

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΠΤΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ
ΜΕ ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΘΥΜΝΟΥ**

ΚΑΛΟΓΡΙΑΔΑΚΗ ΜΑΡΙΝΑ

A.M. 1130004

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2018

POSTGRADUATE STUDY PROGRAM – Master of Science

**EMERGENCY AND INTENSIVE TREATMENT
OF CHILDREN AND ADOLESCENTS**

UNIVERSITY OF CRETE - FACULTY OF HEALTH SCIENCES

MEDICAL SCHOOL



DIPLOMA THESIS

**SURVEILLANCE STUDY OF HEALTHCARE – ASSOCIATED
INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNIT OF GENERAL
HOSPITAL OF RETHYMNON**

KALOGRIDAKI MARINA

I.D. 1130004

HERAKLION 2018

ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΗΛΙΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ

ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ:

ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο χώρο της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου.

Θα ήθελα να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή Παιδιατρικής, διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και διευθυντή σπουδών του προκειμένου Μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Γεώργιο Μπριασούλη, για την αμέριστη συμπαράσταση και την επιστημονική του καθοδήγηση, ώστε να εκπονηθεί η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον καθηγητή Παθολογίας – Λοιμωξιολογίας του πανεπιστημίου Κρήτης κ. Αχιλλέα Γκίκα, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε το πρωτόκολλο πάνω στο οποίο βασίστηκε η παρούσα μελέτη.

Δεν θα μπορούσα να μην εκφράσω την βαθύτατη μου ευγνωμοσύνη στην εκλεγείσα επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων και επιμελήτρια Α΄ Παιδιατρικής της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου κ. Σταυρίνα Ηλία, για την συνεχή καθοδήγηση και συμπαράσταση στην καταγραφή των δεδομένων καθώς και την αδιάκοπη παρουσία της σε όλα τα στάδια διεξαγωγής της μελέτης.

Επίσης, θερμά ευχαριστώ τον καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου κ. Δημήτριο Γεωργόπουλο, καθώς και την γραμματέα κ. Χουλιέτα Περέζ για την ακούραστη και συνεχή επικοινωνία και καθοδήγηση για την πραγματοποίηση της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην διευθύντρια του αναισθησιολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου κ. Κάρεν Πολίτης, το Επιστημονικό Συμβούλιο και τη διοίκηση του νοσοκομείου, τον συντονιστή διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου κ. Μαρκάκη Χαράλαμπο, που μου επέτρεψε να χρησιμοποιήσω δεδομένα ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας για τον ερευνητικό σκοπό της διεξαγωγής της διπλωματικής μου εργασίας, τον εξαιρετικό συνάδελφο καρδιολόγο του νοσοκομείου Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust κ. Ντάλα Ιωάννη για την σημαντική βοήθεια στη συγγραφή ετούτης

της μελέτης, καθώς και όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου, για την άριστη συνεργασία που είχα μαζί τους, την περίοδο που πραγματοποιήθηκε η μελέτη.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| | |
|--------|---|
| ΝΛ | Νοσοκομειακές Λοιμώξεις |
| Γ.Ν.Ρ. | Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου |
| ΜΕΘ | Μονάδα Εντατικής Θεραπείας |
| ΚΦΚ | Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας |
| HCAIs | Health-Care Acquired Infections |
| HAI | Healthcare- associated infections |
| ECDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| HELICS | Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance |
| ICU | Intensive Care Unit |
| BSI | Bloodstream infection |
| PN | Pneumonia |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (ΝΛ) ή αλλιώς οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υγειονομικής περίθαλψης (Health Care Acquired Infections - HCAIs), αποτελούν παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών που έχουν προσβληθεί από λοίμωξη. Επιπρόσθετα το οικονομικό κόστος νοσηλείας αυτών των ασθενών είναι μεγάλο για τα νοσοκομεία, με αποτέλεσμα να αποτελεί οικονομικό πλήγμα για τον υγειονομικό σχηματισμό, για το κράτος και γενικότερα για την παγκόσμια δημόσια υγεία. Κάθε χρόνο πάνω από 4.000.000 ασθενείς στην Ευρωπαϊκή Ένωση παρουσιάζουν λοιμώξεις που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υγειονομικής περίθαλψης και από αυτούς τους ασθενείς 37.000 έχουν θανατηφόρο έκβαση. Η επιτήρηση των ΝΛ στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αποτελεί προτεραιότητα του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC). Ο λόγος είναι ότι οι ασθενείς που εισάγονται σε ΜΕΘ έχουν 5 με 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο απόκτησης λοίμωξης, εξαιτίας ενδογενών (π.χ. ανοσοκαταστολή) και εξωγενών παραγόντων (π.χ. κεντρικοί καθετήρες, μηχανικός αερισμός). Επιπλέον οι ΜΕΘ είναι το επίκεντρο των ΝΛ και της μικροβιακής αντοχής σε ένα νοσοκομείο.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση της επίπτωσης των ΝΛ και συγκεκριμένα στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου (Γ.Ν.Ρ.) και βασίζεται στο πρωτόκολλο του ECDC *"Surveillance of Health care associated infections and prevention indicators in European Intensive Care units. HAI-Net IU Protocol, version 2.2"*. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσαν να προσδιοριστούν τα πεδία όπου χρειάζονται να τηρηθούν δράσεις πρόληψης και να εντοπιστούν περιοχές όπου η ποιότητα παροχής υγείας μπορεί να βελτιωθεί. Η μελέτη αυτή, έχει την προοπτική ευρύτερης εφαρμογής καθώς θα μπορούσε να αποτελέσει μέρος καταγραφής σε Εθνική κλίμακα.

Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη είχε διάρκεια 6 μηνών και πραγματοποιήθηκε στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.

Βασίστηκε στο πρωτόκολλο του ECDC, HAI-Net ICU Protocol, version 2.2. Η επιτήρηση ήταν προοπτική και περιλάμβανε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. με χρόνο παραμονής πάνω από 2 ημέρες και μέχρι το εξιτήριο τους. Η συλλογή δεδομένων αφορούσε τους δείκτες δομής και λειτουργίας της συγκεκριμένης ΜΕΘ, καταγράφοντας τους ασθενείς με νοσηλεία πάνω από 48 ώρες, τα ατομικά τους δεδομένα και την επιτήρηση κάθε επεισοδίου λοίμωξης, λαμβάνοντας υπόψιν καλλιέργειες, αντιβιογράμματα αλλά και τον ακτινολογικό έλεγχο των ασθενών. Οι λοιμώξεις που καταγράφηκαν περιλάμβαναν τις μικροβιαμίες σχετιζόμενες ή μη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (ΚΦΚ), τις πνευμονίες σχετιζόμενες με αναπνευστική συσκευή και τις ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με ουροκαθετήρα. Καταγράφηκε η χρονική έκθεση στις συσκευές αυτές, η χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στη ΜΕΘ και η ένδειξη χορήγησης, και τέλος το είδος της λοίμωξης και του παθογόνου μικροοργανισμού που ανιχνεύθηκε, καθώς και η αντίσταση σε συγκεκριμένες ομάδες αντιβιοτικών που όριζε το συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Αποτελέσματα

Το σύνολο των ασθενών που εισήλθαν στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. ήταν 132, από τους οποίους οι 56 έμειναν πάνω από 48 ώρες. Το 75% των περιστατικών ήταν παθολογικά. APACHE II score ήταν 20,5 (14,25-29,5). Η αδρή θνητότητα ήταν 10.7%.

Το σύνολο των Ν.Λ. που καταγράφηκαν στη συγκεκριμένη περίοδο της μελέτης ήταν 12, εκ των οποίων 1 ασθενής εμφάνισε 2 Ν.Λ. Η επίπτωση συνολικά των Ν.Λ. για το χρονικό διάστημα επιτήρησης ήταν 18,6 ανά 1000 ασθενο-ημέρες. Η επίπτωση των βακτηριαμιών σχετιζόμενων με ΚΦΚ ήταν 12,2 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ 14,5 πνευμονίες ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης, και 1,8 ουρολοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ουροκαθετήρα. Επιπλέον καταγράφηκαν 2 επεισόδια πρωτοπαθούς μικροβιαμίας (3,11 μικροβιαμίες ανά 1000 ασθενο-ημέρες). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ΝΛ και θνητότητας. Ο χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ σχετίστηκε θετικά με την ύπαρξη ΝΛ. ($p < 0,001$ 95% CI 7,32-12,74).

Τα παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν: *Staphylococcus aureus* (n=3) και *epidermidis* (n=2) με αντοχή στην οξακιλλίνη 66% και 100% αντίστοιχα, ενώ δεν βρέθηκε καμία αντοχή στις γλυκοπεπτίδες και *Enterococcus* (n=1) ευαίσθητος σε οξακιλλίνη και γλυκοπεπτίδες. Από τα Gram (-) παθογόνα βρέθηκε *Klebsiella pneumoniae* (n=2) ευαίσθητη σε όλα τα αντιβιοτικά και *Pseudomonas aeruginosa* (n=3) με 66,6% αντοχή στους αναστολείς β-λακταμασών, κεφταζιδίμη και καρβαπενέμες, και 33,3% αντοχή στην κολμυκίνη. Τέλος, απομονώθηκαν 3 στελέχη *Candida*.

Η χορήγηση αντιβιοτικών γινόταν συχνότερα εμπειρικά (72%) και λιγότερο στοχευμένα βάση αντιβιογράμματος (19,2%) ή ως προφύλαξη (8,8%). Οι κυριότερες αναφερόμενες εστίες λοίμωξης, για τις οποίες δίνονταν αντιβιοτικά ήταν η πνευμονία (45,6%), η κλινική σήψη (15,2%), και η ενδοκοιλιακή σήψη (13,6%). Μόνο το 17,6% των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν αφορούσε ΝΛ.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναδεικνύεται η υψηλή επίπτωση των Ν. Λ. σχετιζόμενων με παρεμβατικές συσκευές, στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.. Παρά το γεγονός ότι το δείγμα ήταν περιορισμένο, τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν και αποτυπώνουν την πρόσφατη εικόνα των εγχώριων ΜΕΘ, επιβεβαιώνοντας την υψηλή επίπτωση ΝΛ και την αυξημένη μικροβιακή αντοχή. Είναι επιτακτική η ανάγκη ενός ενεργού συστήματος επιτήρησης σε τοπικό και εθνικό επίπεδο με αυστηρά κριτήρια καταγραφής και ελέγχου. Η αλλαγή πρακτικών μέσα στους χώρους των ΜΕΘ με βάση προκαθορισμένα μέτρα πρόληψης (bundles) είναι απαραίτητη για τον περιορισμό της επίπτωσης των ΝΛ στους χώρους αυτούς.

Λέξεις κλειδιά: νοσοκομειακές λοιμώξεις, ΜΕΘ, λοιμώξεις σχετιζόμενες με συσκευές, αντιβιοτικά, επίπτωση, επιτήρηση, παθογόνα, Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου.

ABSTRACT

BACKGROUND

Nosocomial infections or Health-Care Acquired Infections (HCAIs) are a global public health concern, associated with high morbidity and mortality of patients suffering from an infection. In addition, the financial cost of hospitalizing these patients is high for hospitals, resulting in a financial blow to health and in general to global public health. Each year more than 4,000,000 patients in the European Union have HCAIs, and 37,000 patients have a fatal outcome. Surveillance of HCAIs in Intensive Care Unit (ICU) is a priority of the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). The reason for that is that the patients who are admitted in ICU are at 5 to 10 times more likely to get infections due to endogenous (e.g. immunosuppression) and exogenous factors (e.g. mechanical ventilation). Moreover, ICUs are the main area of the HCAIs and antimicrobial resistance in a hospital.

Aim of the study

The aim of this study was to assess the incidence of HCAIs in ICU of the General Hospital of Rethymnon (GHR) based on the ECDC protocol “SURVEILLANCE OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS AND PREVENTION INDICATORS IN EUROPEAN INTENSIVE CARE UNITS HAI-Net ICU Protocol, version 2.2”. To identify the risk factors for the occurrence of HCAIs, the antibiotic stewardship and the antimicrobial resistance in the ICU of GHR. The present study helps to identify areas where preventive actions are needed so as to improve the quality of health care provision. The results of this study will have a broader implementation as it is part of a national study.

Methodology

This study lasted for 6 months, took place in the ICU of the GHR and was based on the ECDC protocol, HAI-Net ICU Protocol, version 2.2. Surveillance was perspective and included all patients in the ICU of the GHR stayed more than 2 days until their discharge. Enrolled patients were hospitalized more than 48 hours in ICU. Each infection was appraised

according to protocol case definitions before being considered as HCAI, taking into account specific biological sample cultures, clinical signs, and laboratory and radiological workup of patients. The recorded infections included the central venous catheter-related (CR-CVC), respiratory device-related pneumonia (PN) and urinary (catheter-induced) tract infections (CA-UTI). Also, the time exposure to those devices, the use of antibiotics during ICU hospitalization and during stay was recorded. Moreover, the type of infections, the pathogen (with its antimicrobial resistance) and the specific justification for the use of antibiotics was recorded.

Results

The total number of patients who admitted in the ICU of the GHR was 132, 56 of whom were hospitalized over 48 hours. 75% of cases were general internal medicine cases. APACHE II score was 20.5 (14.25-29.5). The gross mortality was 10.7%.

Total number of enrolled patients with HCAIs was 12 while one of them had 2 HCAIs during the same hospitalization. The overall incidence of HCAIs for the surveillance period was 18.6 per 1000 patient-days. The incidence of CVC-associated bacteraemias was 12.2 infections per 1000 CVC- days, 14.5 pneumonias per 1000 intubation days, and 1.8 urinary tract infections per 1000 days of urinary catheterization. In addition, 2 episodes of primary bacteraemia (3.11 bacteraemia per 1000 patient-days) were recorded. No statistically significant correlation was found between HCAIs patients and mortality ($p > 0,05$). The duration of hospitalization in the ICU was positively correlated with the presence of HCAIs ($p < 0,001$ 95% CI 7,32-12,74).

The isolated pathogens were as follow: *Staphylococcus aureus* ($n = 3$) and *epidermidis* ($n = 2$) with oxacillin resistance of 66% and 100% respectively. No resistance to glycopeptides was identified. *Enterococcus* ($n = 1$) was sensitive to oxacillin and glycopeptides. *Klebsiella pneumonia* ($n = 2$) was sensitive to all antibiotics tested and *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 3$) had 66.6% resistance to β -lactamase inhibitors, ceftazidime and carbapenems and 33.3% to colistin. 3 *Candida* strains were isolated, but no resistance to antifungal agents was evaluated.

Empiric antibiotic treatment was frequently administered (72%) compared to documented (19.2%) or as prophylaxis (8.8%). The main clinical indication for which

antibiotics were given were pneumonia (45.6%), clinical sepsis (15.2%), and intra-abdominal sepsis (13.6%), where 17.6% were administered for HCAs.

Conclusions

This study highlights the high incidence of HCAs associated with relevant devices in the ICU of GHR. Although the sample was limited, the results of the study are in concordance with other national ICUs, confirming the high incidence of HCAs and increased antimicrobial resistance. It is necessary to organize urgently an active surveillance system at local and national level with strict infection control criteria. Changing practices within ICU sites based on predetermined bundles is necessary to reduce the incidence of HCAs in these areas.

Key-words: Infections, ICU, Infections related to devices, antibiotics, incidence, control of HCAs, pathogens, General Hospital of Rethymnon

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ..... | 5 |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ..... | 7 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 8 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 15 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 16 |
| 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ..... | 16 |
| 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ..... | 17 |
| 1.3 ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ..... | 18 |
| 1.4 ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ..... | 19 |
| 1.5 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ..... | 20 |
| 1.6 ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΙΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ..... | 22 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 25 |
| 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 26 |
| 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ..... | 27 |
| 3.2 ΥΛΙΚΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ..... | 29 |
| 3.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ..... | 29 |
| 3.4 ΕΠΙΤΗΡΟΥΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ..... | 30 |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 35 |
| 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 44 |
| 5.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 47 |
| ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 48 |
| 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 49 |
| 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 50 |
| 8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΕΣ..... | 54 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Τα κριτήρια των Ν.Α. ορίστηκαν για πρώτη φορά το 1988 από το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου λοιμώξεων και ισχύουν μέχρι σήμερα με κάποιες τροποποιήσεις, με τις σημαντικότερες να παρατηρούνται το 2012 όπου αναθεωρήθηκε ο όρος Νοσοκομειακή λοίμωξη σε λοίμωξη σχετιζόμενη με τις υπηρεσίες παροχής υγείας από το National Healthcare Safety Network (NHSN) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. [5]

Ως Ν.Α. σύμφωνα με τα κριτήρια της τελευταίας έκδοσης 2.2 HAI – NET ICU πρωτοκόλλου του ECDC, ορίζονται οι λοιμώξεις που εμφανίζονται στη χρονική διάρκεια 48 ωρών από την ώρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο ή και περισσότερο ή μέσα σε 30 μέρες μετά το εξιτήριο του ασθενούς και δεν συσχετίζονται με την πρωταρχική αιτία νοσηρότητας και ούτε βρίσκονται σε στάδιο επώασης κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. [3] Οι 48 ώρες θεωρούνται το ελάχιστο χρονικό διάστημα επώασης που μπορούν να δώσουν οι επί το πλείστον παθογόνοι οργανισμοί κλινικά σημεία λοίμωξης. Η μέρα εισαγωγής υπολογίζεται ως πρώτη μέρα.

Για να θεωρηθεί μια νοσοκομειακή λοίμωξη ως νέο επεισόδιο λοίμωξης θα πρέπει ο ασθενής στο χρονικό διάστημα της νοσηλείας του να παρουσιάσει νέα κλινικά σημεία και συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα λοίμωξης, όπως ακτινογραφικές αλλοιώσεις επί πνευμονίας. Ως Ν.Α. σχετιζόμενη με συσκευή θεωρείται η λοίμωξη που παρουσιάζεται στον ασθενή με συσκευή που έχει χρησιμοποιηθεί στο χρονικό διάστημα των 48 ωρών πριν την εμφάνιση της λοίμωξης. [6,7] Οι συσκευές σχετιζόμενες με λοίμωξη θεωρούνται οι συσκευές διασωλήνωσης (ενδοτραχειακός σωλήνας και σωλήνας τραχειοστομίας), οι συσκευές κεντρικού φλεβικού καθετήρα και οι καθετήρες ουροδόχου κύστεως, καθώς ο όρος λοίμωξη σχετιζόμενη με συσκευή αναφέρεται μόνο για πνευμονία, βακτηριαιμία και λοιμώξεις ουροποιητικού σωλήνα αντίστοιχα. Για να στοιχειοθετηθεί λοίμωξη σχετιζόμενη με συσκευή θα πρέπει η παρεμβατική συσκευή να έχει τοποθετηθεί στον ασθενή για χρονικό διάστημα άνω των 48 ωρών, ενώ ο μόνιμος καθετήρας ουροδόχου κύστεως θα πρέπει να είναι τοποθετημένος 7 μέρες πριν την θετική καλλιέργεια ή τα κλινικά συμπτώματα που καθορίζουν τα κριτήρια για λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος.

Επιπρόσθετα Ν.Α. θεωρείται η παρουσία λοιμώξεων στους ασθενείς που έχουν εξιτήριο από το νοσοκομείο έως και 3 ημέρες, αν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο χρονικό διάστημα μέχρι 30 ημερών, ενώ αν τοποθετήθηκαν υλικά κατά τη διάρκεια της επέμβασης μέχρι ένα χρόνο και παρουσίασαν λοίμωξη. [5,8]

Οι παράγοντες μετάδοσης των παθογόνων που προκαλούν λοίμωξη σε έναν οργανισμό, μπορεί να έχουν δύο κατηγοριών πηγές, τις ενδογενείς και τις εξωγενείς. Ως ενδογενείς πηγές θεωρούνται η άνω αεροφόρος οδός, το στόμα και η μύτη, το δέρμα, ο κόλπος και η γαστρεντερική οδός, ενώ ως εξωγενείς πηγές ο ιατρικό – νοσηλευτικός εξοπλισμός, το ιατρικό – νοσηλευτικό προσωπικό, οι συγγενείς και επισκέπτες καθώς και το περιβάλλον περίθαλψης.

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η έννοια της λοίμωξης ως ασθένεια απαντάται από τα χρόνια της αρχαιότητας, όπου υπάρχουν ευρήματα από τον πολιτισμό των Σουμερίων, των Αιγυπτίων αλλά και των αρχαίων Ελλήνων. Ο Ιπποκράτης το 460π.Χ. στο βιβλίο Corpus Hippocraticum περιέγραψε τη διαχείριση λοιμώξεων και ιδιαίτερα λοιμώξεις που δημιουργούνται από τραύματα και αντιμετώπισης αυτών. [9,10,11] Στην παλαιά διαθήκη γίνεται αναφορά στο πρόβλημα της διαχείρισης λεπρών περιγράφοντας τεχνικές απολύμανσης για την αποφυγή διασποράς της λοίμωξης. Τον 12^ο αιώνα περιγράφηκε για πρώτη φορά η υγιεινή των χεριών ως μέτρο πρόληψης μετάδοσης λοιμώξεων και το 1557 ο χειρουργός ιατρός Ambrose Pare εισήγαγε την έννοια του καθαρισμού των χειρουργικών τραυμάτων. [12] Η μεγάλη όμως σελίδα στην ιστορία των λοιμώξεων γυρίστηκε από τον Ούγγρο ιατρό Ignaz Filipp Semmelweis το 1847 στο νοσοκομείο Allgemeines Krankenhaus όταν περιέγραψε τη σχέση αυξημένης θνητότητας γυναικών από επιλόχειο πυρετό και τις συνθήκες υγιεινής του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Με τον τρόπο αυτό δημιουργήθηκε η έννοια της υγιεινής των χεριών και κατ'επέκταση της Ν.Α. [13,14] Οι πρώτοι κανόνες πρόληψης περιγράφηκαν από την Florence Nightingale το 1863 , όπου τόνισε την έννοια της υγιεινής και τη συσχέτιση με την παρουσία ασθένειας. [14]

Τον 19ο και τον 20ο αιώνα σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στην εμφάνιση των λοιμώξεων καθώς με την καθιέρωση των λαστιχένιων χειρουργικών γαντιών και την εφαρμογή της αντισηψίας των Louis Pasteur και Joseph Lister μειώθηκαν σημαντικά οι

περιεγχειρητικές λοιμώξεις. [15]

Το 1877 δημιουργούνται τα πρώτα νοσοκομεία για λοιμώδη νοσήματα, ενώ το 1928 με την ανακάλυψη της πενικιλίνης παρατηρήθηκε δραστική μείωση των λοιμώξεων από χειρουργικά τραύματα. Τη δεκαετία του '50 όμως εμφανίστηκε επιδημία Ν.Λ. στην Αμερική, καθώς αναπτύχθηκαν τα ανθεκτικά στελέχη μικροβίων. Το γεγονός αυτό έφερε στο επίκεντρο το πρόβλημα των λοιμώξεων και δημιουργήθηκε για πρώτη φορά το 1946 στην Αμερική το κέντρο πρόληψης και ελέγχου Communicable Disease Center (CDC), το σημερινό Center for Disease Control and Prevention (CDC). [16] Το 2005 δημιουργήθηκε στην Ευρώπη το European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) και θεωρείται υπεύθυνος πανευρωπαϊκός φορέας για τη δημόσια υγεία. [17]

1.3 ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Τα κύρια αίτια ανάπτυξης των Ν.Λ. αφορούν παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη τους όπως:

- Η νοσηρότητα των ασθενών – διαταραγμένο ανοσοποιητικό σύστημα
- Μικροβιακοί παράγοντες – κατάχρηση αντιμικροβιακών φαρμάκων
- Η αντοχή των μικροβίων
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Νοσηρότητα των ασθενών

Η γενική κατάσταση των ασθενών αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη μιας λοίμωξης καθώς η επιβαρυσμένη νοσηρότητα ευνοεί την ανάπτυξη Ν.Λ. Οι ευπαθείς ομάδες πληθυσμού παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά λοίμωξης όπως οι ανοσοκατασταλμένοι, τα νεογνά και οι ηλικιωμένοι. [18] Οι ΜΕΘ παρουσιάζονται με υψηλό ποσοστό λοιμώξεων σε σχέση με τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου (>20% των Ν.Λ.), καθώς οι ασθενείς που νοσηλεύουν έχουν υψηλή νοσηρότητα. [4,19]

Μικροβιακοί παράγοντες – κατάχρηση αντιμικροβιακών φαρμάκων

Ένας μικροβιακός παράγοντας αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας μιας λοίμωξης σε έναν ξενιστή εφόσον ο ασθενής με την κατάχρηση των αντιμικροβιακών παραγόντων έχει μειωμένη ή καταστραμμένη φυσιολογική χλωρίδα. Στα νοσοκομεία και ιδιαίτερα στις ΜΕΘ

όπου η συχνότητα των λοιμώξεων και η χρήση των αντιβιοτικών είναι αυξημένη, παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό υψηλή αντοχή των μικροβίων σε διάφορες ομάδες αντιβιοτικών.[20]

Αντοχή των μικροβίων

Η μεγάλη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων σήμερα, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μικροβιακών στελεχών με μεγάλη αντοχή στα αντιβιοτικά συμβάλλοντας έτσι στη διασπορά των Ν.Λ. και αποτελώντας τεράστιο πρόβλημα στη δημόσια υγεία. Η θνητότητα οφειλόμενη στη πολυανθεκτικότητα των μικροβίων έναντι στα αντιβιοτικά υπολογίζεται στην Ευρώπη ετησίως σε 25 000 .[21]

Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

Το νοσοκομείο αποτελεί τεράστια πηγή αποικισμού μικροβίων, καθώς λόγω του μεγάλου συνωστισμού ανθρώπων, οι οποίοι είναι και ασθενείς, των ιατρονοσηλευτικών συσκευών που χρησιμοποιούνται στον ασθενή καθώς και του κτιριακού εξοπλισμού, η μετάδοση των Ν.Λ. είναι αυξημένη. Κατά συνέπεια, ο ασθενής κατά τη διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο μετάδοσης μικροοργανισμών που αποικίζουν στους άλλους ασθενείς, στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και στον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται στον ασθενή. [20]

1.4 ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η επίπτωση των Ν.Λ. και ιδιαίτερα στους χώρους των ΜΕΘ είναι αυξημένη ακόμα και στις μέρες μας. Σε μία παγκόσμια μελέτη το 2009 που έλαβαν μέρος 1265 ασθενείς της ΜΕΘ , το 60% αυτών των ασθενών βρέθηκε με λοίμωξη . [2,22]

Τα πιο συχνά παθογόνα με αντιμικροβιακή αντίσταση που έχουν απομονωθεί και ιδιαίτερα στις ΜΕΘ είναι ο staphylococcus MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus), enterococci VRE (vancomycin-resistant enterococci), Enterobacteriaceae ESBLs και CREs (Enterobacteriaceae that produce extended - spectrum beta lactamases ή και carbapenemases), Acinetobacter baumannii και carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. [23,24] Το 2006 δημοσιεύτηκε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη που έγινε στις αναπτυσσόμενες χώρες κεντρική και νότια Αμερική, Ινδία, Μαρόκο και Τουρκία το χρονικό

διάστημα 2002 μέχρι και 2005 και έλαβαν μέρος 26 νοσοκομεία. Μελετήθηκαν οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με συσκευή και βρέθηκε 14,7% ή 22,5 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες στη Μ.Ε.Θ με το μεγαλύτερο ποσοστό να εμφανίζεται με την πνευμονία σχετιζόμενη με συσκευή (VAP- Ventilator Associated Pneumonia) με 24,1 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες συσκευής έπειτα οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CRBSI- Catheter-related bloodstream infection) 12,5 ανά 1000 ημέρες καθετήρα, και τέλος οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρα ουροδόχου κύστεως (CAUTI- Catheter-associated urinary tract infections) 8,9 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες καθετήρα. [25]

Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα ουροδόχου κύστεως αποτελεί το πιο συχνό αίτιο Ν.Λ. στα νοσοκομεία και υπολογίζεται πάνω από 40% όλων των Ν.Λ. και στην Αμερική ευθύνεται πάνω από 7000 θανάτους. [26,27,28] Στις ΜΕΘ στην Ελλάδα, παρουσιάστηκε MDR *A. Baumannii* που σχετίζεται με τον αποικισμό καθώς και στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που αυξάνουν την θνητότητα των ασθενών στις ΜΕΘ. [29,30,31]

1.5 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (Ν.Λ.) αποτελούν παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα καθώς παρατηρείται υψηλή διασπορά στα νοσοκομεία παγκοσμίως.[1] Η επιτήρηση των Ν.Λ. αποτελεί πλέον μέρος των προγραμμάτων ελέγχου λοιμώξεων στα νοσοκομεία της Αμερικής και σε πολλές άλλες χώρες και ιδιαίτερα στους χώρους των ΜΕΘ, όπου ο κίνδυνος για λοιμώξεις είναι υψηλός. [2] Αν και ο αριθμός των κλινών στις ΜΕΘ είναι μικρός και υπολογίζεται σε λιγότερο από το 10% όλων των κλινών στα περισσότερα νοσοκομεία, ωστόσο περισσότερο από το 20% των Ν.Λ. παρουσιάζονται στις ΜΕΘ, ποσοστό που δικαιολογεί το ερευνητικό ενδιαφέρον και ταυτόχρονα την επιτήρηση των χώρων αυτών.

Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υγείας και ιδιαίτερα εκείνες που παρουσιάζονται στις ΜΕΘ, εμφανίζουν σημαντική νοσηρότητα, θνητότητα αλλά και μεγάλο οικονομικό κόστος. Ο κίνδυνος υπολογίζεται σε 1 στους 10 ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.³ Οι πιο σημαντικές λοιμώξεις σε Μ.Ε.Θ. που έχουν καταγραφεί είναι οι αιματογενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα (catheter-related bloodstream infections – CRBSIs), πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (ventilator-associated pneumonia –VAP), καθώς και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού σωλήνα που σχετίζονται με

τον ουροκαθετήρα (CAUTIs). Οι λοιμώξεις και η σήψη είναι οι πρωταρχικοί παράγοντες για θάνατο σε μη καρδιολογικές ΜΕΘ και υπολογίζονται για σημαντικές δαπάνες και συγκεκριμένα για 40% απ' όλες τις δαπάνες στις ΜΕΘ. [4]

Οι λόγοι που οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με την παροχή υγείας είναι στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος στις μέρες μας, είναι πολλοί. Δικαιολογείται αυτό από την υποδομή των νοσοκομείων που είναι επί το πλείστον μεγάλης χωρητικότητας και νοσηλεύουν μεγάλο αριθμό ασθενών με πολλούς ανοσοανεπαρκείς ασθενείς, αυξάνοντας έτσι το κίνδυνο μετάδοσης λοίμωξης. Επιπρόσθετα, έχει αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που εξέρχονται από το νοσοκομείο καθώς λαμβάνουν τη θεραπεία τους κατ'οίκον, με αποτέλεσμα οι νοσηλευόμενοι ασθενείς να είναι συνήθως βαρέως πάσχοντες αφενός και αφετέρου να μην υπάρχουν επαρκή πρωτόκολλα και μέθοδοι πρόληψης που να τηρούνται ευλαβικά, με αποτέλεσμα την αυξημένη μετάδοση λοιμώξεων από τη διακίνηση του ιατρικού προσωπικού από τον έναν ασθενή στον άλλον. [3]

Οι λοιμώξεις που συνδέονται με υπηρεσίες παροχής υγείας εμφανίζονται τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ενήλικες ασθενείς οι πιο συχνές Ν.Λ. είναι αυτές που σχετίζονται με τον ουροκαθετήρα, ενώ στα παιδιά οι αιματογενείς λοιμώξεις απόρροια πνευμονίας και ουρολοιμώξεων. [3] Οι λοιμώξεις αυτές παρουσιάζονται με συστηματικά σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό, ταχυκαρδία, ερεθισμό δέρματος και γενικευμένη κακουχία. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται σε πολλές ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις, μπορεί να είναι η πηγή των λοιμώξεων. Συγκεκριμένα χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα συσχετίζεται με ιγμορίτιδα, τραχειίτιδα και πνευμονία, καθετήρας φλεβικής παρακέντησης με φλεβίτιδα και ο ουροκαθετήρας με λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος.

Τα σημεία των λοιμώξεων αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν εμπύρετο, αιμοδυναμική αστάθεια, διαταραχές αναπνοής, βραδυκαρδία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ευερεθιστότητα και διαταραχές σίτισης.[3] Τα εργαστηριακά ευρήματα θα πρέπει να συσχετίζονται με τη φυσική εξέταση και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Προσοχή χρειάζεται στην ανάλυση των εργαστηριακών εξετάσεων καθώς δεν είναι όλοι οι ανιχνεύσιμοι μικροοργανισμοί παθογόνοι γι αυτό επιβάλλεται να γίνεται συσχέτιση με την κλινική σημειολογία του ασθενούς και άλλων παραγόντων που συνηγορούν για την ύπαρξη λοίμωξης όπως π.χ. απεικονιστικές εξετάσεις με παθολογικά ευρήματα. [3] Για να επιβεβαιωθεί μια λοίμωξη ότι προέρχεται από κεντρικό φλεβικό καθετήρα, απαιτείται επιβεβαίωση και από την καλλιέργεια αίματος. Εξ ορισμού απαιτείται θετική καλλιέργεια αίματος από το δείγμα του καθετήρα 2 ώρες ή και περισσότερο από την ανάπτυξη μικροβίου

στο αίμα, ενώ οι λήψεις των καλλιιεργειών να έχουν πραγματοποιηθεί την ίδια χρονική στιγμή.

Το πρόβλημα των Ν.Λ. είναι μεγάλο, αφορά κυρίως τους ασθενείς υψηλού κινδύνου που κυρίως βρίσκονται στις ΜΕΘ και πλήττει όλο το σύστημα υγείας. Χρειάζονται πολιτικές πρόληψης και αντιμετώπισης των Ν.Λ. με επιτήρηση και μελέτη των στοιχείων καθώς και δομημένες δράσεις σχεδιασμού.

1.6 ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΙΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το 2009, με την απόφαση Νο 2119/98/ΕΚ', το αρμόδιο συμβούλιο των κατευθυντήριων οδηγιών του ευρωπαϊκού κέντρου για πρόληψη και αντιμετώπιση νοσημάτων (ECDC), περιλαμβανόμενων και των λοιμώξεων που σχετίζονται με ΗCAIs, προτείνει διεξαγωγή προγράμματος επιτήρησης συχνότητας τύπων λοιμώξεων χρησιμοποιώντας μεθόδους που έχουν προταθεί από το ECDC. [32,33,34]

Το 2000 με 2002 η βάση δεδομένων του συνδέσμου ευρωπαϊκών νοσοκομείων για έλεγχο λοιμώξεων επιτήρησης (HELICS - Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance), εφάρμοσε μεθόδους για επιτήρηση 2 τύπων λοιμώξεων, των χειρουργικών λοιμώξεων και των ΗCAIs στις ΜΕΘ, όπου η επιτήρηση λοιμώξεων στις ΜΕΘ αποτέλεσε προτεραιότητα του ECDC γιατί οι ασθενείς που εισάγονται στις ΜΕΘ, έχουν 5 - 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΗCAIs εξαιτίας τόσο ενδογενών, όσο και εξωγενών παραγόντων καθώς και οι ΜΕΘ αποτελούν το επίκεντρο εμφάνισης λοιμώξεων σχετιζόμενες με υπηρεσίες παροχής υγείας και αντιμικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία.

Τον Ιούλιο του 2008 ο συντονισμός της επιτήρησης των ευρωπαϊκών λοιμώξεων μεταφέρθηκε στο ECDC, όπου συνέχισαν οι επιτηρήσεις των λοιμώξεων τη χρονική διάρκεια 2008 και 2009. Με μικρές αλλαγές στο πρωτόκολλο HELICS – ICU, το Δεκέμβριο του 2010 εκδόθηκε το πρώτο ECDC HAI – NET ICU πρωτόκολλο έκδοση 1.01 , ενώ αργότερα εκδόθηκε ως έκδοση 1.02. [4]

Από τον Οκτώβριο του 2013 μέχρι το Φεβρουάριο του 2015 καθορίστηκαν από το ECDC δείκτες για πρόληψη ΗAIs και αντιμικροβιακής αντοχής στις ΜΕΘ και δημιουργήθηκε η έκδοση 2.1 HAI – NET ICU πρωτόκολλο. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη νέα έκδοση ήταν ελάχιστες. Τον Μάιο του 2017 εκδόθηκε η τελευταία έκδοση 2.2 HAI – NET ICU πρωτόκολλο με κύριο σκοπό στη συμβολή του καθορισμό των ευρωπαϊκών

λοιμώξεων σχετιζόμενες με HAIs και την βελτίωση της ποιότητας παροχής υπηρεσιών υγείας στις ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας συλλογή δεδομένων και αναφορών τεχνικών από τα νοσοκομεία που παίρνουν μέρος στη μελέτη επιτήρησης σε όλη την Ευρώπη.

Συγκεκριμένα, σκοπός του πρωτοκόλλου είναι να προσδιορίσει το πρόβλημα των HAIs και να καθορίσει σχέδια πρόληψης και δράσης, με το να συγκρίνει αποτελέσματα μεταξύ ΜΕΘ ή μεταξύ ασθενών που είναι σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση Ν.Λ. Επιπλέον να ευαισθητοποιήσει το υγειονομικό προσωπικό σε θέματα λοίμωξης και να καθορίσει σχεδιασμό ενημέρωσης, ελέγχου και σύγκρισης με τις υπάρχοντες τεχνικές με σκοπό την αξιολόγηση και προσδιορισμό νέων τεχνικών. Με την επιτήρηση πολλών ευρωπαϊκών ΜΕΘ και την σύγκριση των καταγραφών μεταξύ αυτών, θα καθοριστούν αποτελέσματα που δε θα μπορούσαν αν η μελέτη διεξαγόταν σε τοπικό επίπεδο.

Στην Ελλάδα ο υπεύθυνος οργανισμός επιτήρησης Ν.Λ. και της δημόσιας υγείας είναι το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (πρώην Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και συγκεκριμένα με τη ΜΕΘ του Γ. Ν. Ρ. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορέσουν να προσδιοριστούν τα πεδία όπου χρειάζονται να τηρηθούν δράσεις πρόληψης και να εντοπιστούν περιοχές όπου η ποιότητα παροχής υγείας μπορεί να βελτιωθεί. Η επιτήρηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων έγινε με τις μεθόδους επιτήρησης και δεικτών που συστήνει το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και έλεγχου Νοσημάτων καθώς και σύμφωνα με τις διατάξεις του νόμου υπ' αριθμόν 2119/98/ΕC. Η μελέτη αυτή επιτήρησης θα αποτελέσει μέρος καταγραφών λοιμώξεων που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας σε Εθνική κλίμακα.

Επιπλέον σκοπός της μελέτης είναι ο προσδιορισμός ομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου, αυτών δηλαδή που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο απόκτησης κάποιας λοίμωξης, είτε επειδή είναι σε ανοσοκαταστολή, είτε λόγω εξωγενών παραγόντων όπως είναι ο μηχανικός αερισμός πνευμόνων. Ο εντοπισμός των ασθενών αυτών θα έχει ως αποτέλεσμα την εστίαση και τη μελέτη των παραγόντων που σχετίζονται με τους παράγοντες κινδύνου που οδήγησαν στην εκδήλωση κάποιας λοίμωξης με σκοπό τη μείωση ή και την εξάλειψη της εμφάνισης λοιμώξεων που σχετίζονται με τη παροχή υπηρεσιών υγείας.

Ειδικότερα ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

- Η εκτίμηση της επίπτωσης των Ν.Λ στην ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.
- Η καταγραφή των Ν.Λ σχετιζόμενων με συσκευή
- Η κατανάλωση αντιβιοτικών
- Η μικροβιακή αντοχή

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη αφορά την επίπτωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και έλαβε χώρα στη Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Ρ. το χρονικό διάστημα από 1^η Ιουλίου 2017 μέχρι 31^η Νοεμβρίου 2017.

3.1 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Στα πλαίσια ηθικής και δεοντολογίας για τη διενέργεια της μελέτης πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω διαδικασίες:

- κατάθεση του πρωτοκόλλου της μελέτης και έγγραφη αίτηση για έγκριση συλλογής δεδομένων ασθενών της ΜΕΘ από την επιστημονική επιτροπή του Γενικού νοσοκομείου Ρεθύμνου. Το επιστημονικό συμβούλιο ενέκρινε την αίτηση με ημερομηνία παραλαβής 28/06/2017 και αριθμό πρωτοκόλλου 5671
- κατάθεση αίτησης στον διευθυντή της Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Ρ. κ. Μαρκάκη Χαράλαμπο για να μου επιτραπεί να χρησιμοποιήσω δεδομένα ασθενών της Μ.Ε.Θ για τον ερευνητικό σκοπό της διεξαγωγής της διπλωματικής εργασίας του μεταπτυχιακού προγράμματος, να υπάρξει πρόσβαση στους ιατρικούς φακέλους, τα νοσηλευτικά διαγράμματα των ασθενών καθώς και στο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής των ασθενών που διαθέτει η Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Ρ. ,όπου εγγράφως ενέκρινε την αίτηση.
- η διευθύντρια του αναισθησιολογικής κλινικής, στην οποία υπάγομαι, κ. Κάρεν Πολίτης, κατέθεσε έγγραφο προς την Ιατρική Υπηρεσία και το επιστημονικό συμβούλιο του Γ.Ν.Ρ. ότι η πραγματοποίηση της μελέτης δεν θα επηρεάσει την εύρυθμη λειτουργία του Αναισθησιολογικού Τμήματος, ούτε την διεκπεραίωση των χειρουργικών επεμβάσεων στα χειρουργεία του Γ.Ν.Ρ
- βασικό κριτήριο η εχεμύθεια των συλλεγόμενων πληροφοριών των ασθενών. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε με βάση τον ατομικό μοναδικό αριθμό μητρώου του κάθε ασθενή, που ο μοναδικός γνώστης αυτού ήταν μόνο ο μελετητής.

Το πρωτόκολλο μελέτης επίπτωσης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το **HAI-NET ICU protocol, version 2.2** του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων που αφορά Μ.Ε.Θ..

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το λογισμικό HAI-NET ICU (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance-HelicsWin.Net)

Η καταχώρηση των δεδομένων έγινε σε online ηλεκτρονική βάση HAI-NET ICU (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance - HelicsWin.Net).

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με SPSS 24.0. Στην περιγραφή παραμετρικών τιμών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε $\text{mean} \pm \text{Standard error}$, και σε μη παραμετρικών median (IQR). Η σύγκριση των συχνοτήτων των ΝΛ, των μικροβιακών παραγόντων και της μικροβιακής αντοχής έγινε με X^2 (Pearson chi square and Fisher exact test). Η σύγκριση μέσω τιμών δύο μεταβλητών έγινε με t-test, ενώ σύγκριση άνω των 3 μεταβλητών έγινε με one-way ANOVA.

Η επιτήρηση που βασίστηκε η μελέτη αφορούσε συγκεκριμένες Ν.Λ. :

- μικροβιαμίες, σχετιζόμενων ή μη με ΚΦΚ
- πνευμονίες σχετιζόμενες με (ενδο)τραχειακούς σωλήνες
- ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρα

Οι ορισμοί των λοιμώξεων αυτών περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο ECDC - HAI-NET ICU protocol, version 2.2 και είναι κοινοί για όλη την Ευρώπη με σκοπό την διευκόλυνση της σύγκρισης των αποτελεσμάτων με αντίστοιχες Ευρωπαϊκές μελέτες.

Η συλλογή των δεδομένων αφορούσε τους δείκτες δομής και λειτουργίας της ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.. Συγκεκριμένα καταγράφονταν όλοι οι ασθενείς που νοσηλευόταν στην ΜΕΘ, ενώ στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με νοσηλεία άνω των 48 ωρών, όπου καταγράφονταν τα ατομικά τους δεδομένα σε ειδικό έντυπο που προβλέπει το πρωτόκολλο της μελέτης. Η επιτήρηση αφορούσε κάθε επεισόδιο λοίμωξης και περιελάμβανε καλλιέργειες και αντιβιογράμματα, καθώς και ακτινολογικό έλεγχο των ασθενών.

Η συλλογή των ατομικών στοιχείων των ασθενών ήταν ανώνυμη με καταγραφή μοναδικού για κάθε ασθενή αριθμού μητρώου, ο οποίος δεν καταχωρείται στο HAI-Net ICU, ώστε ο μοναδικός γνώστης να ήταν μόνο ο μελετητής για την εξασφάλιση της εχεμύθειας των συλλεγόμενων πληροφοριών.

3.2 ΥΛΙΚΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

- δημογραφικά στοιχεία ασθενούς
- ημερομηνία εισαγωγής και εξιτηρίου
- APACHE II score
- προέλευση ασθενούς
- τύπος εισαγωγής
- έκβαση
- ανοσοκαταστολή
- χρονική έκθεση σε συσκευές
 - Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα
 - Ενδοτραχειακή Διασωλήνωση
 - Καθετήρας ουροδόχου κύστεως
- χρήση αντιβιοτικών πριν τη νοσηλείας στη ΜΕΘ
- χρήση αντιβιοτικών κατά τη νοσηλείας στη ΜΕΘ
 - αιτιολόγηση
 - είδος λοίμωξης
 - παθογόνος μικροοργανισμός - μικροβιακή αντίσταση

Χρησιμοποιήθηκε φόρμα καταγραφής που προέβλεπε το πρωτόκολλο και περιελάμβανε τα παραπάνω στοιχεία του ασθενούς που παρέμενε στη ΜΕΘ άνω των 48 ωρών (εικόνα 1- παράρτημα)

Τα δεδομένα των ασθενών συλλέχτηκαν:

- από το ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής δεδομένων ασθενών της ΜΕΘ
- από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών
- από την κλινική εικόνα των ασθενών - σημειολογία
- από τα εργαστηριακά ευρήματα των βιολογικών υγρών των ασθενών
- από τα αντιβιογράμματα των ασθενών
- από τα ακτινολογικά ευρήματα των ασθενών που βρισκόταν καταχωρημένοι στον ηλεκτρονικό ιατρικό τους φάκελο

3.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν:

- Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. από 1^η Ιουλίου 2017 μέχρι 31^η Νοεμβρίου 2017
- Η ημέρα εισαγωγής του ασθενούς στην ΜΕΘ έπρεπε να ήταν μέσα στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα που καθόριζε η μελέτη, ενώ οι ασθενείς, που συνέχισαν τη νοσηλεία τους στην ΜΕΘ μετά το χρονικό πλαίσιο της μελέτης, επιτηρήθηκαν έως την τελική τους έκβαση
- Οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση ήταν μόνο αυτοί που νοσηλεύτηκαν πάνω από 48 ώρες στην ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.

3.4 ΕΠΙΤΗΡΟΥΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι λοιμώξεις που επιτηρήθηκαν ήταν

- οι βακτηραιμίες (BSI)
- οι βακτηραιμίες (CR-BSI) σχετιζόμενες με κεντρικό φλεβικό καθετήρα
- οι πνευμονίες (PN) σχετιζόμενες με αναπνευστική συσκευή
 - συσκευή ενδοτραχειακού σωλήνα
 - σωλήνα τραχειοστομίας
- οι ουρολοιμώξεις (UTI) σχετιζόμενες με καθετήρα ουροδόχου κύστεως

Βασικά κριτήρια Ν.Λ. που σχετίζονται με την ΜΕΘ

Όλες οι λοιμώξεις με ημερομηνία έναρξης 48 ώρες με την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ, θεωρήθηκαν ως Ν.Λ. σχετιζόμενες με την ΜΕΘ και καταγράφηκαν στη μελέτη, ενώ πριν από αυτό το χρονικό πλαίσιο δεν θεωρήθηκαν Ν.Λ. σχετιζόμενη με τη ΜΕΘ. Ως νέο επεισόδιο λοίμωξης, θεωρείται η λοίμωξη με νέα εργαστηριακά ευρήματα, ακτινολογικές ενδείξεις για πνευμονία και νέα σημεία και συμπτώματα εικόνας λοίμωξης του ασθενούς. Λοιμώξεις που επιβεβαιώθηκαν εργαστηριακά αφού ο ασθενής είχε πάρει εξιτήριο από τη ΜΕΘ, θεωρήθηκαν Ν.Λ. σχετιζόμενες με ΜΕΘ.

ΟΡΙΣΜΟΣ Ν.Α ΤΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ - BSI

Ο ασθενής έχει τουλάχιστον μία θετική καλλιέργεια αίματος για ένα αναγνωρισμένο παθογόνο ή ο ασθενής έχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Πυρετό (> 38 ° C)
- Ρίγος ή υπόταση
- δύο θετικές καλλιέργειες αίματος για κοινό μολυσματικό παράγοντα που αποικίζουν το δέρμα (από δύο ξεχωριστά δείγματα αίματος, συνήθως εντός 48 ωρών)

Ως αποικιστές του δέρματος ορίζονται οι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση, *Micrococcus* sp, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* sp και *Corynebacterium* sp.

Η προέλευση της λοίμωξης από την κυκλοφορία του αίματος (BSI) μπορεί να είναι τόσο πρωτοπαθής (λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος άγνωστης προέλευσης ή σχετική με τον καθετήρα) όσο δευτερεύουσα BSI (δευτερογενής σε άλλη περιοχή μόλυνσης).

Πρωτοπαθής

A. Κλινικά συσχετιζόμενη με καθετήρα (C-CVC ή C-PVC): Δεν υπάρχει άλλη πηγή και τα συμπτώματα βελτιώθηκαν εντός 48 ωρών από την αφαίρεση του καθετήρα

B. Άγνωστη προέλευση (UO): Σηψαιμία άγνωστης προέλευσης (που διερευνήθηκε και δεν βρέθηκε καμία πηγή κατά την διάρκεια της έρευνας)

Δευτεροπαθής:

Ο ίδιος ο μικροοργανισμός απομονώθηκε από μία άλλη εστία λοίμωξης ή υπάρχουν ισχυρά κλινικά στοιχεία ότι η σηψαιμία ήταν δευτεροπαθής από μία άλλη εστία λοίμωξης, επεμβατική διαγνωστική διαδικασία ή ξένο σώμα

Άγνωστη (UNK): Καμία πληροφορία διαθέσιμη για την πηγή της σηψαιμίας ή έλλειψη πληροφοριών.

CRI3-CVC: μικροβιολογικώς επιβεβαιωμένη τοπική λοίμωξη σχετιζόμενη με ΚΦΚ

BSI που εμφανίζεται 48 ώρες πριν ή μετά την αφαίρεση του καθετήρα

Θετική καλλιέργεια με τον ίδιο μικροοργανισμό είτε:

- ποσοτικής καλλιέργειας ΚΦΚ $\geq 10^3$ CFU / ml
- ή ημιποσοτικής καλλιέργειας ΚΦΚ > 15 CFU
- φλεγμονή στο σημείο εισόδου του καθετήρα

CRI2-CVC: μη μικροβιολογικώς επιβεβαιωμένη βακτηριαμία σχετιζόμενη με ΚΦΚ

- ποσοτικής καλλιέργειας ΚΦΚ $\geq 10^3$ CFU / ml
- ή ημιποσοτικής καλλιέργειας ΚΦΚ > 15 CFU
- βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων με την αφαίρεση του καθετήρα

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ (PN1 – PN5)

Ακτινογραφικά ευρήματα

Δύο ή περισσότερες ακτινογραφίες θώρακος ή εξετάσεις CT με υποδηλωτική εικόνα πνευμονίας για ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο. Σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο μία ακτινογραφία θώρακος ή αξονική θώρακος είναι επαρκής.

Συμπτώματα:

- πυρετός > 38 °C
- λευκοπενία ($< 4\ 000$ WBC / mm³) ή λευκοκυττάρωση ($\geq 12\ 000$ WBC / mm³)
- και τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες καταστάσεις:
 - νέα εμφάνιση πυώδους πτυέλου ή αλλαγή ποιότητας πτυέλων (χρώμα, οσμή, ποσότητα, συνέπεια)
 - βήχας ή δύσπνοια ή ταχύπνοια
 - ακρόαση (παθολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, συριγμός)

- ο επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων (π.χ. αποκορεσμός O₂ ή αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου ή αυξημένη ζήτηση αερισμού) και

Μικροβιολογία

Θετική ποσοτική καλλιέργεια από ελάχιστα μολυσμένο δείγμα LRT (PN 1)

- Βρογχοκυψελιδική πλύση (BAL) $\geq 10^4$ μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU) / ml ή $\geq 5\%$ κυττάρων BAL
- Καλλιέργεια από προστατευμένη βούρτσα, με κατώτερο όριο αποικιών παθογόνου $\geq 10^3$ CFU/ml
- Από περιφερική προστατευόμενη αναρρόφηση (DPA) με κατώτερο όριο αποικιών $\geq 10^3$ CFU/ml.

Θετική ποσοτική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων (PN2)

- ποσοτική καλλιέργεια του δείγματος με $\geq 10^6$ CFU/ml

Εναλλακτικές μικροβιολογικές μέθοδοι (PN3)

- Θετική καλλιέργεια αίματος που δεν συνδέεται με άλλη πηγή μόλυνσης
- Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού
- Καλλιέργεια μετά από παρακέντηση από υπεζωκοτικό ή πνευμονικό απόστημα
- Ιστολογική εξέταση πνευμονικού ιστού που δείχνει στοιχεία πνευμονίας
- Θετική εξέταση για τον ιό της πνευμονίας ή συγκεκριμένων μικροβίων.

Άλλες

- Θετική καλλιέργεια πτυέλων ή μη ποσοτικών καλλιεργείων LRT (PN4)
- Αρνητικός μικροβιολογικός έλεγχος (PN5)

ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (UTI)

UTI-A: Μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη συμπτωματική ουρολοίμωξη

παρουσία ένα από τα ακόλουθα κριτήρια χωρίς άλλη αναγνωρισμένη αιτία:

- Πυρετό $>38^{\circ}\text{C}$
- συχνοουρία,
- δυσουρία
- έπειξη προς ούρηση

- υπερηβική ευαισθησία
- θετική καλλιέργεια ουρών με $\geq 10^5$ αποικίες παθογόνων /ml ούρων, με όχι περισσότερα, από δυο είδη παθογόνων μικροοργανισμών.
- Ουρολοίμωξη σχετιζόμενη με ουροκαθετήρα (CA-UTI): ο καθετήρας να βρίσκεται in situ τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την εμφάνιση της λοίμωξης.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το σύνολο των ασθενών που εισήχθησαν στην ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. την χρονική περίοδο που διεξάχθηκε η μελέτη ήταν 132, από τους οποίους οι 56 ασθενείς έμειναν πάνω από 48 ώρες και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της παρούσης μελέτης.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών αυτών ήταν 61 ($\pm 2,47$) έτη, οι 39 από τους ασθενείς ήταν άνδρες (69,9%) και 17 ήταν γυναίκες (30,4%). Οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ από άλλο τμήμα του νοσοκομείου ή από άλλο νοσοκομείο ήταν 27 (48,2%), ενώ οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ από την κοινότητα ήταν 29 (51,8%). Το αίτιο εισαγωγής τους στην ΜΕΘ ήταν παθολογικό για 42 (75%) ασθενείς, χειρουργικό για 14 (25%) ασθενείς και τραύμα για 15 (26,8%) ασθενείς.

Οι ασθενείς της μελέτης που ήταν ανοσοκατασταλμένοι ήταν 11 (19,6%), ενώ αυτοί που έλαβαν αντιβίωση $\pm 48h$ από την εισαγωγή τους ήταν 47 (83,9%). Η διάμεση τιμή APACHE II score ήταν 20,5 (14,25 – 29,5) και η μέση διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ ήταν 7,48 ($\pm 0,76$) ημέρες. Η αδρή θνητότητα των ασθενών της μελέτης ήταν 6 (10,7%). (Πίνακας 1) Για το επιτηρούμενο χρονικό διάστημα, το 41,1% των ασθενών ήταν διασωληνωμένοι με ενδοτραχειακό ή τραχειακό σωλήνα, το 60,7% είχαν ΚΦΚ και το 82,1% είχαν ουροκαθετήρα.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

| DEMOGRAPHICS | GENERAL HOSPITAL OF RETHYMNO 4-month surveillance period N (%) |
|--|---|
| Enrolled patients (ICU stay>48h) | 56 |
| Age (mean±SE) | 61,04±2,47 |
| Sex (M/F) | 39 (69,9) / 17 (30,4) |
| Patient origin | |
| Ward/Other Hospital | 27 (48,2) |
| Community/Emergency Department | 29 (51,8) |
| Other ICU | 0 |
| Admission type | |
| Medical | 42 (75) |
| Surgical | 14 (25) |
| Trauma (yes) | 15 (26,8) |
| Impaired Immunity (yes) | 11 (19,6) |
| Antibiotics ±48h from ICU admission (yes) | 47 (83,9) |
| APACHE II score (median IQR) | 20,5 (14,25-29,5) |
| ICU length of stay (mean±SE) | 7,48±0,76 |
| Mortality | 6 (10,7) |

Επιτήρηση Ν.Λ.

Το σύνολο των Ν.Λ. που καταγράφηκαν στη συγκεκριμένη περίοδο της μελέτης ήταν 12, εκ των οποίων 1 ασθενής εμφάνισε 2 Ν.Λ. Η επίπτωση συνολικά των Ν.Λ. για το χρονικό διάστημα επιτήρησης ήταν 18,6 ανά 1000 ασθενο-ημέρες. Η επίπτωση των βακτηριακών σχετιζόμενων με ΚΦΚ ήταν 12,2 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ, 14,5 πνευμονίες ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης και 1,8 ουρολοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ουροκαθετήρα. Επιπλέον καταγράφηκαν 2 επεισόδια πρωτοπαθούς μικροβιαμίας (3,11 μικροβιαμίες ανά 1000 ασθενο-ημέρες). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ΝΛ και θνητότητας. Ο χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ σχετίστηκε θετικά με την ύπαρξη Ν.Λ.. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Επιτήρηση νοσοκομειακών λοιμώξεων

| General Hospital of Rethymno | | | | | |
|---|------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| Healthcare associated infections and rates | | | | | |
| 4 month period | | | | | |
| | CVC | Respiratory device | Urine catheter | BSI | Total |
| Device days | 409 | 275 | 538 | | |
| Use ratio[^] | 0,63 | 0,43 | 0,84 | | |
| Total number of HAI | 5 | 4 | 1 | 2 | 12 |
| HAI rate[‡] | 12,22 | 14,5 | 1,8 | 3,11 [†] | 18,66 [†] |

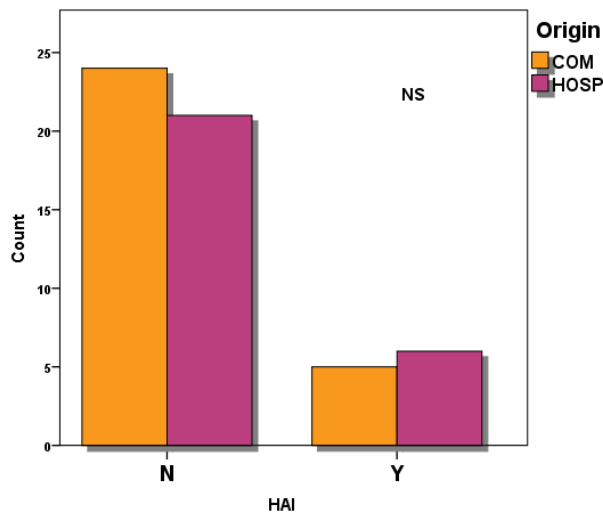
CVC: central venous catheter; BSI: bloodstream infection; HAI: healthcare associated infection

[^] ημέρες χρήσης συσκευής/ασθενο-ημέρες

[‡] αριθμός ΝΛ σχετιζόμενης με συσκευή* 1000/ημέρες συσκευής

[†] αριθμός ΝΛ*1000/ασθενο-ημέρες

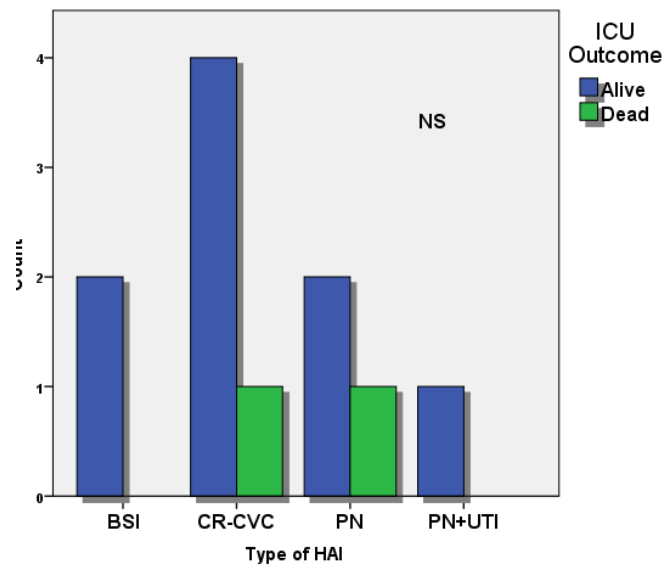
Η προέλευση των ασθενών από την κοινότητα ή από κλινική νοσοκομείου δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΛ ($p>0,05$) (Εικόνα 1) .



Εικόνα 1. Προέλευση ασθενών και ανάπτυξη ΝΛ

HAI: healthcare associated infection; N:No infection; Y:Infection; COM: community; HOSP: hospital; NS:not significant

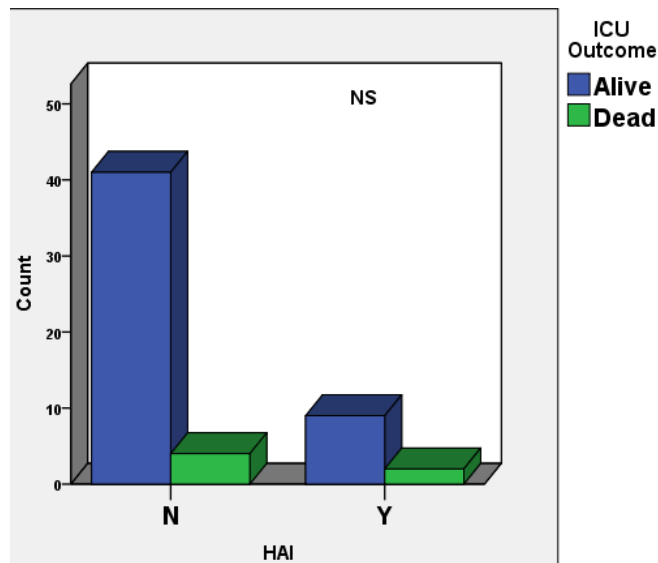
Το είδος της ΝΛ δεν φάνηκε να επηρεάζει, τουλάχιστον σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την έκβαση αυτών των ασθενών ($p>0,05$) (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Είδος ΝΛ και έκβαση

HAI: healthcare associated infection;BSI:bloodstream infection; CR-CVC:catheter related bloodstream infection; PN:pneumonia; UTI: urine catheter infection; NS:not significant

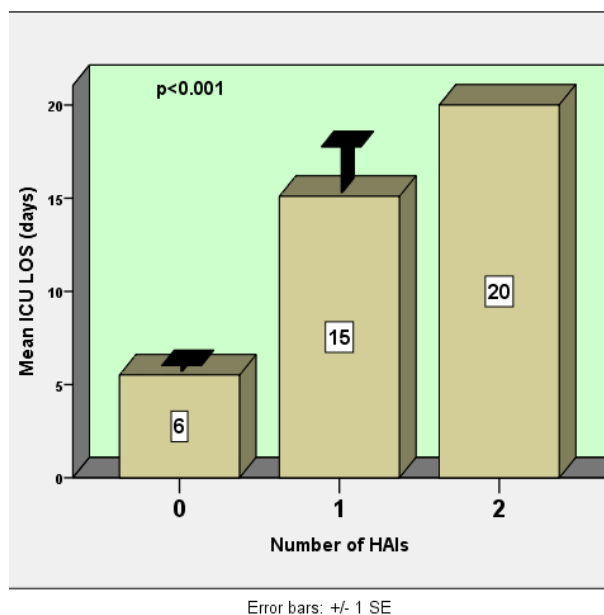
Η θνητότητα δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν Ν.Λ. σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν ($p>0,05$) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Εμφάνιση ΝΛ και έκβαση

HAI: healthcare associated infection; N:No HAI; Y:Yes HAI; NS:not significant

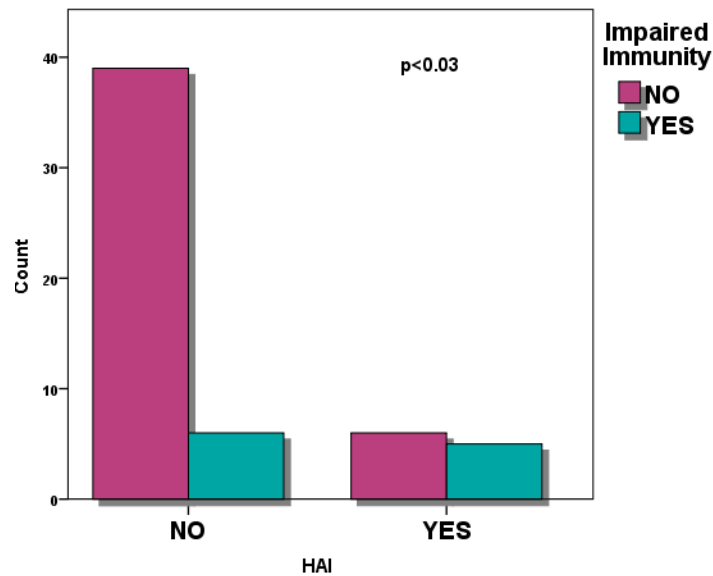
Ο χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ αυξανόταν σημαντικά με την εμφάνιση ΝΛ, ενώ περισσότερα του ενός επεισόδια ΝΛ παρέτειναν κατά πολύ το χρόνο νοσηλείας (6 vs 15 vs 20 days, $p<0,001$ 95% CI 7,32-12,74). (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Αριθμός ΝΛ και χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ

HAI: healthcare associated infection; ICU: intensive care unit; LOS: length of stay

Οι ανοσοο-ανεπαρκείς ασθενείς (19,6% του μελετούμενου δείγματος ασθενών) εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΛ ($p<0,03$). (Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Εμφάνιση ΝΛ και ανοσοανεπάρκεια

HAI: healthcare associated infection; No:No HAI; Y:Yes HAI

Παθογόνοι μικροοργανισμοί και μικροβιακή αντοχή

Τα παθογόνα που απομονώθηκαν στην μελέτη ήταν: από τα Gram (+) *Staphylococcus aureus* (n=3) και *Staphylococcus epidermidis* (n=2) και ο *Enterococcus* (n=1), ενώ από τα Gram (-) παθογόνα βρέθηκαν *Klebsiella pneumoniae* (n=2) και *Pseudomonas aeruginosa* (n=3). Επιπρόσθετα απομονώθηκαν 3 στελέχη *Candida*. Η κατανομή των παθογόνων στις διάφορες μελετούμενες ΝΛ δεν διέφερε σημαντικά. (Πίνακας 3)

Ο *Staphylococcus aureus* και *epidermidis* βρέθηκε με αντοχή στην οξακιλλίνη 66% και 100% αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε καμία αντοχή στις γλυκοπεπίδες. Ο *Enterococcus* βρέθηκε ευαίσθητος σε οξακιλλίνη και γλυκοπεπίδες.

Από τα Gram (-) παθογόνα βρέθηκε *Klebsiella pneumoniae* ευαίσθητη σε όλα τα αντιβιοτικά. Η *Pseudomonas aeruginosa* είχε 66,6% αντοχή στους αναστολείς β-λακταμασών, κεφαζιδική και καρβαπενέμες και 33,3% αντοχή στην κολμυκίνη.

Πίνακας 3. Παθογόνα και μικροβιακή αντοχή

| | Number of pathogens | Antimicrobial agent | Resistance N (%) |
|----------------------------|---------------------|--|------------------|
| Staphylococcus aureus | 3 | oxacillin | 2 (66,6%) |
| | | Glycopeptides | 0 |
| Staphylococcus epidermidis | 2 | oxacillin | 2 (100%) |
| | | Glycopeptides | 0 |
| Enterococcus | 1 | Ampicillin | 0 |
| | | Glycopeptides | 0 |
| Klebsiella pneumoniae | 2 | Amoxicillin/ clavulanic acid | 0 |
| | | Third generations cephalosporins | 0 |
| | | carbapenemes | 0 |
| | | colistin | 0 |
| Pseudomonas aeruginosa | 3 | Piperacillin- tazobactam | 2 (66,6%) |
| | | ceftazidime | 2 (66,6%) |
| | | carbapenemes | 2 (66,6%) |
| | | colistin | 1 (33,3%) |
| Candida spp | 3 | Not tested | |

Πίνακας 4. Αντιβιοτικά που συνταγογραφήθηκαν στη διάρκεια της επιτήρησης

| General Hospital of Rethymno - ICU | | |
|---|-----------|---------|
| Antibimicrobial agents entries during surveillance period | | |
| | Frequency | Percent |
| b-lactames inhibitors | | |
| Ampicillin/Amoxicillin | 6 | 5 |
| Piperacillin/Tazobactam | 28 | 22,4 |
| Cephalosporins | | |
| Ceftazidime | 2 | 1,6 |
| Ceftriaxone | 8 | 6,4 |
| Cefepime | 1 | 0,8 |
| Carbapenemes | | |
| Meropenem | 12 | 9,6 |
| Imipenem | 1 | 0,8 |
| Aminoglycosides | | |
| Gentamicin | 2 | 1,6 |
| Amicacin | 3 | 2,4 |
| Quinolones | | |
| Ciprofloxacin | 4 | 3,2 |
| Levofloxacin | 3 | 2,4 |
| Moxifloxacin | 4 | 3,2 |
| Tigecycline | 1 | 0,8 |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazole | 4 | 3,2 |
| Colistin | 9 | 7,2 |
| Glycopeptides | | |
| Teicoplanin | 13 | 10,4 |
| Vancomycin | 7 | 5,6 |
| Linezolid | 4 | 3,2 |
| Clindamycin | 3 | 2,4 |
| Metronidazole | 8 | 6,4 |
| Azithromycin | 2 | 1,6 |
| | 125 | 100,0 |

Στην διάρκεια της μελέτης καταγράφησαν 125 καταχωρήσεις αντιβιοτικών. (Πίνακας 4). Η χορήγηση αντιβιοτικών γινόταν συχνότερα εμπειρικά (72%) και λιγότερο στοχευμένα βάση αντιβιογράμματος (19,2%) ή ως προφύλαξη (8,8%). Οι κυριότερες αναφερόμενες εστίες λοίμωξης για τις οποίες δίνονταν αντιβιοτικά ήταν η πνευμονία (45,6%), η κλινική σήψη (15,2%) και η ενδοκοιλιακή σήψη (13,6%). Μόνο το 17,6% των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν αφορούσε ΝΛ. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Εστία λοίμωξης για την οποία υπήρχε κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη συνταγογράφησης αντιβιοτικών

| General Hospital of Rethymno - ICU | | |
|---|-----------|---------|
| Εστία λοίμωξης για την οποία συνταγογραφήθηκαν αντιβιοτικά | | |
| | Frequency | Percent |
| Μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη βακτηριαμία | 8 | 6,4 |
| Λοίμωξη ΚΝΣ | 8 | 6,4 |
| Κλινική σήψη | 19 | 15,2 |
| Λοίμωξη καρδιαγγειακού συστήματος | 4 | 3,2 |
| Λοίμωξη κατώτερου ουροποιητικού | 1 | 0,8 |
| Λοίμωξη γαστρεντερικού συστήματος | 5 | 4 |
| Ενδοκοιλιακή λοίμωξη | 17 | 13,6 |
| Πνευμονία | 57 | 45,6 |
| Λοίμωξη ανώτερου ουροποιητικού | 1 | 0,8 |
| Αδιευκρίνιστο | 5 | 4 |
| | 125 | 100 |

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι οι Ν.Λ. αποτελούν σημαντικό πρόβλημα στις ΜΕΘ όχι μόνο μεγάλων τριτοβάθμιων Νοσοκομείων της χώρας μας, αλλά ακόμη και σε ένα επαρχιακό νοσοκομείο. Το Γ.Ν.Ρ. συγκαταλέγεται στα νοσοκομεία δευτεροβάθμιας φροντίδας ασθενών και το σύνολο των κλινών του είναι 200 κλίνες. Η ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. είναι μία μικτή ΜΕΘ, όπου νοσηλεύονται πολλές κατηγορίες ασθενών με διαφορετική νοσηρότητα, όπως παθολογικούς ασθενείς, πολυτραυματίες, καρδιολογικούς ασθενείς για θρομβόλυση ή παρακολούθηση, καθώς και ασθενείς για μετεγχειρητική παρακολούθηση. Η δύναμη των κλινών της είναι 7 κλίνες και είναι όλες ενεργείς. Το μεγάλο εύρος εισαγωγής των ασθενών προσθέτει πολλές ασθενο-ημέρες και επίσης ημέρες χρήσης συσκευής στον παρονομαστή των παραγόμενων δεικτών, όμως τελικά οι ασθενείς αυτοί δεν είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μια λοίμωξη καθώς η συνοσηρότητα τους μπορεί να είναι μικρή. Η έκβαση των ασθενών δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ύπαρξη Ν.Λ., ενώ ο χρόνος παραμονής των ασθενών με Ν.Λ. ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν Ν.Λ.[1]

Οι ασθενείς που παρουσίασαν Ν.Λ. στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. στη διάρκεια των 4 μηνών που πραγματοποιήθηκε η μελέτη ήταν 18,6 ΝΛ ανά 1000 ασθενο-ημέρες. Το ποσοστό αυτό είναι αντίστοιχο με προηγούμενες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε εθνικό αλλά και σε διεθνές επίπεδο.[1] Στην Κύπρο, η επίπτωση Ν.Λ. το 2017 ήταν 12,62/1000 ασθενο-ημέρες [30], ενώ στην Πολωνία το ίδιο έτος η επίπτωση ήταν 28/1000 ασθενο-ημέρες [35]. Η μικρότερη επίπτωση Ν.Λ. που έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνεται από 9 έως 16. [36,37]

Στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. η επίπτωση βακτηριαμιών σχετιζόμενων με ΚΦΚ ήταν σχετικά υψηλός φθάνοντας τις 12,2 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ, αν συγκριθεί με αντίστοιχα αποτελέσματα που σήμερα καταγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα ποσοστά αυτά στην Ευρώπη κυμαίνονται 2-5 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ σύμφωνα με τα στοιχεία του ECDC για το 2012 (ο μέσος όρος είναι 3 στις 1000 ημέρες ΚΦΚ) [38] και στις αναπτυσσόμενες χώρες ανέρχεται στο 8-19 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ. (μέση τιμή 13 ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ). [39] Σύμφωνα με μία διεθνή μελέτη επιτήρησης (International Nosocomial Infection Control Consortium -INICC) που πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2010 μέχρι το Δεκέμβριο του 2015 σε 703 ΜΕΘ στην Λατινική Αμερική, στην Ευρώπη, σε χώρες της ανατολικής Μεσογείου, στη Νοτιοανατολική Ασία και στο

Δυτικό Ειρηνικό η επίπτωση βακτηριακών σχετιζόμενων με ΚΦΚ βρέθηκε μεταξύ 0,8 και 4,1 ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ.[25] Τα δεδομένα αυτά εγείρουν το ερώτημα αν οι χειρισμοί τοποθέτησης, η διαχείριση και η παραμονή των ΚΦΚ στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ., συμβάλουν στην εμφάνιση Ν.Λ. με επιπλέον κίνδυνο αύξησης νοσηρότητας και ενδεχομένως θνητότητας.

Η επίπτωση της πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστική συσκευή ανευρέθηκε στα ανώτερα υψηλά όρια δηλαδή 14,5 πνευμονίες ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης σε σχέση με άλλες δυτικές χώρες, αν ληφθεί υπόψιν ότι το ποσοστό στην Ευρώπη είναι 4-15 πνευμονίες ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα δεδομένα του ECDC το 2014 οι Ν.Λ. σχετιζόμενες με (ενδο)τραχειακό σωλήνα ήταν κατά μέσο όρο 10 επεισόδια λοίμωξης ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης με διακύμανση μεταξύ 3 στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Σκωτία ενώ στην Ιταλία ήταν 16. Το 2015 οι Ν.Λ. σχετιζόμενες με αναπνευστήρα περιγράφονται από το ECDC ότι ήταν 2 στο Λουξεμβούργο και 18 στην Ιταλία. [40,41]

Στην διεθνή μελέτη επιτήρησης INICC, μεταξύ των 50 χωρών που μελετήθηκαν οι Ν.Λ., η συχνότητα εμφάνισης VAP στις ΜΕΘ κυμάνθηκε μεταξύ 0,9 και 13,1 ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης [25], ενώ στην Αμερική σύμφωνα με το πρόγραμμα NHSN του CDC το 2012 ήταν κατά μέσο όρο 0,9 ανά 1000 ημέρες διασωλήνωσης. [42] Αξίζει να σημειωθεί πως η πνευμονία σχετιζόμενη με διασωλήνωση γενικά υποδιαγιγνώσκεται. Το καλύτερα ελεγχόμενο ποσοστό πνευμονιών σχετιζόμενων με ενδοτραχειακό σωλήνα που παρατηρήθηκε σε σχέση με τις βακτηριαμίες, ενδεχομένως να οφείλεται στην πολύ καλή επιτήρηση των Ν.Λ. σε σχέση με ενδοτραχειακό σωλήνα και πνευμονίες αφενός, καθώς πραγματοποιούνται πολλές ακτινογραφίες θώρακα, και αφετέρου στο ότι η ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. διαθέτει ηλεκτρονική καταχώρηση του ιατρικού φακέλου του κάθε ασθενούς. Ο φάκελος αυτός περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις, καλλιέργειες αλλά και ηλεκτρονικά καταχωρημένες ακτινογραφίες, που μπορούν εύκολα να μελετηθούν και να συγκριθούν μεταξύ τους.

Ο ρυθμός Ν.Λ. σχετιζόμενων με τη χρήση καθετήρα ουροδόχου κύστεως περιορίστηκε στο 1,8 ουρολοιμώξεις ανά 1000 ημέρες ουροκαθετήρα, επίπτωση η οποία είναι εντός ορίων σε σχέση με την Ευρώπη. Σύμφωνα με τα δεδομένα του ECDC για το 2007, η επίπτωση των Ν.Λ. στις ευρωπαϊκές χώρες ήταν 7% (με μέσο όρο 5 ανά 1000 ημέρες καθετήρα) [21], ενώ στην Αμερική το πρόγραμμα NHSN του CDC το 2012 ήταν κατά μέσο όρο 1,7 ανά 1000 ημέρες καθετήρα ουροδόχου κύστεως[40] Στην διεθνή μελέτη επιτήρησης

-INICC, μεταξύ των 50 χωρών που μελετήθηκαν οι Ν.Λ., η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης σχετιζόμενης με καθετήρα ουροδόχου κύστεως στις ΜΕΘ κυμάνθηκε μεταξύ 1,7 και 5,1 ανά 1000 ημέρες καθετήρα. Π[40], ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση της λοίμωξης σχετιζόμενης με καθετήρα ουροδόχου κύστεως σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη το 2006 σε 55 ΜΕΘ κυμάνθηκε από 2 έως 13 ανά 1000 ημέρες καθετήρα. [38] Άξιο λόγου είναι ότι επειδή νοσηλεύονται στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. πληθώρα περιστατικών με διαφορετική νοσηρότητα, σε αρκετούς ασθενείς δεν τοποθετείται καθετήρας ουροδόχου κύστεως, όπως στους καρδιολογικούς ασθενείς που προσέρχονται για θρομβόλυση ή σε αυτούς που εισάγονται για παρακολούθηση μιας αρρυθμίας. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να δικαιολογεί το σχετικά χαμηλό ποσοστό λοιμώξεων σε σχέση με τη χρήση καθετήρα ουροδόχου κύστεως στη συγκεκριμένη ΜΕΘ.

Η θνητότητα που καταγράφηκε ήταν μικρή σε ποσοστό 10,7% και δεν αναδείχθηκε συσχέτιση με Ν.Λ. Το χαμηλό αυτό ποσοστό σε σχέση με την Ευρώπη που κυμαίνεται στο 15-18%, ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι ενώ ο αριθμός εισαγωγής ασθενών στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ. είναι μεγάλος (132) μικρός μόνο αριθμός ασθενών παραμένουν άνω των 48 ωρών στη ΜΕΘ (λιγότεροι από τους μισούς: 56), λόγω του ότι η ΜΕΘ δεν διαθέτει Καρδιολογική Μονάδα και Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας το νοσοκομείο. Το αποτέλεσμα είναι να νοσηλεύει ασθενείς που με αυστηρά κριτήρια δε χρήζουν εισαγωγή σε ΜΕΘ σε βαθμό ώστε το ποσοστό της χαμηλής θνητότητας να έχει υποεκτιμηθεί.

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ανοσοκαταστολή και παρουσία Ν.Λ.. Το γεγονός αυτό μπορεί ενδεχομένως να δικαιολογηθεί ότι στο Γ.Ν.Ρ. δεν υπάρχει ογκολογική Μονάδα, ούτε ογκολογική κλινική με αποτέλεσμα οι ογκολογικοί ασθενείς να εισάγονται στη ΜΕΘ με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της εμφάνισης Ν.Λ. και του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ, δηλαδή όσο περισσότερες Ν.Λ. παρουσιαζόταν, τόσο μεγαλύτερη και η νοσηλεία.

Περισσότερες από τις μισές λοιμώξεις στις ΜΕΘ, προκαλούνται από gram (-) παθογόνα[1] και τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης αντιστοιχούν με τα διεθνή αυτά δεδομένα. Η *Pseudomonas aeruginosa* ήταν στην παρούσα καταγραφή το μικρόβιο που απομονώθηκε με τη μεγαλύτερη αντοχή, ενώ από τα gram (+) παθογόνα το συχνότερο ήταν ο *Staphylococcus aureus* - MRSA. Σε αντίθεση με άλλες ερευνητικές ομάδες που δημοσίευσαν ανθεκτικότητα στελεχών στη βανκομυκίνη, στη δική μας σειρά δεν ευρέθησαν στελέχη

ανθεκτικά στη βανκομυκίνη. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι δεν απομονώθηκαν *Acinetobacter* spp, που είναι το παθογόνο με τη μεγαλύτερη αντοχή και το πιο συχνό αίτιο λοίμωξης στις περισσότερες ΜΕΘ στην Ελλάδα. Στην Ευρώπη τα ποσοστά απομόνωσής τους είναι χαμηλότερα. [43,44]

Υπάρχουν πολλές διαφορές στα αποτελέσματα και διακυμάνσεις των ποσοστών Ν.Λ., στις ΜΕΘ της Αμερικής, της Ευρώπης και της Ελλάδος και αυτό γιατί κάθε χώρα έχει διαφορετική πολιτική διαχείρισης λοιμώξεων, διαφορετικούς υπευθύνους οργανισμούς και νομοθετικό πλαίσιο που καθορίζουν τον έλεγχο και την διαχείριση των λοιμώξεων στη χώρα τους. [1]

Στην Ελλάδα ενώ υπάρχει υπεύθυνος οργανισμός ελέγχου λοιμώξεων, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων-ΚΕΕΛΠΝΟ, που είναι οργανισμός υπεύθυνος της διαχείρισης των συμβάντων δημόσιας υγείας, δεν υπάρχει νόμος που να υποχρεώνει την επιτήρηση Ν.Λ. στο κάθε νοσοκομείο και ιδιαίτερα στις ΜΕΘ, ώστε να καθιερωθεί ένα κοινό εθνικό πρόγραμμα ελέγχου. Πρόσφατα, λειτουργεί το «Πρόγραμμα Προκρούστης» από το ΚΕΕΛΠΝΟ καταγράφει Ν.Λ. με συγκεκριμένα παθογόνα με αντοχή σε λίγα και προκαθορισμένα αντιβιοτικά. Ενδεχομένως, θα μπορούσε να υπάρχει μία ευρύτερη βάση δεδομένων όπου κάθε λοίμωξη να καταχωρείται κατευθείαν στη βάση αυτή και να παρατηρείται η εξέλιξη της προοπτικά, δίνοντας τη δυνατότητα συμβουλευτικής ιατρικής παρέμβασης από τους ιατρούς λοιμωξιολόγους διαδικτυακά.

5.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ είναι μικτή ΜΕΘ, με πλειάδα διαφορετικών περιστατικών κλιμακούμενης σοβαρότητας καθώς το συγκεκριμένο νοσοκομείο δε διαθέτει Καρδιολογική Μονάδα και Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας και υπάρχει μεγάλος όγκος ασθενών με μικρή νοσηλεία. Επιπρόσθετα τα σοβαρά περιστατικά με αυξημένη νοσηρότητα όπως τα νευροχειρουργικά, αγγειοχειρουργικά, θωρακοχειρουργικά και πολλά άλλα, διακομίζονται στα τριτοβάθμια νοσοκομεία της περιοχής, καθώς δεν υπάρχουν οι αντίστοιχες ειδικότητες ιατρών στο συγκεκριμένο νοσοκομείο.

Αξιοσημείωτο είναι ότι υπάρχει αυξημένο ποσοστό εισαγωγής ασθενών στην ΜΕΘ τους καλοκαιρινούς μήνες καθώς το Ρέθυμνο είναι μια νησιωτική πόλη με αυξημένο τουρισμό, όπου όμως παρατηρούνται πολλά επεισόδια πνιγμών και τροχαίων. Τα σοβαρά

αυτά όμως περιστατικά διακομίζονται στη χώρα τους το συντομότερο δυνατόν για ασφαλιστικούς λόγους.

Η παρούσα μελέτη δε θα μπορούσε να συγκριθεί με πολυετείς και πολυκεντρικές αντίστοιχες μελέτες καθώς το δείγμα της μελέτης είναι μικρό.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Επιτακτική αναδεικνύεται η ανάγκη για μία οργανωμένη εθνική προσπάθεια στην οποία θα συμμετέχουν όλες οι ΜΕΘ της Ελλάδας, ώστε να υπάρχει σύγκριση αποτελεσμάτων και μία συντονισμένη ομαδική προσπάθεια από όλα τα νοσοκομεία σε εθνικό επίπεδο για εφαρμογή εστιασμένης δέσμης μέτρων για την καταπολέμηση των Ν.Λ.

Συστήνεται η βελτίωση δομών σε όλα τα νοσοκομεία, όπως ενεργείς στελεχωμένες με επαρκές προσωπικό Επιτροπές Ν.Λ, με σκοπό την εκπαίδευση όλου του προσωπικού των νοσοκομείων. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερώνονται και να εφαρμόζουν με ακρίβεια τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τα ατομικά μέτρα υγιεινής. Οι παρεμβατικές συσκευές, που αποδεδειγμένα αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μιας λοίμωξης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συγκεκριμένες ενδείξεις και καθημερινά να αναθεωρείται η χρησιμότητά τους στον εκάστοτε ασθενή. Θα πρέπει να τεθούν πολιτικές ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών για την αποφυγή της υπερκατανάλωσης τους που ευνοεί την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών παθογόνων στα αντιβιοτικά. Επιτακτική ανάγκη αποτελεί η εφαρμογή προγραμμάτων στοχευμένης ενεργούς επιτήρησης για την επίπτωση των Ν.Λ. σε τοπικό και εθνικό επίπεδο νοσοκομείων, των συχνοτήτων συχνότερων παθογόνων και της μικροβιακής αντοχής. Η συνεργασία των οργανώσεων και των κέντρων ελέγχου των Ν.Λ κρίνεται αναγκαία τόσο σε εθνικό, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αναδεικνύεται η υψηλή επίπτωση των Ν. Λ. σχετιζόμενων με παρεμβατικές συσκευές, στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Ρ.. Παρά το γεγονός ότι το δείγμα ήταν περιορισμένο, τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν και αποτυπώνουν την πρόσφατη εικόνα των εγχώριων ΜΕΘ, επιβεβαιώνοντας την υψηλή επίπτωση ΝΛ και την αυξημένη μικροβιακή αντοχή. Είναι επιτακτική η ανάγκη ενός ενεργού συστήματος επιτήρησης σε τοπικό και εθνικό επίπεδο με αυστηρά κριτήρια καταγραφής και ελέγχου. Η αλλαγή πρακτικών μέσα στους χώρους των ΜΕΘ με βάση προκαθορισμένα μέτρα πρόληψης (bundles) είναι απαραίτητη για τον περιορισμό της επίπτωσης των ΝΛ στους χώρους αυτούς.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dima S, Kritsotakis EI, Roumbelaki M, Gikas A et al Device-Associated Nosocomial Infection Rates in Intensive Care Units in Greece, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, Pub Med May;28(5):602-5, DOI:[10.1086/513618](https://doi.org/10.1086/513618)
2. Gikas A, Roymbelaki M, Bagatzoyni-Pieridou D , Alexandrou, et al. Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. 2010 Jun;38(3):165-71. doi: 10.1007/s15010-010-0007-2.
3. Angela Revelas. Healthcare – associated infections: A public health problem. 2012, *Niger Med J. Apr-Jun*;53(2): 59-64
4. Dror Marchaim, MD et al. Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: *Epidemiology and prevention*. UpToDate_2017
5. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting.2012 Vol. 36 No. 5: 309-10, 17-1
6. European Centre for Disease Prevention and Control, European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units – HAI-Net ICU protocol, version 2. 2, Stockholm: ECDC; 2017.
7. Horan TC, Emori TG. Definitions of key terms used in the NNIS System. *Am J Infect Control*. 1997 Apr;25(2):112-6.
8. CDC/NHSN Manual PATIENT SAFETY COMPONENT PROTOCOL Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Preparedness, Detection and Control, of Infectious Diseases ,Atlanta, GA, November, 2009 :2-1
9. Majno G. *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*.Cambridge, MA: Harvard University Press; 1991
10. Sipos P, Gyory H, Hagymasi K, et al. Special wound healing methods used in ancient Egypt and the mythological background.*World J Surg*. 2004; 28:211–216
11. Pikoulis EA, Petropoulos JC, Tsigris C, et al. Trauma management in ancient Greece: value of surgical principles through the years. *World J Surg*. 2004; 28:4
12. Clinton K. Murray, MD, Mary K. Hinkle, MD, and Heather C. Yun, MD.*J History of Infections Associated With Combat-Related Injuries Trauma*. 2008; 64:S221–S231
13. KA Sepkowitz. Cassandra and Ignaz Semmelweis. *International Journal of Infectious Diseases* 1996; 1: 57-8
14. R Gordon. *The Amazing History of Medicine*. (1993) Sinclair & Stevenson Ltd, London.. Semmelweis IP.*The etiology, the concept and the prophylaxis of childbed fever*. Leipzig: CA.Hartleben; 1861

15. Miller T.J, Rahimi Y.S, Lee M. History of Infection Control and its Contributions to the Development and Success of Brain Tumor Operations. . *Neurosurg Focus*. 18, 2005, 4, 1-5.
16. JM., Hughes. Nosocomial Infection Surveillance in USA: Historical Perspective. *Infect Control*. 1987 Nov, Vol. 8, (11):450-453.
17. ECDC. About us/Mission. www.ecdc.europa.eu
18. Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, et al. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 PubMed Apr; 26:357–61.
19. National Institute of Child Health and Human Development, NIH, DHHS. Primary immunodeficiency (99-4149) Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1999. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998 PubMed PMC NCBI July-September; 4:416-20
20. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rded. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P.1659-702
21. ECDC CORPORATE. ECDC Strategies for Disease Specific Programmes 2010–2013. 1. Executive summary. Based on the European Centre for Disease Based on the European Centre for Disease Prevention and Control’s (ECDC’s) strategies. ECDC Strategic priorities chapter 3.5:5-6
22. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323.
23. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000; 28:429.
24. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996.
25. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145:582.
26. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:S41.
27. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:299.
28. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991; 91:65S.


29. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital. *Infect Chemother.* 2016 Sep;48(3):190-198. doi: 10.3947/ic.2016.48.3.190. Epub 2016 Sep 9.
30. Iordanou S, Middleton N, Papathanassoglou E, Raftopoulos V. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus. *BMC Infect Dis.* 2017 Sep 6;17(1):607
31. Katsiari M, Panagiota G, Likousi S, Roussou Z, Polemis M, Alkiviadis Vatopoulos C, Evangelia Platsouka D, Maguina A. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: Molecular characterisation and treatment challenges. *J Glob Antimicrob Resist.* 2015 Jun;3(2):123-127.
32. Official Journal of the European Union. Council recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare-associated infections (HAI) (2009/C 151/01). Available from http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf
33. Official Journal of the European Communities Decision No. 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community. 1998:L268/1-6.
34. Official Journal of the European Communities Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/EC. 2013:L293/1-15.
35. Kołpa M, Wałaszek M, Gniadek A, Wolak Z, Dobroś W. Incidence, Microbiological Profile and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units: A 10 Year Observation in a Provincial Hospital in Southern Poland. 2018 Jan 11;15(1)
36. Simonetti A., Ottaiano E., Diana M.V., Onza C., Triassi M. Epidemiology of hospital-acquired infections in an adult intensive care unit: Results of a prospective cohort study. *Ann. Ig.* 2013;25:281–289. doi: 10.7416/ai.2013.1930. (In Italian) [PubMed]
37. Van Duijn P.J., Dautzenberg M.J., Oostdijk E.A. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011;17:658–665.
38. European Center for Disease Prevention and Control . Surveillance of Healthcare—Associated Infections in Europe, 2007. ECDC; Stockholm, Sweden: 2012. [(accessed on 30 June 2017)]. pp. 43–71

39. Rosenthal VD, Desse J, Maurizi DM, Chaparro GJ, Orellano PW, Chediack V, Cabrera R, Golschmid D, Silva CG, Vimercati JC, Stagnaro JP, Perez I, Spadaro ML, Montanini AM, Pedersen D, Paniccia TL, Ríos Aguilera AM, Cermesoni R, Mele JI, Alda E, Paldoro AE, Ortta AR, Cooke B, García MC, Obed MN, Domínguez CV, Saúl PA, Rodríguez Del Valle MC, Bianchi AC, Alvarez G, Pérez R, Oyola C. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium's multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia in 14 intensive care units in 11 hospitals of 5 cities within Argentina. *Am J Infect Control*. 2018 Jan 9. pii: S0196-6553(17)31290-7.
40. European Center for Disease Prevention and Control . Annual Epidemiological Report 2016. ECDC; Stockholm, Sweden: 2016. [(accessed on 12 October 2017)]. Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Unit. Available online: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/infections-acquired-intensive-care-units-annual-report-2016>.
41. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA.agnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:479.
42. Dudeck M.A., Weiner L.M., Allen-Bridson K., Malpiedi P.J., Peterson K.D., Pollock D., Sievert D.M., Edwards J.R. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am. J. Infect. Control*. 2013;41:1148–1166.
43. European Center for Disease Prevention and Control, Annual epidemiological report 2016, Antimicrobial resistance and healthcare- associated infections 2016
44. Dudeck MA, Weiner LM, Bridson KA et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *American Journal of Infection Control* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.09.002>

8.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1

TECHNICAL DOCUMENT Surveillance of HAI and prevention Indicators in European Intensive care units



European Surveillance of ICU-acquired infections
Form PT. Patient-based data (Standard option)

Hospital code Patient Counter

ICU code (abbr name)

Patient data

Age in years: ___ yrs Gender: M F UNK Date of ICU admission: ___ / ___ / ____

Date of ICU discharge ___ / ___ / ____ ICU discharge outcome: Alive Dead UNK

Origin of the patient Ward this/oth hosp Other ICU Community LTCF Other UNK

Type of admission: medical scheduled surgical unscheduled surgical UNK

Trauma: Yes No UNK Impaired immunity: Yes No UNK

Antimicrobial treatment +/- 48 Hrs around admission: Yes No UNK

SAPS II score: Other severity score name*:

Other severity score value:

* Other severity scores: APACHE II-IV, SAPS 3, MPM II-III, ASA score, McCabe score, PIM, PIM II, PRISM, PRISM III-IV, CRIB, CRIB II, SNAP, PDEATH (predicted mortality probability 0-100)

Neonates (optional): Birth weight: _____ grams Gestational age: _____ weeks

Exposure to invasive devices in the ICU

Central vascular catheter in ICU: Yes No Unk
 If Yes: Start Date 1 : ___ / ___ / ____ End Date 1: ___ / ___ / ____
 Start Date 2 : ___ / ___ / ____ End Date 2: ___ / ___ / ____

Intubation in ICU: Yes No Unk
 If Yes: Start Date 1 : ___ / ___ / ____ End Date 1: ___ / ___ / ____
 Start Date 2 : ___ / ___ / ____ End Date 2: ___ / ___ / ____

Urinary catheter in ICU: Yes No Unk
 If Yes: Start Date 1 : ___ / ___ / ____ End Date 1: ___ / ___ / ____
 Start Date 2 : ___ / ___ / ____ End Date 2: ___ / ___ / ____

Patient received antimicrobial(s) during ICU stay (optional) Yes No Unknown

| Antimicrobial name or ATCS | Ind1 | Start date | End Date | Ind2 | Site |
|----------------------------|------|------------|----------|------|------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Εικόνα 2



European Surveillance of ICU-acquired infections Form INFa. HAI and AMR data (Standard option)

Patient Counter

ICU-acquired infections

| | HAI 1 | | HAI 2 | | HAI 3 | |
|--|---|-----|---|-----|---|-----|
| Case definition code | | | | | | |
| Relevant device in situ before onset* | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown | | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown | | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown | |
| Date of onset | __ / __ / ____ | | __ / __ / ____ | | __ / __ / ____ | |
| BSI: source of BSI** | | | | | | |
| | MO-code | PDR | MO-code | PDR | MO-code | PDR |
| Micro-organism 1 | | | | | | |
| Micro-organism 2 | | | | | | |
| Micro-organism 3 | | | | | | |

*relevant device use (intubation for PN, CVC for BSI, urinary catheter for UTI) in 48 hours before onset of infection (even intermittent use), 7 days for UTI; ** C-CVC, C-PVC, C-ART, S-PUL, S-UTI, S-DIG, S-SST, S-OTH, UNK; MO-code: microorganism code; PDR: pandrug-resistant; Not PDR =N (susceptible to at least 1 antimicrobial), Possible PDR = P (I or R to all antimicrobials tested in hospital), Confirmed PDR = C (I/R to all antimicrobials confirmed by retest), U=Unknown

Patient ICU outcome: discharged alive death, HAI definitely contributed to death
 death, HAI possibly contributed to death death, no relation to HAI death, relationship to HAI unknown

Target antimicrobial resistance data in ICU-acquired infections

| HAI1: | MO-Code | AB1 | SIR1 | AB2 | SIR2 | AB3 | SIR3 | AB4 | SIR4 | PDR |
|------------------------------|---------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | OXA | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterococcus spp.</i> | | AMP | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| <i>P.aeruginosa</i> | | TZP | | CAZ | | CAR | | COL | | |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | | SUL | | CAZ | | CAR | | COL | | |

SIR: S,I,R or U; PDR: N,P,C or U

| HAI2: | MO-Code | AB1 | SIR1 | AB2 | SIR2 | AB3 | SIR3 | AB4 | SIR4 | PDR |
|------------------------------|---------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | OXA | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterococcus spp.</i> | | AMP | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| <i>P.aeruginosa</i> | | TZP | | CAZ | | CAR | | COL | | |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | | SUL | | CAZ | | CAR | | COL | | |

SIR: S,I,R or U; PDR: N,P,C or U

| HAI3: | MO-Code | AB1 | SIR1 | AB2 | SIR2 | AB3 | SIR3 | AB4 | SIR4 | PDR |
|------------------------------|---------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | OXA | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterococcus spp.</i> | | AMP | | GLY | | | | | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| | | AMC | | C3G | | CAR | | COL | | |
| <i>P.aeruginosa</i> | | TZP | | CAZ | | CAR | | COL | | |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | | SUL | | CAZ | | CAR | | COL | | |

Bold=minimal resistance data: SIR: S=susceptible, I=intermediate resistance, R=resistant, U=unknown

Πίνακας 1

| INFECTION SURVEILLANCE | GENERAL HOSPITAL OF RETHYMNO 4-month surveillance period |
|--|--|
| Ημέρες Νοσηλείας (Patient Days) | 643 |
| Ημέρες κεντρικού καθετήρα (Central Line Days) | 409 |
| Ημέρες ουροκαθετήρα | 538 |
| Ημέρες (ενδο-)τραχειακού σωλήνα | 275 |
| Ημέρες χορήγησης αντιβιοτικών | 530 |
| Αριθμός λοιμώξεων | 12 |
| Infection rate= αριθμος λοιμωξεων/ημερες νοσηλείας x1000 | $12/643 \times 1000 = 18,66$ |
| Catheter related BSI rate = αριθμός λοιμώξεων από ΚΦΚ/ημέρες ΚΦΚ x1000 | $6/409 \times 1000 = 14,7$ |
| UTI rate | $1/538 \times 1000 = 1,86$ |
| PN rate | $4/275 \times 1000 = 14,54$ |
| Central Line Use ratio = ημέρες ΚΦΚ/ημερες νοσηλείας | $409/643 = 0,63$ |
| Urine cath use ratio = ημέρες ουροκαθετ/ημερες νοσηλείας | $538/643 = 0,84$ |
| Resp device use ratio = ημέρες τραχειοσωλ/ημερες νοσηλείας | $275/643 = 0,43$ |
| AB use ratio = ημερες χορήγησης AB/ημέρες νοσηλείας | $530/643 = 0,82$ |