



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ



σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Σουζάνα Ανίσογλου
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτση
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ (αλφαβητικά)

- Σουζάνα Ανίσσολου** Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»
- Αναστασία Αντωνιάδου** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δ΄ Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ελένη Αντωνιάδου** Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»
- Απόστολος Αρμαγανίδης** Καθηγητής, Διευθυντής Β΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Γλυκερία Βλαχογιάννη** Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Αγ. Δημήτριος» Θεσσαλονίκης
- Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης** Αναπληρωτής Καθηγητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ελένη Γιαμαρέλλου** Καθηγήτρια Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας
- Χαράλαμπος Γώγος** Καθηγητής, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών
- Γεώργιος Δημόπουλος** Αναπληρωτής Καθηγητής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Δήμητρα Καββαθά** Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ΄ Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Κυριακή Κανελλακοπούλου** Καθηγήτρια Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Βασίλειος Κουλούρας** Καθηγητής, Διευθυντής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Αναστασία Κοτανίδου** Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Κωνσταντίνος Μανδραγός** Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο»
- Στυλιανός Ορφανός** Καθηγητής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Αντώνιος Παπαδόπουλος** Επίκουρος Καθηγητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ιωάννης Πνευματικός** Καθηγητής, Διευθυντής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης
- Αθανάσιος Πρεκατές** Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιώς «Τζάνειο»
- Χριστίνα Ρούτση** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Κωνσταντίνος Τούτουζας** Αναπληρωτής Καθηγητής, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ηρακλής Τσαγκάρης** Αναπληρωτής Καθηγητής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης (ΕΟΜΣ) εργάζεται εντατικά από το 2006 με σκοπό την καταγραφή της νοσολογίας και τη μελέτη των ιδιοτεροτήτων της παθογένειας του σηπτικού συνδρόμου. Η προσπάθεια της ΕΟΜΣ έχει αναγνωρισθεί διεθνώς ως πρωτοπόρα στην καθιέρωση της νέας προσωποποιημένης προσέγγισης στην αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς. Η αναγνώριση αυτή πηγάζει από 24 πρωτότυπες δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά εκ των οποίων οι πέντε αναδεικνύουν για πρώτη φορά σε κλινικό επίπεδο τον προσωποποιημένο χαρακτήρα της παθογένειας της σήψης¹⁻⁵. Σε αναγνώριση της συμβολής της, η ΕΟΜΣ αποτέλεσε ιδρυτικό μέλος του διεθνούς οργανισμού Global Sepsis Alliance (www.globalsepsisalliance.com) ενώ ένας εκ των συντονιστών της είναι μέλος της διοικούσας επιτροπής (steering committee) της Παγκόσμιας Ημέρας κατά της Σήψης (www.worldsepsisday.com).

Μετά την ενθουσιώδη αποδοχή που έτυχαν τα τρία πρώτα Ενημερωτικά Δελτία που εκδόθηκαν από την ΕΟΜΣ το 2008, το 2011 και το 2014, τον Ιούνιο 2017 εκδίδεται ένα πλήρως ανανεωμένο ενημερωτικό δελτίο το οποίο περιέχει τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων 5663 Ελλήνων ασθενών. Η ανάλυση γίνεται ξεχωριστά για τις τρεις τριετίες 2006-2009, 2010-2013 και 2014-2017. Κατά τα έτη 2014-2017, η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύθηκαν σε παθολογικές και χειρουργικές κλινικές με σήψη και με σηπτική καταπληξία ήταν 22,5% και 67,4% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για όσους ασθενείς νοσηλεύθηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν 25,0% και 43,4%.

Στο Νέο αυτό Ενημερωτικό Δελτίο γίνεται ενδελεχής αναφορά στους νέους ορισμούς για τη σήψη όπως αυτοί προτείνονται από την Ομάδα Εργασίας «Σήψη-3»⁶. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η ανάλυση των δεδομένων της καταγραφής των Ελλήνων ασθενών έχει γίνει μετά την αναταξινόμησή τους σύμφωνα με τους νέους ορισμούς. Παράλληλα γίνεται αναφορά στα νέα αντιμικροβιακά που πρόσφατα έχουν γίνει διαθέσιμα για τα Gram-θετικά και Gram-αρνητικά παθογόνα

Στην ΕΟΜΣ έχουν δώσει ενεργό παρόν μέχρι σήμερα 17 παθολογικές κλινικές, 3 πνευμονολογικές κλινικές, 1 νεφρολογική κλινική, 5 χειρουργικές κλινικές και 26 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας από όλη τη χώρα. Κάθε μέλος αυτών των κλινικών ή μονάδων γίνεται αυτόματα και μέλος της ΕΟΜΣ. Όλα τα μέλη συμμετέχουν ενεργά καταγράφοντας τα δεδομένα των σηπτικών αρρώστων που νοσηλεύονται στις κλινικές ή στις μονάδες τους. Αυτό γίνεται εφαρμόζοντας ένα κοινό πρωτόκολλο συλλογής δεδομένων. Κάθε ασθενής μπορεί να καταγραφεί μόνο μία φορά. Η επικοινωνία των μελών της Ομάδας γίνεται με ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ενώ τρεις φορές το χρόνο λαμβάνουν χώρα συγκεντρώσεις των μελών της ΕΟΜΣ.

Οι συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων που αναφέρονται στην παρούσα ανάλυση βασίζονται στην ανάλυση των δεδομένων της ανωτέρω περιγραφείσας προοπτικής καταγραφής, και **αφορούν στους ασθενείς που παρουσίασαν σήψη ή σηπτική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ**, διότι για αυτούς τους ασθενείς οι κλινικές πληροφορίες είναι περισσότερες. Είναι προφανές ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς θα έπρεπε να νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, ιδιαίτερα αυτοί με σηπτική καταπληξία. Η έλλειψη κλινών ΜΕΘ στη χώρα μας όμως, έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή και την αδυναμία μεταφοράς τους στη ΜΕΘ, οπότε η αντιμετώπισή τους γίνεται αναγκαστικά σε κοινούς θαλάμους. Για το λόγο αυτό το παρόν πόνημα αποσκοπεί στην ενημέρωση του Έλληνα ιατρού ασχέτως ειδικότητας για τη σήψη και τις βασικές αρχές θεραπείας της.

Το δελτίο αυτό εκδίδεται με την προσδοκία η προσπάθεια καταγραφής να συνεχισθεί και να επεκταθεί με την συμμετοχή ακόμα μεγαλύτερου αριθμού κλινικών και ΜΕΘ.

Χ. Γώγος

Ιούνιος 2017
Ε. Ι. Γιαμαρέλλος - Μπουρμπούλης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gogos C, et al. *Crit Care* 2010; 14: R96
2. Poukoulidou T, et al. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 309
3. Kritselis I, et al. *Immunol Let* 2013; 152: 167-172
4. Panayides A, et al. *EJCMID* 2015; 34: 2439-2446
5. Georgitsi M, et al. *EJCMID* 2016; 35: 563-570
6. Singer M, et al. *JAMA* 2016; 315: 801-810

ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΑΔΙΩΝ ΣΗΨΗΣ ΚΑΤΑ ΣΗΨΗ-2

Απλή ή ανεπίπλεκτη Σήψη¹

Κάθε κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, η οποία συνοδεύεται από τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Σφύξεις $>90/\text{λεπτό}$
- Αναπνοές $>20/\text{λεπτό}$ ή $\text{PaCO}_2^* <32 \text{ mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια $>12000/\text{mm}^3$ ή $<4000/\text{mm}^3$ ή $>10\%$ άωρες μορφές

Σοβαρή Σήψη¹

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια τουλάχιστον 1 οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} <300$ και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** ποσότητα αποβαλόμενων ούρων $<0.5 \text{ ml}/\text{ώρα}/\text{kg}$ βάρους σώματος εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί το αρνητικό ισοζύγιο υγρών του ασθενούς
- **Μεταβολική οξέωση:** $\text{pH} <7.30$ ή έλλειμμα βάσης $>5 \text{ mmol/l}$ και γαλακτικά >2 φορές την ανώτερη φυσιολογική
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** αιμοπετάλια $<100.000 \text{ κκχ}$ ή $\text{INR} >1.5$
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης
- Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων: πχ ήπατος, εντέρου κλπ

Σηπτική Καταπληξία¹

Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή πίεση $<90 \text{ mmHg}$ για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινотρόπων/αγγειοσυσπαστικών

*μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα

**λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα

¹Levy M, et al. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256

ΝΕΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΤΑ ΣΗΨΗ-3

Σήψη¹

Κάθε απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία η οποία είναι αποτέλεσμα μιας μη ρυθμισμένης απάντησης του ξενιστή σε μία λοίμωξη

Σηπτική Καταπληξία

Υποκατηγορία της σήψης με κυκλοφορική και κутταρική/μεταβολική δυσλειτουργία που συνοδεύεται από σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου

ΤΑΧΕΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ (ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ qSOFA)

ΙΣΧΥΡΗ ΥΠΟΨΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

+

Τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι κλινικά σημεία^{1,2}:

- Διανοητική σύγχυση (κλίμακα Γλασκώβης < 13)
- Αναπνοές ≥ 22 /λεπτό
- Συστολική αρτηριακή πίεση < 100mmHg



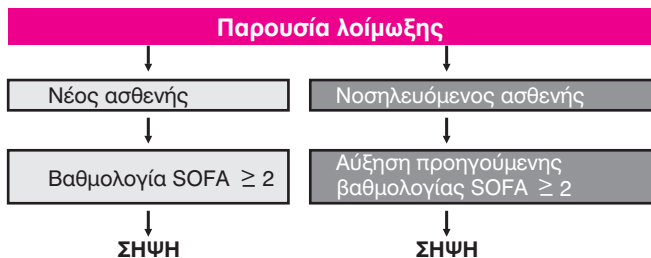
ΕΝΑΡΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ
ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (βλέπε σελ. 9)

²Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων των Ελλήνων ασθενών, η παρουσία ενός εκ των τριών σημείων του qSOFA συνοδεύεται από σημαντικό κίνδυνο θανάτου και υποδηλώνει την ανάγκη εφαρμογής του αλγορίθμου αντιμετώπισης

¹Singer M, et al. *JAMA* 2016; 315: 801-810

²Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 104-109

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΗΨΗΣ



ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA

Παράμετρος	0	1	2	3	4
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^*$ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 σε MA	< 100 σε MA
Αιμοπετάλια (ανά mm^3)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Καρδιαγγειακό	ΜΑΠ ≥ 70	< 70	Ντοπαμίνη ¹ ή δοβουταμίνη (οποιαδήποτε δόση)	Ντοπαμίνη ² ή επινεφρίνη ³ ή νορεπινεφρίνη ³	Ντοπαμίνη ⁴ ή επινεφρίνη ⁵ ή νορεπινεφρίνη ⁵
Κλίμακα Γλασκώβης	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	$< 1,1$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Κρεατινίνη (mg/dl) ή ούρα 24ωρου	$< 1,1$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ή $< 500\text{ml}/\text{ημέρα}$	$\geq 5,0$ ή $< 200\text{ml}/\text{ημέρα}$

¹ $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ² $5,1-15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ³ $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ⁴ $> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ⁵ $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
MA: μηχανικός αερισμός

* $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα

ΜΑΠ (μέση αρτηριακή πίεση, mmHg) =
(Συστολική αρτηριακή πίεση + 2 x διαστολική αρτηριακή πίεση)/3

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

ΟΛΑ τα ακόλουθα:

- Διάγνωση Σήψης (βλ. ανωτέρω)
- Ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών ουσιών για να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση $\geq 65\text{mmHg}$
- Γαλακτικά $> 2\text{mmol}/\text{l}$ σε απουσία υπογαιμιάς

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Ο διεθνής οργανισμός Surviving Sepsis Campaign εκδίδει ανά 4 έτη κατευθυντήριες γραμμές (τελευταία έκδοση Μάρτιος 2017)¹⁻⁴, σύμφωνα με τις οποίες η αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς έχει δύο βασικούς άξονες:

- την σωστή και όσο το δυνατόν πιο άμεση και συνδυασμένη αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων του ασθενούς (καθορισμός **δέσμης θεραπευτικών** επιλογών ή Bundles of Care)

- την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής **μέσα στην πρώτη ώρα** και την επίτευξη των βασικών θεραπευτικών στόχων **μέσα στο πρώτο δωρο** από την εμφάνιση του σηπτικού συνδρόμου. Επιβάλλεται επομένως η αντιμετώπιση του ασθενούς άμεσα (λήψη καλλιέργειών και έναρξη αντιμικροβιακών) παράλληλα με την αναζήτηση κλίνης για μεταφορά σε ΜΕΘ το ταχύτερο δυνατό.

Το παρόν δελτίο περιορίζεται σε μια συνοπτική αναφορά στα ακόλουθα σημεία:

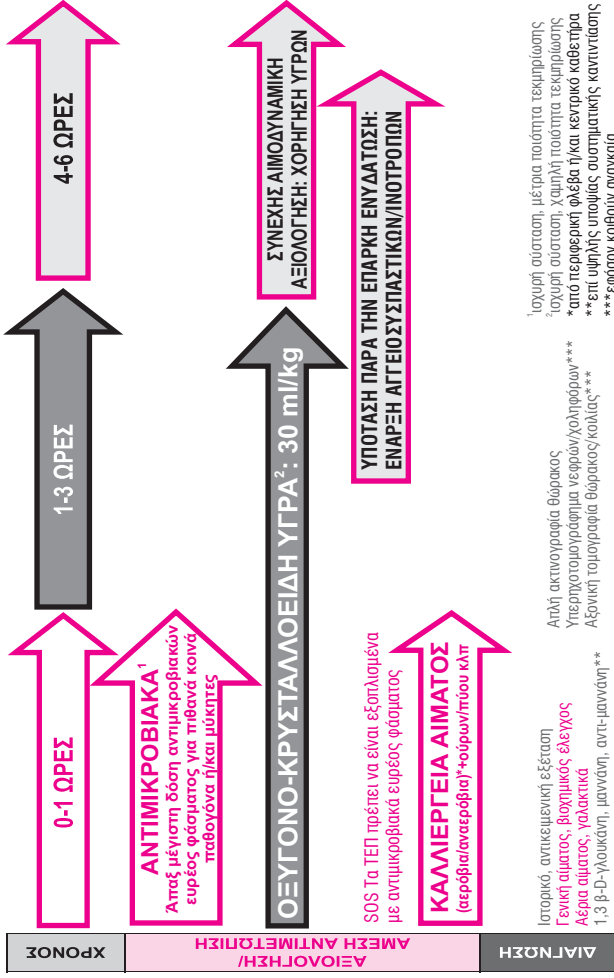
- Στόχοι αρχικής αναζωογόνησης
- Άμεση έναρξη και κριτήρια επιλογής αντιμικροβιακών
- Έλεγχος της εστίας λοίμωξης
- Δεδομένα από την Ελληνική καταγραφή ασθενών με σήψη που αφορούν στην εμπειρική θεραπεία με αντιμικροβιακά, καθώς και στα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν από τις καλλιέργειες αίματος ή/και ούρων
- Στρατηγικές ανοσοθεραπείας.

Για κάθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται ο αντίστοιχος βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 2016⁴. Ο βαθμός σύστασης προκύπτει από βαθμολόγηση που γίνεται με βάση το διεθνές σύστημα GRADE το οποίο αναλύεται στο Παράρτημα 1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP et al. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873
2. Dellinger RP et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
3. Dellinger RP et al. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637
4. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΩΛΟΓΟΝΗΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΣΤΟΧΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ¹

- Αξιολόγηση της απάντησης στη χορήγηση υγρών με δυναμικές παραμέτρους εφόσον είναι εφικτό (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Μέση αρτηριακή πίεση ≥ 65 mmHg (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Μείωση γαλακτικών κατά 10- 20% εντός των πρώτων 3-6 ωρών (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)

¹Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΩΝ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΥΓΡΩΝ¹

- Τα κρυσταλλοειδή είναι τα υγρά επιλογής για την αρχική αναζωογόνηση και την ακόλουθη αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Προτείνεται η χορήγηση αλβουμίνης μαζί με τα κρυσταλλοειδή σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία που έχουν ανάγκη αυξημένων όγκων υγρών (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)

¹Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΩΝ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΩΝ¹

- Η νορεπινεφρίνη αποτελεί το αγγειοσυσπαστικό φάρμακο πρώτης επιλογής (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Δε προτείνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης ντοπαμίνης για νεφροπροστασία (ισχυρή σύσταση, υψηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)

¹Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ^{1,2}

- Αναζήτηση/διάγνωση ανατομικής θέσης λοίμωξης (βέλτιστη κλινική πρακτική)
- Έλεγχος/εκρίζωση της σηπτικής εστίας το ταχύτερο δυνατό (βέλτιστη κλινική πρακτική)
- Χρήση των λιγότερο παρεμβατικών χειρισμών πχ διαδερμική έναντι χειρουργικής παροχέτευσης, όπου είναι δυνατό
- Έγκαιρη αφαίρεση ενδαγγειακών καθετήρων επί υψηλής υποψίας λοίμωξης από κεντρικό καθετήρα εφόσον εξασφαλισθεί άλλη αγγειακή πρόσβαση (βέλτιστη κλινική πρακτική). Το άκρο του καθετήρα πρέπει να αποστέλλεται για καλλιέργεια

¹ Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

² 2013 WSES Guidelines. *World J Emerg Surg* 2013; 8: 3

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Η χορήγηση αντιμικροβιακών πρέπει να ξεκινά εντός της ΠΡΩΤΗΣ ΩΡΑΣ¹:

- από την εκδήλωση της σήψης (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)
- από την εκδήλωση της σηπτικής καταπληξίας (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)

Σε αναδρομική ανάλυση των κλινικών στοιχείων 2731 ασθενών με σηπτική καταπληξία συσχετίσθηκε η επιβίωση με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της εγκατάστασης της υπότασης και της έναρξης αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας. Η επιβίωση ήταν 79,9% για τους ασθενείς που έλαβαν τη σωστή αντιμικροβιακή θεραπεία εντός της πρώτης ώρας. Η πιθανότητα επιβίωσης μειωνόταν κατά 7,6% για κάθε ώρα καθυστέρησης². Το είδος των εμπειρικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών πρέπει να καθορίζεται όχι μόνο από την εστία της λοίμωξης αλλά και από την επιδημιολογία της αντοχής στην κοινότητα επί σηπτικού συνδρόμου της κοινότητας ή από την επιδημιολογία της αντοχής του νοσοκομείου επί νοσοκομειακής σήψης και να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα (βλ. σελ. 15)¹.

- Επιβάλλεται η άμεση εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών μέσα στην πρώτη ώρα από της εισαγωγής στο ΤΕΠ και αφού προηγηθεί η λήψη καλλιιεργειών.
- Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται bolus ενδοφλέβια πρέπει να προηγούνται. Στη συνέχεια πρέπει να χορηγούνται άμεσα όσα έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596

ΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΙ ΠΡΕΠΕΙ¹:

- Να είναι δραστικά έναντι όλων των πιθανών παθογόνων (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Να χορηγούνται έτσι ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα πχ παρατεταμένη έγχυση για τις β-λακτάμες
- Να χορηγούνται ώστε η πρώτη δόση να είναι η μέγιστη επιτρεπτή και να τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία (βλ. Παράρτημα 2)
- Να τροποποιούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών (βέλτιστη κλινική πρακτική)

Είναι απαραίτητη η γνώση των παθογόνων που επικρατούν στα τμήματα που νοσηλεύεται ο ασθενής καθώς και των αντοχών τους

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ¹

- Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 7-10 ημέρες. Μπορεί να παραταθεί σε ασθενείς με βραδεία κλινική ανταπόκριση, βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus*, μη παροχετευθείσα εστία λοίμωξης ή ανοσοκαταστολή συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Η συνολική διάρκεια μπορεί να είναι βραχύτερη σε ασθενείς με ταχεία κλινική βελτίωση μετά από την αποτελεσματική παροχέτευση ενδοκοιλιακής ή νεφρικής συλλογής

¹Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ/ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Καθημερινά πρέπει να αξιολογείται ο ασθενής για τη δυνατότητα αποκλιμάκωσης/τροποποίησης της αντιμικροβιακής αγωγής (βέλτιστη κλινική πρακτική)¹. Η στρατηγική αυτή περιλαμβάνει:

- Την αντικατάσταση του χορηγούμενου αντιμικροβιακού από άλλο στενότερου φάσματος, εφόσον το τελευταίο είναι δραστικό έναντι του απομονωθέντος παθογόνου μικροοργανισμού
- Τη διακοπή πιθανής αντισταφυλοκοκκικής ή αντιμυκητιασικής αγωγής ή άλλου αντιβιοτικού που έχει δοθεί εμπειρικά, εφόσον δεν απομονωθούν τα αντίστοιχα παθογόνα
- Η στρατηγική της αποκλιμάκωσης πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους σηπτικούς ασθενείς είτε νοσηλεύονται εκτός ΜΕΘ είτε εντός ΜΕΘ
- Έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή της αποκλιμάκωσης σε Έλληνες σηπτικούς ασθενείς εκτός ΜΕΘ δεν επηρέασε την κλινική έκβασή τους².

¹Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

²Koupetori M, et al. *BMC Infect Dis* 2014, 14: 272

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΖΟΥΝ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ:

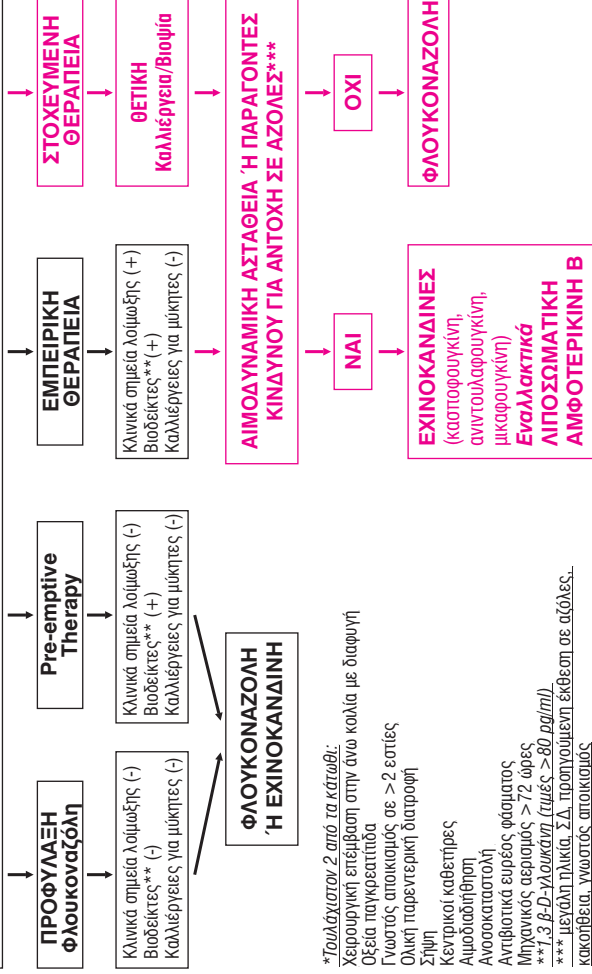
- Χορήγηση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος¹ το τελευταίο τρίμηνο
- Νοσηλεία για διάστημα 2 ημερών το τελευταίο τρίμηνο
- Παρούσα νοσηλεία για διάστημα >5 ημερών (εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό νοσηλείας το τελευταίο τρίμηνο)
- Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων/αποκατάστασης
- Στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας²
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου IV, βρογχιεκτασίες, κυστική ίνωση
- Τακτική αιμοκάθαρση από μηνός
- Ανοσοκαταστολή³

¹κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς, αζιτρονάμη, κινολόνες, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, κεφαζιδίδμη/αβιμπακτάμη, καρβαπενέμες, κολιστίνη

²πχ ενδοφλέβια κατ'οίκον θεραπεία

³αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, νεοπλάσματα υπέρημιθεραπεία-ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση, λήψη κορτικοειδών (>15 mg ισοδυναμίου πρεδνιζόνης/ημέρα x 3 εβδομάδες), λήψη ανοσοκατασταλτικών

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ* ΓΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ
(Τροποποίηση από Dimopoulos G, et al. *J Crit Care* 2013; 28: 717-727 και Bailey S et al. *Intensive Care Med* 2015; 41:1931-1940)



*Τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

Χειρουργική επέμβαση στην άνω κοιλία με διαφυγή
Οξεία παγκρεατίτιδα

Γνωστός αποικισμός σε > 2 εστίες

Ολική παρεντερική διατροφή

Σηψη

Κεντρικοί καθετήρες

Αιμοδιαπίθηση

Ανοσοκαταστολή

Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος

Μηχανικός αερισμός > 72 ώρες

**1,3 β-D-γλυκόζη (τιμές > 80 pg/ml)

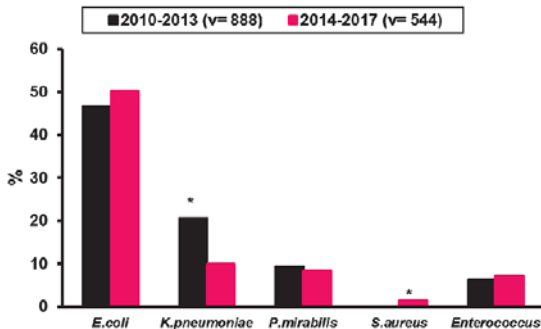
*** μεγάλη ηλικία, ΣΔ, προηγούμενη έκθεση σε αζόλες.

κακοήθεια, γνωστός αποικισμός

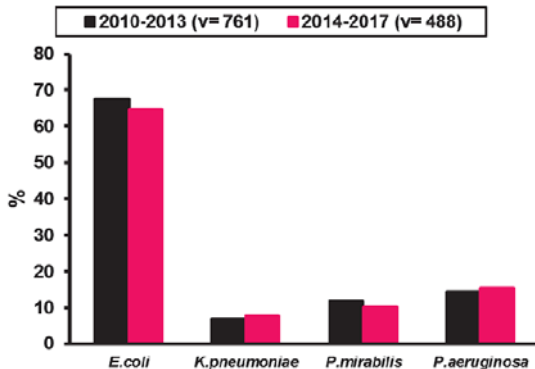
ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η καταγραφή των ασθενών με σήψη έχει ξεκινήσει από το 2006. Κατά την ανάλυση, οι ασθενείς διακρίνονται σε αυτούς που εκδήλωσαν επεισόδιο σήψης εκτός ΜΕΘ και σε αυτούς που εκδήλωσαν το πρώτο επεισόδιο σήψης μετά την εισαγωγή σε ΜΕΘ. Αρχικά παρατίθενται τα συχνότερα παθογόνα και τα ποσοστά αντοχής τους στα αντιμικροβιακά για τις δύο τελευταίες τριετίες καταγραφής, 2010-2013 και 2014-2017. Στη συνέχεια περιγράφονται οι συνδυασμοί αντιμικροβιακών που σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ (συνολικά δεδομένα ανεξάρτητα από την εστία σήψης). Πρέπει να τονισθεί ο βασικός περιορισμός αυτής της ανάλυσης που αφορά στην επιλογή των χορηγηθέντων συνδυασμών αντιμικροβιακών. Πιο συγκεκριμένα, η επιλογή τους έγινε από τους θεράποντες με βάση την εστία λοίμωξης, το ιστορικό του ασθενούς και άλλα μη προκαθορισμένα από την επιδημιολογική μελέτη κλινικά κριτήρια. Κατά συνέπεια, η συσχέτιση τους με χαμηλό κίνδυνο θανάτου υποδηλώνει απλά την ορθότητα της επιλογής του κάθε συνδυασμού για τους συγκεκριμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε. Η ανάλυση περιορίστηκε στους ασθενείς που αναταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από σήψη σύμφωνα με τους νέους ορισμούς κατά Σήψη-3 και έλαβε υπόψη της αφενός τη βαρύτητα των ασθενών όπως αυτή διαμορφώνεται από τη βαθμολογία κατά SOFA και από το δείκτη συνοσηροτήτων του Charlson και αφετέρου την παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοιμώξεις από πολυανθεκτικά βακτήρια. Επίσης, δεν υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με σήψη και ασθενών με σηπτική καταπληξία αφού σύμφωνα με τους νέους ορισμούς η σηπτική καταπληξία είναι υποκατηγορία της σήψης. Η ανάλυση περιέλαβε τους συνηθέστερους συνδυασμούς αντιμικροβιακών σε τέτοιο συνολικό αριθμό που να επιτρέπει σημαντική στατιστική ισχύ.

ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



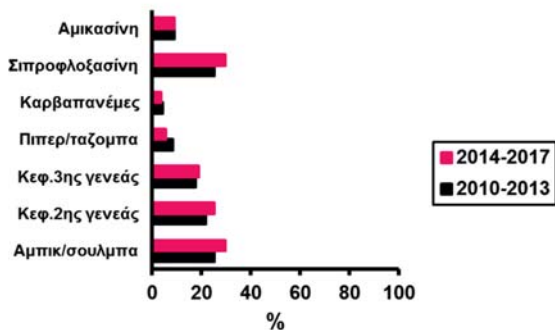
ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



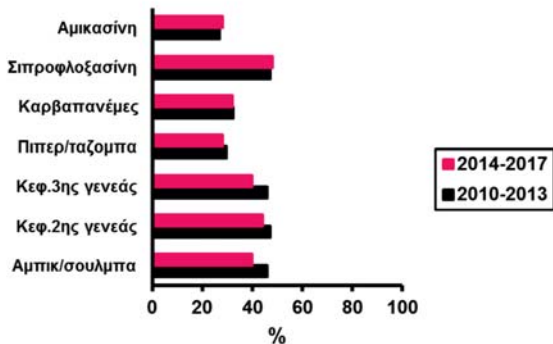
*στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

**ΑΝΤΟΧΗ (%) ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ
ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΕΠΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ
ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ**

Escherichia coli



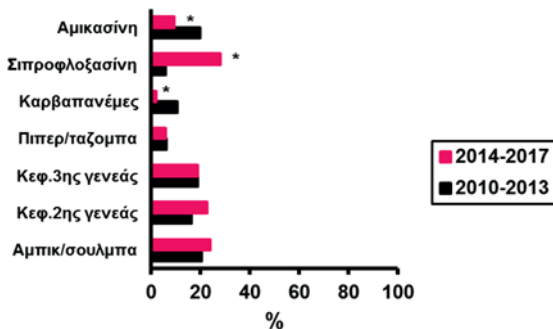
Klebsiella pneumoniae



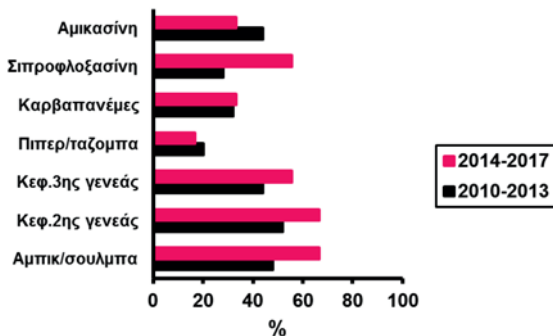
Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

ΑΝΤΟΧΗ (%) ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

Escherichia coli



Klebsiella pneumoniae



*στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

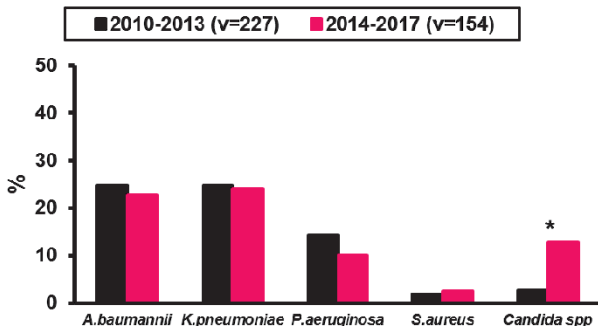
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Οι κυριότεροι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία από πολυανθεκτικά παθογόνα ήταν¹:

- Χρόνια αιμοκάθαρση
- Ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο
- Διαμονή σε οίκο χρόνιας φροντίδας
- Παρουσία καθετήρων τύπου pig-tail

¹Koupetori M, et al. BMC Infect Dis 2014, 14: 272

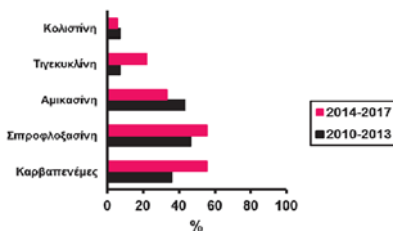
ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ



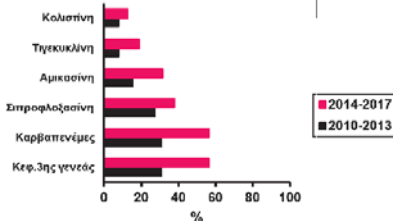
*στατιστικά σημαντική αύξηση μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

ΑΝΤΟΧΗ (%) ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ

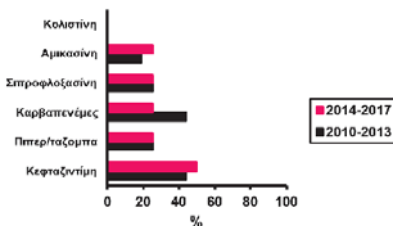
Acinetobacter baumannii



Klebsiella pneumoniae



Pseudomonas aeruginosa



Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΨΗ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA ≤ 7

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Χαμηλότερος σχετικός κίνδυνος θανάτου παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν*:

- Κεφαλοσπορίνη γένεας +/- μετρονιδαζόλη
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Καρβαπενέμη

*δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την εστία λοίμωξης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική ούτε οι αναφερόμενοι συνδυασμοί αποτελούν συστάσεις για επιλογή εμπειρικής θεραπείας σε όλους τους ασθενείς

ΑΡΧΕΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ (βλέπε και σελ. 12-15):

- Συστήνεται η εφαρμογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής σύμφωνα με τις καλλιέργειες δεδομένου ότι, όπως προκύπτει από την καταγραφή, δεν επηρεάζει την τελική έκβαση των ασθενών.
- Η χορήγηση των αντιμικροβιακών έχει ένδειξη εφόσον δεν έχουν χορηγηθεί αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας το τελευταίο τρίμηνο.
- Η χορήγηση μετρονιδαζόλης έχει ένδειξη επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και επί νεκρωτικής απονευρωσίτιδας
- Η χορήγηση κεφταζιδίμης δε συνιστάται σε πνευμονία της κοινότητας
- Η καρβαπενέμη προτείνεται για ασθενείς που έχουν λάβει κεφαλοσπορίνη γένεας ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη τους τελευταίους 3 μήνες
- Οι κεφαλοσπορίνες γένεας και η μεροπενέμη είναι προτιμότερο να χορηγούνται σε 3ωρη έγχυση και η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε 4ωρη έγχυση

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΨΗ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA \geq 8

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση. Χαμηλότερος σχετικός κίνδυνος θανάτου παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν*:

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη +/- κολιστίνη +/- γλυκοπεπτιδίο¹
- Καρβαπενέμη +/- κολιστίνη +/- γλυκοπεπτιδίο¹

¹βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη

²δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την εστία λοίμωξης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική ούτε οι αναφερόμενοι συνδυασμοί αποτελούν συστάσεις για επιλογή εμπειρικής θεραπείας σε όλους τους ασθενείς

ΑΡΧΕΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ (βλέπε και σελ. 12-15):

- Συστήνεται η εφαρμογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής σύμφωνα με τις καλλιέργειες δεδομένου ότι, όπως προκύπτει από την καταγραφή δεν επηρεάζει την τελική έκβαση των ασθενών.
- Η καρβαπενέμη προτείνεται για ασθενείς που έχουν λάβει πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη τους τελευταίους 3 μήνες
- Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη είναι προτιμότερο να χορηγείται σε 4ωρη έγχυση και η μεροπενέμη σε 3ωρη έγχυση
- Η προσθήκη κολιστίνης προτείνεται σε υποψία λοίμωξης από πολυανθεκτικά παθογόνα (βλέπε και σελ. 15)
- Η προσθήκη γλυκοπεπτιδίων προτείνεται για ασθενείς με υψηλή πιθανότητα λοιμώξεων από Gram-θετικούς κόκκους (πχ παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων, νευροχειρουργικοί ασθενείς)

ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Προτείνεται η μέτρηση της προκαλσιτονίνης ώστε να υποστηρίξει¹:

- Τη βράχυνση της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Τη διακοπή της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής σε ασθενείς που αρχικά ήταν σηπτικοί, αλλά δεν εμφανίζουν στη συνέχεια σημεία λοίμωξης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)

Η προκαλσιτονίνη (PCT) ανευρίσκεται ιδιαίτερα αυξημένη στον ορό στα πλαίσια γενικευμένης σηπτικής αντίδρασης².

Η μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η έγκαιρη διακοπή της χορήγησης αντιβιοτικών ανάλογα με τη μεταβολή της PCT οδηγεί σε σημαντική μείωση της διάρκειας της θεραπείας χωρίς αρνητική επίπτωση στην επιβίωση³.

Στην πρόσφατη μελέτη SAPS, 1546 βαρέως πάσχοντες τυχαιοποιήθηκαν ώστε κατά την παρακολούθησή τους η διακοπή των αντιμικροβιακών να γίνει είτε με τη συνήθη πρακτική ή ανάλογα με τη μεταβολή της PCT. Η στρατηγική αυτή συνοδεύθηκε από σημαντική μείωση της θνητότητας τόσο μετά από 28 ημέρες (20% έναντι 25% της συνήθους πρακτικής) όσο και μετά από ένα έτος (36% έναντι 43% της συνήθους πρακτικής)⁴. Συστήνεται η διακοπή της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής, εφόσον υπάρχει καλή κλινική ανταπόκριση και η PCT έχει μειωθεί περισσότερο από 80% της αρχικής τιμής ή σε επίπεδα $\leq 0.25 \text{ ng/ml}$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Tsangaris I, et al. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 213
3. Matthaiou DK, et al. *Intensive Care Med* 2012; 38: 940-949
4. De Jong E, et al. *Lancet Infect Dis* 2016; 16 : 819-827

ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΤΕΔΙΖΟΛΙΔΗ

- Κύρια δραστηριότητα: *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη, με MIC στη βανκομυκίνη $\geq 1\mu\text{g/ml}$ ή/και απουσία ευαισθησίας στη δαπτομυκίνη
- **Ένδειξη:** οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος
- Κλινική ανταπόκριση 78-85% εντός των πρώτων 72 ωρών^{1,2}
- Μικρότερα ποσοστά μείωσης αιμοπεταλίων (4,9% έναντι 10,8%) και γαστρεντερικών διαταραχών (10,3% έναντι 15,4%) συγκριτικά με τη λινεζολίδη³

¹ Promocimer P, et al. JAMA 2013; 309: 559-569

² Moran GJ, et al. Lancet Infect Dis 2014; 14: 696-705

³ Shorr AF, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 864-871

ΝΤΑΛΜΠΑΒΑΝΣΙΝΗ

- Κύρια δραστηριότητα: *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη, με MIC στη βανκομυκίνη $\geq 1\mu\text{g/ml}$ ή/και απουσία ευαισθησίας στη δαπτομυκίνη
- **Ένδειξη:** οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος
- Κλινική ανταπόκριση 79,7% εντός των πρώτων 72 ωρών και 94,9% σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση¹

¹ Boucher HW, et al. N Engl J Med 2014; 370: 2169-2179

² Dunne MW, et al. Clin Infect Dis 2016; 62: 545-551

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- Δραστηριότητα: *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη, *Streptococcus pneumoniae* με αντοχή στην πενικιλίνη, εντεροβακτηριακά που δεν παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)
- **Ένδειξεις:** οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος, πνευμονία της κοινότητας
- Κλινική ανταπόκριση 86,6% στην πνευμονία της κοινότητας

¹ Taboada M, et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 862-870

² Saravolatz LD, et al. Clin Infect Dis 2011; 52: 1156-1163

ΚΕΦΤΟΛΟΖΑΝΗ/ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Υψηλή δραστηριότητα σε Gram-αρνητικά στελέχη που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)¹
- Ενδείξεις: επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας και επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε συγχορήγηση με μετρονιδαζόλη^{1,2}
- Κλινική ανταπόκριση 95%, ανωτερότητα συγκριτικά με το φάρμακο σύγκρισης για επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού από *Pseudomonas aeruginosa*¹

¹ Wagenlehner FM R, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 385: 1949-1956

² Solomkin J, et al. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1462-1471

ΚΕΦΤΑΔΙΖΙΜΗ/ΑΒΙΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Υψηλή δραστηριότητα σε Gram-αρνητικά στελέχη που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)
- Δραστηριότητα σε Gram-αρνητικά στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάσες KPC και OXA-48 αλλά όχι σε στελέχη που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες¹
- Ενδείξεις: επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας και επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε συγχορήγηση με τη μετρονιδαζόλη
- Κλινική ανταπόκριση 82,5% σε επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και 90,9% σε λοιμώξεις από στελέχη ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη²
- Είναι σκόπιμο, προκειμένου να διαφυλαχθεί η δραστηριότητα του συνδυασμού, να συνταγογραφείται από ειδικούς και ως τελευταία επιλογή

¹ Sharma R, et al. *Clin Ther* 2016; 38: 431-444

² Zasowski EJ, et al. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 755-770

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία αποσκοπεί στον περιορισμό της έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης στον οργανισμό του ξενιστή

Παρά την εξέλιξη της αντιμικροβιακής θεραπείας, η θνητότητα των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία διατηρείται ιδιαίτερα υψηλή κυμαινόμενη μεταξύ 20% ως 45%. Οι προσπάθειες ανοσοθεραπείας εξελίχθηκαν μετά την αναγνώριση από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα της σημασίας της φλεγμονώδους αντίδρασης στον οργανισμό του σηπτικού ασθενούς σε απάντηση στον παθογόνο μικροοργανισμό. Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοσθεί σε κλινικές μελέτες στην προσπάθεια μείωσης της θνητότητας του σηπτικού συνδρόμου.

Στο παρόν δελτίο γίνεται συνοπτική αναφορά στις κάτωθι θεραπευτικές προσεγγίσεις:

- Χορήγηση υδροκορτιζόνης
- Ρύθμιση γλυκόζης αίματος
- Διατροφή
- Ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη
- Ανοσοσφαιρίνες

Για καθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται ο βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 2016 (σύστημα GRADE, Παράρτημα 1).

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

- Δε συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης αν επιτυγχάνεται αιμοδυναμική σταθερότητα με τη χορήγηση υγρών και ινοτρόπων (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)
- Αν δεν επιτευχθεί αιμοδυναμική σταθερότητα, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)¹

Σε μία αρχική κλινική μελέτη σε νοσοκομεία της Γαλλίας διαπιστώθηκε ότι ο χειρισμός αυτός παρατείνει την επιβίωση των ασθενών². Νεότερα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης κλινικής μελέτης CORTICUS επί 499 ασθενών δεν επιβεβαίωσαν αυτό το αποτέλεσμα, αλλά ανέδειξαν ταχύτερο απογαλακτισμό των ασθενών από τα ινóτροπα³. Οι δύο αυτές μελέτες εμφάνιζαν ανομοιογένεια στο χρόνο έναρξης της υδροκορτιζόνης. Αναδρομική ανάλυση της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης Σήψης επί 170 ασθενών, απέδειξε ότι η υδροκορτιζόνη περιορίζει σημαντικά τη θνητότητα μόνο όταν χορηγείται εντός 9 ωρών από την έναρξη των ινοτρόπων ενώ δρα αντι-φλεγμονωδώς επί των μονοκυττάρων του αίματος⁴. Έχουν δημοσιευθεί 4 μετα-αναλύσεις / συστηματικές ανασκοπήσεις των μελετών στις οποίες χορηγήθηκαν χαμηλές δόσεις υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά αναφορικά με την ωφέλεια επιβίωσης αλλά συμφωνούν στην επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας¹.

Το **δοσολογικό σχήμα** είναι 200 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως σε συνεχή έγχυση 24 ωρών. Η διάρκεια της χορήγησης είναι 7 ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Annane D, et al. *JAMA* 2002; 288: 862-871
3. Sprung CL, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124
4. Katsenos C, et al. *Crit Care Med* 2014; 42: 1651-1657

ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Σε ασθενή με σήψη που νοσηλεύεται σε ΜΕΘ:

- Συνιστάται εξατομικευμένη ρύθμιση της γλυκόζης αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης όταν η γλυκόζη αίματος είναι $> 180\text{mg/dl}$ σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Στόχος είναι η διατήρηση της γλυκόζης αίματος $110\text{-}180\text{ mg/dl}$ (ισχυρή σύσταση, υψηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)¹
- Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος πρέπει να γίνεται αρχικά κάθε μία έως δύο ώρες μέχρι οι τιμές της γλυκόζης και ο ρυθμός ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης να είναι σταθερός (βέλτιστη κλινική πρακτική)¹
- Η χρήση του τριχοειδικού σακχάρου πρέπει να γίνεται και να ερμηνεύεται με προσοχή (βέλτιστη κλινική πρακτική)¹
- Προτείνεται η χρήση αρτηριακού αίματος αντί τριχοειδικού αίματος για τη μέτρηση της γλυκόζης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)¹

Η επίτευξη ευγλυκαιμίας αποσκοπεί στη διατήρηση του μεταβολικού επιπέδου και της φλεγμονώδους αντίδρασης σε σταθερά επίπεδα. Μεγάλος κίνδυνος από την προσπάθεια διατήρησης ευγλυκαιμίας μέσω της χορήγησης ινσουλίνης είναι η υπογλυκαιμία. Τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης NICE-SUGAR επί 6104 ασθενών, επιβεβαίωσαν ότι ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης σε τιμές $80\text{-}110\text{mg/dl}$, συσχετιζόταν με σοβαρές υπογλυκαιμίες σε $6\text{-}29\%$ των ασθενών και συνοδό αυξημένη θνητότητα².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Finfer S, et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1108-1118

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

- Δεν προτείνεται η χορήγηση παρεντερικής διατροφής σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία που δύνανται να σιτιστούν διεντερικά (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)¹
- Δεν προτείνεται η χορήγηση παρεντερικής διατροφής στις πρώτες 7 ημέρες σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία που δεν δύνανται να σιτιστούν διεντερικά (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)¹
- Προτείνεται η πρώιμη έναρξη εντερικής διατροφής αντί της ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης σε ασθενείς που δύνανται να σιτιστούν διεντερικά (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)¹
- Δεν προτείνεται η χορήγηση σκευασμάτων ανοσοδιατροφής και σεληνίου (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα τεκμηρίωσης)¹

Οι ανωτέρω συστάσεις διαμορφώνονται από μία συστηματική ανασκόπηση τεσσάρων μελετών στις οποίες συγκρίνεται η έκβαση επί 6087 βαρέως πασχόντων ανάλογα με τη χορήγηση πρώιμης παρεντερικής ή εντερικής διατροφής. Ως πρώιμη παρεντερική διατροφή ορίστηκε η έναρξη εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η τελική έκβαση των ασθενών δε διαφοροποιήθηκε ανάλογα με το είδος της διατροφής² ενώ ο κίνδυνος λοιμώξεων ήταν αυξημένος για τους ασθενείς που έλαβαν πρώιμη παρεντερική διατροφή³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Doig GS, et al. *JAMA* 2013; 309: 2130-2138
3. Casaer MP, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 506-517

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

Η ενδοφλεβία χορήγηση κλαριθρομυκίνης

- Μειώνει σημαντικά την θνητότητα μετά από 90 ημέρες σε όλους τους ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό
- Μειώνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια μετά από Gram-αρνητικές λοιμώξεις

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε αρχικά ενδοφλέβια σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε 200 Έλληνες ασθενείς με σήψη που αναπτύχθηκε σε έδαφος πνευμονίας σχετιζόμενης με το μηχανικό αερισμό (VAP)¹. Διαπιστώθηκαν ταχύτερη λύση της πνευμονίας και σημαντική αύξηση της επιβίωσης μετά από 90 ημέρες (57% έναντι 40% της θεραπείας με εικονικό φάρμακο)^{1,2}. Σε δεύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 600 Έλληνες ασθενείς διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια (από 6,21 σε 3,58) που αναπτύχθηκε σε έδαφος Gram-αρνητικών λοιμώξεων (οξεία πυελονεφρίτιδα, βακτηριαμία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις)³. Και στις δύο μελέτες διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κόστους νοσηλείας μετά τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη.

Ο οργανισμός *Surviving Sepsis Campaign* δεν έχει βαθμολογήσει αυτές τις μελέτες. Συστηίνει βάσει αναδρομικών μελετών με την ένδειξη της βέλτιστης κλινικής πρακτικής τη συγχορήγηση των μακρολιδών με τις β-λακτάμες σε ασθενείς με πνευμονία από *Streptococcus pneumoniae*⁴.

Η δόση χορήγησης είναι 1gr ημερησίως σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας για τέσσερις συνεχείς ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1157-1164
2. Tsaganos T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3640-3646
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *J Antimicrob Chemother* 2013; 69: 1111-1118
4. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Δεν προτείνεται η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης)¹
- Αναδρομική ανάλυση σε Έλληνες ασθενείς με σηπτική καταπληξία και λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια ανέδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας μετά τη χορήγηση σκευάσματος ανοσοσφαιρινών εμπλουτισμένου σε IgM ανοσοσφαιρίνες²

Οι ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες διακρίνονται στα σκευάσματα που περιέχουν μόνο ανοσοσφαιρίνες της τάξεως IgG και στο σκεύασμα που είναι εμπλουτισμένο σε ανοσοσφαιρίνες της τάξεως IgM (IgGAM). Μία μεγάλη μελέτη επί 624 ασθενών απέτυχε να αναδείξει ωφέλεια με τη χορήγηση σκευασμάτων IgG ανοσοσφαιρινών. Οι μετα-αναλύσεις των διαθέσιμων μελετών αναδεικνύουν μείωση του κινδύνου θανάτου με τη χορήγηση του σκευάσματος IgGAM αλλά η βεβαιότητα της ένδειξης που προέρχεται από τις μελέτες αυτές χαρακτηρίζεται ως μέτρια¹.

Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης ανέλυσε αναδρομικά 100 ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά νοσοκομειακά παθογόνα από τους οποίους 86% εμφάνιζαν σηπτική καταπληξία. Οι ασθενείς αυτοί είχαν λάβει αγωγή με σκεύασμα IgGAM και συγκρίθηκαν με 100 ασθενείς που δεν είχαν λάβει την ανάλογη αγωγή. Οι δυο ομάδες ήταν απόλυτα συγκρίσιμες ως προς τη βαρύτητα της σήψης, το είδος των παθογόνων, την καταλληλότητα των χορηγούμενων αντιμικροβιακών και τις συνοσηρότητες. Η θνητότητα μετά από 28 ημέρες ήταν σημαντικά μειωμένη (39% στους ασθενείς που είχαν λάβει IgGAM και 58% στην ομάδα σύγκρισης)².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 499-506

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Στο σύστημα αξιολόγησης ενός θεραπευτικού χειρισμού GRADE*, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Surviving Sepsis Campaign, ο βαθμός σύστασης ορίζεται από την ισχύ της σύστασης και από την ποιότητα της τεκμηρίωσης.

Η ποιότητα της τεκμηρίωσης κρίνεται ανάλογα με τη μεθοδολογία της μελέτης ως:

- Υψηλή: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χωρίς μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς
- Μέτρια: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή καλά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης
- Χαμηλή: μελέτες παρατήρησης
- Πολύ χαμηλή: Κακής ποιότητας ελεγχόμενες μελέτες ή γνώμη των ειδικών ή άλλη ένδειξη

Παράγοντες που αυξάνουν την ισχύ της τεκμηρίωσης είναι:

- Μεγάλη έκταση ωφέλειας (άμεση τεκμηρίωση, σχετικός κίνδυνος >2 χωρίς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες)
- Πολύ μεγάλη έκταση ωφέλειας με σχετικό κίνδυνο >5 χωρίς κινδύνους αξιοπιστίας (τουλάχιστον δύο επίπεδα)
- Δοσο-εξαρτώμενη σχέση

Παράγοντες που μειώνουν την ισχύ της τεκμηρίωσης είναι:

- Μεθοδολογικά προβλήματα των τυχαιοποιημένων μελετών που υποδηλώνουν υψηλή πιθανότητα λάθους
- Ασυμφωνία αποτελεσμάτων και προβλήματα στην ανάλυση των υπο-ομάδων
- Ανακρίβεια αποτελεσμάτων
- Υψηλή πιθανότητα αναφοράς λαθών

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Surviving Sepsis Campaign προτείνεται η βέλτιστη κλινική πρακτική (Best clinical practice) όπως ορίζεται από τα κάτωθι κριτήρια:

- Σαφήνεια και δυνατότητα εφαρμογής της πρότασης
- Αναγκαιότητα της πρότασης
- Πιθανότητα ωφέλειας έναντι του κινδύνου
- Δυσκολία συλλογής των απαιτούμενων ενδείξεων
- Ανάλυση του σκεπτικού της πρότασης
- Δυνατότητα να περιληφθεί στο σύστημα GRADE

Πριν από κάθε Consensus Conference για θέματα θεραπευτικής προσέγγισης καθορίζονται τα κριτήρια αξιολόγησης όχι μόνο για τις διαθέσιμες μελέτες αλλά και για την κλινική σπουδαιότητα των αποτελεσμάτων τους ως προς το σύνολο ή μέρος των ασθενών. Τέλος, συνεκτιμάται για μια θεραπευτική στρατηγική η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τους ασθενείς. Συνυπολογίζοντας όλα τα προαναφερόμενα στοιχεία η επιτροπή των ειδικών που συμμετέχουν στο Consensus Conference καθορίζει το βαθμό σύστασης μιας πρακτικής ή μιας θεραπευτικής προσέγγισης, όπως σχηματικά συνοψίζεται στον πίνακα που ακολουθεί.

***ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Guyatt GH, et al. *BMJ* 2008; 336:924–926

Guyatt GH, et al. *J Clin Epidemiol* 2015; 68:597–600

Rhodes A, et al. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ

Υψηλή ή μέτρια τεκμηρίωση	Υψηλή ποιότητα τεκμηρίωσης καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση
Βεβαιότητα σχέσης ωφέλειας/κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλη διαφορά ωφέλειας-κινδύνου καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση • Μικρή διαφορά ωφέλειας-κινδύνου καθιστά πιθανότερη την ασθενή σύσταση
Βεβαιότητα στις τιμές των αποτελεσμάτων	Μεγάλη βεβαιότητα στις τιμές καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση
Συσχέτιση με οικονομικούς πόρους	Όσο μικρότερο είναι το κόστος των χειρισμών τόσο πιθανότερη είναι η ισχυρή σύσταση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ, ml/min)					
Αντιμικροβιακό	Φυσιολογική	50-<90	30-<50	10-<30	ΤΣΧΝΝ ή ΣΦΦΚ
Κεφτριαζόνη	2 g x 1	2 g x 1	2 g x 1	2 g x 1	2 g x 1
Κεφτριαξίμ	2 g x 3	2 g x 2	2 g x 2	2 g x 1	2 g x 1
Κεφταζοδίμ	2 g x 3	2 g x 2	2 g x 2	2 g x 1	2 g x 1
Κεφταζοδίμ/αβιμπακτάμ	2.5 g x 3	2.5 g x 3	1.25 g x 3	0.94 g x 1	0.94 g ανά 48 ώρες
Κεφλοξαζίνη/ταζομπακτάμ	1.5 g x 3	1.5 g x 3	750 mg x 3	375 mg x 3	750 mg φόρτιση και 150 mg x 3
Κεφταρολίνη	600 mg x 2	600 mg x 2	400 mg x 2	300 mg x 2	200 mg x 2
Πιπερακλλίνη/ταζομπακτάμ	4.5 g x 4	4.5 g x 4	2.25 g x 4	2.25 g x 3	2.25 g x 3
Ιμipενέμ	1 g x 3	0.5 g x 4	0.5 g x 2	0.25 g x 2	1 g x 1
Μεροπενέμ	2 g x 3	2 g x 3	2 g x 2	1 g x 1	0.5 g x 1
Τιγκυκλίνη	50 mg x 2 (100mg δόση εφ'όδου)*	50 mg x 2 (100mg δόση εφ'όδου)*	50mg x 2.5 (100mg δόση εφ'όδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφ'όδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφ'όδου)*
Γενταμικίνη	5-7 mg/kg x 1	3-4 mg/kg x 1	3.5 -3 mg/kg x 1	3-4 mg/kg/48 ώρες	2 mg/kg/72 ώρες
Αμικασίνη	15 mg/kg x 1	7.5-12 mg/kg x 1	4-7.5 mg/kg x 1	4-7.5 mg/kg/48 ώρες	3 mg/kg/72 ώρες

ΤΣΧΝΝ = τελικού σταδίου νεφρική νόσος, ΣΦΦΚ= Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαθέρηση, *100mg x 2 (200mg δόση εφ'όδου) για λοιμώξεις από στελέχη με Ελάχιστη Ανασταλτική Πικνότητα >0.25μg/ml

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 (συνέχεια)

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ, ml/min)					
Αντιμικροβιακό	Φυσιολογική	50-<90	30-<50	10-<30	ΤΣΧΝΝ ή ΣΦΦΚ
Κολιστίνη (σε εκ μονάδες)*	10.9 εκ. μονάδες	80-<90: 10.3 70-<80: 9.00 60-<70: 8.35 50-<60: 7.40	40-<50: 6.56 30-<4: 5.90	20-<30: 5.30 10-<20: 4.85	5-<10: 4.40 0: 3.95 Αν ΣΦΦΚ 6.5**
Βανκομυκίνη	1g x 2	1g x 1	1g/24-96 ώρες	1 g/4-7 ημέρες	0.5 g/24-48 ώρες
Τεϊκοπλανίνη	10 mg/kg x 1	10 mg/kg x 1	10 mg/kg x 1	10 mg/kg/48 ώρες	10 mg/kg x 1
Λινεζολίδα	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2
Φωσφορική πεδιζολίδα	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1
Δαπτομυκίνη (με έλεγχο της CRK ανά εβδομάδα)	8-10 mg/kg x 1	8-10 mg/kg x 1	8-10 mg/kg/48 ώρες	8-10 mg/kg/48 ώρες	8-10 mg/kg / 48 ώρες
Νταλμπασανίνη	1500mg άπας ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	1500 mg άπας ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	1500mg άπας ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	1000 mg άπας	1000 mg άπας
Σιπροφλοξασίνη	600 mg x 2	600 mg x 2	400 mg x 2	300 mg x 2	400 mg x 1
Μετρονιδαζόλη	500 mg x 3	500 mg x 3	500 mg x 3	250 mg x 3	250 mg x 3

ΤΣΧΝΝ = τελικό στάδιο νεφρική νόσος, ΣΦΦΚ= Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαθιήθηση, *ΠΡΟΣΟΧΗ: ΠΙΑΝΤΑ δόση εφόδου 9 εκ. μονάδες και στη συνέχεια χορήγηση ανά 12 ώρες ανάλογα με την ακριβή τιμή της κάθαρσης, **για κάθε ώρα ΣΦΦΚ χορηγείται 10% της βασικής ημερήσιας δόσης

ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- **Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Ζακυνθινός)**
Συεργάτες: Κ. Βρεττού, Λ. Δούκα, Γ. Καρλής, Α. Κοτανίδου, Β. Μαρκάκη, Ε. Μπελεσιώτου, Μ. Πρατικάκη, Χ. Ρούτση, Ν. Χατζηναστασίου
- **Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Α. Αρμαγανίδης)**
Συεργάτες: Α. Άνθη, Α. Αντωνοπούλου, Γ. Δημόπουλος, Ι. Δημοπούλου, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Μ. Κοντογιώργη, Π. Κοππερίδης, Μ. Λιγνός, Ν. Μανιάτης, Ε. Μαύρου, Σ. Ορφανός, Ε. Παραμυθιώτου, Ε. Παπαδομιχελάκης, Η. Τσαγκάρης, Α. Φλεβάρη, Φ. Φραντζεσκάκη
- **Γ΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο (Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Δουζίνας) Συεργάτες:** Α. Μπετροσιάν, Μ. Τασούλης
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας 251 ΓΝΑ (Διευθυντής: Δρ. Γ. Ανθόπουλος)**
Συεργάτης: Γ. Χούτας
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Σ. Καρατζάς) Συεργάτες:** Π. Δρυμούσης, Γ. Κοφινάς, Α. Κυπαρίσση, Ε. Μάινας, Μ. Μπάλλα, Θ. Παπαβασιλοπούλου, Α. Παπαμανώλη, Ξ. Παπανικολάου, Σ. Πουρίκη, Α. Χαραλάμπους
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Κ. Μανδραγός)**
Συεργάτες: Ε. Καραμπελά, Χ. Κάτσενος, Μ. Παράσχος, Μ. Πατράνη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Λαϊκό» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Ι. Φλώρος) Συεργάτες:** Α. Μέγα, Ε. Παππά, Ι. Παυλέας, Κ. Ρήγας
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο «Αγία Όλγα» Ν. Ιωνίας (Διευθυντής: Δρ. Χ. Μαθάς)**
Συεργάτες: Ι. Ντεβέζ, Χ. Νικολάου, Ι. Στρούβαλης

- **Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» (Διευθυντής: Δρ. Δ. Βελδέκης) Συνεργάτης: Μ. Νταζάνου, Α. Τσαγκαράκη**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Τζάνειο» Πειραιά (Διευθυντής: Δρ. Α. Πρεκατές) Συνεργάτες: Κ. Κατσίφα, Κ. Σακελλαρίδης**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ. Μ.Μιχαλιά) Συνεργάτες: Α. Βαϊβάη, Γ. Καλλίτση, Α. Καστογιάννη, Α. Καναβού, Π. Πλαντζά, Μ. Χαριτίδη**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Αγ. Δημήτριος» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Δρ.Γ.Βλαχογιάννη) Συνεργάτες: Ε. Αιμονιώτου, Χ. Κοντούλη, Κ. Ψαρούλης**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Αγ. Παύλος» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Ο. Διορίτου-Αγαλλιάνου) Συνεργάτες: Δ. Αυγουστή, Α. Βουδούρης, Φ. Δαλαμπύρα, Φ. Δράμπα, Ε. Κογκόπουλος, Δ. Παπαχρήστου, Ε. Πέρτσας, Κ. Πετρά, Ε. Φλιώνη**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Δρ. Ε. Αντωνιάδου) Συνεργάτες: Ε. Αντύπα, Σ. Βασιλιάγκου, Α. Μπούτου, Χ. Τασιούδης, Ε. Χάσου**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Θεαγένειο» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Σ. Ανίσογλου) Συνεργάτες: Ν. Βελίκη, Ε. Δαμιανίδης, Ε. Παπαγεωργίου, Π. Χαλούλης**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Δρ. Ε. Μουλούδη) Συνεργάτες: Τ. Γιασνέτσοβα, Ν. Γρίτση - Γερογιάννη, Α. Καραπαναγιώτου, Ε. Μασσά, Μ. Πασακιώτου**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Διευθυντής: Καθηγητής Ι. Πνευματικός) Συνεργάτες: Β. Θεοδώρου, Γ. Κουλιάτσης, Β. Παπαιωάννου**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Διευθυντής: Καθηγητής Β. Κουλούρας) Συνεργάτες: Ε. Κωσταντή, Β. Σαλμά, Π. Στεργίου**

- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας (Διευθυντής: Χ. Ναθαναήλ)**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας (Διευθυντής: Δρ. Δ. Τσουκαλάς)**
Συνεργάτες: Κ. Αναγνωστόπουλος, Α. Θεοδότου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου (Διευθυντής: Σ. Ευαγγελάτος) Συνεργάτης: Α. Ιωακειμίδου**
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας (Διευθύντρια: Δρ. Π. Σασσοπούλου)**
Συνεργάτης: Ε. Αποστολίδου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων (Διευθυντής: Θ. Παραφόρου) Συνεργάτης: Φ. Κουκουμπάνη**
- **Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Δ. Τ. Μπούμπας) Συνεργάτες: Α. Αντωνιάδου, Ν. Αντωνάκος, Ί. Βάκη, Ε. Γιαννιτσιώτη, Γ. Δουγέκου, Δ. Καββαθά, Κ. Κανελλακοπούλου, Θ. Κάννη, Ε. Καρακικέ, Ε. Κορατζάνης, Π. Κούτουκας, Χ. Κρανιδιώτη, Ε. Κυριαζοπούλου, Α. Κωτσάκη, Κ. Λεβεντογιάννης, Μ. Μουκταρούδη, Α. Οικονόμου, Α. Παπαδόπουλος, Δ. Πλαχούρας, Γ. Πουλάκου, Κ. Πρωτοπαπάς, Μ. Ραφτογιάννη, Α. Σάββα, Α. Σαφαρίκα, Μ. Σουλή, Α. Σπυριδάκη, Β. Τζανετάκου, Θ. Τσαγανός**
- **Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» (Διευθυντής: Καθηγητής Μ.-Α. Δημόπουλος)**
Συνεργάτες: Θ. Ρέτσας, Δ. Σιναπίδης, Π. Φαναριώτης
- **Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Σωτηρία» (Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Συρίγος)**
Συνεργάτες: Α. Αργυράκη, Α. Καζιάνη, Π. Λουρίδα
- **Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης)**
Συνεργάτες: Γ. Αδάμης, Β. Κοσμάς, Ι. Περγίος, Σ. Χριστοδούλου
- **Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» Αθηνών (Διευθύντρια Σ.Γκολφινοπούλου)**
Συνεργάτες: Ε. Κρανιδιώτη, Γ. Μουσουλής, Τ. Μπραϊραμ

- **Ε΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Α. Σκουτέλης)**
Συνεργάτες: Ε. Μυλωνά, Θ. Κοντοπούλου, Χ. Τότσικας
- **Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ. Σ. Συμπάρδη) Συνεργάτες:** Ν. Αλεξίου, Β. Βιτώρος, Κ. Γκιζέλη, Μ. Κουπετώρη, Σ. Νικολάου
- **Β΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ. Ζ. Αλεξίου)**
Συνεργάτες: Ε. Λουκά, Χ. Νοδάρης, Α. Πανταζή, Ε. Ρούλια, Μ. Σαρτζή, Ι. Σκουρή, Μ. Χρυσανθακοπούλου
- **Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Ε. Δημητρέλλος)**
Συνεργάτες: Μ. Αλμυρούδη, Α. Γεωργοπούλου, Μ. Λαδά, Β. Κολώνια, Γ. Κορατζάνης, Κ. Λυμπεροπούλου, Α. Μαριόλη, Β. Μυλωνά, Κ. Σερέτη, Φ. Σπανάκη, Α. Τάτση
- **Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ρίου (Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Γώγος)**
Συνεργάτες: Κ. Ακινόσογλου, Δ. Βελισσάρης, Χ. Δάβουλος, Δ. Δημητροπούλου, Β. Καραμούζος, Χ. Κουτσουρή, Α. Λέκκου, Λ. Λεωνίδου, Μ. Μαραγκός, Β. Νιάρου, Γ. Πάνος, Ι. Συρόκωστα
- **Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Διευθυντής: Καθηγητής: Γ. Νταλέκος) Συνεργάτες:** Ν. Γατσέλης, Σ. Γεωργιάδου, Κ. Μακαρίτσης, Σ. Σκρίμπας, Α. Στέφος
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άργους (Διευθυντής: Δρ. Γ. Ανδιανόπουλος) Συνεργάτης:** Μ. Παυλάκη
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ζακύνθου (Διευθυντής: Δρ. Γ. Παπακωνσταντίνου)**
Συνεργάτες: Γ. Καλπάκου, Α. Καρδάρη
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης**
Συνεργάτες: Π. Κούτουκας, Α. Πελεκάνου
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χίου (Διευθυντής: Δρ. Γ. Καρπουζής) Συνεργάτης:** Γ. Γιαννικόπουλος
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου (Διευθύντρια Α. Γεωργαλή) Συνεργάτες :** Γ. Γιαννικόπουλος, Μ. Τζώρτζη
- **ΣΤ΄ Παθολογική Κλινική, Θεραπευτήριο «Υγεία» Αθηνών (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ε. Γιαμαρέλλου)**
Συνεργάτες: Η. Καραϊσκος, Φ. Μπαζιάκα

- **Α΄ Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Σωτηρία» (Υπεύθυνη Μονάδας Εντατικής Θεραπείας και Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας: Καθηγήτρια Α. Κουτσούκου) Συνεργάτες:** Μ. Κυριακοπούλου, Α. Κυριακούδη, Κ. Ποντίκης, Ν. Ροβίνα
- **Γ΄ Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Ν. Καραγιαννίδης) Συνεργάτες:** Ε. Αντωνογιαννάκη, Σ. Γιαννακάκη, Φ. Διαμαντέα, Α. Παπαϊωάννου, Β. Πέττα
- **Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κερκυρας (Διευθυντής Δρ.Κ.Χαϊνης) Συνεργάτες:** Μ. Αντωνάκης, Η. Παπανικολάου, Ε. Χαϊνη
- **Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας (Διευθυντής: Δρ.Χ.Πατσιάς) Συνεργάτης:** Α. Παναγίδου
- **Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Ζωγράφος) Συνεργάτες:** Γ. Γεωργίου, Π. Γιαννόπουλος, Γ. Δουλάμη, Κ. Τούτουζας
- **Β΄ Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς» (Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Χριστοφορίδης) Συνεργάτες:** Α. Ανανιάδης, Σ. Ατματζίδης, Ν. Βολουδάκης, Ι. Γαλάνης, Π. Ευαγγελάτος, Σ. Καλαϊτζής, Θ. Καλτσίκης, Σ. Καπούλας, Ι. Κουτελιδάκης, Β. Παπαζιώγας, Γ. Χατζημαυρουδής
- **Β΄ Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: Δρ. Ε. Παπαγεωργίου) Συνεργάτης:** Δ. Γιάλβαλης
- **Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ναυπλίου (Διευθυντής: Δρ. Π. Γκανάς) Συνεργάτης:** Κ. Κατσαρός, Ι. Κριτσέλης
- **Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής, Μικροχειρουργικής και Μονάδα Εγκαυμάτων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» (Διευθυντής: Δ. Τσούτσος) Συνεργάτης:** Χ. Τσιρώνης
- **Β΄ Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Δεληβελιώτης) Συνεργάτες:** Σ. Αδάμης, Μ. Χρισσοφός, Α. Παπατσώρης
- **Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας (Διευθυντής: Δρ. Χ. Πάνου) Συνεργάτης:** Μ. Μπρισιτιάνου



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS