ενηλίκων (Αντωνιάδης et al., 2005). Σε άτομα με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ διαπιστώνεται φορεία στο φάρυγγα σε ποσοστό μέχρι 10% (Giamarellou et al., 2008). Μπορεί ακόμη να βρεθούν στα πτύελα, στα ούρα, στα κόπρανα και στις κολπικές εκκρίσεις (Mendell et al., 2005). Σε μια μελέτη σε 192 υγιείς εθελοντές βρέθηκε ότι το 40% έφεραν διάφορα είδη *Acinetobacter* (με το *A. lwoffii* να κυριαρχεί με 60%), ενώ μόνο ένας εθελοντής έφερε στέλεχος *A. baumannii* (Giamarellou et al., 2008).

Κλινική σημασία. Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της κλινικής απομόνωσης *Acinetobacter* ποικίλει ανάμεσα στις

διάφορες χώρες και ανάλογα με το είδος του δείγματος, αλλά έχει αυξηθεί σε παγκόσμια κλίμακα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Σύμφωνα με στοιχεία που αναφέρονται στο CDC-NNIS, το *Acinetobacter* ήταν η αιτία για το 1% όλων των νοσοκομειακών βακτηριαιμιών και για το 3% των περιστατικών νοσοκομειακής πνευμονίας στα νοσηλευτικά ιδρύματα των Ηνωμένων Πολιτειών, συγκρινόμενο με 5% και 10% αντίστοιχα στα νοσοκομεία της Λατινικής Αμερικής. Ακόμη, σύμφωνα με μια διεθνή μελέτη του 1995-1996, η επίπτωση των λοιμώξεων από *Acinetobacter* ήταν υψηλότερη στα μεγάλα νοσοκομεία (>800 κρεβάτια), σε σχέση με τα μικρά νοσοκομεία (<500 κρεβάτια) (Gillespie & Hawkey, 2006). Στη Γαλλία, σε εθνικό επίπεδο, τον Ιούνιο του 2001 το *A. baumannii* ήταν το 15^ο πιο συχνό μικρόβιο στις νοσοκομειακές λοιμώξεις, με ποσοστό 1,2% επί του συνόλου των νοσοκομειακών λοιμώξεων (Fournier & Richet, 2006). Σύμφωνα όμως με τους Van Looveren et al. (2004), σε κάθε περίπτωση η ακριβής συχνότητα των προκαλούμενων από είδη *Acinetobacter* λοιμώξεων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς η απομόνωση του μικροβίου από τα κλινικά δείγματα μπορεί να αντικατοπτρίζει αποικισμό και όχι λοίμωξη.

Στα ελληνικά νοσοκομεία το *Acinetobacter* είναι το δεύτερο σε συχνότητα απομόνωσης, μετά την *P. aeruginosa*, αζυμωτικό παθογόνο (Αντωνιάδης et al., 2005). Οι Dima et al. (2007), αναφέρουν πως το *Acinetobacter* είναι πλέον ενδημικό στις ελληνικές ΜΕΘ αποτελώντας, μαζί με τα είδη *Pseudomonas* και *Klebsiella*, ένα από τα τρία κυριότερα gram αρνητικά παθογόνα που ευθύνονται για λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη χρήση παρεμβατικών συσκευών στις ΜΕΘ. Πρόσφατα, σε μελέτη επιπολασμού στα δημόσια νοσοκομεία της Κύπρου και της Κρήτης, τα είδη *Acinetobacter* βρέθηκαν να είναι υπεύθυνα για το 11,4% επί του συνόλου των νοσοκομειακών λοιμώξεων, καταλαμβάνοντας την τρίτη θέση μετά τα είδη *Staphylococcus* (22%) και *Pseudomonas* (18,7%) (Kritsotakis et al., 2008). Οι Καΐσαρης et al. (2006), σε μια εργασία στη ΜΕΘ Λαμίας αναφέρουν πως το 14,5% των νοσηλευομένων ανέπτυξαν σε καλλιέργεια πολυανθεκτικό *A. baumannii*. Η αδρή θνησιμότητα αυτών των περιστατικών ήταν 25,7% και η ειδική θνησιμότητα 23,3%. Επίσης, σε άλλη έρευνα διάρκειας δύο ετών στο Ιπποκράτειο νοσοκομείο Αθηνών βρέθηκε πως το 12,6% των ασθενών που

νοσηλεύθηκαν στη χειρουργική ΜΕΘ εμφάνισαν λοίμωξη από *Acinetobacter* (Katsaragakis et al., 2008).

Επιδημικές μορφές. Σύμφωνα με τους Giamairellou et al. (2008), τρεις κύριοι επιδημικοί Ευρωπαϊκοί κλώνοι έχουν αναγνωρισθεί. Οι κλώνοι I και II ήταν υπεύθυνοι για επιδημίες στις χώρες της βορειοδυτικής Ευρώπης. Ο κλώνος I βρέθηκε επίσης, στην Ισπανία, στη Νότια Αφρική, στην Τσεχία, στην Πολωνία και στην Ιταλία, ενώ ο κλώνος II στην Ισπανία, στην Πορτογαλία, στη Νότια Αφρική, στη Γαλλία, στην Ελλάδα και στην Τουρκία. Ο κλώνος III αναγνωρίστηκε στη Γαλλία, στην Ιταλία, στην Ισπανία και στην Ολλανδία. Τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι αυτοί οι κλώνοι είναι πολύ υψηλής λοιμογόνου δύναμης και πολυανθεκτικοί, προκαλώντας επιδημίες που είναι δύσκολο να ελεγχθούν και επιπλέον, γίνονται ενδημικοί στα νοσοκομεία.

Πάντως, δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκαθαρισμένο γιατί κάποια στελέχη *A. baumannii* έχουν την ικανότητα να προκαλούν νοσοκομειακές επιδημίες, ενώ κάποια άλλα σποραδικά μόνο κρούσματα. Η αντοχή στις αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες, ειδικά στη ξηρασία, ίσως αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των επιδημικών στελεχών, καθώς βέβαια και η σημαντική αντοχή στα συνηθισμένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά (Jawad et al., 1998). Υπάρχουν μελέτες που έχουν επιβεβαιώσει ακριβώς το γεγονός πως τα επιδημικά στελέχη επιβιώνουν καλύτερα στο περιβάλλον από ότι τα μη επιδημικά (Hanlon, 2005).

Σε γενικές γραμμές τα είδη *Acinetobacter* μπορούν να επιβιώσουν σε ξηρές επιφάνειες για μεγάλο χρονικό διάστημα, με τις περισσότερες έρευνες να αναφέρουν γύρω στον ένα μήνα (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Αυτή ακριβώς η αντοχή σε συνθήκες ξηρασίας μπορεί να εξηγήσει και την υψηλή συχνότητα των λοιμώξεων από *Acinetobacter* σε περιοχές με χαμηλά ποσοστά ετήσιας βροχόπτωσης, όπως η Μέση Ανατολή (Pitt, 2007). Ειδικά, τα *A. baumannii* επιβιώνουν σε συνθήκες αποξήρανσης πολύ καλύτερα από άλλα στελέχη, όπως τα *A. johnsonii*, *A. junii* και *A. lwoffii* (Jawad, 1998). Οι Falagas & Karveli (2008), αναφέρουν πως οι αλλαγές στο παγκόσμιο κλίμα που συνέβησαν τις τελευταίες δεκαετίες, ως αποτέλεσμα της ανθρώπινης παρέμβασης (π.χ φαινόμενο του θερμοκηπίου), μπορεί να προκάλεσαν

αλλαγές στην επιδημιολογία των λοιμώξεων της κοινότητας από *Acinetobacter*, προκαλώντας συχνότερες εμφανίσεις σε ορισμένες περιοχές της γης.

Πολυανθεκτικά στελέχη. Η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών αποτελεί παγκόσμια πραγματικότητα που καθιστά εξαιρετικά δύσκολο τον έλεγχο και την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών (Καίσαρης et al., 2006). Πολυανθεκτικά στελέχη *A. baumannii* αναφέρθηκαν σε νοσοκομεία της Ευρώπης, των ΗΠΑ, της Κίνας, του Χονγκ-Κονγκ, της Κορέας, της Ιαπωνίας, αλλά και σε απομακρυσμένες περιοχές όπως ο Νότιος Ειρηνικός (Giamarellou et al., 2008). Οι Καίσαρης et al (2006), αναφέρουν χαρακτηριστικά πως το 2002 σε μια έξαρση λοιμώξεων από συγκεκριμένο κλώνο *A. baumannii*, που αφορούσε σε ολόκληρη την πόλη της Νέας Υόρκης, η ανθεκτικότητα έναντι των καρβαπενεμών ανερχόταν στο 53% και έναντι όλων των ομάδων αντιβιοτικών στο 12%. Οι εξάρσεις αυτού του τύπου αφορούν συνήθως σε ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η διεθνώς αναφερόμενη θνησιμότητα κυμαίνεται από 61,9% έως 66,7%, αναγκάζοντας τους μελετητές, όπως οι Landman και Quale να αναρωτηθούν μήπως επιστρέψαμε στην προ-αντιβιοτικών περίοδο.

2.5 Παθογένεια

***Acinetobacter*.** Η παρουσία περιορισμένου αριθμού λοιμογόνων παραγόντων οριοθετεί τον παθογενετικό ρόλο των *Acinetobacter* ως ευκαιριακών παθογόνων βακτηρίων. Η ικανότητα τους να προσβάλλουν ιστούς δε συνδέεται με την παραγωγή κάποιας κυτταροτοξίνης (Αντωνιάδης et al., 2005). Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), ο οποίος αποτελεί συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος (Bergogne-Berezin & Towner, 1996), δε φαίνεται να έχει ισχυρή δράση ενδοτοξίνης, αν και υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που απέδειξαν ότι είναι δραστικός *in vitro* εναντίον των ευκαρυωτικών κυττάρων (Gillespie & Hawkey, 2006), αλλά και πειράματα σε ποντίκια που έδειξαν ότι ο LPS έχει θανατηφόρο τοξικότητα (Giamarellou et al., 2008).

Σύμφωνα με τους Αντωνιάδη et al. (2005), το έλυτρο θεωρείται ότι έχει αντιφαγοκυτταρική δράση και σε άτομα με ελλείψεις παραγόντων του

συμπληρώματος προκαλεί λοιμώξεις. Η πολυσακχαριδική μεμβράνη αποτελείται από L-ραμνόζη, D-γλυκόζη, D-γλυκουρονικό οξύ και D-μαννόζη (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Περίπου 30% των στελεχών *Acinetobacter* παράγουν μια εξωπολυσακχαρίδη, που είναι ο κύριος προστατευτικός παράγοντας του βακτηρίου από τις άμυνες του ξενιστή και σχετίζεται με θανατηφόρες λοιμώξεις σε ποντίκια, όπως και με κυτταροτοξικότητα στα φαγοκύτταρα (Giamarellou et al., 2008). Πολλά στελέχη παράγουν πρωτεολυτικά και κολλαγονολυτικά ένζυμα, όπως προνάση και θρυψίνη (Στάμος, 1992) ενώ, κάποια άλλα παράγουν λιπάσες που μπορεί να έχουν βλαπτική επίδραση στο λιπώδη ιστό (Gillespie & Hawkey, 2006). Αξιοσημείωτη είναι και η ικανότητα του βακτηρίου να απορροφά σίδηρο από τον ανθρώπινο οργανισμό (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Το *A. baumannii* έχει μηχανισμούς με τους οποίους διευκολύνεται ο αποικισμός των ασθενών και του ιατρικού εξοπλισμού. Κάποια στελέχη μπορούν να προσδένονται πάνω στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα μέσω κροσσών ή λιποπολυσακχαριδικών αλυσίδων αλλά και να αναπτύσσουν βιομεμβράνη κατά την επαφή τους με πλαστικές ή γυάλινες επιφάνειες (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Η υδρόφοβη επιφάνεια τους σχετίζεται σημαντικά με την ικανότητα προσκόλλησης τους σε πολλά οργανικά πολυμερή (Στάμος, 1992).

Προδιαθεσικοί παράγοντες. Σύμφωνα με τους Falagas & Karveli (2007), οι λοιμώξεις από είδη *Acinetobacter* εμφανίζονται κυρίως σε τέσσερις ομάδες του πληθυσμού: α) Νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, β) Νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ, γ) Λοιμώξεις μετά από τραυματισμό (κυρίως μετά από πολέμους ή φυσικές καταστροφές) και δ) Λοιμώξεις της κοινότητας (κυρίως πνευμονία, βακτηριαιμία, κυτταρίτιδα και μηνιγγίτιδα).

Οι Αντωνιάδης et al. (2005), αναφέρουν πως στους νοσοκομειακούς ασθενείς προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με την πρόκληση λοιμώξεων από *Acinetobacter* είναι η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και ιδιαίτερα σε μονάδα εγκαυμάτων ή ΜΕΘ, οι χειρουργικές

επεμβάσεις, οι μόνιμοι ενδοαγγειακοί καθετήρες, οι ουρηθρικοί καθετήρες, η τραχειοστομία και η πρόσφατη χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων. Επίσης, προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν η ύπαρξη τραύματος, ο αποικισμός των κοπράνων με *Acinetobacter*, η προηγούμενη λοίμωξη (ανεξάρτητα με προηγηθείσα λήψη αντιβίωσης), η παρεντερική διατροφή και ο μηχανικός αερισμός (Mendell et al., 2005). Ακόμη, η σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, όπως υπολογίζεται από το δείκτη APACHE II αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Επιπλέον, έρευνα επιπολασμού που έγινε σε νοσοκομεία Κύπρου και Ελλάδας και αφορούσε νοσοκομειακή λοίμωξη από οποιοδήποτε παθογόνο (συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών *Acinetobacter*), έδειξε πως μεταξύ άλλων η ηλικία άνω των 65 ετών, η επείγουσα εισαγωγή, η νεοπλασματική νόσος, η πνευμονοπάθεια, η ουδετεροπενία και η χειρουργική επέμβαση εντός των 30 προηγούμενων ημερών αποτελούσαν προδιαθεσικούς παράγοντες για την πρόκληση νοσοκομειακών λοιμώξεων (Kritsotakis et al., 2008). Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης από *A. baumannii* όπως εμφανίζονται στη βιβλιογραφία συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *A. baumannii*

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>
Μεγάλη ηλικία
Αντιμικροβιακή θεραπεία τις τελευταίες 90 ημέρες
Χρήση τεχνητών συσκευών <ul style="list-style-type: none"> • Αιμοδιάλυση (χρόνια) μέσα στις τελευταίες 90 ημέρες • Μηχανικός αερισμός • Καθετήρες (κεντρικοί φλεβικοί, ενδοφλέβιοι, ουρηθρικοί)
Ύπαρξη μεγάλης αντοχής στα αντιβιοτικά στην κοινότητα ή στο νοσοκομείο
Σοβαρή ανοσοκαταστολή λόγω νόσου ή θεραπείας
Παρουσία πολλαπλών νόσων
Παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο (ειδικά στη ΜΕΘ) ή σε μονάδα αυξημένης φροντίδας

Οι Dima et al. (2007), σε έρευνα τους σε 7 ελληνικές ΜΕΘ αναφέρουν πως όλες οι περιπτώσεις νοσοκομειακών λοιμώξεων (από οποιοδήποτε παθογόνο) του ουροποιητικού και του αναπνευστικού συστήματος καθώς και οι βακτηριαιμίες σχετιζόνταν με παρεμβατικές τεχνικές όπως ο μηχανικός

αερισμός, η τοποθέτηση ουροκαθετήρα και η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής. Ακόμη, σε μελέτη που έγινε στη ΜΕΘ Λαμίας και αφορούσε 35 περιστατικά πολυανθεκτικών στελεχών *A. baumannii* ως συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφανίσθηκαν η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση και η χειρουργική επέμβαση (Καΐσαρης et al., 2006). Σε μια άλλη έρευνα που έγινε στη Γαλλία και είχε διάρκεια 3 χρόνια, φάνηκε εποχιακή κατανομή της νόσου, με περισσότερα περιστατικά λοιμώξεων να συμβαίνουν από τον Ιούλιο μέχρι το Σεπτέμβριο. Παρόμοια δεδομένα εμφανίσθηκαν και σε μια άλλη έρευνα στη Νέα Αγγλία, με πολύ περισσότερα περιστατικά την περίοδο Ιουλίου-Οκτωβρίου (Fournier & Richet, 2006).

Ιδιαίτερο κεφάλαιο, και το σημαντικότερο ίσως, στις νοσοκομειακές λοιμώξεις από είδη *Acinetobacter* αποτελούν οι λοιμώξεις από MDRAB. Σε 20 μελέτες ασθενών-μαρτύρων η χρήση αντιβιοτικών ήταν ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης από πολυανθεκτικό *A. baumannii* και περιγράφηκε σε πάνω από το 50% των μελετών. Οι καρβαπενέμες και οι τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες ήταν τα πιο συχνά εμπλεκόμενα αντιβιοτικά, ακολουθούμενα από τις φθοριοκινολόνες, τις αμινογλυκοσιδές και τη μετρονιδαζόλη. Ο δεύτερος κατά σειρά παράγοντας κινδύνου ήταν ο μηχανικός αερισμός, που περιγράφηκε στο 25% των μελετών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου συμπεριλάμβαναν την παραμονή σε ΜΕΘ, τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, τη βαρύτητα της ασθένειας, το φύλο, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως τραχειοστομία, μεταγγίσεις, τοποθέτηση αρτηριακών και κεντρικών φλεβικών καθετήρων, ουροκαθετήρων κ.α (Giamarellou et al., 2008).

Οι λοιμώξεις από *A. baumannii*, αναφέρονται με αυξανόμενη συχνότητα σε θύματα μαζικών καταστροφών και πολεμικών συγκρούσεων (Karageorgopoulos & Falagas, 2008), σε καταστάσεις δηλαδή όπου οι διαδικασίες ελέγχου λοιμώξεων είναι αδύνατο να εφαρμοστούν (Giamarellou et al., 2008). Ήταν το πρώτο σε συχνότητα μικρόβιο από τραύματα στο Βιετνάμ, στον πόλεμο του Κόλπου, στη Μέση Ανατολή και στο τσουνάμι του 2004 στην Ασία (Slama, 2008).

Σύμφωνα με τον Winslow (2007), σύντομα μετά την επιστροφή τους από το Ιράκ στα νοσοκομεία των ΗΠΑ το 2003, οι πρώτοι Αμερικανοί τραυματίες στρατιώτες εκδήλωσαν σημαντικό αριθμό λοιμώξεων, συχνά από πολυανθεκτικά είδη *Acinetobacter* και παρά τη βελτίωση των ιατρικών εγκαταστάσεων εκστρατείας, το ποσοστό των λοιμώξεων από *A. baumannii* δεν μειώθηκε σημαντικά. Ακόμη, επιδημίες νοσοκομειακών λοιμώξεων από *Acinetobacter* (συνήθως βακτηριαιμία ή πνευμονία), παρατηρήθηκαν σε Ευρωπαϊκά και Αμερικανικά νοσοκομεία, στα οποία νοσηλεύθηκαν στρατιώτες με λοίμωξη από *Acinetobacter* μετά την αρχική τους νοσηλεία στα νοσοκομεία εκστρατείας (Falagas & Karveli, 2007). VAP από πολυανθεκτικό στέλεχος *Acinetobacter* περιγράφηκε το 2002 σε κρίσιμα τραυματισμένους Καναδούς στρατιώτες που επέστρεψαν από το Αφγανιστάν (Giamarellou et al., 2008).

Αξίζει να αναφερθεί ότι μετά το σεισμό στη θάλασσα του Μαρμαρά, στη βορειοδυτική Τουρκία το 1999, 220 θύματα νοσηλεύθηκαν μεταξύ των οποίων το 20% ανέπτυξε νοσοκομειακές λοιμώξεις, με το *A. baumannii* να ευθύνεται για το 31,2% αυτών. Πριν το σεισμό η συχνότητα των λοιμώξεων αυτών στις ΜΕΘ ήταν μόνο 7,3% (Giamarellou et al., 2008).

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για πρόκληση λοιμώξεων από *Acinetobacter* στην κοινότητα συμπεριλαμβάνονται νοσήματα ή καταστάσεις που συνοδεύονται από ανοσοκαταστολή όπως ο αλκοολισμός, το κάπνισμα, τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική νόσος κ.α (Αντωνιάδης et al., 2005; Falagas et al., 2007). Ακόμη, προδιαθεσικός παράγοντας θεωρείται η διαβίωση σε τροπικές ή υποτροπικές περιοχές και η συχνή χρήση πενικιλινών (Mendell et al., 2005).

2.6 Παθογόνος δράση

Πριν τη δεκαετία του 1970 τα είδη *Acinetobacter* ευθύνονταν κυρίως για μετεγχειρητικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς νοσηλευόμενους στα χειρουργικά τμήματα (Joly-Guillou, 2005). Πλέον όμως, τα είδη *Acinetobacter* μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη σε οποιοδήποτε όργανο ή περιοχή του σώματος, με την πλειονότητα των λοιμώξεων να είναι

νοσοκομειακές (Αντωνιάδης et al., 2005). Σε μια προοπτική μελέτη που έγινε στην Ισπανία και αφορούσε 240 λοιμώξεις από *A. baumannii* βρέθηκε ότι πάνω από το 90% των λοιμώξεων ήταν νοσοκομειακές και μόνο το 4% ήταν της κοινότητας, με τις αναπνευστικές λοιμώξεις να είναι οι πιο κοινές με ποσοστό 39% (Fournier & Richet, 2006). Νοσοκομειακές λοιμώξεις από είδη *Acinetobacter* εμφανίζονται και στο ουροποιητικό, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο αίμα, στο δέρμα και πρακτικά οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα. Λόγω της πολυαντοχής που παρουσιάζουν οι μικροοργανισμοί αυτοί, είναι δυσχερής η αντιμετώπιση των αντίστοιχων λοιμώξεων (Αντωνιάδης et al., 2005). Σύμφωνα όμως με τους Giamairellou et al. (2008), ούτε οι λοιμώξεις της κοινότητας από είδη *Acinetobacter* θα πρέπει να υποεκτιμούνται. Πνευμονία, μηνιγγίτιδα, κυτταρίτιδα και πρωτοπαθής βακτηριαιμία έχουν μεταξύ άλλων αναφερθεί.

Τόσο ο αποικισμός, όσο και η λοίμωξη από *A. baumannii* στους ασθενείς της ΜΕΘ έχει ανεξάρτητα σχετιστεί με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και με αύξηση της θνησιμότητας (Mendell et al., 2005). Ο αδρός δείκτης θνησιμότητας στις νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Acinetobacter* κυμαίνεται μεταξύ 20% και 60% (Giamairellou et al., 2008). Όμως, οι Fournier & Richet (2006), αναφέρουν πως οι δυνητικά σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii*, όπως η βακτηριαιμία και η VAP, δε φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα ή παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο. Πράγματι, υπάρχει μια διαφωνία μεταξύ των διαφόρων ερευνητών και κλινικών ιατρών σχετικά με το αν η λοίμωξη από *A. baumannii* σε ασθενείς της ΜΕΘ σχετίζεται άμεσα με αύξηση της θνησιμότητας. Μια συστηματική ανασκόπηση των αντιστοιχών ερευνών όμως, δείχνει τουλάχιστον μια δυνατή συσχέτιση της θνησιμότητας και της λοίμωξης από *A. baumannii* (Falagas & Karveli, 2007).

Αναπνευστικό σύστημα. Σε σύγκριση με τις άλλες περιοχές του σώματος, προσβάλλεται συχνότερα από το *Acinetobacter* (Αντωνιάδης et al., 2005). Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), αυτό οφείλεται στον παροδικό αποικισμό του φάρυγγα υγιών ατόμων και στο υψηλό ποσοστό αποικισμού της τραχειοστομίας. Προκαλεί βρογχιολίτιδα και τραχειοβρογχίτιδα σε υγιή παιδιά, αλλά και σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο.

Πνευμονία της κοινότητας: Από τη δεκαετία του 1980 και έπειτα έχουν περιγραφεί περισσότερα από 100 περιστατικά (Joly-Guillou, 2005). Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), παρατηρείται σε ενήλικες με νοσήματα ή καταστάσεις που συνοδεύονται από ανοσοκαταστολή όπως ο αλκοολισμός, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια και η υποκείμενη πνευμονική νόσος. Προδιαθεσικός παράγοντας θεωρείται και η διαβίωση σε τροπικό κλίμα. Μια σειρά ερευνών στην τροπική Βόρεια Αυστραλία κατέδειξε ότι το *Acinetobacter* είναι υπεύθυνο για το 10% της οφειλόμενης σε βακτήρια πνευμονίας της κοινότητας και για το 21% της πνευμονίας από Gram αρνητικά βακτήρια. Η Joly-Guillou (2005), αναφέρει πως οι ασθενείς έχουν παραγωγικό βήχα και αιμόπτυση. Σηπτική καταπληξία παρατηρείται στο 30% των περιπτώσεων, καθώς και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η θνησιμότητα σε ποικίλες δημοσιευμένες σειρές κυμαίνεται μεταξύ 40% και 64% (Mendell et al., 2005). Η υψηλή αυτή θνησιμότητα σχετίζεται ισχυρά με τη χορήγηση ανεπαρκούς θεραπευτικής αγωγής, λόγω λανθασμένης αναγνώρισης του *Acinetobacter* ως πνευμονιόκοκκου (Glen Mayhall, 2004).

Νοσοκομειακή πνευμονία: Η κυριότερη παθογόνος δράση του *Acinetobacter* είναι το ότι αποτελεί αίτιο της νοσοκομειακής πνευμονίας και ειδικά της VAP (Mendell et al., 2005). Σύμφωνα με τους Falagas et al. (2008), στην Ασία τα είδη *Acinetobacter* αποτελούν το 4-44% των αιτίων της πνευμονίας στη ΜΕΘ, στην Ευρώπη το 0-35% και στις ΗΠΑ το 6-11%. Στην Ευρώπη τα ποσοστά ήταν πολύ χαμηλά στη Σκανδιναβία, μεγαλύτερα στη Γερμανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο και ακόμη πιο υψηλά στη Γαλλία, Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα και Τουρκία. Σε ότι αφορά τον ελληνικό χώρο οι Dima et al. (2007), σε έρευνα που έγινε στις ΜΕΘ 7 ελληνικών νοσοκομείων, αναφέρουν πως τα είδη *Acinetobacter* ευθύνονται για το 28% της VAP ενώ, ειδικότερα για τη VAP στις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κρήτης οι Tsioutis et al. (2010), ανεβάζουν το ποσοστό στο 33,9%. Επίσης, οι Gikas et al. (2010), αναφέρουν πως το *A. baumannii* ευθύνεται για το 11,4% των περιπτώσεων πνευμονίας σε ΜΕΘ στα νοσοκομεία της Κύπρου.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για τη νοσοκομειακή πνευμονία από *Acinetobacter* είναι η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η τραχειοστομία, η προηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία, η παραμονή στη ΜΕΘ, η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, η παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα (Στάμος, 1992) και η υποκείμενη πνευμονική νόσος (Mendell et al., 2005). Επιπρόσθετα, ειδικά για τη VAP από *Acinetobacter* παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το ARDS, η νευροχειρουργική επέμβαση, το τραύμα στο κεφάλι, η εισρόφηση και η προηγούμενη θεραπεία με κεφαζιδίμη (Park, 2005). Η νοσοκομειακή διασπορά μέσα στη ΜΕΘ αποδίδεται στον εξοπλισμό του αναπνευστήρα, στα γάντια, στο αποικισμένο νοσηλευτικό και φυσιοθεραπευτικό προσωπικό, στα μολυσμένα παρεντερικά θρεπτικά διαλύματα, στα πληκτρολόγια κ.α (Mendell et al., 2005).

Οι Hartzell et al. (2007), αναφέρουν πως η κλινική εικόνα της νοσοκομειακής πνευμονίας από *Acinetobacter* δε διαφέρει από εκείνη που προκαλείται από τα άλλα νοσοκομειακά παθογόνα. Συνοδεύεται από πυρετό, παραγωγικά πτύελα και αύξηση των ουδετερόφιλων (Gillespie & Hawkey, 2006). Συχνά είναι πολυλοβώδης ενώ σπηλαιοποίηση, πλευριτική συλλογή και σχηματισμός βρογχοπλευρικών συριγγίων έχει παρατηρηθεί. Δευτεροπαθής βακτηριαμία και σηπτική καταπληξία σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση (Mendell et al., 2005). Σε έρευνα που είχε συγκρίνει την κλινική εικόνα των ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία από *A. baumannii* και εκείνων με πνευμονία της κοινότητας από το ίδιο μικρόβιο βρέθηκε ότι πυρετός υπήρχε σε πάνω από το 80% των περιπτώσεων και των δύο ομάδων, ο βήχας ήταν πιο κοινός στους εξωτερικούς ασθενείς (αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη συνήθη παρουσία μηχανικού αερισμού στη νοσοκομειακή πνευμονία) και η παραγωγή πτυέλων ήταν συχνότερη στους εσωτερικούς ασθενείς. Για τη διάγνωση της πνευμονίας από *Acinetobacter* η κλινική υποψία πρέπει να συνδυαστεί με τα ακτινογραφικά δεδομένα και τα μικροβιολογικά στοιχεία. Η βρογχοσκόπηση είναι πολύ χρήσιμη προσφέροντας τόσο διαγνωστικές πληροφορίες, όσο και υλικό για καλλιέργεια (Hartzell et al., 2007).

Η θνησιμότητα στη νοσοκομειακή πνευμονία από είδη *Acinetobacter* κυμαίνεται από 30-75%, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στους

ασθενείς που βρίσκονται στον αναπνευστήρα. Αυτό κάνει την πρόγνωση των ασθενών με πνευμονία από *Acinetobacter* χειρότερη από εκείνη όλων των άλλων ασθενών, με εξαίρεση μόνο την περίπτωση πνευμονίας από *P. aeruginosa* (Bergogne-Berezin & Towner, 1996; Luna & Aruj, 2007). Άλλες αναφορές από τη Γαλλία, φέρουν τη θνησιμότητα της πνευμονίας από *Pseudomonas* και *Acinetobacter* να έχει ποσοστά μεγαλύτερα του 70%. Η θνησιμότητα φαίνεται να μειώνεται όταν η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή χορηγηθεί για περισσότερες από 3 ημέρες (Mendell et al., 2005).

Βακτηριαμία. Σε έρευνα στις ΗΠΑ από το 1995 μέχρι το 1998 το *A. baumannii* ευθυνόταν για το 86% των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *Acinetobacter* (Glen Mayhall, 2004). Σε μελέτη των Wareham et al. (2008), που αφορούσε 368 περιστατικά βακτηριαμίας από *Acinetobacter*, το 26% ήταν βακτηριαμίες της κοινότητας και το 74% νοσοκομειακές λοιμώξεις. Το 52% των περιπτώσεων εντοπίστηκαν στη ΜΕΘ, το 13% στη χειρουργική κλινική, το 10% στην παθολογική κλινική και το 7% στην ογκολογική. Στην Ελλάδα, σε εργασία που πραγματοποιήθηκε σε 7 ΜΕΘ, τα είδη *Acinetobacter* ευθύνονταν για το 20,7% των σχετιζόμενων με κεντρική γραμμή περιπτώσεων βακτηριαμίας (Dima et al., 2007). Το ποσοστό βακτηριαμίας από είδη *Acinetobacter* για τις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κρήτης είναι 16,8% (Tsioutis et al., 2010). Ακόμη, σε έρευνα που έγινε στις ΜΕΘ της Κύπρου κατά το 2007 βρέθηκε πως το *A. baumannii* ευθυνόταν για το 3,6% των περιπτώσεων βακτηριαμίας (Gikas et al., 2010). Η βακτηριαμία μπορεί να έχει είτε ως μοναδικό παθογόνο το *Acinetobacter*, είτε να είναι πολυμικροβιακή (συνήθως μαζί με Gram αρνητικά βακτήρια, σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους) (Rello et Diaz, 2003). Η απομόνωση του *Acinetobacter* από πληγές ή από το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να δείχνει περισσότερο αποικισμό παρά λοίμωξη, ενώ η βακτηριαμία από *Acinetobacter* είναι ένας πιο χρήσιμος δείκτης αληθινής λοίμωξης (Wareham et al., 2008).

Η νοσοκομειακή βακτηριαμία από *Acinetobacter* σχετίζεται συχνά με λοιμώξεις του αναπνευστικού και με χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002). Για αυτό, η αλλαγή του ενδαγγειακού καθετήρα κάθε 48 ώρες, η εφαρμογή των αντίστοιχων άσηπτων τεχνικών (Bergogne-Berezin & Towner, 1996), η αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού

καθητήρα το συντομότερο δυνατόν και η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων αερισμού (Dima et al., 2007) μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο βακτηριαιμίας. Το ουροποιητικό επιθήλιο, το δέρμα, οι πληγές και οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές πηγές βακτηριαιμίας (Mendell et al., 2005).

Οι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία από *A. baumannii* περιλαμβάνουν την προηγούμενη χρήση τρίτης γενιάς κεφαλοσπορινών (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002), την παρουσία ενδαγγειακών συσκευών, την παραμονή στη ΜΕΘ, την προχωρημένη ηλικία, το μηχανικό αερισμό, τη νεφρική ανεπάρκεια και την παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο (Wareham et al., 2008). Επίσης, η ανοσοκαταστολή, τα νεοπλασματικά νοσήματα, το έγκαυμα, η νεογνική ηλικία αλλά και το τραύμα είναι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν πως για σχεδόν 3 χρόνια (από την 1^η Ιανουαρίου 2002 μέχρι την 31^η Αυγούστου 2004) το *A. baumannii* απομονωνόταν σε αιμοκαλλιέργειες από 102 τραυματίες, νοσηλευόμενους σε στρατιωτικές ιατρικές εγκαταστάσεις λόγω του πολέμου στο Αφγανιστάν και στο Ιράκ. Τέλος, η προηγούμενη χρήση αντιβίωσης σχετίζεται με την απομόνωση ανθεκτικών στελεχών στις αιμοκαλλιέργειες (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Η κλινική εικόνα της βακτηριαιμίας από *A. baumannii* δεν είναι ειδική. Μπορεί να κυμαίνεται από πολύ ήπια λοίμωξη μέχρι σηπτική καταπληξία (Glen Mayhall, 2004). Στο μεγαλύτερο ποσοστό της συμβαίνει κατά τη δεύτερη εβδομάδα παραμονής στο νοσοκομείο (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Υψηλός πυρετός και λευκοκυττάρωση μπορεί να παρατηρηθούν, καθώς και μεταστατικές επιπλοκές όπως ενδοκαρδίτιδα, σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, αποστήματα (Glen Mayhall, 2004), μηνιγγίτιδα, πνευμονική εμβολή από σηπτικά έμβολα και τοξική εγκεφαλοπάθεια (Rubinstein & Levy, 1999). Σήψη ή/και σηπτική καταπληξία αναφέρεται στο 19% των ασθενών με βακτηριαιμία από *Acinetobacter* (Giamarellou et al., 2008). Άλλες μελέτες ανεβάζουν το ποσοστό της σηπτικής καταπληξίας μέχρι και στο 30% των περιπτώσεων βακτηριαιμίας (Mendell et al., 2005). Πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων μπορεί να παρατηρηθεί (Rubinstein & Levy, 1999).

Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως η θνησιμότητα των ασθενών με βακτηριαιμία από *Acinetobacter* κυμαίνεται μεταξύ 17% και 46%, με υψηλότερα ποσοστά στις περιπτώσεις βακτηριαιμίας πολυμικροβιακής αιτιολογίας. Σε μια μεγάλη έρευνα στις ΗΠΑ ο αδρός δείκτης θνησιμότητας για νοσοκομειακές βακτηριαιμίες από *A. baumannii* ήταν 34%, ο υψηλότερος από όλα τα άλλα κοινά βακτηριακά παθογόνα, εκτός από την *P. aeruginosa*. Αυτός ο δείκτης ανεβαίνει στο 43% στις βακτηριαιμίες των ασθενών της ΜΕΘ (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Είναι πολύ δύσκολο όμως να διακρίνουμε τη θνησιμότητα και νοσηρότητα που σχετίζονται με το *A. baumannii* από εκείνη που οφείλεται στις σοβαρές συνυπάρχουσες νόσους των ασθενών αυτών (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002). Η βακτηριαιμία με είδη *Acinetobacter*, διαφορετικά του *A. baumannii* φαίνεται να είναι λιγότερο σοβαρή (Mendell et al., 2005).

Να αναφερθεί εδώ πως πριν την έναρξη της θεραπείας της βακτηριαιμίας από *A. baumannii* είναι πολύ σημαντικό να αποκλειστεί η πιθανότητα ψευδοβακτηριαιμίας λόγω κακής λήψης ή κακού χειρισμού της αιμοκαλλιέργειας αποφεύγοντας έτσι αχρείαστη θεραπεία (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002). Επίσης, το *A. lwoffii* αποικίζει το υγιές δέρμα και μπορεί να προκαλέσει παρόμοια προβλήματα (Wareham et al., 2008).

Οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν πως βακτηριαιμία της κοινότητας έχει περιγραφεί κυρίως από τροπικές και αναπτυσσόμενες χώρες όπως είναι η Αυστραλία, η Νέα Γουινέα και η Ταϊβάν. Περιπτώσεις από τις εύκρατες χώρες συμβαίνουν κυρίως κατά τη διάρκεια των ζεστών καλοκαιρινών μηνών, με υψηλά ποσοστά υγρασίας. Περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στην Ισπανία, στις ΗΠΑ και στη Γαλλία (Joly-Guillou, 2005).

Ουροποιητικό σύστημα. Το ποσοστό των λοιμώξεων του ουροποιητικού που αποδίδεται στα είδη *Acinetobacter* κυμαίνεται ευρέως στις διάφορες μελέτες από 2% έως 61%. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ΜΕΘ 7 ελληνικών νοσοκομείων διαπιστώθηκε πως τα είδη *Acinetobacter* ευθύνονταν για το 6,4% των σχετιζόμενων με ουροκαθετήρα λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Dima et al., 2007). Το αντίστοιχο ποσοστό για τις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κρήτης είναι 4% (Tsioutis et al., 2010). Σε μελέτη

στις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κύπρου το 2007 βρέθηκε πως το *A. baumannii* ήταν υπεύθυνο για το 5,6% των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Gikas et al., 2010). Υπάρχει άμεση συσχέτιση της παρουσίας ουροκαθετήρα και των λοιμώξεων αυτών (Gillespie & Hawkey, 2006). Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άντρες, πιθανότατα λόγω του συχνότερου καθετηριασμού της ουρήθρας, εξαιτίας της υπερτροφίας του προστάτη (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Όμως, παρά το γεγονός ότι τα είδη *Acinetobacter* αποικίζουν το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και σχετίζονται με ασυμπτωματική βακτηριουρία (Στάμος, 1992), σπανίως προκαλούν διεισδυτική νόσο. Εξαιρέση αποτελούν οι πυελονεφρίτιδες που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς που φέρουν μόνιμους καθετήρες της κύστης και σε ασθενείς με νεφρολιθίαση και οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από μικροβιαμία (Αντωνιάδης et al., 2005). Παλαιότερα, μελέτες που απομόνωσαν το *Acinetobacter* σε ασθενείς με ανθεκτική στη πενικιλίνη ουρηθρίτιδα οδήγησαν στη λανθασμένη θεώρηση του ως αίτιου της νόσου (Mendell et al., 2005).

Κεντρικό νευρικό σύστημα. Αν και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Cowman το 1938, η μηνιγγίτιδα από *Acinetobacter* συμβαίνει σπάνια (Mendell et al., 2005). Το κυριότερο στέλεχος που απομονώνεται από τη νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα είναι το *A. baumannii*, ενώ σε ότι αφορά τη μηνιγγίτιδα της κοινότητας τα άλλα είδη *Acinetobacter* μπορεί να επικρατούν (Chang et al., 2000).

Παρόλο που γενικά ακολουθεί νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή τραύμα στο κεφάλι, υπάρχουν αναφορές μηνιγγίτιδας και σε προηγουμένως υγιή άτομα (Mendell et al., 2005). Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η παρουσία συνεχούς επικοινωνίας μεταξύ των κοιλιών και του εξωτερικού περιβάλλοντος, η κοιλιοστομία (Bergogne-Berezin & Towner, 1996), η μυελογραφία και η κοιλιογραφία (Gillespie & Hawkey, 2006). Χαρακτηριστικά αναφέρεται μια επιδημία μηνιγγίτιδας από *Acinetobacter* σε μια ομάδα παιδιών με λευχαιμία που ακολούθησε την ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης. Συνολικά είχαν μολυνθεί 8 από τα 20 παιδιά, 3 από τα οποία πέθαναν ως αποτέλεσμα της μηνιγγίτιδας. Τα κρούσματα είχαν προκληθεί

από τη χρήση ακατάλληλα αποστειρωμένων βελόνων (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Η μηνιγγίτιδα από *Acinetobacter* μπορεί να εκδηλωθεί είτε με οξεία κλινική εικόνα, είτε να ακολουθήσει μια πιο βραδεία πορεία (Mendell et al., 2005). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό (95%), λήθαργο, πονοκέφαλο, σημεία μηνιγγισμού (Gillespie & Hawkey, 2006), διαταραχές του επιπέδου συνείδησης (50%), αυχενική δυσκαμψία (25%), αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στο ENY (100%) και μείωση της γλυκόζης του ENY (60%) (Glen Mayhall, 2004). Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως πετεχειώδες εξάνθημα εμφανίζεται μέχρι και στο 30% των ασθενών. Σύνδρομο Waterhouse–Friderischen μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Οι μισές των πρόσφατων περιπτώσεων υπήρξαν πολυμικροβιακές (Glen Mayhall, 2004). Στην Gram χρώση του ENY το *Acinetobacter* μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως μηνιγγιτιδόκοκκος (Mendell et al., 2005) ή ως *H. influenzae* (Gillespie & Hawkey, 2006) και αυτό να επηρεάσει τη μετέπειτα θεραπεία. Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 20% έως 27% και σχετίζεται άμεσα με τη χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Δέρμα. Τα είδη *Acinetobacter* μπορούν να επιμολύνουν τραύματα, εγκαύματα και χειρουργικές τομές λόγω της ικανότητας τους να αναπτύσσονται σε εκτεθειμένους ιστούς και ξένα σώματα (Mendell et al., 2005). Η διάκριση μεταξύ αποικισμού και λοίμωξης συχνά είναι δύσκολη (Gillespie & Hawkey, 2006). Κατά τη διάρκεια του πολέμου στο Βιετνάμ ήταν ο πιο κοινός Gram αρνητικός βάκιλλος που μόλυνε τα τραύματα των στρατιωτών, με βακτηριαμία να συμβαίνει 3-5 ημέρες αργότερα. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν στον πόλεμο του Ιράκ το 2003, με τη διαφορά όμως ότι τα στελέχη *Acinetobacter* ήταν πια ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά. Σε έρευνα που έγινε στο ΠΑΓΝΗ βρέθηκε πως το *A. baumannii* ευθυνόταν για το 5,6% του συνόλου των χειρουργικών λοιμώξεων και πως μόνο το 25% των στελεχών αυτών ήταν ευαίσθητο στην ιμιπενέμη (Roumbelaki et al., 2008). Νεκρωτική περιτονίτιδα μαζί με τον *Streptococcus pyogenes* έχει περιγραφεί (Mendell et al., 2005). Ακόμη, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρίτιδα στο σημείο εισαγωγής των μόνιμων φλεβικών καθετήρων, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από επίμονη μικροβιαμία (Αντωνιάδης et al., 2005). Η

κυτταρίτιδα δύναται να υποχωρήσει και μόνο με την αφαίρεση του καθετήρα (Mendell et al., 2005).

Άλλα. Έχουν περιγραφεί σποραδικές περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, σηπτικής αρθρίτιδας, παγκρεατικών και ηπατικών αποστημάτων (Αντωνιάδης et al., 2005). Ακόμη, αναφέρθηκαν περιπτώσεις οφθαλμικών λοιμώξεων, όπως επιπεφυκίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα (μετεγχειρητική, μετατραυματική ή ενδογενής) (Chen et al., 2008) και εξελκώσεις του κερατοειδούς λόγω μόλυνσης των μαλακών φακών επαφής (Mendell et al., 2005). Οι Bergogne-Berezin & Towner (1996), αναφέρουν πως περιτονίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο σακχαρώδης διαβήτης έχει θεωρηθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας και ο πόνος στη κοιλιακή χώρα και το θολό περιτοναϊκό διάλυμα είναι οι κύριες εκδηλώσεις της νόσου, με μόνο τη μειονότητα των ασθενών να εμφανίζουν πυρετό. Περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας έχουν σημειωθεί μετά από οδοντιατρικούς χειρισμούς ή εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς. Χολαγγειίτιδα και οι σηπτικές επιπλοκές της, έχουν παρατηρηθεί μετά από χολαγγειογραφία, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο λόγω κακοήθειας ή χοληδοχολιθίασης.

2.7 Διάγνωση

Η ενοχοποίηση του *Acinetobacter* ως αίτιου λοίμωξης είναι μερικές φορές δύσκολη. Οι μικροοργανισμοί αυτοί βρίσκονται σε αφθονία στο περιβάλλον και αποικίζουν τόσο τους υγιείς όσο και τους πάσχοντες ιστούς. Αλλά, και η διάκριση τους στη Gram χρώση από άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως ο μηνιγγιτιδόκοκκος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ο γονόκοκκος στο πύο της ουρήθρας και ο *H. influenzae* στα πτύελα, είναι ιδιαίτερα δύσκολη (Αντωνιάδης et al., 2005).

Οι Αντωνιάδης et al. (2005), αναφέρουν πως η καλλιέργεια γίνεται σε συνήθη θρεπτικά υλικά, αλλά η βιοχημική ταυτοποίηση των ειδών *Acinetobacter* παρουσιάζει προβλήματα. Μόνο τα συστήματα που βασίζονται σε αντιδράσεις κατανάλωσης υδατανθράκων μπορούν θεωρητικά να ταυτοποιούν τα είδη *Acinetobacter*. Μερικές φορές για την απευθείας

απομόνωση από τα κλινικά δείγματα είναι πιο χρήσιμο να χρησιμοποιούμε ένα επιλεκτικό υλικό που εμποδίζει την ανάπτυξη των άλλων μικροοργανισμών. Κάποια στελέχη, ειδικά το *A. haemolyticus*, μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση στο αιματούχο άγαρ (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), τα *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* αποτελούν το 80% των συνολικών κλινικών απομονώσεων *Acinetobacter*, τη στιγμή που οι μη κλινικές πηγές (π.χ τρόφιμα) είναι πιο πιθανό να φιλοξενούν μη *A. baumannii* είδη. Όμως, η επαναλαμβανόμενη απομόνωση μη *A. baumannii* ειδών από κατάλληλα κλινικά δείγματα δεν πρέπει να απορριφθεί λανθασμένα ως μη λοίμωξη.

2.8 Θεραπεία

Το *A. baumannii* αποτελεί αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα ενώ, η εμφάνιση MDRAB καθιστά εξαιρετικά δύσκολη τη θεραπεία τους (Καίσαρης et al., 2006). Στον πίνακα 3 φαίνονται περιληπτικά τα διαθέσιμα αντιμικροβιακά φάρμακα, που είναι δυνητικά δραστικά για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *A. baumannii*. Όμως, η επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας περιορίζεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα αντοχής του *A. baumannii* σε πολλές από αυτές τις ουσίες είναι πολύ υψηλά (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι τα σύγχρονα πιο προβληματικά πολυανθεκτικά παθογόνα, όπως αναγνωρίστηκαν από την Antimicrobial Availability Task Force (AATF), είναι το *A. baumannii* και η *P. aeruginosa* (Giamarellou et al., 2008).

Πίνακας 3: Διαθέσιμα αντιμικροβιακά φάρμακα πιθανώς δραστικά κατά του *A. baumannii*

Διαθέσιμα αντιμικροβιακά φάρμακα πιθανώς δραστικά κατά του <i>A. baumannii</i>
Σουλβακτάμη (Σε συνδυασμό με αμπικιλίνη)
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες
Αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες (Κεφταζιδίμη)
Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες (Ιμιπενέμη και μεροπενέμη)
Μονοβακτάμες (Αζτρεονάμη)
Αμινογλυκοσίδες
Φθοριοκινολόνες

Τετρακυκλίνες
Γλυκυλκυκλίνες (Τιγκεκυκλίνη)
Πολυμυξίνες (Πολυμυξίνη Β και κολιστίνη)

Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), το *Acinetobacter* μπορεί να αποικίσει το δέρμα, το φάρυγγα, το γαστρεντερικό επιθήλιο, την ουρήθρα, τον επιπεφυκότα και τον κόλπο. Για αυτό και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών πρέπει να λαμβάνει υπόψη την περίπτωση αποικισμού ή επιμόλυνσης. Ο αποικισμός δεν απαιτεί οποιαδήποτε θεραπεία. Μέτρα απομόνωσης πρέπει να εφαρμόζονται στην περίπτωση ανάπτυξης MDRAB.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν τοπική κυτταρίτιδα ή φλεβίτιδα που σχετίζεται με ξένο σώμα (π.χ ενδοφλέβιο καθετήρα), η απομάκρυνση του ξένου σώματος σε συνδυασμό με τοπική περιποίηση είναι συνήθως επαρκής. Παρόμοια θεραπευτική εισήγηση ισχύει και για τις περιπτώσεις ουρηθρίτιδας και κυστίτιδας σχετιζόμενης με καθετήρα που μπορεί να αφαιρεθεί (Mendell et al., 2005).

Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως η τραχειοβρογχίτιδα μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση μπορεί να υποχωρήσει και μόνο με βρογχοπνευμονικές εκπλύσεις. Λοιμώξεις των οφθαλμών και των δομών του προσώπου χρειάζονται τοπική και συστηματική αντιβιοτική θεραπεία. Ασθενείς με περισσότερο διεισδυτικές βλάβες, όπως οι πυώδεις συλλογές, ο σχηματισμός αποστήματος και η περιτονίτιδα απαιτούν χειρουργικό καθαρισμό, παροχέτευση και συστηματική αντιβιοτική θεραπεία. Η πνευμονία χρειάζεται κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή (Hartzell et al., 2007). Σε συμπτωματική μικροβαιμία με ή χωρίς καταπληξία, απαιτείται εντατική θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα (Αντωνιάδης et al., 2005). Παρόμοια αντιμετώπιση συστήνουν οι Mendell et al. (2005), στους ασθενείς με μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και οστεομυελίτιδα .

Μικροβιακή αντοχή. Η χορήγηση αντιβιοτικών για τη θεραπεία λοιμώξεων από *Acinetobacter* παρουσιάζει προβλήματα λόγω της συχνής ανάπτυξης υψηλού βαθμού πολυαντοχής (Αντωνιάδης et al., 2005). Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως παρόμοια φαινόμενα παρατηρούνται

και στις περιπτώσεις άλλων ευκαιριακών Gram αρνητικών μικροοργανισμών, όπως η *S. maltophilia*. Αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην αντοχή του *Acinetobacter* στα διάφορα αντιβιοτικά, ανάλογα με το ακριβές είδος του μικροβίου, τη χώρα και την περιοχή, η γενική τάση είναι η ανάπτυξη αντοχής, με τη χρήση αντιβιοτικών (ειδικά καρβαπενεμών και τρίτης γενιάς κεφαλοσπορινών) να έχει αναγνωριστεί ως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πολυαντοχής (Giamarellou et al., 2008).

Τα στοιχεία της British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) δείχνουν τάση αύξησης της αντοχής του *A. baumannii* στα αντιβιοτικά από το 2002, με πάνω από το 30% των απομονώσεων σε βακτηριαίμιες το 2005 να είναι ανθεκτικά στην γενταμυκίνη και στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη και με τις μη βακτηριαϊκές απομονώσεις να έχουν ακόμη μεγαλύτερη αντοχή.

Μηχανισμοί αντοχής. Υπολογίζεται ότι η απόκτηση μηχανισμών αντοχής από το *A. baumannii* είναι ένα πρόσφατο φαινόμενο, που ξεκίνησε στη δεκαετία του 1970 (Fournier & Richet, 2006). Μέχρι τότε οι λοιμώξεις από *Acinetobacter* αντιμετωπιζόνταν επιτυχώς με γενταμυκίνη, μινοκυκλίνη, ναλιδιξικό οξύ, αμπικιλίνη και καρμπενικιλίνη ως μονοθεραπεία ή υπό τη μορφή συνδυαστικής αγωγής (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Πλέον όμως, σύμφωνα με τους Αντωνιάδη et al. (2005), πρακτικά όλα τα είδη των μηχανισμών αντοχής έχουν περιγραφεί, όπως η παραγωγή τροποποιητικών για τις αμινογλυκοσίδες ενζύμων, η παραγωγή ευρέως φάσματος β-λακταμασών και η ποιοτική και ποσοτική μεταβολή των OMP και των PBP. Η ικανότητα του *Acinetobacter* να αποκτά σε βραχύ χρονικό διάστημα αποτελεσματικούς μηχανισμούς αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα αποτελεί στοιχείο διαφοροποίησης του από τα άλλα, πιο «παραδοσιακά» βακτήρια (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Οι μηχανισμοί αντοχής στα διάφορα αντιβιοτικά που έχουν μέχρι σήμερα περιγραφεί είναι: α) Αντίσταση στις β-λακτάμες: Συμπεριλαμβάνουν υδρόλυση από β-λακταμάσες, αλλαγές στις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης και αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας ενεργούς εξώθησης.

1. β-Λακταμάσες: Είναι χρωμοσωμιακές ή πλασμιδιακές (Gillespie, 2004; Van Looveren et al., 2004). Σύμφωνα με τους Giamarellou et al.

(2008), πρόκειται κυρίως για κεφαλοσπορινάσες (AmpC ένζυμα), κοινές σε όλα τα στελέχη *A. baumannii*. Η φυλογενετική ανάλυση έδειξε ότι αυτά τα ένζυμα, αντιπροσωπεύουν μια ξεχωριστή οικογένεια β-λακταμασών (τις προερχόμενες από *Acinetobacter* κεφαλοσπορινάσες). Αυτά τα ένζυμα υδρολύουν τις πενικιλίνες (με την εξαίρεση της κεφιπίμης και των καρβαπενεμών), καθώς και τις στενού ή ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες. Επίσης, έχουν περιγραφεί β-λακταμάσες της κατηγορίας D-OXA (οξακιλλινάσες), που αδρανοποιούν τις καρβαπενέμες. Η OXA-58 πλασμιδιακή καρβαπενεμάση έχει μεταξύ άλλων βρεθεί και στην Ελλάδα. Η ντοριπενέμη, μια νεώτερη καρβαπενέμη, είναι δραστική *in vitro* εναντίον των καρβαπενεμάση-αρνητικών στελεχών *A. baumannii*, συμπεριλαμβανομένων και μερικών στελεχών ανθεκτικών στις παλαιότερες καρβαπενέμες. Εντούτοις, κλινική εμπειρία δεν υπάρχει. Τέλος, στελέχη *A. baumannii* βρέθηκε να φέρουν την PER-1, μια ευρέως φάσματος β-λακταμάση (ESBL) και παρατηρήθηκαν μεταξύ άλλων χωρών και στην Τουρκία (Perez et al., 2007).

2. Αλλαγές στις OMP και στις PBP: Πολλές επιδημίες λοιμώξεων με ανθεκτικά στην ιμιπενέμη *A. baumannii* ήταν αποτέλεσμα απώλειας των πορινών. Παράλληλα καρβαπενέμη ανθεκτικά *A. baumannii* είχαν μειώσει την έκφραση των 47, 44, και 37 kDa OMP και αύξησαν την έκφραση της AmpC (Giamarellou et al., 2008).

3.

A

ντλίες ενεργού εξωθήσεως: Η AdeABC αντλία ενεργού εξωθήσεως έχει περιγραφεί εκτεταμένα στο *A. baumannii*. Αντλεί τις αμινογλυκοσίδες, την κεφοταξίμη, τις τετρακυκλίνες, την ερυθρομυκίνη, τη χλωραμφαινικόλη, την τριμεθοπρίμη και τις φθοριοκινολόνες, ενώ η υπερέκφραση της σε συνδυασμό με τις καρβαπενέμη-υδρολυτικές οξακιλλινάσες μπορεί να προκαλέσει υψηλού επιπέδου αντοχή στις καρβαπενέμες (Giamarellou et al., 2008).

β) Αντίσταση στις αμινογλυκοσίδες: Επιπρόσθετα στην AdeABC αντλία ενεργού εξωθήσεως, η αντίσταση επιτυγχάνεται με φωσφοτρανσφεράσες της αμινογλυκοσίδης, με ακετυλοτρανσφεράσες και με αδενυλοτρανσφεράσες (Giamarellou et al., 2008). Γίνεται τροποποίηση των υδρόξυλ- και άμινο- ομάδων των αντιβιοτικών (Van Looveren et al., 2004).

γ) Αντίσταση στις κινολόνες: Μαζί με το προαναφερθέν σύστημα ενεργού εξωθήσεως, οι αλλαγές στις *gyrA* και *parC* είναι υπεύθυνες για την αντίσταση στις κινολόνες (Giamarellou et al., 2008). Αυτές οι αλλαγές έχουν σαν συνέπεια μικρότερη ικανότητα της κινολόνης να συνδέεται με το σύμπλεγμα ενζύμου-DNA (Perez et al., 2007). Ακόμη, η μείωση της διαπερατότητας της εξωτερικής μεμβράνης του βακτηρίου αποτελεί ένα επιπλέον μηχανισμό αντοχής στις κινολόνες (Gillespie, 2004).

δ) Αντίσταση στις τετρακυκλίνες: Οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν δυο διαφορετικούς μηχανισμούς αντίστασης (TetA και TetB), αλλά και τη ριβοσωμιακή προστατευτική πρωτεΐνη. Κανείς όμως από αυτούς τους μηχανισμούς δεν επηρεάζει την τιγκεκυκλίνη, τη νέα γλυκυλκυκλίνη. Η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη οφείλεται σε υπερέκφραση της αντλίας AdeABC.

ε) Αντίσταση στις πολυμυξίνες: Ο μηχανισμός αντίστασης στην κολιστίνη εντοπίζεται στην τροποποίηση της λιποπολυσακχαρίδης του *A. baumannii*. Δυστυχώς, υπάρχουν αναφορές αντοχής και στην Ελλάδα (Giamarellou et al., 2008).

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λαμβάνει πάρα πολύ σοβαρά υπόψη τις κατά τόπους αντοχές των ειδών *Acinetobacter* πριν αποφασίσει ποια αντιμικροβιακή θεραπεία είναι η ενδεδειγμένη. Τη δεκαετία του 1970 οι λοιμώξεις από *Acinetobacter* θεραπεύονταν με αμπικιλίνη, κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς, μινοκυκλίνη, κολιστίνη, καρμπενικιλίνη και γενταμυκίνη. Σήμερα για πολλά είδη *Acinetobacter* αυτές οι επιλογές δεν υπάρχουν (Mendell et al., 2005).

Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως τα περισσότερα *A. baumannii* είναι τώρα ανθεκτικά στην αμπικιλίνη, καρμπενικιλίνη, κεφοταξίμη και χλωραμφαινικόλη, με κάποια κέντρα να αναφέρουν 91% νοσοκομειακή

αντοχή στη γενταμυκίνη. Η αντίσταση στην τομπραμυκίνη και στην αμικασίνη αυξάνεται. Οι φθοριοκινολόνες, η κεφταζιδίμη, η κοτριμοξαζόλη, η δοξκυκλίνη, η πολυμυξίνη Β, η κολιστίνη, η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη ίσως διατηρούν τη δραστικότητα τους εναντίον του νοσοκομειακού *Acinetobacter*. Η ερταπενέμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναντίον του *Acinetobacter*. Όμως, η ταχεία ανάπτυξη σημαντικής αντοχής στις κινολόνες στη Γαλλία, στις αμινογλυκοσίδες στη Γερμανία και στις καρβαπενέμες σε διάφορες περιοχές του κόσμου είναι μερικά ακόμη παραδείγματα του πως η θεραπεία πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τις κατά τόπους αντοχές.

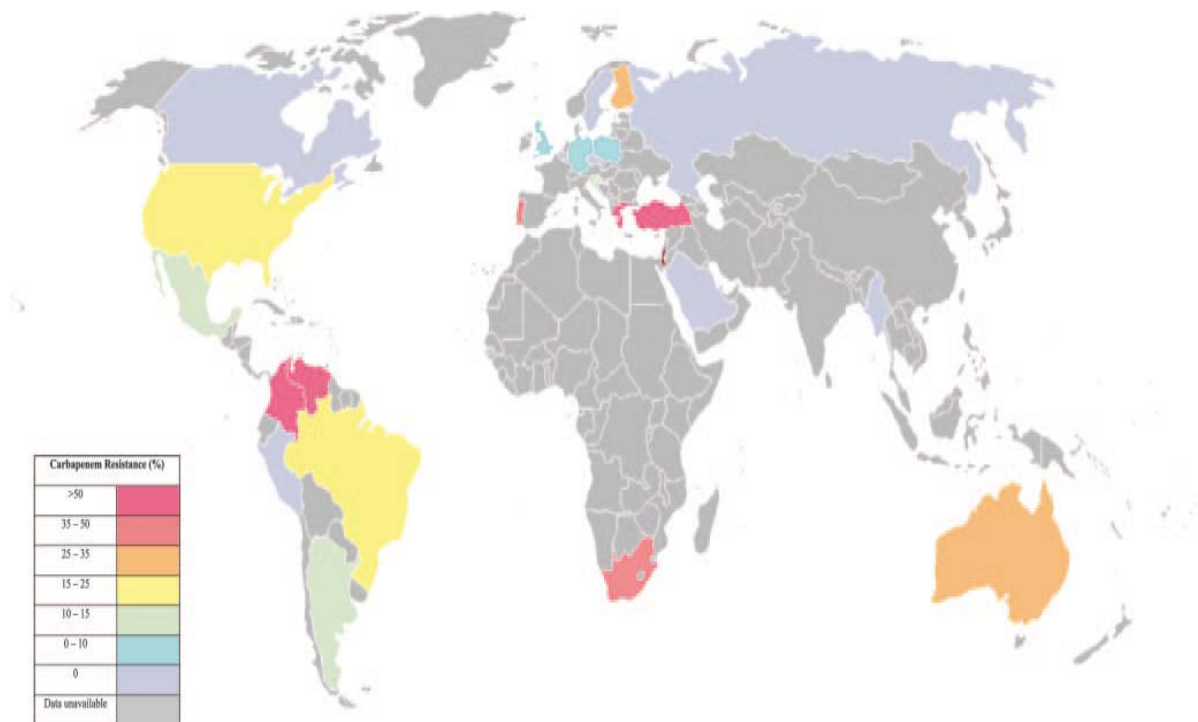
Οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν πως η αντίσταση στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη αυξήθηκε από 0% το 1996, σε 83% το 2006 και της κεφιπίμης από 51% το 2002, σε 75% το 2006. Συνολικά, το ποσοστό των πολυανθεκτικών απομονώσεων (κεφταζιδίμη/σιπροφλοξασίνη/αμικασίνη) αυξήθηκε από 73% το 1999, σε 86% το 2006. Μια πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα, που έγινε το 2006 και περιελάμβανε απομονώσεις *A. baumannii* μόνο από βακτηριαίμιες σε ασθενείς των ΜΕΘ, αποκάλυψε 97% αντοχή στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, 84% στην ιμιπενέμη, 92% στην αμικασίνη, 97% στη σιπροφλοξασίνη, ενώ για την κολιστίνη οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) κυμαίνονταν από 0,25μg/mL μέχρι 1024μg/mL και για την τιγκεκυκλίνη από 0,12μg/mL μέχρι 4μg/mL. Επιπλέον, σε έρευνα που έγινε στις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κρήτης περιγράφεται 88,6% αντοχή του *A. baumannii* στη σιπροφλοξασίνη, 91,8% στην κεφταζιδίμη, 87,5% στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, 79,3% στην ιμιπενέμη και 6,6% στην κολιστίνη (Tsioutis et al., 2010). Ακόμη, οι Gikas et al. (2010), αναφέρουν πως το 56,3% των απομονώσεων *A. baumannii* από τις ΜΕΘ των νοσοκομείων της Κύπρου είναι πολυανθεκτικά. Ειδικότερα το 57% ήταν ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη, το 60% στην κεφταζιδίμη, το 11,1% στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη αλλά, κανένα δεν ήταν ανθεκτικό στην ιμιπενέμη.

Οι Mendell et al. (2005), τονίζουν πως πολλές ήπιες έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις από *Acinetobacter* ανταποκρίνονται στη μονοθεραπεία με ένα δραστικό σκεύασμα. Η παρούσα προσέγγιση για τη θεραπεία σοβαρών, εν τω βάθει λοιμώξεων με *Acinetobacter* στηρίζεται στο αντιβιογράμμα ευαισθησίας του συγκεκριμένου απομονωθέντος στελέχους και

στη χρήση συνδυασμού θεραπείας. Είδη *Acinetobacter* διαφορετικά του *A. baumannii* εμφανίζουν μικρότερη αντιμικροβιακή αντοχή. Η χρήση β-λακταμικών μπορεί να συνοδεύεται από θεραπευτική αποτυχία και επιδείνωση λόγω της εμφάνισης αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία μόνες ή σε συνδυασμό με μια 4-φθοριοκινολόνη, ριφαμπικίνη, κολιστίνη ή αμινογλυκοσίδη. Η χρήση 4-φθοριοκινολόνης, β-λακτάμης ή σουλβακτάμης σε συνδυασμό με μια δραστική αμινογλυκοσίδη (και/ή ριφαμπικίνης) μπορεί να δώσει ένα ταχύτερο βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα και να προλάβει πιθανή ανάπτυξη αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σχετική έρευνα στη ΜΕΘ Λαμίας, όπου η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορούσε το αναπνευστικό, η θεραπεία με αμπικιλίνη/σουλβακτάμη και κολιμυκίνη ήταν αποτελεσματική, καθώς η ειδική θνησιμότητα ήταν ιδιαίτερα χαμηλή (Καΐσαρης et al., 2006).

Η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη θεωρούνταν σαν η θεραπεία εκλογής για σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii* (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Όμως, οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως οι επιδημίες ανθεκτικών στις καρβαπενέμες *Acinetobacter* (μέχρι 80% των απομονώσεων στην Ισπανία) είναι μια τρέχουσα ανησυχία και εκδηλώθηκαν στην Αμερική, στην Ευρώπη, στη Μέση Ανατολή, στην Αφρική και στην Ασία (εικόνα 3). Οι Giannarellou et al. (2008), περιγράφουν ένα πολυανθεκτικό κλώνο *A. baumannii* που αναγνωρίστηκε σε 24 νοσοκομεία στο Ηνωμένο Βασίλειο (στην πλειοψηφία τους στην περιοχή του Λονδίνου), ο οποίος ήταν ανθεκτικός στην αμπικιλίνη, στην πιπερακιλλίνη, στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, στην κεφαταζιδίμη, στην κεφοταξίμη, στη γενταμυκίνη και στη σιπροφλοξασίνη, με τα περισσότερα στελέχη να είναι ανθεκτικά και στις καρβαπενέμες. Στην Ελλάδα, η αντοχή του *A. baumannii* στην ιμιπενέμη, σε ασθενείς νοσηλευόμενους από το 1996 μέχρι το 2006 σε ΜΕΘ, σε παθολογικές μονάδες και σε χειρουργικές μονάδες, σε τριτοβάθμια νοσοκομεία πολλών περιοχών της χώρας αυξήθηκε από 0% σε 91%, από 8% σε 71% και από 5% σε 71% αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως το ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *A. baumannii* μπορεί να είναι σπάνια μόνο ευαίσθητο σε άλλες αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες, σε αντίθεση με την καρβαπενέμη ανθεκτική *P. aeruginosa*, η οποία μπορεί να μην εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή. Να τονιστεί εδώ ότι πολλοί μηχανισμοί

αντοχής μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο στέλεχος *A. baumannii* με αποτέλεσμα υψηλού επιπέδου αντίσταση (Karageorgopoulos & Falagas, 2008).



Εικόνα 3: Acinetobacter ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection [MYSTIC], 2004, www.mystic-data.org)

Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του MDRAB. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τα εξής αντιβιοτικά: α) Κολιστίνη: Πρόκειται για πολυπεπτίδιο που αλληλεπιδρά με το στρώμα λιποπολυσακχαρίδης των Gram αρνητικών βακτηρίων (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Η εμφάνιση των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών βάκιλλων οδήγησε στην ανανέωση του ενδιαφέροντος για τις πολυμυξίνες, οι οποίες ανακαλύφθηκαν το 1945 και αποτελούνται από πέντε διαφορετικές χημικές ουσίες (Giamairellou et al., 2008). Σύμφωνα με τους Karageorgopoulos & Falagas (2008), στις αρχές της δεκαετίας του 1980 είχε σταματήσει η κλινική τους χρήση λόγω ανησυχιών για τοξικότητα, με εξαίρεση τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Σε πρόσφατες όμως μελέτες η τοξικότητα τους ήταν χαμηλότερη από την αναμενόμενη σύμφωνα με τις παλαιότερες αναφορές. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η νεφροτοξικότητα σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με κολιστίνη για Gram αρνητικές λοιμώξεις ήταν παρόμοια με αυτή που προκαλούσαν άλλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία είναι πιο

πιθανό να εμφανίσουν νεφροτοξικότητα από τη πολυμυξίνη. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν νευροτοξικότητα, χημική μηνιγγίτιδα και βήχα σε λήψη του φαρμάκου υπό τη μορφή αερολύματος.

Δυο ουσίες είναι διαθέσιμες για την ώρα για κλινική χρήση, η πολυμυξίνη Β και η κολιστίνη. Η κολιστίνη είναι όμοια με την πολυμυξίνη Ε και υπάρχει στο εμπόριο από το 1950. Είναι πολύ δραστική *in vitro* εναντίον της *P. aeruginosa*, των ειδών *Aeromonas*, των ειδών *Acinetobacter*, της *S. maltophilia*, της *Escherichia coli* και των ειδών *Klebsiella* (Giamarellou et al., 2008). Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *A. baumannii* και τα επίπεδα αντοχής εναντίον της έχουν παραμείνει χαμηλά, ακόμη και για τα πολυανθεκτικά και ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Σύμφωνα με το Surveillance Network, η ευαισθησία του *A. baumannii* στην πολυμυξίνη Β στις ΗΠΑ είναι 95,4% (Montefour, 2008). Πρόσφατα όμως, αναφέρθηκαν υψηλά επίπεδα αντοχής στις πολυμυξίνες από δύο νοσοκομεία στη Νότια Κορέα. Μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά ή υπό τη μορφή αερολύματος (π.χ σε κυστική ίνωση) (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν πως για να διατηρηθεί η δραστικότητα της κολιστίνης εναντίον των πολυανθεκτικών βακτηρίων και ειδικά του *A. baumannii*, δεν πρέπει να χορηγείται συχνά, αλλά μόνο κάτω από συγκεκριμένες, αυστηρές ενδείξεις. Τέτοιες είναι οι σοβαρές λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτήρια, όταν η κολιστίνη είναι αποδεδειγμένα *in vitro* το μόνο δραστικό αντιβιοτικό ή εμπειρικά στη νοσοκομειακή σοβαρή σήψη στη ΜΕΘ και στη σηπτική καταπληξία σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό πολυανθεκτικών στελεχών.

β) Σουλβακτάμη: Είναι ένας αναστολέας των β-λακταμασών, δραστικός *in vitro* εναντίον του *A. baumannii*, έχοντας είτε βακτηριοκτόνο είτε βακτηριοστατική δράση ανάλογα με το στέλεχος (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Οι Van Looveren et al. (2004), αναφέρουν πως αυτό ακριβώς είναι που τη διακρίνει από τους άλλους αναστολείς των β-λακταμασών. Το ότι δηλαδή έχει από μόνη της άμεση αντιβακτηριακή δράση εναντίον των ειδών *Acinetobacter*, αλλά και του *Bacteroides fragilis*. Αυτό επιτυγχάνεται με πρόσδεση της στην PBP-2 αυτών των μικροοργανισμών. Οι Mendell et al.

(2005), τονίζουν πως η ταζοβακτάμη και το κλαβουλανικό είναι λιγότερο δραστικά από ότι η σουλβακτάμη. Υπάρχουν πολλές αναφορές επιτυχούς θεραπείας σοβαρών λοιμώξεων από *Acinetobacter* με σουλβακτάμη, συμπεριλαμβανομένης και μηνιγγίτιδας. Η ανάπτυξη όμως αντοχής στη σουλβακτάμη αυξάνεται.

Οι Karageorgopoulos & Falagas (2008), αναφέρουν πως ο συνδυασμός της σουλβακτάμης με αμπικιλίνη, κεφοπεραζόνη ή αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες δε φαίνεται να βελτιώνει την αντιμικροβιακή της δράση εναντίον του *A. baumannii*. Χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυαστική θεραπεία. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν υψηλή *in vitro* ευαισθησία του *A. baumannii* - ακόμη και του MDRAB - στη σουλβακτάμη ή στο συνδυασμό αμπικιλίνης-σουλβακτάμης. Όμως, σε πρόσφατες μελέτες η δραστηριότητα της εναντίον του *A. baumannii* μειώθηκε σημαντικά. Ο συνδυασμός σουλβακτάμης με β-λακτάμη έχει δείξει παρόμοια δραστηριότητα με τη θεραπεία με ιμιπενέμη στη VAP από MDRAB, καθώς και στη βακτηριαιμία.

γ) Τιγκεκυκλίνη: Είναι καινούρια, ημισυνθετική γλυκυκυκλίνη που εγκρίθηκε από το FDA τον Ιούνιο του 2005 (Giamarellou et al., 2008). Ο Montefour (2008), αναφέρει πως έχει βακτηριοστατική δράση και δρα με πρόσδεση στην 30S βακτηριακή ριβοσωμική υποομάδα, σταματώντας την πρωτεϊνοσύνθεση. Οι παρενέργειες της περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Στην Ελλάδα σε 100 MDRAB που απομονώθηκαν από ασθενείς της ΜΕΘ, 94% ήταν ανθεκτικά στην ιμιπενέμη, 75% στη σουλβακτάμη, 99% στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, 99% στις φθοριοκινολόνες, 96% στην αμικασίνη και 3% στην κολιστίνη, ενώ ήταν 100% ευαίσθητα στην τιγκεκυκλίνη (Giamarellou et al., 2008). Οι Giske et al. (2008), πρόσφατα όμως, περιέγραψαν δυο περιπτώσεις βακτηριαιμιών από ανθεκτικά στην τιγκεκυκλίνη *A. baumannii*.

2.9 Πρόληψη

Για την πρόληψη των λοιμώξεων από *Acinetobacter* απαιτείται εφαρμογή αυστηρών κανόνων προσωπικής υγιεινής και υγιεινής του νοσοκομείου (Αντωνιάδης et al., 2005). Το CDC εισηγείται αναφορικά με τον έλεγχο των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων από *Acinetobacter*) πως επιπρόσθετα των συνήθων προφυλάξεων, πρέπει να λαμβάνονται και προφυλάξεις επαφής για τους αποικισμένους ή τους μολυσμένους ασθενείς (Brooks et al., 2000).

Όμως, παρά την εφαρμογή αυτών των συστάσεων, ο έλεγχος του νοσοκομειακού *Acinetobacter* παραμένει προβληματικός, με αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, υψηλότερο κόστος θεραπείας και παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο (Brooks et al., 2000). Ο Montefour (2008), αναφέρει πως στις ΗΠΑ περίπου 250000 επεισόδια νοσοκομειακών λοιμώξεων συμβαίνουν κάθε χρόνο, με συνολικό κόστος γύρω στα 5 δισεκατομμύρια δολάρια. Σχετίζονται με επίπεδα θνησιμότητας 35%, παράταση της μέσης διάρκειας νοσηλείας για 24 μέρες και επιπρόσθετο κόστος της τάξεως των 40000 δολαρίων για κάθε ασθενή που επιβιώνει.

Σύμφωνα με τους Mendell et al. (2005), μια νοσοκομειακή επιδημία με MDRAB πρέπει να οδηγεί σε αναθεώρηση των μέτρων πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων (πλύσιμο χεριών, απομόνωση ασθενούς, φροντίδα του αναπνευστήρα κ.α). Επιπρόσθετα, μια μελέτη των περιστατικών (μελέτη ασθενών-μαρτύρων), αλλά και έλεγχος των χορηγούμενων αντιβιοτικών μπορεί να γίνει. Οι Dima et al. (2007), συμπεριλαμβάνουν στα αίτια της έξαρσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων στις ελληνικές ΜΕΘ την απουσία γραπτών και εγκεκριμένων προγραμμάτων ελέγχου λοιμώξεων, καθώς και την απουσία προγραμμάτων καταγραφής και επιτήρησης με αποτέλεσμα την έλλειψη στοιχείων για την έκταση του προβλήματος. Υπογραμμίζουν επίσης ως βασικό αίτιο για την έξαρση των νοσοκομειακών λοιμώξεων και την υποστελέχωση των ελληνικών ΜΕΘ.

Ακόμη, οι Giamarellou et al. (2008), αναφέρουν πως σε μια πρόσφατη επιδημία από *Acinetobacter* η πηγή ήταν οι κουρτίνες γύρω από τα κρεβάτια των ασθενών. Για αυτό και η περιβαλλοντική απολύμανση με υποχλωρικά διαλύματα αναφέρεται ως μεγάλης σημασίας για τον έλεγχο τέτοιων επιδημιών. Σε μελέτη που έγινε από τους Brooks et al. (2007), αναδείχθηκε ως πιθανή οδός μετάδοσης του *Acinetobacter* τα μικροσταγονίδια που αιωρούνται στον αέρα. Για αυτό και εισηγούνται περιορισμένη χρήση μέτρων για πρόληψη από αερογενή μετάδοση σε ασθενείς με μόλυνση ή αποικισμό του αναπνευστικού συστήματος από MDRAB σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα κατάλληλο σε ασθενείς με βήχα ή μηχανικό αερισμό που χρειάζονται συχνές αναρροφήσεις.

Παράλληλα, οι Kritsotakis et al. (2008), σε έρευνα επιπολασμού στα νοσοκομεία Κύπρου και Ελλάδας αναφέρουν πως η κατάχρηση αντιβιοτικών και η παρατεταμένη χρήση τους συμβάλλουν στην ανάπτυξη νοσοκομειακών λοιμώξεων και στην μικροβιακή αντοχή. Η ορθολογικότερη χρήση αντιβιοτικών θα προκαλούσε άμβλυνση του προβλήματος αυτού. Επιπλέον, οι Dima et al. (2007), αναφέρουν πως θα πρέπει να δοθεί έμφαση στη χρήση μη επεμβατικών τεχνικών αερισμού και στην όσο το δυνατό νωρίτερη αφαίρεση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων για να μειωθούν τα ποσοστά νοσοκομειακών λοιμώξεων στις ελληνικές ΜΕΘ.

Επίσης, η προφυλακτική θεραπεία για εξάλειψη της φορέας του γαστρεντερικού συστήματος έχει προταθεί για τη μείωση των αποικισμένων ασθενών στη ΜΕΘ. Αυτή όμως, δεν επηρεάζει τη φορέα στο δέρμα και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μεμονωμένο μέτρο. Ίσως όμως, να είναι χρήσιμη ως επιπρόσθετο μέτρο, σε παρατεταμένες εξάρσεις κρουσμάτων από MDRAB (Gillespie, 2004).

Γεγονός όμως είναι πως από τη στιγμή που θα εμφανιστούν λοιμώξεις από *Acinetobacter* στο νοσοκομείο, ο αριθμός των αποικισμένων ασθενών είναι ήδη πολύ μεγάλος και ίσως να είναι πολύ αργά για να προληφθεί μια έξαρση των κρουσμάτων (Joly-Guillou, 2005). Τα μέτρα πρόληψης μπορεί να χρειαστεί να εφαρμοστούν για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν επιτευχθεί ο

έλεγχος της επιδημίας. Σε μερικές περιπτώσεις ίσως απαιτηθεί και το κλείσιμο ολόκληρων νοσοκομειακών μονάδων (Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Χώρος διεξαγωγής της μελέτης

Η εργασία πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά στο ΠΑΓΝΗ, που άρχισε επίσημα τη λειτουργία του το 1989 και που αποτελεί το μεγαλύτερο νοσηλευτικό ίδρυμα της Κρήτης με χωρητικότητα 672 κλινών. Ειδικότερα η εργασία έλαβε χώρα στις κλινικές εκείνες όπου νοσηλεύονταν ασθενείς στους οποίους είχε απομονωθεί κάποιο είδος *Acinetobacter* από τις 10/11/2008 μέχρι και τις 30/03/2009.

3.2 Πληθυσμός της μελέτης - Δειγματοληψία

Πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην οποία ως ασθενείς ορίστηκαν όλοι εκείνοι οι νοσηλευόμενοι στους οποίους απομονώθηκε για πρώτη φορά κάποιο είδος *Acinetobacter* από καλλιέργεια βιολογικού υλικού, μέσα στο χρονικό διάστημα της μελέτης. Η παρακολούθηση των καλλιεργειών βιολογικών υλικών των νοσηλευομένων γινόταν μέσω των δεδομένων του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων.

Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο νοσηλευόμενοι από την ίδια κλινική με τους ασθενείς, που βρίσκονταν στο νοσοκομείο κατά την ίδια χρονική περίοδο και στους οποίους ουδέποτε στο παρελθόν είχε απομονωθεί *Acinetobacter*. Η αναλογία ασθενών-μαρτύρων ήταν τουλάχιστον 1:2. Συγκεκριμένα η επιλογή των μαρτύρων αφορούσε τους δύο πρώτους διαθέσιμους φακέλους νοσηλευομένων την στιγμή της απομόνωσης ανεξάρτητα από φύλο, ηλικία, έκβαση και διάρκεια νοσηλείας. Έγινε κάθε δυνατή προσπάθεια ούτως ώστε η επιλογή των μαρτύρων να είναι τυχαία.

3.3 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Αποκλειστικό κριτήριο επιλογής για την ομάδα των ασθενών υπήρξε η απομόνωση για πρώτη φορά είδους *Acinetobacter* από βιολογικό υλικό μέσα στο χρονικό διάστημα της έρευνας. Σε ότι αφορά την ομάδα των μαρτύρων

κριτήριο επιλογής υπήρξε η νοσηλεία στην ίδια κλινική με εκείνη των ασθενών κατά την ίδια χρονική περίοδο. Επιλέγονταν τυχαία οι δύο πρώτοι διαθέσιμοι φάκελοι νοσηλευόμενων.

Δεν υπήρξε κανένα κριτήριο αποκλεισμού ως προς το φύλο, την ηλικία, την καταγωγή, το χώρο κατοικίας ή την κλινική νοσηλείας. Αντιθέτως, αποκλείονταν από την έρευνα οι νοσηλευόμενοι εκείνοι στους οποίους το *Acinetobacter* δεν απομονωνόταν για πρώτη φορά αλλά είχε απομονωθεί και προηγουμένως, στην παρούσα ή σε παλαιότερη νοσηλεία.

3.4 Δεοντολογία

Τηρήθηκαν όλες οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και του ιατρικού απορρήτου. Η ανωνυμία τηρήθηκε με την χρήση μόνο των αρχικών του ονοματεπώνυμου του κάθε συμμετέχοντος και η εμπιστευτικότητα με τον αυστηρό περιορισμό της πρόσβασης στα δεδομένα.

3.5 Φάση υλοποίησης

Η καταγραφή των περιστατικών διάρκεσε από τις 10/11/2008 μέχρι και τις 30/03/2009 και έλαβε χώρα στο ΠΑΓΝΗ. Ειδικότερα, μετά την απομόνωση του *Acinetobacter* και σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του νοσηλευόμενου συμπληρωνόταν το δελτίο καταγραφής περιστατικού τόσο για τον ασθενή, όσο και για τους μάρτυρες. Οι πληροφορίες λαμβάνονταν από τον ιατρικό φάκελο του νοσηλευόμενου, ενώ περαιτέρω στοιχεία δίνονταν, όπου ήταν απαραίτητο, από το θεράποντα ιατρό. Μετά την καταγραφή υπήρχε τακτική παρακολούθηση του περιστατικού και καταγραφή της πορείας νόσου του νοσηλευόμενου μέχρι και την τελική έκβαση της νοσηλείας. Ουδεμία παρέμβαση γινόταν σε σχέση με τη θεραπευτική αγωγή ή με οποιαδήποτε άλλη παράμετρο αφορούσε τη νοσηλεία του περιστατικού.

3.6 Φορείς συνεργασίας

Η εργασία αυτή έγινε στο πλαίσιο της εκπόνησης διπλωματικής εργασίας για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Με την επιστημονική καθοδήγηση του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων του ΠΑΓΝΗ αλλά και την συνεργασία με

μεμονωμένα άτομα από το ιατρικό προσωπικό της κάθε κλινικής σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη.

3.7 Ερευνητικό εργαλείο

Για την πραγματοποίηση της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ειδικά διαμορφωμένο δελτίο καταγραφής περιστατικού (παράρτημα) το οποίο δημιουργήθηκε και χρησιμοποιείται από το προσωπικό του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων του ΠΑΓΝΗ.

Το δελτίο καταγραφής περιλαμβάνει τις εξής ενότητες: α) Δημογραφικά στοιχεία του συμμετέχοντος: Καταγράφονταν τα αρχικά του ονοματεπώνυμου του ασθενούς ή του μάρτυρα (ούτως ώστε να διασφαλισθεί η ανωνυμία), η ηλικία, το φύλο, η ημερομηνία εισόδου και εξόδου από το νοσοκομείο, η διάρκεια νοσηλείας και η κλινική πρώτη απομονώσεως του μικροοργανισμού.

β) Ατομικό αναμνηστικό του συμμετέχοντος: Σημειωνόταν κατά πόσο ο ασθενής ή ο μάρτυρας έπασχε από συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες ενώ υπήρχε και η δυνατότητα να αναφερθεί οποιοδήποτε άλλο συνυπάρχων νόσημα. Ως ελεύθερο χαρακτηριζόταν το ατομικό αναμνηστικό εάν ο ασθενής ή ο μάρτυρας δεν έπασχε από τις καταγραφόμενες νοσολογικές οντότητες και δεν είχε οποιοδήποτε άλλο ενεργό νόσημα την στιγμή της καταγραφής. Παράλληλα υπολογιζόταν ο δείκτης Charlson που προβλέπει τη θνησιμότητα εντός ενός έτους σε ασθενή με συγκεκριμένα προβλήματα υγείας όπως AIDS, καρκίνος, καρδιακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης (Needham et al, 2005) και σημειωνόταν κατά πόσο η εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν επείγουσα ή προγραμματισμένη.

γ) Προδιαθεσικοί παράγοντες για απομόνωση *Acinetobacter*: Καταγραφόταν η παρουσία παραγόντων που ενδεχομένως να αυξάνουν τον κίνδυνο απομονώσεως *Acinetobacter*. Τέτοιοι παράγοντες είναι η παρουσία στην παρούσα νοσηλεία αλλά προ της απομονώσεως του *Acinetobacter* διαφόρων καθετήρων (π.χ ουροκαθετήρων, κεντρικών φλεβικών καθετήρων, ρινογαστρικών σωλήνων), καθώς και το είδος σίτισης του συμμετέχοντος, η

διενέργεια χειρουργικών ή παρεμβατικών τεχνικών, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, ο μηχανικός αερισμός και η τραχειοστομία. Σημειώθηκε η χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος, η προηγούμενη νοσηλεία κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, η αιμοκάθαρση, η μεταφορά από άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα, η παρουσία λοίμωξης κατά την εισαγωγή και η διαβίωση σε οίκο ευγηρίας.

δ) Εργαστηριακές εξετάσεις εισαγωγής: Αφορούσε κάποιες συγκεκριμένες παραμέτρους από την γενική αίματος και το βιοχημικό έλεγχο εισαγωγής του συμμετέχοντος. Τέτοιες ήταν ο αιματοκρίτης, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ουδετερόφιλα, τα αιμοπετάλια, το νάτριο, το κάλιο, οι πρωτεΐνες, η ουρία και η κρεατινίνη. Υπολογιζόταν επίσης, το APACHE II score που μας δείχνει τη σοβαρότητα της νόσου ασθενούς που εισάγεται στη ΜΕΘ (Siddiqui et al., 2005).

ε) Απομόνωση *Acinetobacter*: Αυτό το τμήμα του δελτίου καταγραφής αφορούσε μόνο τους ασθενείς. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αλλά και οι επιπλοκές καταγράφονταν με βάση τα κριτήρια του CDC. Σημειωνόταν κατά πόσο η απομόνωση αντιστοιχούσε σε αποικισμό ή λοίμωξη, η εστία της λοίμωξης, οι τυχόν επιπλοκές και το είδος τους, καθώς και η ύπαρξη επόμενων λοιμώξεων από *Acinetobacter* στην ίδια νοσηλεία. Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνονταν η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η σηπτική καταπληξία, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η δευτεροπαθής σηψαιμία, τα σηπτικά έμβολα και οι νευρολογικές επιπλοκές. Καταγράφονταν ακόμη λεπτομέρειες της εργαστηριακής απομόνωσης όπως το είδος του δείγματος και η ημερομηνία αποστολής και λήψης της καλλιέργειας.

στ) Προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή: Αφορούσε στον αριθμό διαφορετικών ειδών αντιβιοτικών που λήφθηκαν από τους συμμετέχοντες το τελευταίο έτος προ της εισαγωγής, αλλά και στην παρούσα νοσηλεία μέχρι την απομόνωση *Acinetobacter* για τους ασθενείς ή μέχρι της εξόδου από το νοσοκομείο για τους μάρτυρες.

ζ) Θεραπεία: Αφορούσε μόνο τους ασθενείς με λοίμωξη και συμπεριελάμβανε τη χορήγηση αντιβίωσης για αντιμετώπιση της λοίμωξης από *Acinetobacter*, την ημέρα έναρξης της θεραπείας μετά την απομόνωση, το κατά πόσο η

θεραπεία ήταν ικανοποιητική και το είδος του αντιβιοτικού που χορηγήθηκε. Ως ικανοποιητική θεωρήθηκε η αντιβίωση εκείνη στην οποία το *Acinetobacter* ήταν ευαίσθητο σύμφωνα με το αντιβιογράμμα.

η) Έκβαση: Καταγραφόταν η έκβαση της νοσηλείας του συμμετέχοντος εντός 30 ημερών από την απομόνωση *Acinetobacter*, καθώς και η τελική έκβαση μέχρι της εξόδου από το νοσοκομείο. Σε περίπτωση θανάτου σημειωνόταν η σχέση του με τη λοίμωξη από *Acinetobacter*, αν και αυτό ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί επακριβώς και συμπεριλάμβανε και την υποκειμενική άποψη του θεράποντος ιατρού. Τέλος, υπήρχε εδάφιο στο φύλλο καταγραφής όπου σημειώνονταν τυχών σχόλια και παρατηρήσεις.

3.8 Στατιστικές μεθόδους

Για την ανάλυση των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν t-test και ανάλυση διακύμανσης (ANOVA), ενώ για την ανάλυση των κατηγορικών μεταβλητών Fisher's test ανεξαρτησίας, χ^2 Pearson test και λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds ratio). Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι λογιστικής παλινδρόμησης.

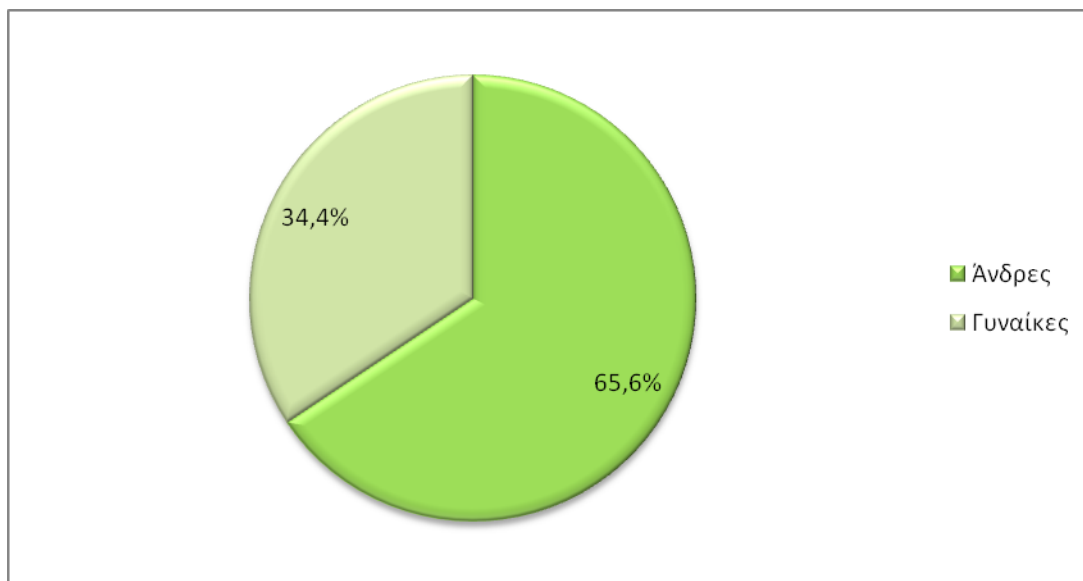
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 227 άτομα, τα οποία είχαν νοσηλευτεί στο ΠΑΓΝΗ κατά την περίοδο από τις 10/11/2008 έως και τις 30/03/2009. Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 1 μέχρι 94 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 62,7 έτη (πίνακας 4). Ο συνολικός αριθμός των γυναικών ήταν 78, δηλαδή ποσοστό 34,4% και των ανδρών 149 που αντιστοιχεί σε ποσοστό 65,6% (διάγραμμα 1).

Πίνακας 4: Κατανομή των συμμετεχόντων ανά ηλικία

Ηλικία	Αριθμός	%
1-10 ετών	5	2,2
11-20 ετών	10	4,4
21-30 ετών	9	4
31-40 ετών	16	7
41-50 ετών	12	5,3
51-60 ετών	26	11,5
61-70 ετών	40	17,6
71-80 ετών	75	33
81-90 ετών	32	14,1
91-100 ετών	2	0,9
Σύνολο	227	100



Διάγραμμα 1: Κατανομή συμμετεχόντων στη μελέτη ανάλογα με το φύλο

Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται η κατανομή των συμμετεχόντων (ασθενών και μαρτύρων) με βάση την κλινική νοσηλείας κατά τη στιγμή της απομόνωσης του *Acinetobacter*. Παρατηρούμε ότι το 44% αφορά σε άτομα νοσηλευόμενα στη ΜΕΘ. Δεύτερη κλινική σε αριθμό συμμετεχόντων είναι η παθολογική με ποσοστό 11,5% και τρίτη η νευροχειρουργική με ποσοστό 7,9%.

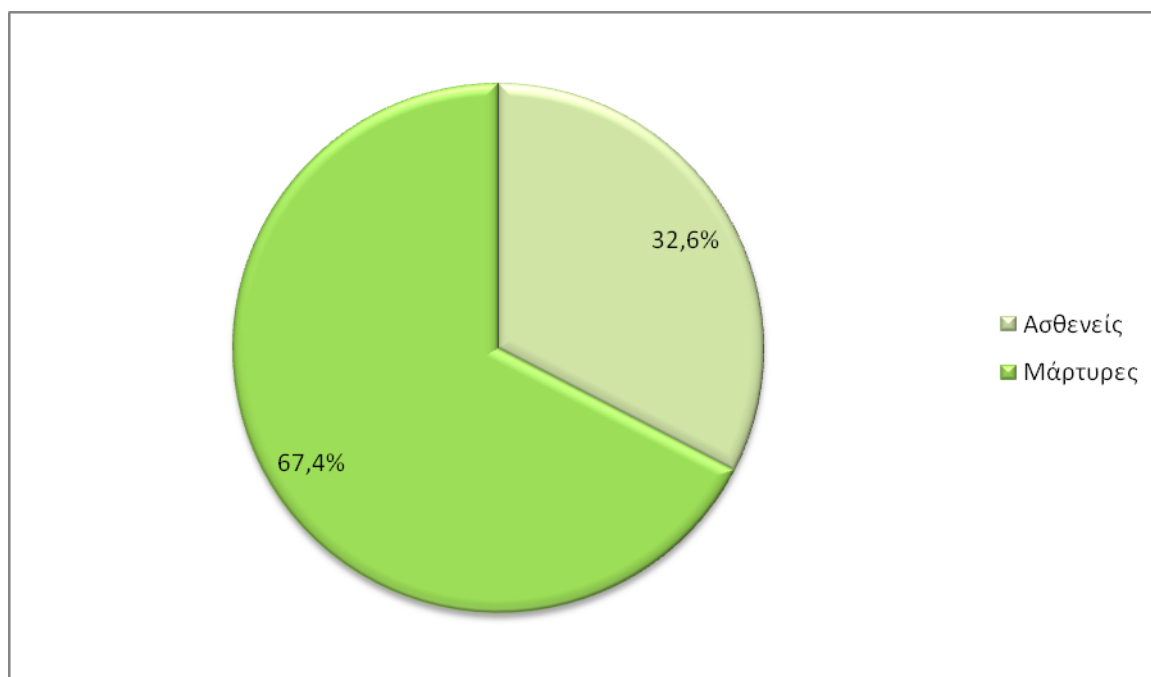
Πίνακας 5: Κατανομή συμμετεχόντων ανά κλινική

Κλινική	Αριθμός	%
Αγγειοχειρουργική	7	3,1
Αιματολογική	6	2,6
Γαστρεντερολογική	6	2,6
Γενική χειρουργική	3	1,3
Δερματολογική	3	1,3
Καρδιολογική	3	1,3
Μαιευτική/Γυναικολογική	3	1,3
ΜΕΘ	100	44,1
Μονάδα εμφραγμάτων	6	2,6
Νευρολογική	15	6,6
Νευροχειρουργική	18	7,9
Νεφρολογική	2	0,9
Ορθοπαιδική	5	2,2
Παθολογική	26	11,5
Παιδιατρική	3	1,3

Παιδοαιματολογική	3	1,3
Πνευμονολογική	15	6,6
Παθολογική ογκολογική	3	1,3
Σύνολο	227	100

4.2 Διαχωρισμός σε ασθενείς-μάρτυρες

Πρόκειται για μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην οποία ως ασθενείς ορίστηκαν οι νοσηλευόμενοι στο ΠΑΓΝΗ στους οποίους απομονώθηκε για πρώτη φορά κάποιο είδος *Acinetobacter* την περίοδο από τις 10/11/2008 έως και τις 30/03/2009. Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν τυχαία, νοσηλευόμενοι στην ίδια κλινική με τους ασθενείς, την ίδια χρονική περίοδο και σε αναλογία τουλάχιστον 1:2. Ο αριθμός των ασθενών ήταν 74, δηλαδή ποσοστό 32,6% και των μαρτύρων 153, δηλαδή ποσοστό 67,4% (διάγραμμα 2). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν για τους ασθενείς 54 μέρες και για τους μάρτυρες 14 μέρες, με τη συνολική μέση διάρκεια νοσηλείας να είναι 27 μέρες (πίνακας 6).



Διάγραμμα 2: Ποσοστό ασθενών-μαρτύρων

Πίνακας 6: Μέση διάρκεια νοσηλείας ασθενών-μαρτύρων

	Μέση διάρκεια νοσηλείας	Αριθμός περιστατικών	Std. Deviation

Ασθενείς	54,32	74	51,322
Μάρτυρες	14,61	153	12,413
Σύνολο	27,56	227	36,089

4.3 Διαχωρισμός σε αποικισμό ή λοίμωξη

Η κατανομή των συμμετεχόντων (ασθενών και αντιστοίχων μαρτύρων) ανάλογα με το αν πρόκειται για αποικισμό ή λοίμωξη, αλλά και ανάλογα με το στέλεχος *Acinetobacter* που απομονώθηκε παρουσιάζεται στον πίνακα 7. Επιπλέον, στον πίνακα 8 βλέπουμε πόσες ημέρες μετά την εισαγωγή απομονώθηκε το *Acinetobacter* σε κάθε κατηγορία ξεχωριστά. Παρατηρούμε πως στις περιπτώσεις λοίμωξης από *A. baumannii* η απομόνωση έγινε αργότερα, κατά μέσο όρο την 21^η μέρα νοσηλείας σε σχέση με τις περιπτώσεις αποικισμού από *A. baumannii* και *A. Iwoffii* που η απομόνωση έγινε κατά μέσο όρο τη 12^η και 13^η μέρα νοσηλείας αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Κατανομή συμμετεχόντων (ασθενών και μαρτύρων) ανάλογα με αποικισμό-λοίμωξη

Είδος απομόνωσης	Μάρτυρες Ασθενείς	
	Λοίμωξη από <i>A. baumannii</i>	129 67,5%
Αποικισμός από <i>A. baumannii</i>	16 66,7%	8 33,3%
Αποικισμός από <i>A. Iwoffii</i>	8 66,7%	4 33,3%
Σύνολο	153	74

Πίνακας 8: Ημέρα απομόνωσης *Acinetobacter* μετά την εισαγωγή

Είδος απομόνωσης	Ημέρα απομόνωσης	Περιστατικά	Std. Deviation
Λοίμωξη <i>A. baumannii</i>	21,06	62	16,893
Αποικισμός <i>A. baumannii</i>	12,37	8	6,479
Αποικισμός <i>A. Iwoffii</i>	13,00	4	9,201
Σύνολο	19,69	74	15,997

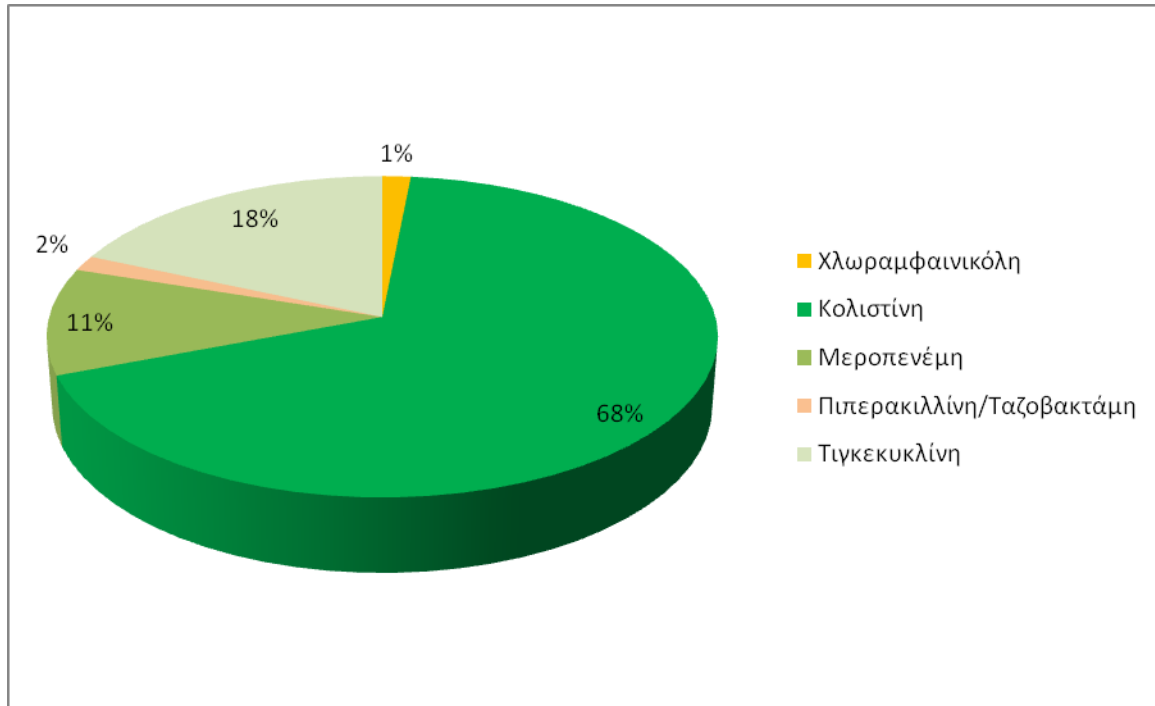
4.4 Είδος λοίμωξης που προκαλείται από *A. baumannii* – Αντιβιοτική αγωγή

Σε ότι αφορά τα περιστατικά λοίμωξης από *A. baumannii* παρατηρήθηκε πως το σύστημα που προσβάλλεται κυρίως είναι το αναπνευστικό με ποσοστό 62,9% επί του συνόλου των λοιμώξεων, ακολουθούμενο από τις βακτηριαιμίες με ποσοστό 14,5%. Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται λεπτομερώς τα ευρήματα της έρευνας σε σχέση με το είδος της λοίμωξης που προκαλείται από το *A. baumannii*.

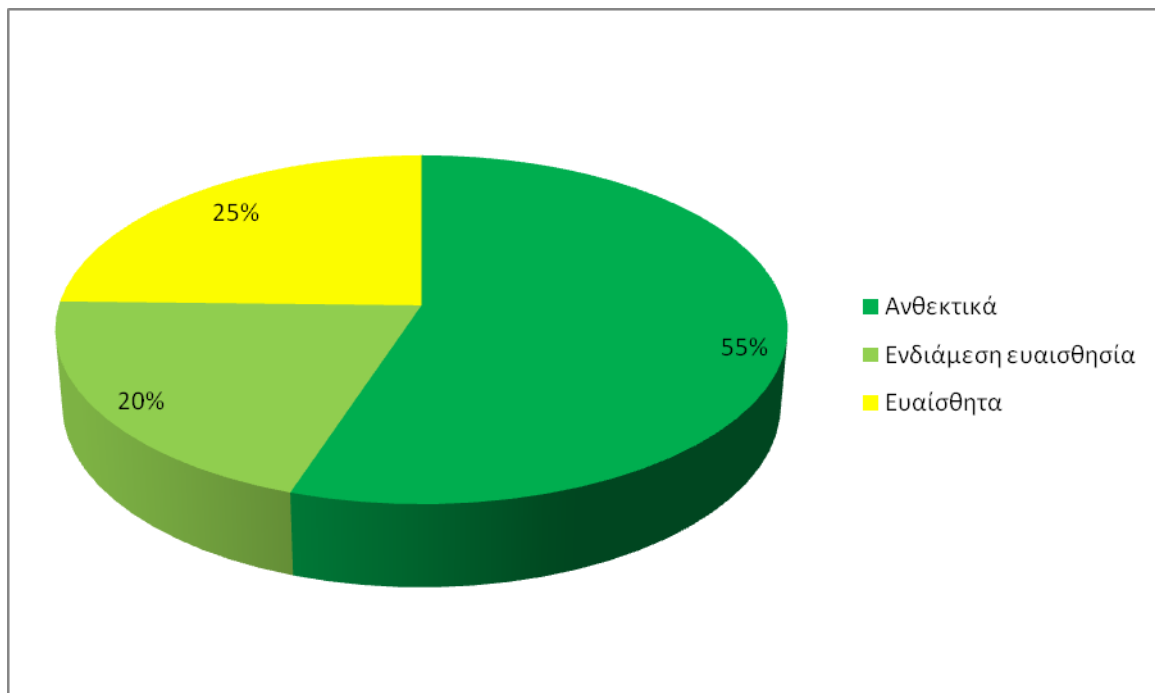
Στις περιπτώσεις λοίμωξης με *A. baumannii* το 82% των ασθενών έλαβε ικανοποιητική αγωγή σύμφωνα με το αντιβιογράμμα (συμπεριλαμβανομένης και της αρχικής εμπειρικής θεραπείας), ενώ το 18% όχι. Ειδικότερα, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 3 η συχνότερα χρησιμοποιούμενη αντιβίωση είναι η κολιστίνη (66%), ακολουθούμενη από την τιγκεκυκλίνη (18%). Αν και στους στόχους αυτής της μελέτης δεν ήταν να διερευνηθεί η ανθεκτικότητα των *A. baumannii* στα αντιβιοτικά, καταγράφηκε εντούτοις η ευαισθησία στις καρβαπενέμες, με το 55% των *A. baumannii* που απομονώθηκαν να είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (διάγραμμα 4).

Πίνακας 9: Είδος λοίμωξης που προκαλείται από *A. baumannii*

Είδος λοίμωξης	Συχνότητα	%
Βακτηριαιμία	9	14,5
Χειρουργικό τραύμα	3	4,8
Ουροποιητικό	7	11,3
Δέρμα-Μαλακά μόρια	2	3,2
Αναπνευστικό	39	62,9
Γαστρεντερικό	1	1,6
Άλλη	1	1,6
Σύνολο	62	100



Διάγραμμα 3: Αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για αντιμετώπιση της λοίμωξης από *A. baumannii*



Διάγραμμα 4: Αντοχή *A. baumannii* στις καρβαπενέμες

4.5 Συσχέτιση ηλικίας νοσηλευομένου και απομόνωσης *Acinetobacter*

Με την ανάλυση διακύμανσης ANOVA ελέγχθηκε κατά πόσο η ηλικία του νοσηλευόμενου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την απομόνωση *Acinetobacter*. Όπως φαίνεται στους πίνακες 10 και 11 δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία και στην πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter* ($p\text{-value}>0,05$), με τη μέση ηλικία των ασθενών να είναι 61,5 έτη και των μαρτύρων 63,4 έτη.

Πίνακας 10: Μέση ηλικία ασθενών-μαρτύρων

	Αριθμός	Μέση ηλικία	Std. Deviation
Ασθενείς	74	61,50	21,514
Μάρτυρες	153	63,40	20,320
Σύνολο	227	62,78	20,688

Πίνακας 11: Μέση ηλικία ασθενών-μαρτύρων. Στατιστικός έλεγχος

ANOVA	Sum of Squares	Df	F	p-value
Between Groups	179,807	1	0,419	0,518
Within Groups	96547,180	225		

4.6 Συσχέτιση είδους εισαγωγής και απομόνωσης *Acinetobacter*

Στον πίνακα 12 καταγράφεται η απομόνωση *Acinetobacter* σε σχέση με το αν η εισαγωγή έγινε σε επείγουσα ή σε τακτική βάση. Με βάση τον χ^2 έλεγχο του Pearson προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του είδους της εισαγωγής και της πιθανότητας απομόνωσης *Acinetobacter*. Ειδικότερα προκύπτει ότι απομονώνονται συχνότερα είδη *Acinetobacter* σε περιστατικά που είχαν επείγουσα εισαγωγή, παρά σε περιστατικά στα οποία η εισαγωγή έγινε σε τακτική βάση ($OR=4,5$ και $p\text{-value}=0,032$).

Πίνακας 12: Απομόνωση *Acinetobacter* σε σχέση με το είδος της εισαγωγής

Είδος εισαγωγής		Ασθενείς	Μάρτυρες	Σύνολο
Επείγουσα	Αριθμός	72	136	208
	%	97,3	88,9	91,6
Προγραμματισμένη	Αριθμός	2	17	19
	%	2,7	11,1	8,4
Σύνολο	Αριθμός	74	153	227

	%	100	100	100
--	---	-----	-----	-----

4.7 Συσχέτιση ατομικού αναμνηστικού ασθενούς με κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*

Το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς στην περίπτωση της παρούσας εργασίας, περιλαμβάνει αριθμό προεπιλεγμένων νοσημάτων, αλλά και τις οποιεσδήποτε άλλες παθήσεις από τις οποίες ενδεχομένως να έπασχε ο ασθενής. Ελέγχθηκε κατά πόσο υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς (ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό ή όχι) και στην πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter*. Όπως απεικονίζεται στον πίνακα 13 και με βάση τον χ^2 έλεγχο του Pearson προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Δηλαδή, η συχνότητα ελεύθερου ατομικού αναμνηστικού ήταν πολύ μικρότερη στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (OR=0,38 και p-value=0,034).

Στη συνέχεια έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση όλων των υπό μελέτη νοσημάτων που συμπεριλαμβάνονταν στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς, για να ελεγχθεί κατά πόσο έχουν στατιστικά σημαντική σχέση με την απομόνωση *Acinetobacter*. Όπως φαίνεται στον πίνακα 14, μόνο η χρήση κορτικοειδών βρέθηκε να αυξάνει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter* από καλλιέργειες βιολογικών υλικών (OR=4,09 και p-value=0,016). Εκ των άλλων νοσολογικών οντοτήτων που μελετήθηκαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν προέκυψε.

Σαφώς θα ήταν προτιμότερη η πολυπαραγοντική ανάλυση, αλλά δεδομένων των μικρών δειγματικών μεγεθών και του μεγάλου πλήθους των υπό μελέτη νοσημάτων και των πιθανών παραγόντων κινδύνου, η παρούσα εργασία περιορίστηκε σε μονοπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας 13: Συσχέτιση ατομικού αναμνηστικού με απομόνωση *Acinetobacter*

		Ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Ασθενείς	Αριθμός	6	68	74
	%	8,1	91,9	100

Μάρτυρες	Αριθμός	29	124	153
	%	19	81,0	100
Σύνολο	Αριθμός	35	192	227
	%	15,4	84,6	100

Πίνακας 14: Συσχέτιση των υπό μελέτη νοσημάτων εκ του ατομικού αναμνηστικού με απομόνωση Acinetobacter

Νοσήματα	p-value		OR
	X ² Pearson	Fisher exact test	
HIV λοίμωξη		0,326	
Περιφερική αγγειακή νόσος		0,573	1,41
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,771		0,85
Ακτινοθεραπεία		0,547	2,08
Αλκοολισμός		0,685	1,57
Άνοια		1,000	0,68
Ανοσοκαταστολή		0,547	2,08
Αυτοάνοσο νόσημα		0,126	2,56
Ηλικία > 70 έτη	0,367		1,29
Κατακεκλιμένος/η		0,183	2,61
Χρήση κορτικοειδών		0,016	4,09
Λέμφωμα		0,330	3,19
Λευχαιμία		0,660	0,40
Μη μεταστατικός όγκος	0,090		0,45
Μεταστατικός όγκος		0,680	1,57

Έμφραγμα μυοκαρδίου	0,350		0,71
Ουδετεροπενία		0,240	4,22
Παχυσαρκία		0,340	0,39
Σακχαρώδης διαβήτης	0,610		1,23
Σακχαρώδης διαβήτης με επιπλοκές	0,230		1,59
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	0,260		1,73
Σπληνεκτομή		1,000	
Υπαλβουμιναιμία	0,070		1,75
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	0,990		1
Χημειοθεραπεία		0,390	1,59
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	0,660		1,26
Ηπατοπάθεια		0,470	1,69

4.8 Συσχέτιση διαφόρων παραγόντων που αφορούν κυρίως ιατρικές παρεμβάσεις με απομόνωση *Acinetobacter*

Έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση για να ελεγχθεί η επίδραση στον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*, παραγόντων που αφορούσαν ως επί το πλείστον ιατρικές παρεμβάσεις. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 15 όπου φαίνονται τα Odds ratios και οι αντίστοιχες p-τιμές. Η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ουροκαθετήρα, ρινογαστρικού σωλήνα, η εντερική αλλά και η παρεντερική σίτιση, το πρόσφατο χειρουργείο, η διενέργεια παρεμβατικών τεχνικών, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, ο μηχανικός αερισμός, η τραχειοστομία, η αιμοκάθαρση με Prisma, η μεταφορά από άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα και η χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος παρουσίασαν στατιστικά σημαντική σχέση με την απομόνωση *Acinetobacter*.

Πίνακας 15: Συσχέτιση διαφόρων υπό μελέτη παραγόντων με απομόνωση *Acinetobacter*

Παράγοντας	p-value		OR
	Χ ² Pearson	Fisher exact test	
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	<0,001		6,48
Στομία		0,260	2,2
Ουροκαθετήρας	<0,001		3,23
Μόνιμος ουροκαθετήρας		1,000	0,51
Ρινογαστρικός σωλήνας	<0,001		4,77
Εντερική σίτιση	<0,001		3,64
Παρεντερική σίτιση	<0,001		6,26
Πρόσφατο χειρουργείο	0,024		1,93
Παρεμβατική τεχνική	0,026		2,77

Νοσηλεία σε ΜΕΘ	0,015		2,02
Μηχανικός αερισμός	<0,001		5,45
Τραχειοστομία	<0,001		9,15
Αιμοκάθαρση		0,330	3,19
Αιμοκάθαρση με Prisma		0,032	3,58
Νοσηλεία το τελευταίο έτος	0,280		1,35
Μεταφορά από άλλο νοσοκομείο	<0,001		2,91
Χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος	0,027		1,88
Λοίμωξη κατά την εισαγωγή	0,990		1
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας		1,000	

4.9 Συσχέτιση αριθμού προσλαμβανόμενων αντιβιοτικών με απομόνωση *Acinetobacter*

Ο αριθμός των ομάδων αντιβιοτικών που λήφθηκαν μέσα στο προηγούμενο έτος βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για απομόνωση *Acinetobacter*. Ειδικότερα, όπως φαίνεται και στον πίνακα 16, οι ασθενείς με απομόνωση *Acinetobacter* είχαν λάβει κατά μέσο όρο σκευάσματα που άνηκαν σε 4,8 διαφορετικές ομάδες αντιβιοτικών μέσα στο έτος που προηγήθηκε της απομόνωσης του παθογόνου, ενώ οι μάρτυρες είχαν λάβει μόλις 2,4 αντιβιοτικά κατά μέσο όρο το τελευταίο έτος πριν την έξοδο τους από το νοσοκομείο ($t(225)=7,51$ και $p\text{-value}<0,001$).

Πίνακας 16: Αριθμός λαμβανομένων αντιβιοτικών από ασθενείς και μάρτυρες

	Αριθμός	Μέσος όρος αντιβιοτικών	Std. Deviation
Ασθενείς	74	4,76	2,244
Μάρτυρες	153	2,43	2,157
Σύνολο	227	3,19	2,439

4.10 Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*

Ελέγχθηκε με μεθόδους λογιστικής παλινδρόμησης κατά πόσο η διάρκεια νοσηλείας επηρεάζει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 17. Παρατηρούμε πως πράγματι ο χρόνος νοσηλείας σε κίνδυνο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την απομόνωση *Acinetobacter* με $p\text{-value}=0,013$. Δηλαδή, η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας αυξάνει τον κίνδυνο

απομόνωσης *Acinetobacter*. Ειδικότερα, η μέση διάρκεια νοσηλείας σε κίνδυνο είναι για τους ασθενείς 19,66 μέρες ενώ για τους μάρτυρες μόλις 14,61 μέρες.

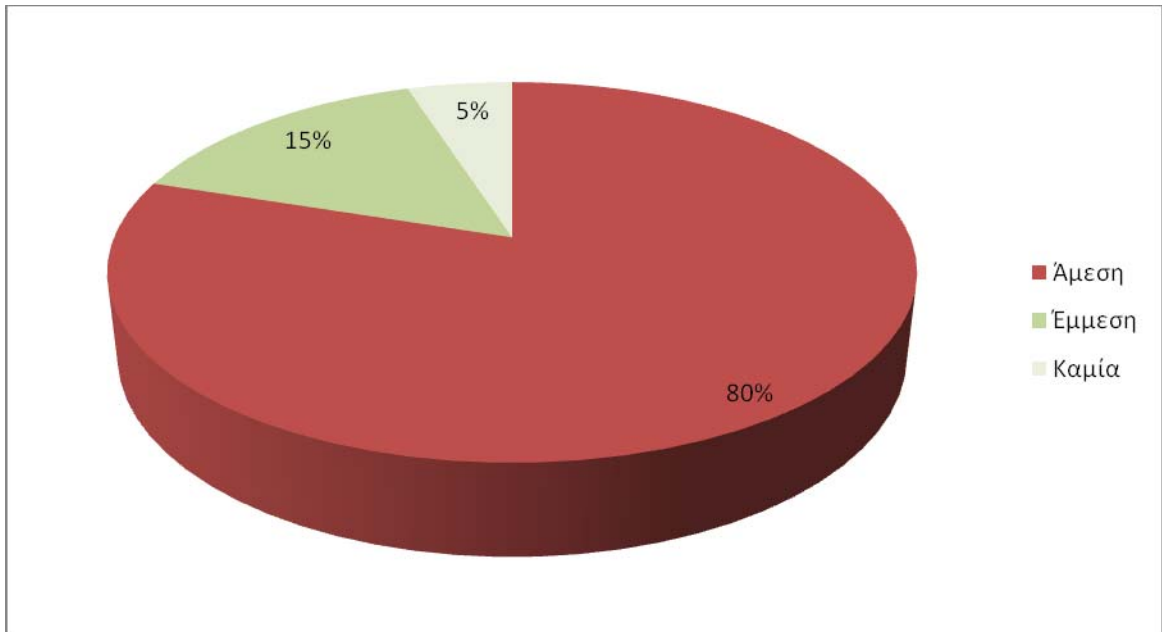
Πίνακας 17: Μέση διάρκεια νοσηλείας σε κίνδυνο ασθενών-μαρτύρων με απομόνωση *Acinetobacter*

	Αριθμός	Μέση διάρκεια νοσηλείας	Std. Deviation
Ασθενείς	74	19,66	15,977
Μάρτυρες	153	14,61	12,413
Σύνολο	227	16,25	13,846

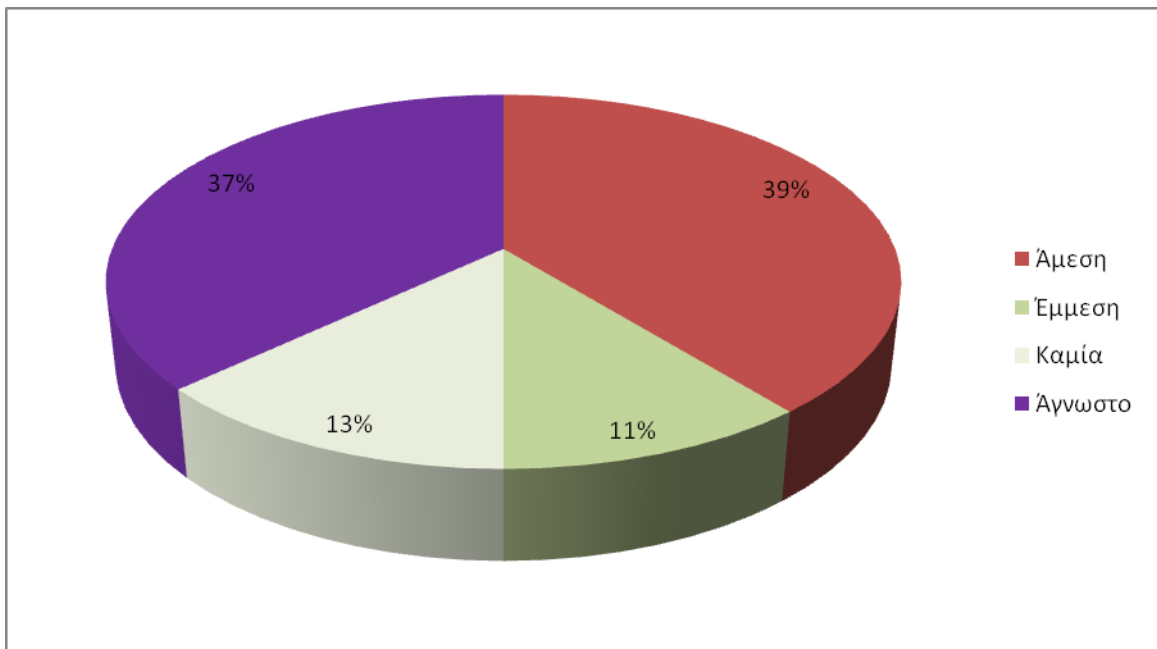
4.11 Σχέση θανάτου με λοίμωξη από *A. baumannii*

Ενδιαφέρον είναι να διερευνηθεί κατά πόσο σχετίζεται ο θάνατος με τη λοίμωξη από *A. baumannii*. Έγινε διάκριση του θανάτου σε δύο κατηγορίες: στο θάνατο εντός των 30 πρώτων ημερών από την απομόνωση *Acinetobacter* και στο θάνατο ως τελική έκβαση της νοσηλείας.

Όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 5, το 80% των θανάτων εντός των 30 πρώτων ημερών είχε άμεση σχέση με τη λοίμωξη από *A. baumannii*. Στο διάγραμμα 6 παρουσιάζεται η σχέση του θανάτου ως τελική έκβαση νοσηλείας με τη λοίμωξη από *A. baumannii*. Να τονιστεί όμως πως τα αποτελέσματα αυτά εμπεριέχουν και την υποκειμενική γνώμη του θεράποντος ιατρού, αλλά και το γεγονός ότι δεν έχει γίνει προσαρμογή ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου για θάνατο.



Διάγραμμα 5: Σχέση θανάτου εντός 30 ημερών με λοίμωξη από A. baumannii



Διάγραμμα 6: Σχέση θανάτου ως τελική έκβαση νοσηλείας με λοίμωξη από A. baumannii

Στον πίνακα 18 φαίνεται η συσχέτιση του θανάτου ως τελική έκβαση νοσηλείας με τη λοίμωξη από A. baumannii. Με βάση τον χ^2 έλεγχο του Pearson προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λοίμωξης από A. baumannii με το θάνατο ($p\text{-value} < 0,001$). Δηλαδή, ο κίνδυνος να έχουμε ως τελική έκβαση της νοσηλείας θάνατο είναι πολύ πιο μεγάλος στους

ασθενείς εκείνους που είχαν λοίμωξη με *A. baumannii* σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες (Αδρό (crude) Odds ratio=5,79). Το Odds ratio χαρακτηρίζεται ως αδρό αφού δεν έχει γίνει προσαρμογή ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου για θάνατο όπως η ηλικία, η συνυπάρχουσα παθολογία και τα υποκείμενα νοσήματα (Charlson score), η σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς (APACHE II score), η διάρκεια νοσηλείας, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, η καταλληλότητα της θεραπείας και οι επιπλοκές.

Αξίζει εδώ να αναφερθεί πως και ο θάνατος εντός των πρώτων 30 ημερών από την απομόνωση *Acinetobacter*, με βάση τον χ^2 έλεγχο του Pearson, έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη λοίμωξη από *A. baumannii* (p -value<0,001). Δηλαδή, ο κίνδυνος να επέλθει θάνατος εντός των 30 πρώτων ημερών είναι πολύ πιο μεγάλος στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii* σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες.

Πίνακας 18: Συσχέτιση λοίμωξης από *A. baumannii* με τελική έκβαση νοσηλείας θάνατο

Τελική έκβαση θάνατος		Μάρτυρες	Ασθενείς
OXI	Αριθμός	112	33
	%	86,8	53,2
NAI	Αριθμός	17	29
	%	13,1	46,7

4.12 Συσχέτιση δείκτη Charlson και δείκτη APACHE II με θάνατο

Με μεθόδους λογιστικής παλινδρόμησης ελέγχθηκε η συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δεικτών Charlson και APACHE II με το θάνατο στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii* (πίνακας 19). Αναφορικά με το δείκτη Charlson τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν πως υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση (p -value<0,05), με την πιθανότητα θανάτου να αυξάνει σε κάθε αύξηση κατά 1 μονάδα του δείκτη Charlson (Odds ratio=1,317). Αντιστοίχως, και ο δείκτης APACHE II σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το θάνατο στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii* (p -value<0,05), με την πιθανότητα θανάτου να αυξάνει σε κάθε αύξηση κατά 1 μονάδα του δείκτη APACHE II (Odds ratio=1,201). Τα αποτελέσματα είναι πλήρως αναμενόμενα

καθώς οι δείκτες Charlson και APACHE II είναι δείκτες προγνωστικοί για θάνατο.

Πίνακας 19: Συσχέτιση θανάτου στους ασθενείς και δείκτη Charlson και APACHE II

	B	S.E.	Wald	Df	p-value	Odds ratio
Δείκτης Charlson	0,275	0,095	8,368	1	0,004	1,317
Δείκτης APACHE II	0,183	0,060	9,248	1	0,002	1,201

4.13 Συσχέτιση χρήσης αντιβιοτικών το τελευταίο έτος με την πιθανότητα θανάτου στους ασθενείς

Με μεθόδους λογιστικής παλινδρόμησης διερευνήθηκε κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των διαφόρων ειδών αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν το τελευταίο έτος πριν την λοίμωξη και της πιθανότητας θανάτου στους ασθενείς. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 20 πράγματι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p\text{-value} < 0,05$), με το κίνδυνο να αυξάνει για κάθε ένα επιπλέον είδος αντιβιοτικού που χρησιμοποιήθηκε το τελευταίο έτος ($\text{Odds ratio} = 1,288$).

Πίνακας 20: Συσχέτιση θανάτου στους ασθενείς με τη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος

	B	S.E.	Wald	Df	p-value	Odds ratio
Αντιβιοτικά τελευταίο έτος	0,253	0,114	4,940	1	0,026	1,288

4.14 Συσχέτιση μη ικανοποιητικής θεραπείας και πιθανότητας θανάτου στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii*

Έγινε διαχωρισμός των ασθενών με λοίμωξη από *A. baumannii* ανάλογα με το αν έλαβαν ικανοποιητική θεραπεία ή όχι (σύμφωνα με το αντιβιογράμμα) και έπειτα συγκρίθηκε το ποσοστό θανάτων στις δύο ομάδες (πίνακας 21) για να υπολογιστεί το αδρό Odds ratio. Με βάση τον χ^2 έλεγχο του Pearson προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση ικανοποιητικής θεραπείας και στη πιθανότητα θανάτου στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii* ($p\text{-value} > 0,05$).

Πίνακας 21: Συσχέτιση μη ικανοποιητικής θεραπείας και πιθανότητας θανάτου στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii*

Ικανοποιητική θεραπεία		Τελική έκβαση θάνατος		Σύνολο
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΟΧΙ	Αριθμός	5	7	12
	%	41,7	58,3	100
ΝΑΙ	Αριθμός	28	22	50
	%	56	44	100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Γενικά

Η παρούσα εργασία είναι μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στο ΠΑΓΝΗ και που ασχολήθηκε με ένα άγνωστο για

όσους είναι μακριά από το χώρο της υγείας βακτήριο. Όμως, ο μικροοργανισμός αυτός αποτελεί ένα πραγματικό πρόβλημα για τους ιατρούς και για τα τμήματα ελέγχου λοιμώξεων των νοσοκομείων. Το *Acinetobacter* και συγκεκριμένα το *A. baumannii*, έχει αναδειχθεί σε ένα από τα βασικότερα αίτια των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, με ολοένα αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά.

Αποτιμώντας την κατάσταση στο ΠΑΓΝΗ και αποκτώντας μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για την έκταση του προβλήματος, θα ευαισθητοποιήσουμε προς την κατεύθυνση λήψης των κατάλληλων προληπτικών μέτρων. Ειδικότερα, επιχειρήθηκε μέσω της παρούσας μελέτης να καταγραφούν τα καινούρια περιστατικά απομόνωσης *Acinetobacter* στο χρονικό διάστημα από τις 10/11/2008 έως και τις 30/03/2009, να εντοπισθούν προδιαθεσικοί παράγοντες για απομόνωση *Acinetobacter*, να αποσαφηνισθεί το είδος των λοιμώξεων που προκαλούνται, αλλά και η έκβαση της νοσηλείας των ασθενών.

5.2 Ποια στελέχη *Acinetobacter* προκαλούν λοίμωξη και ποια αποικισμό

Στη διάρκεια της παρούσας μελέτης απομονώθηκαν από τα κλινικά δείγματα δύο είδη *Acinetobacter* - το *A. baumannii* και το *A. lwoffii*. Το *A. baumannii* ευθυνόταν για όλες τις περιπτώσεις λοίμωξης (62 περιστατικά), ενώ για τις περιπτώσεις αποικισμού ήταν υπεύθυνα τόσο το *A. baumannii* (8 περιστατικά), όσο και το *A. lwoffii* (4 περιστατικά).

Τα ευρήματα είναι σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως τα στελέχη *A. baumannii* αποτελούν τη μεγάλη πλειοψηφία των απομονώσεων από τα κλινικά δείγματα και ευθύνονται για τη συντριπτική πλειοψηφία των λοιμώξεων από *Acinetobacter*. Παράλληλα ο Towner (2006), αναφέρει πως η απομόνωση *A. baumannii* από τους ασθενείς θεωρείται κλινικά πολύ πιο σημαντική από ότι εκείνη άλλων στελεχών *Acinetobacter*. Οι Cisneros & Rodriguez-Bano (2002), τονίζουν ότι ο αποικισμός μπορεί αργότερα να ακολουθηθεί από λοίμωξη, ενώ περιγράφουν ως κύριο παράγοντα κινδύνου

για μετάδοση του μικροοργανισμού στους άλλους ασθενείς τον αριθμό των αποικισμένων ασθενών.

Γίνεται επομένως κατανοητό πως και στην περίπτωση του ΠΑΓΝΗ, η κλινική σημασία της απομόνωσης *A. baumannii* είναι μεγάλη. Το συγκεκριμένο στέλεχος ευθύνεται για την πρόκληση των περισσότερων νοσοκομειακών λοιμώξεων από είδη *Acinetobacter*, ενώ παράλληλα δεν θα πρέπει να αγνοούνται τελείως οι περιπτώσεις αποικισμού από *A. baumannii*. Υπό τις κατάλληλες συνθήκες ο αποικισμός μπορεί εξελιχθεί σε λοίμωξη, ενώ οι αποικισμένοι ασθενείς μπορεί να μεταδώσουν το μικροοργανισμό σε άλλους ασθενείς. Πολύ μικρότερη κλινική σημασία έχει η απομόνωση *A. Iwoffii*, καθώς σχεδόν αποκλειστικά προκαλεί μόνο αποικισμό, ενώ η λοίμωξη είναι σπάνια.

5.3 Σε ποιες κλινικές εντοπίζονται οι περισσότερες περιπτώσεις απομόνωσης *Acinetobacter*

Στην εργασία μας οι περισσότερες περιπτώσεις απομόνωσης *Acinetobacter* αφορούσαν σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ. Συγκεκριμένα το 44,1% των συμμετεχόντων στην μελέτη μας ήταν νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ, με την παθολογική και τη νευροχειρουργική κλινική να ακολουθούν με ποσοστά 11,5% και 7,9% αντιστοίχως. Ακόμη, σε πολλές από τις άλλες περιπτώσεις απομόνωσης *Acinetobacter* παρατηρούμε πως είχε προηγηθεί νοσηλεία του ασθενούς στη ΜΕΘ.

Η εξήγηση αυτής της υπεροχής της ΜΕΘ δίδεται από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Οι Αντωνιάδης et al. (2005), αναφέρουν πως το *Acinetobacter* απομονώνεται κυρίως από τους αναπνευστήρες, ενώ ο Montefour (2008), περιγράφει το σχηματισμό βιομεμβράνης στην επιφάνεια του ενδοτραχειακού σωλήνα στους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. Δεν θα πρέπει βέβαια να αγνοείται σε καμιά περίπτωση το γεγονός πως οι νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ ασθενείς έχουν βαριά κλινική εικόνα και η κατάσταση της υγείας τους είναι πολύ πιο επιβαρυσμένη από τους νοσηλευόμενους στις άλλες κλινικές. Αυτό πιθανόν να κάνει πιο εύκολο τόσο τον αποικισμό, όσο και τη λοίμωξη από *A. baumannii*.

Τα αποτελέσματα της έρευνας θα πρέπει να δώσουν το έναυσμα για πιο εντατικές, συνεχείς και στοχευμένες δράσεις για περιορισμό της έκτασης του προβλήματος. Ήδη σε οποιαδήποτε περίπτωση απομόνωσης MDRAB στη ΜΕΘ, το προσωπικό του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων επισκέπτεται τη μονάδα, δίνει οδηγίες και καταγράφει το περιστατικό. Παράλληλα, γίνονται σε τακτική βάση εξειδικευμένα μαθήματα στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για τα μέτρα πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

5.4 Είδος λοίμωξης και επιπλοκές που προκαλούνται από *Acinetobacter*

Στο χρονικό διάστημα της μελέτης καταγράφηκαν 39 περιπτώσεις λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (62,9%), 9 βακτηριαιμίες (14,5%), 7 λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (11,3%), 3 λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος (4,8%), 2 λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων (3,2%) και 1 λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος (1,6%). Υπογραμμίζεται ξανά το γεγονός ότι στη διάρκεια της μελέτης όλα τα περιστατικά λοίμωξης είχαν ως αιτιολογικό παράγοντα το *A. baumannii*. Επίσης, όλες οι λοιμώξεις ήταν νοσοκομειακές, χωρίς να έχει καταγραφεί κάποια λοίμωξη της κοινότητας. Σε ότι αφορά τις επιπλοκές από τη λοίμωξη από *A. baumannii* η πλειονότητα αφορούσε σηψαιμία (16 περιπτώσεις) και σηπτική καταπληξία (13 περιπτώσεις), ενώ είχαμε και 3 περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Και σε αυτή την περίπτωση τα ευρήματα συμβαδίζουν με εκείνα της ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας. Χαρακτηριστικά τόσο οι Αντωνιάδης et al. (2005), όσο και οι Fournier & Richet (2006), αναφέρουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία των λοιμώξεων που προκαλούνται από *Acinetobacter* είναι νοσοκομειακές, με εκείνες του αναπνευστικού να είναι οι πιο κοινές. Οι Mendell et al. (2005), προσθέτουν ότι το *Acinetobacter* αποτελεί κύριο αίτιο νοσοκομειακής πνευμονίας και ειδικά της VAP. Σε ότι αφορά τις επιπλοκές όπου επικρατούν η σηψαιμία και η σηπτική καταπληξία, οι Cisneros & Rodriguez-Bano (2002), τονίζουν ότι αυτό οφείλεται στο υψηλό ποσοστό λοιμώξεων του αναπνευστικού και στην επακόλουθη βακτηριαιμία.

Υπό το πρίσμα αυτών των δεδομένων θα πρέπει να υπάρξει εστίαση σε παρεμβάσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να μειώσουν την έκταση του προβλήματος. Αφού η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορά πνευμονία και συγκεκριμένα VAP, αλλά και βακτηριαιμία, στοχευμένα μέτρα θα πρέπει να παρθούν. Οι Mendell et al. (2005), προτείνουν καλύτερη απολύμανση του εξοπλισμού του αναπνευστήρα, ενώ αναφέρουν ως βασικό αίτιο του προβλήματος και το αποικισμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Παράλληλα ορισμένες περιπτώσεις βακτηριαιμίας θα ήταν δυνατό να προληφθούν με τακτική αλλαγή των αγγειακών καθετήρων και εφαρμογή των αντίστοιχων άσηπτων τεχνικών. Ίσως ακόμη, θα πρέπει να υπάρξει προβληματισμός σχετικά με την ευκολία με την οποία τοποθετούνται στους ασθενείς κεντρικές γραμμές (φλεβικές αλλά και αρτηριακές). Τέλος, η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των λοιμώξεων από *Acinetobacter* θα μπορούσε να μειώσει τον αριθμό των επιπλοκών.

5.5 Παράγοντες κινδύνου για απομόνωση *Acinetobacter*

Αναφορικά με τους προδιαθεσικούς εκείνους παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter*, για καθαρά περιγραφικούς σκοπούς θα γίνει διαχωρισμός των αποτελεσμάτων σε εκείνα που αφορούν το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς και σε εκείνα που έχουν σχέση κυρίως με ιατρικές παρεμβάσεις.

Ειδικότερα, φάνηκε ότι το ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό ελαττώνει τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*. Ακολούθως, στην μονοπαραγοντική ανάλυση των υπό μελέτη νοσημάτων βρέθηκε πως μόνο η προηγούμενη χρήση κορτικοειδών αυξάνει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter* από τα κλινικά δείγματα. Αυτό πιθανότατα σχετίζεται με την ανοσοκαταστολή που προκαλείται από τα κορτικοειδή.

Σε σχέση με τις ιατρικές παρεμβάσεις, τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν πως η χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η ύπαρξη ουροκαθετήρα, ο ρινογαστρικός σωλήνας, η παρεντερική αλλά και η εντερική σίτιση, το πρόσφατο χειρουργείο, η παρεμβατική τεχνική, η νοσηλεία στη ΜΕΘ, ο

μηχανικός αερισμός, η τραχειοστομία, η αιμοκάθαρση με Prisma, η μεταφορά από άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα και η επείγουσα εισαγωγή αυξάνουν τον κίνδυνο απομόνωσης στελεχών *Acinetobacter* από τα κλινικά δείγματα.

Σχετικά με τις ιατρικές παρεμβάσεις πληθώρα δεδομένων της βιβλιογραφίας υποστηρίζει τα ευρήματα της έρευνας. Έρευνα επιπολασμού που έγινε σε νοσηλευτικά ιδρύματα Κύπρου και Ελλάδας έδειξε πως μεταξύ άλλων η επείγουσα εισαγωγή και η χειρουργική επέμβαση εντός των 30 προηγούμενων ημερών αποτελούσαν προδιαθεσικούς παράγοντες για την πρόκληση νοσοκομειακών λοιμώξεων (Kritsotakis et al., 2008). Οι Dima et al. (2007), σε έρευνα τους σε 7 ελληνικές ΜΕΘ αναφέρουν πως όλες οι περιπτώσεις νοσοκομειακών λοιμώξεων του ουροποιητικού και του αναπνευστικού συστήματος καθώς και οι βακτηριαιμίες σχετίζονταν με παρεμβατικές τεχνικές όπως ο μηχανικός αερισμός, η τοποθέτηση ουροκαθετήρα και η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής. Οι Αντωνιάδης et al. (2005), συμπεριλαμβάνουν στους βασικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για απομόνωση *Acinetobacter* την παρατεταμένη παραμονή σε ΜΕΘ, τους μόνιμους ενδαγγειακούς καθετήρες, την τραχειοστομία, τις χειρουργικές επεμβάσεις και την πρόσφατη χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων. Οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν επιπλέον την παρεντερική διατροφή ως προδιαθεσικό παράγοντα για απομόνωση *Acinetobacter*.

Περιορισμός της έκτασης του προβλήματος θα μπορούσε να υπάρξει με τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου. Ειδικότερα είναι απαραίτητη ορθολογικότερη εφαρμογή των ιατρικών παρεμβάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο σύμφωνα με τις ενδείξεις και να γίνεται προσπάθεια για αποφυγή της κατάχρησής τους, αλλά έγκαιρης διακοπής τους όταν αυτά δεν είναι πλέον αναγκαία. Η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα πρέπει να αποτελεί την τελευταία λύση, αφού πρώτα έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές (π.χ χορήγηση αγωγής από το στόμα, περιφερική φλεβική γραμμή). Επίσης, ο ουροκαθετήρας και ρινογαστρικός σωλήνας πρέπει να τοποθετούνται μόνο σύμφωνα με τις ενδείξεις και να αφαιρούνται το συντομότερο δυνατόν. Αυτονόητο είναι πως η διασωλήνωση και η τραχειοστομία πρέπει να

πραγματοποιούνται σύμφωνα με αυστηρά πρωτόκολλα και ενδείξεις και πως πρέπει να τηρούνται με απόλυτη προσήλωση όλα τα μέτρα πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε κάθε ιατρική και νοσηλευτική παρέμβαση.

5.6 Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Acinetobacter*

Στο ΠΑΓΝΗ κατά τη διάρκεια της παρούσας εργασίας τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *A. baumannii* ήταν κατά σειρά συχνότητας η κολιστίνη (68%), η τιγκεκυκλίνη (18%) και η μεροπενέμη (11%), ενώ η πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη και η χλωραμφαινικόλη χρησιμοποιήθηκαν σε μικρότερα ποσοστά. Παράλληλα αξίζει να αναφερθεί ότι το 55% των *A. baumannii* ήταν ανθεκτικό στις καρβαπενέμες και το 14% είχε ενδιάμεση μόνο ευαισθησία στις καρβαπενέμες.

Σύμφωνα με τους Karageorgopoulos & Falagas (2008), η ιμιπενέμη και η καρβαπενέμη θεωρούνταν σαν η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων από *A. baumannii*, μέχρι την εμφάνιση ανθεκτικών στις καρβαπενέμες κλώνων στην Αμερική, Ευρώπη, Ασία και Αφρική. Η χρήση ως επί το πλείστον της κολιστίνης και της τιγκεκυκλίνης συμβαδίζει με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία. Επίσης, σε σχέση με τα ελληνικά δεδομένα, ενδεικτικά αναφέρεται μια εργασία των Giamarellou et al. (2008), σε 100 ασθενείς με MDRAB από ΜΕΘ ελληνικών νοσοκομείων όπου το 94% ήταν ανθεκτικά στην ιμιπενέμη, το 75% στη σουλβακτάμη, το 99% στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, το 99% στις φθοριοκινολόνες, το 96% στην αμικασίνη και μόνο το 3% στην κολιστίνη, ενώ ήταν 100% ευαίσθητα στην τιγκεκυκλίνη.

Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν πως και στο ΠΑΓΝΗ μεγάλο ποσοστό των *Acinetobacter* παρουσιάζουν πολυαντοχή στα νεώτερα αντιβιοτικά με αποτέλεσμα στροφή προς τη χρήση παλαιότερων αντιβιοτικών όπως είναι η κολιστίνη. Η αντοχή του *A. baumannii* στις καρβαπενέμες σε ποσοστό 55% είναι εξαιρετικά ανησυχητική. Αυτά τα ευρήματα πιθανόν να είναι αποτέλεσμα της ανεξέλεγκτης και άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών, αλλά και της τάσης να χορηγούνται νέα και ευρέως φάσματος αντιβιοτικά για την

αντιμετώπιση λοιμώξεων που θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν με πιο στενού φάσματος και παλαιότερα αντιβιοτικά. Αν και στόχος της εργασίας δεν ήταν η μελέτη της ανθεκτικότητας του *A. baumannii*, τα δεδομένα που προαναφέρθηκαν προβληματίζουν και θα μπορούσαν να δώσουν το έναυσμα για μια μελέτη που θα εστιάζει κυρίως στη μελέτη της ανθεκτικότητας του *Acinetobacter* στα αντιβιοτικά στο ΠΑΓΝΗ.

5.7 Πως η παράταση της διάρκειας νοσηλείας επηρεάζει τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας σε κίνδυνο (νοσηλεία μέχρι την απομόνωση *Acinetobacter*) 19,66 ημέρες, ενώ οι μάρτυρες είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας μόλις 14,61 ημέρες. Δηλαδή, η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας αύξησε τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*.

Αυτό το εύρημα προβληματίζει αλλά και υπενθυμίζει πως η μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο είναι δυνητικά επικίνδυνη αφού αυξάνει τον κίνδυνο νοσοκομειακών λοιμώξεων. Βέβαια, από την άλλη η μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο είναι και ένας έμμεσος δείκτης της βαρύτητας της κατάστασης του κάθε ασθενούς. Δηλαδή, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας έχουν οι βαρύτερα πάσχοντες, οι οποίοι όπως φάνηκε και από προηγούμενα ευρήματα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*.

5.8 Πως η λοίμωξη από *A. baumannii* επηρεάζει την έκβαση της νοσηλείας

Στην παρούσα μελέτη το 46,7% των ασθενών με λοίμωξη από *A. baumannii* πέθανε, ενώ στους αντίστοιχους μάρτυρες το ποσοστό ήταν μόλις 13,1%. Το 39% των θανάτων (ως τελική έκβαση της νοσηλείας) στους ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii* είχε άμεση σχέση με τη λοίμωξη, το 11% έμμεση ενώ, στο 37% δεν διευκρινίσθηκε επακριβώς η σχέση του θανάτου με τη λοίμωξη. Υπενθυμίζεται όμως, πως πρόκειται για αδρό δείκτη θνησιμότητας και πως περιλαμβάνει και την υποκειμενική γνώμη του θεράποντος ιατρού.

Οι Καΐσαρης et al. (2006), σε μια μελέτη για το MDRAB στη ΜΕΘ Λαμίας βρήκαν αδρή θνησιμότητα 25,7% και ειδική θνησιμότητα 23,3%. Την ίδια στιγμή οι Giamairellou et al. (2008), αναφέρουν πως ο αδρός δείκτης θνησιμότητας από νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Acinetobacter* κυμαίνεται μεταξύ 20% και 60%. Παράλληλα οι Mendell et al. (2005), αναφέρουν πως τόσο ο αποικισμός, όσο και η λοίμωξη από *A. baumannii* στους ασθενείς της ΜΕΘ έχει ανεξάρτητα συσχετιστεί με αύξηση της θνησιμότητας. Οι Fournier & Richet (2006), από την άλλη ισχυρίζονται πως οι δυνητικά σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii* δε φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα.

Υπογραμμίζεται για μια ακόμη φορά η τεράστια σημασία και η αναγκαιότητα αυστηρής εφαρμογής των μέτρων πρόληψης κατά της διασποράς των νοσοκομειακών λοιμώξεων, αλλά και της ανάγκης έγκαιρης διάγνωσης και κατάλληλης θεραπείας των λοιμώξεων από *A. baumannii*.

5.9 Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii*

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια εντοπισμού των παραγόντων εκείνων που αυξάνουν την πιθανότητα θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη από *A. baumannii*. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν πως ο υψηλότερος δείκτης APACHE II και Charlson, καθώς και η χρήση μεγαλύτερου αριθμού αντιβιοτικών το τελευταίο έτος αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου.

Η προηγούμενη χρήση μεγάλου αριθμού αντιβιοτικών αυξάνει την πιθανότητα απομόνωσης MDRAB, κάτι που κάνει πολύ δυσκολότερη την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η ορθολογικότερη χρήση των αντιβιοτικών δεν αποτελεί πανάκεια, αλλά είναι σίγουρα ένα από τα βασικότερα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα. Αυτόνοητο είναι πως τόσο ο μεγαλύτερος δείκτης APACHE II όσο και Charlson συνεπάγονται αύξηση της πιθανότητας θανάτου αφού αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για θάνατο, ενώ τονίζεται η αναγκαιότητα έγκαιρης αναγνώρισης αλλά και

κατάλληλης θεραπείας τόσο της λοίμωξης από *A. baumannii* όσο και των επιπλοκών της.

5.10 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα εργασία δεν εστίασε μόνο στις περιπτώσεις λοίμωξης από *A. baumannii* αλλά συμπεριέλαβε και τα περιστατικά αποικισμού από *Acinetobacter*. Αυτό οδήγησε σε επιπλέον στατιστικές αναλύσεις, ενώ για τα περιστατικά αποικισμού τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά πιθανότατα λόγω μικρού αριθμού περιστατικών.

Ακόμη, ο περιορισμός της στατιστικής ανάλυσης αποκλειστικά σε μονοπαραγοντικές συσχετίσεις συνεπάγεται ότι τα μέτρα επίδρασης που αναφέρονται (Odds ratio) δεν έχουν ελεγχθεί ως προς τις συγχητικές επιδράσεις άλλων παραγόντων, δεν έχει εκτιμηθεί δηλαδή η ανεξάρτητη επίδραση κάθε παράγοντα κινδύνου. Λόγω της απουσίας πολυπαραγοντικής ανάλυσης υπάρχει το ενδεχόμενο πλασματικών συσχετίσεων ή το ενδεχόμενο να μην αναγνωριστούν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου. Σαφώς θα ήταν προτιμότερη η πολυπαραγοντική ανάλυση, αλλά δεδομένων των μικρών δειγματικών μεγεθών και του μεγάλου πλήθους των υπό μελέτη νοσημάτων και των πιθανών παραγόντων κινδύνου, η παρούσα εργασία περιορίστηκε σε μονοπαραγοντική ανάλυση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1 Εξαγωγή συμπερασμάτων

Σκοπός της παρούσας μελέτης ασθενών-μαρτύρων ήταν η καταγραφή των περιπτώσεων απομόνωσης στελεχών *Acinetobacter* στο ΠΑΓΝΗ σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και η αντιστοίχιση τους με μάρτυρες ούτως ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για τους παράγοντες κινδύνου για αποικισμό/λοίμωξη από *Acinetobacter*, για το είδος της λοίμωξης που προκαλείται, για τη θεραπευτική αγωγή αλλά και για την θνησιμότητα και τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Παρατέθηκαν λεπτομερώς τα δεδομένα, έγινε η στατιστική επεξεργασία και παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα, για να ακολουθήσει επιγραμματικά η εξαγωγή συμπερασμάτων.

1^ο συμπέρασμα: Οι περισσότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Acinetobacter* προκαλούνται από το στέλεχος *A. baumannii*. Στην παρούσα μελέτη όλες οι νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Acinetobacter* προκλήθηκαν από το *A. baumannii*.

2^ο συμπέρασμα: Οι περισσότερες περιπτώσεις απομόνωσης *Acinetobacter* αφορούν στη ΜΕΘ, ενώ το συχνότερα προσβαλλόμενο σύστημα είναι το αναπνευστικό. Στη ΜΕΘ παρατηρήθηκαν τα περισσότερα περιστατικά απομόνωσης *Acinetobacter*, ενώ η πνευμονία ήταν η συχνότερη λοίμωξη.

3^ο συμπέρασμα: Τα άτομα με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό έχουν μικρότερη πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter*.

4^ο συμπέρασμα: Η προηγούμενη χρήση κορτικοειδών, η χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο έτος, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ουροκαθετήρα, ρινογαστρικού σωλήνα, η εντερική και η παρεντερική σίτιση, το πρόσφατο χειρουργείο και η παρεμβατική τεχνική, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, ο μηχανικός αερισμός, η τραχειοστομία, η αιμοκάθαρση με Prisma και η μεταφορά από άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα αυξάνουν τον κίνδυνο απομόνωσης *Acinetobacter*.

5^ο συμπέρασμα: Η προηγούμενη χρήση μεγάλου αριθμού αντιβιοτικών από διάφορες ομάδες, μέσα στο τελευταίο έτος αυξάνει τόσο την

πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter*, όσο και την πιθανότητα θανάτου του νοσηλευόμενου ασθενή.

6^ο συμπέρασμα: Η κολιστίνη αποτελεί και στο ΠΑΓΝΗ το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *A. baumannii*.

7^ο συμπέρασμα: Η μεγάλη διάρκεια νοσηλείας σε κίνδυνο αυξάνει την πιθανότητα απομόνωσης *Acinetobacter* από τα κλινικά δείγματα.

8^ο συμπέρασμα: Η λοίμωξη από *A. baumannii* αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου στο νοσηλευόμενο ασθενή.

6.2 Προτάσεις για πρακτική εφαρμογή και για μελλοντικές έρευνες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θα μπορούσε να αποτελέσει την αφετηρία για άλλες, πιο εστιασμένες μελέτες. Θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον και χρήσιμο να γνωρίζουμε ποια ακριβώς είναι η αντοχή του *A. baumannii* στα αντιβιοτικά στο ΠΑΓΝΗ καθώς και κατά πόσο η ΜΕΘ αποτελεί όντως την κύρια δεξαμενή *Acinetobacter*.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να αποτελέσουν πηγή προβληματισμού αλλά και έναυσμα για εντατικότερα μέτρα για τον έλεγχο του προβλήματος. Η εφαρμογή ορισμένων απλών μέτρων (π.χ υγιεινή των χεριών του ιατρικού/νοσηλευτικού προσωπικού) μπορεί να μειωθεί η έκταση του. Σε κάθε περίπτωση όμως, πρέπει να υπάρξει απόλυτη συμμόρφωση των εργαζομένων στο ΠΑΓΝΗ με τις οδηγίες του Τμήματος Ελέγχου Λοιμώξεων και η οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση θα πρέπει να γίνεται αυστηρά και μόνο βάσει ενδείξεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αντωνιάδης, Α. et al. (2005). Ιατρική Μικροβιολογία 2, 3^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Bergogne-Berezin, E. & Towner, K. (1996). *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr., p. 148–165.
- Brooks, E. et al. (2000). Are We Doing Enough to Contain *Acinetobacter* Infections? *Infection Control and Hospital Epidemiology*, May.
- Chang, W. et al. (2000). Community-Acquired *Acinetobacter* Meningitis in Adults. *Infection* 28, No6.
- Chen, K. et al. (2008). Endophthalmitis Caused by *Acinetobacter baumannii*: Report of two Cases, *Journal of Clinical Microbiology*, Mar., p. 1148–1150.
- Cisneros, J.M. & Rodriguez-Bano, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 8, 687-693.
- Dima, S. et al. (2007). Device – Associated Nosocomial Infection Rates in Intensive Care Units in Greece. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 28, No 5.
- Falagas, M. & Karveli, E. (2007). The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol 13, No2.
- Falagas, M. et al. (2007). Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26:857–868.
- Falagas, M. et al. (2008). *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol. Infect.*, 136, 1009–1019.
- Forster, D. & Daschner, F. (1998). *Acinetobacter* Species as Nosocomial Pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 17:73-77.
- Fournier, P. & Richet, H. (2006). The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Healthcare Epidemiology*, 1 March, CID42.
- Giamarellou, H. et al. (2008). *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32, 106-119.
- Gikas, A. et al. (2010). Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. *Infection*, 38, 165-171.

- Gillespie, S. & Hawkey, P. (2006). Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2nd Edition. John Wiley & Sons, Ltd.
- Gillespie, S. (2004). Management of Multiple Drug-Resistant Infections. Humana Press, Totowa, New Jersey.
- Giske, C. et al. (2008). Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 813–821.
- Glen Mayhall, C. (2004). Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- Hanlon, G. (2005). The emergence of multidrug resistant Acinetobacter species: a major concern in the hospital setting. *The Society for Applied Microbiology, Letters in Applied Microbiology*, 41, 375–378.
- Hartzell, J. et al. (2007). Acinetobacter Pneumonia: A Review. *MedGenMed*, 9(3):4.
- Θεοδωρακόπουλος, Π. (1981). Acinetobacter calcoaceticus σαν αίτιο λοιμώξεων. Διδακτορική διατριβή. Αθήνα.
- Jawad, A. et al. (1998). Survival of Acinetobacter baumannii on Dry Surfaces: Comparison of Outbreak and Sporadic Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, Vol 36, No 7, p. 1938-1941.
- Joly-Guillou, M. (2005). Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol 11 No11.
- Καίσαρης, Α. et al. (2006). Η επίπτωση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικό Acinetobacter baumannii στους ασθενείς μιας νέας ΜΕΘ. ΠΝΕΥΜΩΝ, Τεύχος 3^ο, Τόμος 19^{ος}, Ιούλιος-Σεπτέμβριος.
- Karageorgopoulos, D. & Falagas, M. (2008). Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Lancet Infect.*, Vol 8, 751-762, Dis.
- Katsaragakis, S. et al. (2008). Acinetobacter baumannii Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Predictors of Multi-drug Resistance. *World Journal of Surgery* 32:1194-1202.
- Kritsotakis, E. et al. (2008). Case – Mix Adjustment Approach to Benchmarking Prevalence Rates of Nosocomial Infection in Hospitals in Cyprus and Greece. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol.29, N 8.
- Luna, C. & Aruj, P. (2007). Nosocomial Acinetobacter Pneumonia. *Respirology* 12, 787–791.

- Mendell, et al. (2005). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
- Montefour, K. (2008). Acinetobacter baumannii: An Emerging Multidrug-Resistant Pathogen in Critical Care. Critical Care Nurse, Vol 28, No1, February.
- Mulin, B. et al. (1995). Risk factors for Nosocomial Colonization with Multiresistant Acinetobacter baumannii. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 14:569-576.
- Needham, D. et al. (2005). A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. J. Crit. Care 20: 12-19.
- Ξηρουχάκη, Ε. (2000). Υγιεινή και Επιδημιολογία στο χώρο του Νοσοκομείου. Αθήνα, Εκδόσεις Συμμετρία.
- Park, D. (2005). The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. Respiratory Care, Vol 50, No6.
- Perez, F. et al. (2007). Global Challenge of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct., p. 3471-3484.
- Pitt, T. (2007). Management of antimicrobial-resistant Acinetobacter in hospitals. Nursing Standard, 21, 35, 51-56.
- Rello, J. & Diaz, E. (2003). Acinetobacter baumannii: a threat for the ICU? Intensive Care Med, 29:350–351.
- Roumbelaki, M. et al. (2008). Surveillance of surgical site infections at a tertiary care hospital in Greece: Incidence, risk factors, microbiology and impact. Am J Infect Control, Vol. 36, No 10.
- Rubinstein, E. & Levy, I. (1999). Acinetobacter spp. and other non-fermentative pathogens causing nosocomial bacteremias. Clin. Microbiol. Infect. 5: 2S29-2S32.
- Στάμος, Γ. (1992). Συχνότης απομονώσεως σε αιμοκαλλιέργειες πολυανθεκτικών σε αμινογλυκοσίδες στελεχών ψευδομονάδων και ακινητοβακτηριδίων και μηχανισμοί αντοχής τους. Διδακτορική διατριβή. Αθήνα.
- Siddiqui, S. et al. (2005). Apache II score as a predictor of length of stay and outcome in our ICUs. J. Pak. Med. Assoc. 55: 253-4.
- Slama, T. (2008). Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. Critical Care, Vol 12, Suppl.4.

- Towner, K. (2006). The Genus *Acinetobacter*. *Prokaryotes*, 6:746–758.
- Tsioutis, C. et al. (2010). Incidence and microbiology of intensive care unit acquired infections in the region of Crete in Greece. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria.
- Van Looveren, M. et al. (2004). Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 10, 684-704.
- Wareham, D. et al. (2008). Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 27:607–612.
- Winslow, D. (2007). *Acinetobacter* Infections Associated with Combat Injuries Sustained in Iraq. *Infectious Disease Alert*, 108-109, July.

Δελτίο καταγραφής περιστατικού

ΔΕΛΤΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΚΛΙΝΙΚΗ _____ AMN _____
 Ημ. Εισ _____ Ημ. Έξ. _____ Ημέρες _____ Θάνατος _____
 Ονοματεπώνυμο _____ Πατρώνυμο _____
 Ηλικία _____ Φύλο _____ Κωδικός μελέτης _____
ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΤΙΚΟ Επιληνεκτομή HIV ΧΑΠ ΧΝΑ Γήρας
 Άνοια Αυτοάνοσο _____ ΣΚΑ ΟΕΜ-ΣΝ ΡVD ΑΕΕ
 Όγκος _____ Μεταστατικός Λευχαιμία Λέμφωμα
 Χημειοθεραπεία Ακτινοβολία Αλκοολισμός Κατακεκλιμένος
 Σακχαρώδης Διαβήτης Με επιπλοκές Ουδετεροπενία
 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα Κορτικοειδή Παχυσαρκία
 Χρόνια ηπατόπαθεια Υπολευκωματιναιμία Άλλο _____
 Διάγνωση εισόδου _____
 Συνυπάρχοντα νοσήματα: 1 _____ 2 _____ 3 _____
 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ MDRB ΕΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΠΙΕΙΣΟΔΙΟ
 Κεντρικοί καθετήρες: Μόνιμη Στομία _____
 Ουροκαθετήρας Μόνιμος Ρινογαστρικός καθετήρας
 Άλλος καθετήρας _____ Μόνιμος
 Σίτιση Εντερική Παρεντερική Εμφύτευμα _____
 Χειρουργική επέμβαση _____ Ημερομηνία _____
 Παρεμβατικές τεχνικές _____
 Νοσηλεία σε ΜΕΘ Ημερομηνία _____ Διάρκεια _____
 Μηχανικός αερισμός Τραχειοστομία
 Νοσηλεία σε Νεφρολογική Κλινική Ημερομηνία _____ Διάρκεια _____
 Αιμοκάθαρση Prisma _____
 Νοσηλεία σε Αιματολογική Κλινική Ημερομηνία _____ Διάρκεια _____
 Νοσηλεία τελευταίο έτος/Μεταφορά _____
 Χορήγηση αντιβιοτικών τελευταίους 3 μήνες προ εισαγωγής
 Λοίμωξη κατά την εισαγωγή _____ Οίκος ευγηρίας

ΖΩΤΙΚΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ
 ΑΠ _____ ΒΦ _____ RR _____ θ°ορθού _____ GCS _____ APACHE II score _____

ΤΥΠΟΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ MDRB
 Αποικισμός ή HAI ή CAI
 Δέρμα Ήπαρ-χοληφόρα Γαστρεντερικό Αναπνευστικό
 CR-BSI BSI UTI SSI ΚΝΣ Άλλο _____
 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
 ΣΗΨΑΙΜΙΑ SHOCK ONA ARDS ΣΗΠΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΑ
 DIC ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΟ _____

Εργαστηριακά ευρήματα πρώτης ημέρας

WBC/ Neu	Ht/ Hb	PLT	Na	K	Cr	Ur	Pr	Alb	pH	pO ₂ / pCO ₂	HCO ₃ /Sat	FiO ₂

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ

Παθογόνο-Αντοχή	Δείγμα	Ημερομ αποστολής-λήψης	Αποικισμός/Λοίμωξη	Άλλοι μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια-Κωδικός καλλιέργειας

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Αντιβιοτικά τελευταίους 12 μήνες προ εισαγωγής-Ποια _____

Αντιβιοτικά στην παρούσα νοσηλεία & Ημερομηνίες _____

Ικανοποιητική για MDRB-Αντιβιοτικό _____ Μη-ικανοποιητική

ΕΚΒΑΣΗ

Αποικισμός Ταση από λοίμωξη Καμία/Μικρή βελτίωση Μεταφορά

Θάνατος - Αίτιο _____ Σχέση με λοίμωξη Άμεση Έμμεση

Σχόλια _____
