



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY



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

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ



σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Γεώργιος Αδάμης
Σουζάνα Ανίσογλου
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Στυλιανή Γερακάρη
Ελένη Γκέκα
Αικατερίνη Ευθυμίου
Βασίλειος Κουλούρας
Συμεών Μεταλλίδης
Ελένη Μουλούδη
Παύλος Μυριανθέος
Περικλής Παναγόπουλος
Ιωάννης Παρίσης
Έφη Πολυζωγοπούλου
Νικολέττα Ροβίνα
Βησσαρία Σακκά
Στυλιανή Συμπάρδη

Καρολίνα Ακινόσογλου
Ελένη Αντωνιάδου
Νικόλαος Γατσέλης
Ευθυμία Γιαννιτσιώτη
Γεώργιος Δημόπουλος
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Χαράλαμπος Μηλιώνης
Μαρία Ντάγανου
Γεώργιος Νταλέκος
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Μαρία Πατράνη
Γαρυφαλλιά Πουλάκου
Χριστίνα Ρούθη
Λεμονιά Σκούρα
Βαρβάρα Φυντανίδου

Ομάδα σύνταξης

Νικόλαος Αντωνάκος
Ελένη Καρακικέ

Ευδοξία Κυριαζοπούλου
Χρήστος Ψαρράκης

ΑΘΗΝΑ 2024

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ (αλφαβητικά)

Γεώργιος Αδάμης Διευθυντής Α΄Παθολογικής Κλινικής και Μονάδας Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

Καρολίνα Ακινόσογλου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Σουζάνα Ανίσσογλου Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»

Ελένη Αντωνιάδου Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ.Γεννηματάς»

Γλυκερία Βλαχογιάννη Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Αγ.Δημήτριος» Θεσσαλονίκης

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Καθηγητής, Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία» Δ΄Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Chairman European Sepsis Alliance, Πρόεδρος Ελληνικού Ινστιτούτου Μελέτης της Σήψης

Νικόλαος Γατσέλης Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στυλιανή Γερακάρη Διευθύντρια Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιώς «Τζάνειο»

Ευθυμία Γιαννιτσιώτη Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ΄Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελένη Γκέκα Διευθύντρια, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Χαράλαμπος Γώγος Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Γεώργιος Δημόπουλος Καθηγητής, Θεραπευτική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αικατερίνη Ευθυμίου Διευθύντρια, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Κυριακή Κανελλακοπούλου Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασίλειος Κουλούρας Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Διευθυντής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας ΠΓΝ Ιωαννίνων

Συμεών Μεταλλίδης Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α΄Παθολογικής Κλινικής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Χαράλαμπος Μηλιώνης Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α΄Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ελένη Μουλούδη Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Μαρία Ντάγανου Διευθύντρια Νέας Πολυδύναμης Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Πάυλος Μυριανθεύς Καθηγητής, Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Άγιοι Ανάργυροι»

Γεώργιος Νταλέκος Καθηγητής, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περικλής Παναγόπουλος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης

Αντώνιος Παπαδόπουλος Καθηγητής, Δ' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιωάννης Παρίσης Καθηγητής Καρδιολογίας-Επείγουσας Ιατρικής, Διευθυντής Κλινικής Επειγόντων Περιστατικών ΠΓΝΑ «Αττικόν»

Μαρία Πατράνη Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΑ «Κοργιαλένειο-Μπεκνάκειο»

Έφη Πολυζωγοπούλου Επίκουρη Καθηγήτρια, Κλινική Επειγόντων Περιστατικών Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γαρυφαλιά Πουλάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Γ' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικολέττα Ροβίνα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α' Πνευμονολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστίνα Ρούτση Καθηγήτρια, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βησσαρία Σακκά Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Λεμονιά Σκούρα Καθηγήτρια, Διευθύντρια Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Στυλιανή Συμπάρδη Διευθύντρια Α' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»

Βαρβάρα Φυντανίδου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Επείγουσας Ιατρικής, Διευθύντρια Κλινικής Επείγουσας Ιατρικής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ "ΑΧΕΠΑ"

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

Νικόλαος Αντωνάκος Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Δ' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελένη Καρακικέ Επιμελήτρια Β', Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευδοξία Κυριαζοπούλου Επιμελήτρια Β', Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια, Δ' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Χρήστος Ψαρράκης Επιστημονικός Συνεργάτης, Δ' Παθολογική Κλινική 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 ιδιαίτερων 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 την επιτυχία της αδειοδότησης του φαρμάκου Ανακίνα από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και από τον Οργανισμό Food and Drug Administration των ΗΠΑ για τη θεραπεία της COVID-19 πνευμονίας και από τις πλέον των 120 πρωτότυπων δημοσιεύσεων σε διεθνή ιατρικά περιοδικά. Η ΕΟΜΣ αποτελεί 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) και Πρόεδρος του Οργανισμού European Sepsis Alliance.

Μετά την ενθουσιώδη αποδοχή που έτυχαν τα πρώτα Ενημερωτικά Δελτία που εκδόθηκαν από την ΕΟΜΣ τα έτη 2008, 2011, 2014 και 2017 εκδίδεται ένα πλήρως ανανεωμένο Ενημερωτικό Δελτίο το οποίο περιέχει τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων πλέον των 7.000 Ελλήνων ασθενών. Στο Νέο Ενημερωτικό Δελτίο:

- Περιγράφονται όλοι οι νέοι βιοδείκτες που μπορούν να συμβάλουν στην ταχεία αναγνώριση του σηπτικού ασθενούς
- Οι συστάσεις για τα αντιβιοτικά στηρίζονται στην ανάλυση επί των δεδομένων της καταγραφής
- Περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των νεότερων αντιμικροβιακών
- Παρατίθενται οι συστάσεις των στρατηγικών σύμφωνα με το διεθνή οργανισμό Surviving Sepsis Campaign
- Παρατίθενται τα δεδομένα από τις δημοσιεύσεις της ΕΟΜΣ

Στη διάρκεια της πανδημίας η ΕΟΜΣ ενδυναμώθηκε με σημαντικές και πρωτοπόρες δημοσιεύσεις που επιτρέπουν στην ΕΟΜΣ να είναι η απόλυτη διεθνώς πρωτοπόρα στην ανάπτυξη των νέων στρατηγικών της ανοσοθεραπείας ακριβείας. Με συντονιστικό οργανισμό το Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης αγωνιζόμαστε ενωμένοι μέσα από περισσότερες από 35 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που έχουν σχεδιαστεί από εμάς να αλλάξουμε την έκβαση των ασθενών μας στην υπηρεσία των οποίων έχουμε ταχθεί. Παράλληλα τρέφουμε την ελπίδα αυτή η προσπάθεια να αποτελέσει οδηγό για τη σταδιοδρομία των νεότερων Ελλήνων επιστημόνων ιατρών αλλά και όλων αυτών που συνδέονται με τα επαγγέλματα των υπηρεσιών υγείας

Χ. Γώγος

Σεπτέμβριος 2023
Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

ΟΡΙΣΜΟΙ

Σήψη

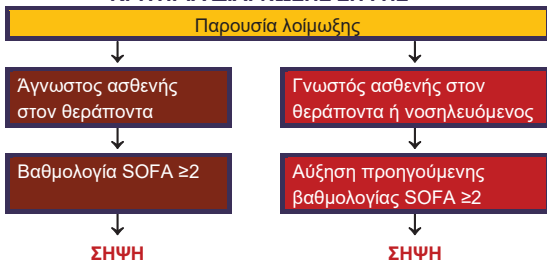
Κάθε απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία η οποία είναι αποτέλεσμα της μη ρυθμισμένης απάντησης του ξενιστή σε μία λοίμωξη

Οργανική δυσλειτουργία

Η οξεία αύξηση της συνολικής βαθμολογίας SOFA ≥ 2 βαθμούς, που αντανακλά σε τουλάχιστον 10% συνολική θνητότητα στο γενικό πληθυσμό των νοσηλευόμενων με λοίμωξη. Σε ασθενείς που δεν έχουν γνωστή οργανική ανεπάρκεια, η τιμή της συνολικής βαθμολογίας SOFA προ του παρόντος επεισοδίου θεωρείται ίση με μηδέν

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

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΗΨΗΣ



ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA

Παράμετρος	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 σε MA	<100 σε MA
Αιμοπετάλια (ανά mm ³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Καρδιαγγειακό	ΜΑΠ ≥70	ΜΑΠ <70	Χορήγηση δοβουταμίνης ¹	Χορήγηση αδρεναλίνης ² ή νοραδρεναλίνης ²	Χορήγηση αδρεναλίνης ³ ή νοραδρεναλίνης ³
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 <500ml/ημέρα	≥5,0 ή <200ml/ημέρα

¹οποιαδήποτε δόση, ²≤0,1μg/kg/min, ³>0,1μg/kg/min

MA: μηχανικός αερισμός

ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)

Σηπτική Καταπληξία: Ορισμός

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

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

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

ΟΛΑ τα ακόλουθα:

- Διάγνωση Σήψης (βλ.ανωτέρω)
- Μέση αρτηριακή πίεση μικρότερη από 65mmHg παρά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου
- Γαλακτικό οξύ >2mmol/l
- Ανάγκη χορήγησης αγγειοδραστικών φαρμάκων

ΤΑΧΕΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ: Η ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ qSOFA

ΙΣΧΥΡΗ ΥΠΟΨΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

+

Τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι κλινικά σημεία που αποτελούν την κλίμακα qSOFA¹:

- Έκπτωση επιπέδου συνείδησης (κλίμακα Γλασκώβης < 13)
- Αναπνοές >22/λεπτό
- Συστολική αρτηριακή πίεση <100mmHg

Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων των Ελλήνων ασθενών, ο κίνδυνος θανάτου είναι αυξημένος ακόμα και με την παρουσία ενός εκ των τριών αυτών κλινικών σημείων².

Στις κατευθυντήριες γραμμές Surviving Sepsis Campaign 2021 αμφισβητείται η χρησιμότητα της κλίμακας qSOFA στην αναγνώριση του ασθενούς με σήψη³.

↓

ΕΝΑΡΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ
ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (βλέπε σελ. 14)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singer M, et al. *JAMA* 2016, 315: 801-810
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Microbiol Infect* 2017, 23: 104-109
3. Fischer L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49:1974-1982

ΤΑΧΕΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕΣΩ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ: Η ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ NEWS2

Ποικίλα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης έχουν αναπτυχθεί που στηρίζονται σε αλγόριθμο αξιολόγησης των φυσικών σημείων των ασθενών. Παρουσιάζεται η βαθμολογία NEWS2 (National Early Warning Score 2) η οποία προτείνεται από τον οργανισμό Surviving Sepsis Campaign ως πιο ευαίσθητη της βαθμολογίας qSOFA στην αναγνώριση της σήψης σε ασθενή με υποψία λοίμωξης^{1,2}. Κάθε ασθενής λαμβάνει βαθμούς ανάλογα με τα φυσικά σημεία και αξιολογείται το συνολικό άθροισμα.

ΙΣΧΥΡΗ ΥΠΟΨΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

+

Άθροισμα επιμέρους βαθμών για κάθε σύστημα:

Αναπνοές:	Βαθμοί	Θερμοκρασία:	Βαθμοί
≤ 8/λεπτό	+3	≤35 °C	+3
9-11/λεπτό	+1	35,1-36 °C	+1
12-20/λεπτό	0	36,1-38 °C	0
21-24/λεπτό	+2	38,1-39 °C	+1
≥25/λεπτό	+3	≥39,1 °C	+2
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	Βαθμοί	Σφύξεις:	Βαθμοί:
≤90	+3	≤40/λεπτό	+3
91-100	+2	41-50/λεπτό	+1
101-110	+1	51-90/λεπτό	0
111-219	0	91-110/λεπτό	+1
≥220	+3	111-130/λεπτό	+2
		≥131/λεπτό	+3
Έκπτωση συνείδησης	+3	Ανάγκη σε συμπληρωματικό οξυγόνο	+2

↓

ΑΝ ΣΥΝΟΛΟ ≥6 ΕΝΑΡΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ
ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (βλέπε σελ. 14)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49:1974-1982
2. Qiu X, et al. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2023, 21: 891-900

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΑΙΡΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ ΠΡΕ-ΣΗΨΙΝΗ

Σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη προτείνεται η χρήση του βιοδείκτη πρε-σηψίνη ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ με την κλινική αξιολόγηση και τους υπόλοιπους εργαστηριακούς δείκτες για την έγκαιρη αναγνώριση της σήψης

Η πρε-σηψίνη (sCD14) αποτελεί το αμινοτελικό τμήμα της διαλυτής μορφής του CD14, ενός συν-υποδοχέα που εκφράζεται στην επιφάνεια των μακροφάγων/μονοκυττάρων, που αναγνωρίζει πολυάριθμους συνδέτες, όπως ο λιποπολυσακχαρίτης των Gram αρνητικών βακτηρίων. Μετα-άνάλυση 11 κλινικών δοκιμών κατέδειξε συνολική ευαισθησία 84% και ειδικότητα 73% για τη διάγνωση της σήψης¹. Μελέτη σε 176 Έλληνες ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα, μετεγχειρητικό πυρετό ή κλινική υποψία λοίμωξης ανέδειξε ότι η πρε-σηψίνη μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική επίδοση της βαθμολογίας qSOFA. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφάνιζαν ένα από τα κριτήρια qSOFA και διαπιστώθηκε ότι συγκεντρώσεις πρε-σηψίνης αίματος μεγαλύτερες από 350 pg/ml είχαν ευαισθησία 80,2% για τη πρώιμη διάγνωση της σήψης και ευαισθησία 91,5% για την πρόγνωση της θνητότητας των 28 ημερών αντιστοίχως. Τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε δύο ακόμα ανεξάρτητους πληθυσμούς Ελλήνων ασθενών. Ο πρώτος πληθυσμός περιλάμβανε 57 ασθενείς με υποψία λοίμωξης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και ο δεύτερος πληθυσμός 115 ασθενείς με πνευμονία COVID-19. Συγκεντρώσεις πρε-σηψίνης αίματος μεγαλύτερες από 350 pg/ml είχαν ευαισθησία 85,7% και 92,3% αντίστοιχα για την πρόγνωση της θνητότητας τις πρώτες 28 ημέρες².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kondo Y, et al. *J Intensive Care* 2019, 7: 22
2. Kyriazopoulou E, et al. *Sci Rep* 2023, 13: 3814.

suPAR

Ο βιοδείκτης suPAR αίματος συμβουλεύει ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ με την αξιολόγηση του ασθενούς, ώστε:

- Τιμές μικρότερες από 4 ng/ml να δείχνουν πολύ χαμηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης
- Τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 6 ng/ml να δείχνουν υψηλό κίνδυνο ταχείας δυσμενούς έκβασης

Ο βιοδείκτης suPAR αποτελεί το διαλυτό υποδοχέα ουροκινάσης πλασμινογόνου που απελευθερώνεται από την κυτταρική μεμβράνη των ουδετεροφίλων. Μία ομάδα ειδικών της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης αφού έλαβε υπόψη της δεδομένα από 1914 Έλληνες ασθενείς και τις δημοσιευμένες μελέτες διατύπωσε την θέση ότι ο δείκτης suPAR αίματος πρέπει να αξιολογείται παράλληλα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και να ερμηνεύεται ως εξής¹:

- Τιμές μικρότερες από 4 ng/ml υποδηλώνουν πολύ χαμηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης και επιτρέπουν την έξοδο από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
- Τιμές 6 ng/ml ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν κίνδυνο ταχείας δυσμενούς έκβασης ανεξάρτητα από την αιτία προσέλευσης του ασθενούς
- Σε ασθενείς με λοίμωξη και ένα από τα τρία σημεία της βαθμολογίας qSOFA, τιμές 12 ng/ml ή μεγαλύτερες θέτουν ισχυρά την υπόνοια της σήψης
- Σε ασθενείς με σήψη, τιμές 12 ng/ml ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο θανάτου ακόμα και αν η βαθμολογία APACHE II είναι χαμηλή.

Σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19 με ή χωρίς ανάγκη συμπληρωματικού οξυγόνου, τιμές 6 ng/ml ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και θάνατο τις πρώτες 14 ημέρες².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Velissaris D, et al. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 407-416
2. Rovina N, et al. *Crit Care* 2020; 24: 187

ΠΡΟΕΓΚΕΦΑΛΙΝΗ

Σε ασθενείς με σήψη η προεγκεφαλίνη A μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη σε οξεία νεφρική βλάβη

Η προεγκεφαλίνη A 119-159 (penKid) είναι το πιο σταθερό και εύκολα μετρήσιμο προϊόν διάσπασης της προ-προεγκεφαλίνης σε οπιοειδή πολυτεπτίδια που περιέχουν εγκεφαλίνη. Λόγω του μικρού μοριακού βάρους διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα. Σε αναδρομική μελέτη 101 ασθενών που προσήλθαν με σήψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, η προεγκεφαλίνη A του αίματος συσχετίστηκε με την εκδήλωση και τη βαρύτητα της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB)¹. Σε προοπτική μελέτη 42 ασθενών με σήψη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας διαπιστώθηκε ότι τιμές μεγαλύτερες από 66,97 pmol/L είχαν ειδικότητα 100% για την πρόγνωση της εξέλιξης σε ONB². Σε μεγάλη προοπτική μελέτη σε δύο μεγάλους πληθυσμούς από 2087 και 583 ασθενείς οι συγκεντρώσεις αυτές ανίχνευσαν την υποκλινική ONB³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marino R, et al. *J Nephrol* 2015, 28: 717-724
2. Liu R, et al. *Crit Care* 2020, 24: 162
3. Dépret F, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, 202: 822-829

IP-10/CRP/TRAIL

- Ο συνδυασμός των βιοδεικτών IP-10/CRP/TRAIL σε ασθενείς με λοιμώξεις του αναπνευστικού αναδεικνύει την πιθανότητα βακτηριακής ή ιογενούς λοίμωξης
- Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ με την κλινική εκτίμηση του ασθενούς

Μία νέα εξέταση αξιολογεί την πιθανότητα οι λοιμώξεις του αναπνευστικού να είναι ιογενούς ή βακτηριακής αιτιολογίας. Η εξέταση προσδιορίζει παράλληλα στο αίμα τρεις πρωτεΐνες:

- Την πρωτεΐνη 10 που επάγεται από την ιντερφερόνη-γ (IP-10) η οποία αυξάνεται σε ιογενείς λοιμώξεις
- Τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) η οποία αυξάνεται σε βακτηριακές λοιμώξεις, και
- Το συνδέτη της απόπτωσης που επάγεται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAIL) και μειώνεται σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Οι πρωτεΐνες συναξιολογούνται και το τελικό αποτέλεσμα δίνεται σε βαθμολογία από 0 ως 100, όπου τιμές μεταξύ 0 και 35 υποδηλώνουν ιογενή λοίμωξη και τιμές μεταξύ 65 και 100 βακτηριακή λοίμωξη¹. Η ανάλυση αυτή εμφανίζει ευαισθησία 93,5% και ειδικότητα 94,3% όντας ανώτερες από τη CRP και την προκαλσιτονίνη². Η εφαρμογή της εξέτασης μπορεί να περιορίσει την άσκοπη συνταγογράφηση αντιβιοτικών κατά 35%³.

Μελέτη σε Έλληνες ασθενείς με πνευμονία COVID-19 έδειξε ότι τιμές IP-10 αίματος 2000 pg/ml ή μεγαλύτερες μπορούν να ανιχνεύσουν τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van der Does Y, et al. *Clin Microbiol Infect* 2018, 24: 1297-1304
2. Ashkenazi-Hoffnung L, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018, 37: 1361
3. Papan C, et al. *Clin Microbiol Infect* 2022, 28: 723
4. Samaras C, et al. *Cytokine* 2023, 162: 156111

ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΤΑΧΕΙΑ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Επιτρέπει τη γρήγορη (<2 ώρες) αναγνώριση του παθογόνου στα βιολογικά δείγματα των σπηττικών ασθενών
- Παρέχει πληροφορίες για την ανίχνευση γονιδίων που συνδέονται με την αντοχή στα αντιβιοτικά
- Πρέπει να αξιολογείται ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ με την κλινική εικόνα του ασθενούς και να μην υποκαθιστά την κλασική μικροβιολογία (καλλιέργειες αίματος)

Η συνδρομική διάγνωση περιλαμβάνει την παράλληλη ανίχνευση πολλαπλών γονιδίων-στόχων στα βιολογικά δείγματα (αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, βρογχικές εκκρίσεις, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, πτύελα) με την εφαρμογή πολυπλεκτικών μοριακών μεθόδων (multiplex PCR). Ειδικότερα στις λοιμώξεις αιματικής ροής παρέχεται η δυνατότητα αναγνώρισης των πιο συχνών μικροοργανισμών καθώς και γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής, όπως τα *CTX-M*, *IMP*, *KPC*, *NDM*, *OXA-48*, *VIM*, *mcr-1*, *mecA/C* και *vanA/B*. Οι περισσότερες διαθέσιμες τεχνολογίες εφαρμόζονται σε δείγμα θετικής αιμοκαλλιέργειας (εξάιρεση αποτελεί το σύστημα T2MR με δυνατότητα εφαρμογής απευθείας στο περιφερικό αίμα)¹. Τα αποτελέσματα δίνονται σε λίγες μόνο ώρες (1- 6 ώρες), ενώ ταυτόχρονα η διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα είναι εφάμιλλη με τις κλασικές τεχνικές².

Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και εκτιμάται ότι μπορούν να οδηγήσουν στη γρηγορότερη έναρξη της βέλτιστης θεραπείας, αν και απουσιάζουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες^{3,4}. Ειδικότερα, στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δειγμάτων πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των αντιγράφων του παθογόνου (genome copies/ml) για τη σωστή αξιολόγηση του ασθενούς⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peker N, et al. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:944-955
2. Rhoads DD, et al. *J Clin Microbiol* 2023, 61: e0189122
3. Verroken A, et al. *PLoS ONE* 2019, 14: e0223122
4. Sparks R, et al. *Pathology* 2021, 53: 889-895
5. Hanson KE, et al. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2744-2751

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Ο διεθνής οργανισμός Surviving Sepsis Campaign εκδίδει ανά 4 έτη κατευθυντήριες γραμμές (τελευταία έκδοση Νοέμβριος 2021¹⁻⁴), σύμφωνα με τις οποίες η αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς έχει δύο βασικούς άξονες:

- τη σωστή και όσο το δυνατόν πιο άμεση και συνδυασμένη αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων του ασθενούς
- 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 συνδρόμου⁴. Επιβάλλεται επομένως η αντιμετώπιση του ασθενούς άμεσα είτε στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών είτε στο θάλαμο νοσηλείας παράλληλα με την αναζήτηση κλίνης για μεταφορά σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας το ταχύτερο δυνατό.

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

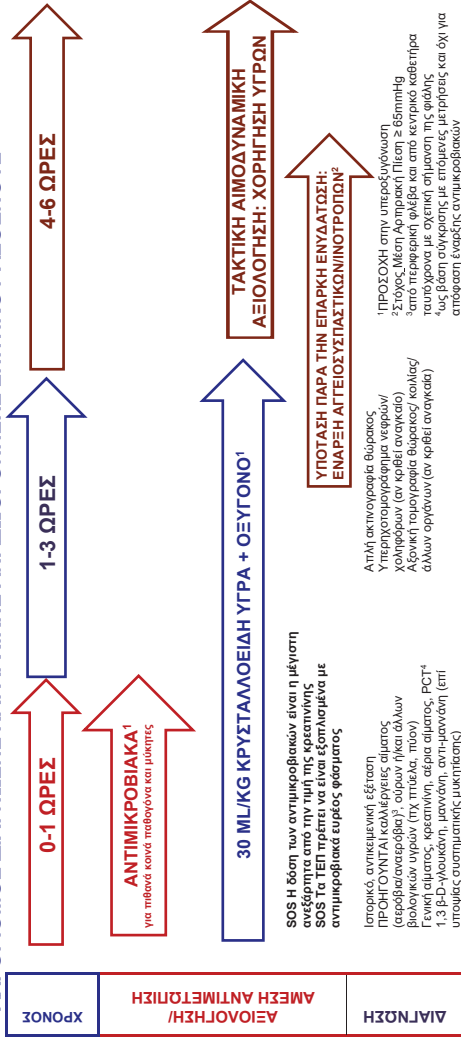
- Στόχοι αρχικής αναζωογόνησης
- Κριτήρια επιλογής αντιμικροβιακών
- Δεδομένα από την Ελληνική καταγραφή ασθενών με σήψη που αφορούν την εμπειρική θεραπεία με αντιμικροβιακά, καθώς και τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν στις καλλιέργειες αίματος και τα στοιχεία ανοχής τους
- Στρατηγικές ανοσοθεραπείας
- Ιδιαίτερη αναφορά στα αποτελέσματα των δημοσιεύσεων της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης για κάθε διαγνωστικό και θεραπευτικό χειρισμό

Για κάθε θεραπευτικό χειρισμό αναφέρεται ο αντίστοιχος βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 2021⁴. Ο βαθμός σύστασης προκύπτει από βαθμολόγηση η οποία 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. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021; 49: e1063-e1143

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



SOS Η δόση των αντιμικροβιακών είναι η μέγιστη
ανεξάρτητα από την τιμή της κρεατινίνης
SOS Τα ΤΕΠ πρέπει να είναι εξοπλισμένα με
αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος

ΣΤΟΧΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ¹

- Τα κρυσταλλοειδή είναι τα υγρά επιλογής για την αρχική αναζωογόνηση και την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)
- Συστήνεται η χορήγηση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών (π.χ Ringer's Lactate, Plasmalyte) αντί του χλωριούχου νατρίου 0,9% (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)
- Η χορήγηση αλβουμίνης ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει μεγάλους όγκους κρυσταλλοειδών (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)
- Δε συστήνεται η χορήγηση διαλύματος υδροξυαιθυλο-αμύλου (HES, ισχυρή σύσταση, υψηλή ποιότητα ένδειξης)
- Δε συστήνεται η χορήγηση ζελατινών (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών γίνεται με δυναμικές αιμοδυναμικές παραμέτρους εφόσον είναι εφικτό (ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης)
- Σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία σε αγωγή με αγγειοσυσπαστικά συστήνεται η ταχεία επίτευξη μέσης αρτηριακής πίεσης ≥ 65 mmHg (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)
- Συστήνεται η παρακολούθηση της μεταβολής του γαλακτικού οξέος ή/ και του χρόνου τριχοειδικής επαναπλήρωσης για την καθοδήγηση της αποκατάστασης της ιστικής οξυγόνωσης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)

¹Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΩΝ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΩΝ¹

- Η νορεπινεφρίνη αποτελεί το αγγειοσυσπαστικό φάρμακο πρώτης επιλογής (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)
- Αν δεν αποκαθίσταται η μέση αρτηριακή πίεση με τη χορήγηση νορεπινεφρίνης, συστήνεται η προσθήκη βαζοπρεσσίνης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)
- Αν δεν αποκαθίσταται η μέση αρτηριακή πίεση παρά τη χορήγηση νορεπινεφρίνης και βαζοπρεσσίνης, συστήνεται η προσθήκη επινεφρίνης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης).
- Η αρχική χορήγηση αγγειοσυσπαστικών μπορεί να γίνει από περιφερική φλέβα ώστε να μη χαθεί χρόνος μέχρι να εξασφαλιστεί κεντρική πρόσβαση (ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης)
- Σε περίπτωση καρδιακής δυσλειτουργίας με επίμονη υπο-άρδευση παρά την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και την αποκατάσταση της πίεσης προτείνεται η προσθήκη δοβουταμίνης στη νορεπινεφρίνη ή η χορήγηση μόνο επινεφρίνης (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)

¹Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ^{1,2}

- Αναζήτηση/διάγνωση της ανατομικής θέσης της λοίμωξης (βέλτιστη κλινική πρακτική)
- Έλεγχος/εκρίζωση της σηπτικής εστίας το ταχύτερο δυνατό (βέλτιστη κλινική πρακτική)
- Επιλογή ελάχιστα επεμβατικών χειρισμών π.χ. διαδερμική έναντι χειρουργικής παροχέτευσης, όπου είναι δυνατό
- Έγκαιρη αφαίρεση ενδαγγειακών καθετήρων επί υψηλής υποψίας λοίμωξης του κεντρικού καθετήρα εφόσον εξασφαλισθεί άλλη αγγειακή πρόσβαση (βέλτιστη κλινική πρακτική). Το άκρο του καθετήρα πρέπει να αποστέλλεται για καλλιέργεια.

¹Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Ο ασθενής με σήψη και συνυπάρχον καρδιαγγειακό νόσημα έχει αυξημένη πιθανότητα δυσμενούς έκβασης
- Απαιτείται εξατομικευμένη διαχείριση και συνιστάται προσεκτική και κατευθυνόμενη αναζωογόνηση υπό στενή παρακολούθηση

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και αγγειοδραστικών ουσιών στους ασθενείς με σήψη και γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Οι περισσότερες συστάσεις είναι εμπειρικές και βασίζονται σε μελέτες παρατήρησης ή/και τη γνώμη ειδικών (expert opinion). Τα ακόλουθα σημεία αποτελούν τις βασικές αρχές της διαχείρισης αυτής της ομάδας ασθενών:

- Άμεση έναρξη αναζωογόνησης υπό συνεχή παρακολούθηση
- Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με τη χρήση υπερηχοτομογραφίας (οι σημαντικότερες παράμετροι είναι η εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η αξιολόγηση της παρουσίας συμφόρησης, η εκτίμηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και η μέτρηση της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας)
- Συνιστάται προσεκτική χορήγηση υγρών όταν συνυπάρχει καρδιακή δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 50%), με ή χωρίς πνευμονική συμφόρηση.
- Η αναζωογόνηση με υγρά είναι δυναμική διαδικασία, πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική, εργαστηριακή και υπερηχογραφική επανεκτίμηση και να τροποποιείται αναλόγως. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις προτείνεται και ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας.
- Εργαστηριακή εκτίμηση με τη χρήση βιοδεικτών. Συνιστάται η μέτρηση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας και των νατριουρητικών πεπτιδίων για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τον αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ του τύπου 1 και τύπου 2 εμφράγματος μυοκαρδίου. Το τύπου 2 έμφραγμα επάγεται από την αύξηση των μεταβολικών αναγκών και τη φλεγμονώδη διαδικασία, χωρίς να υπάρχει απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων.

- Πρώτης γραμμής αγγειοσπαστική ουσία είναι η νορεπινεφρίνη. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται η προσθήκη βαζοπρεσίνης.
- Επί συνυπάρχουσας καρδιακής δυσλειτουργίας προτείνεται ινóτροπη υποστήριξη με δοβουταμίνη σε συνδυασμό με νορεπινεφρίνη^{1,2}.
- Σε συνυπάρχουσα ταχυαρρυθμία με καρδιακή δυσλειτουργία ή/και υπόταση, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας προτείνεται η χορήγηση εκλεκτικού β-αποκλειστή, της λανδιολόλης, δεδομένου ότι έχει ουδέτερη αιμοδυναμική δράση. Συμπληρωματικά προτείνεται η χορήγηση αμιωδαρόνης. Στις περιπτώσεις χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια ή/και καρδιακή δυσλειτουργία, μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά διλτιαζέμη ή εσμολόλη. Στους ασθενείς αυτούς έχει ένδειξη η έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας^{2,3}.
- Όλοι οι ασθενείς με σήψη και καρδιαγγειακά νοσήματα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή fondaparinux⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arfaras-Melainis A, et al. *Heart Fail Rev* 2020, 25: 183-194
2. Jones TW, et al. *J Intensive Care Med* 2021, 36: 989-1012
3. Bezati S, et al. *Eur Heart J* 2022, 24 Suppl D: D22-D33
4. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Η χορήγηση αντιμικροβιακών πρέπει να ξεκινά εντός της ΠΡΩΤΗΣ ΩΡΑΣ από την εκδήλωση της σήψης ή της σηπτικής καταπληξίας (ισχυρή σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)¹

Σε ασθενείς με πιθανή σήψη χωρίς καταπληξία συστήνεται η ταχεία αναζήτηση της εστίας λοίμωξης και η έναρξη αντιμικροβιακών εντός των πρώτων 3 ωρών (ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης)

Σε αναδρομική ανάλυση των κλινικών στοιχείων 2731 ασθενών με σηπτική καταπληξία συσχετίσθηκε η τελική επιβίωση με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε ανάμεσα στην εγκατάσταση της υπότασης και στην έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας. Η τελική 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.

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Επιβάλλεται η άμεση εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών μέσα στην πρώτη ώρα από την εισαγωγή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και αφού προηγηθεί η λήψη καλλιέργειών. Οι καλλιέργειες που λαμβάνονται είναι αίματος από περιφερική φλέβα και από κεντρικό καθετήρα (εφόσον υπάρχει), ούρων και λοιπών βιολογικών υγρών ανάλογα με το είδος της λοίμωξης (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις, πύο κλπ)
- Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται bolus ενδοφλέβια πρέπει να προηγούνται. Στη συνέχεια πρέπει να χορηγούνται άμεσα όσα έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143
2. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006, 34: 1589-1596

ΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΙ ΠΡΕΠΕΙ¹:

- Να είναι δραστικά σε όλα τα πιθανά παθογόνα (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)
- Να χορηγούνται ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα π.χ. συνεχής έγχυση ή βραχύτερα μεσοδιαστήματα έγχυσης για τις β-λακτάμες
- Να χορηγούνται αρχικά στη μέγιστη επιτρεπτή δοσολογία ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια να τροποποιούνται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία (βλ. Παράρτημα 2)
- Να έχουν δράση εναντίον του *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) εφόσον ο ασθενής έχει υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από MRSA (βέλτιστη κλινική πρακτική)
- Να τροποποιούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών (βέλτιστη κλινική πρακτική)

Είναι απαραίτητη η γνώση των συνήθων παθογόνων των νοσηλευτικών τμημάτων που νοσηλεύεται ο ασθενής καθώς και των αντοχών τους

¹Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

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 εναντίον 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 τόσο για σηπτικούς ασθενείς εκτός ΜΕΘ όσο και για εντός ΜΕΘ
- Έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή της αποκλιμάκωσης σε Έλληνες σηπτικούς ασθενείς δεν επηρέασε δυσμενώς την επιβίωσή τους^{2,3}.

¹Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143

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

³Routsi C, et al. *J Antimicrob Chemother* 2020, 75: 3665-3674

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 ≥ 5 ημερών
- Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων/αποκατάστασης
- Στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας²
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου IV, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση
- Τακτική αιμοκάθαρση (τουλάχιστον από μηνός ενταγμένοι ασθενείς)
- Ανοσοκαταστολή³

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΖΟΥΝ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ (MRSA)¹:

- Πρόσφατη λοίμωξη ή αποικισμός από MRSA
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δέρματος ή χρονίων ελκών
- Παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων
- Τακτική αιμοκάθαρση

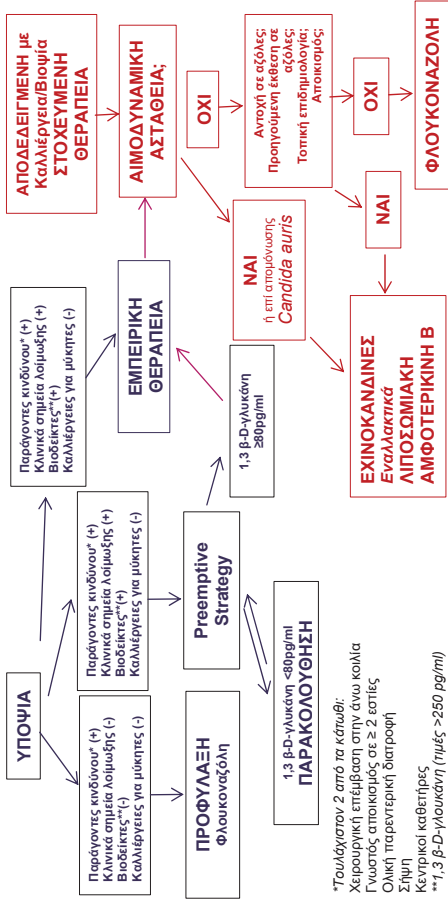
¹κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενιάς, αζιτρενάμη, κινολόνες, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, καρβαπενέμες

²πχ ενδοφλέβια κατ'οίκον θεραπεία

³αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι, λήψη κορτικοειδών (>10 mg ισοδυνάμου πρεδνιζόνης/ημέρα x 21 ημέρες ή >700 mg αθροιστικά), λήψη ανοσοκατασταλτικών

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

(Τροποποίηση από Dimopoulos G, et al. *J Crit Care* 2013; 28: 717-727 και Bailly S et al. *Intensive Care Med* 2015; 41:1931)



*Τουλάχιστον 2 από τα κάτω:

Χειρουργική επέμβαση στην άνω κοιλία

Γνωστός αποικισμός σε ≥ 2 εστίες

Ολική παρεντερική διατροφή

Σήψη

Κεντρικοί καθετήρες

**1,3 β-D-γλυκάνη (ημέρες >250 pg/ml)

ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην ανάλυση, οι ασθενείς διακρίνονται σε αυτούς που εκδήλωσαν επεισόδιο σήψης εκτός Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και σε αυτούς που εκδήλωσαν το πρώτο επεισόδιο σήψης μετά την εισαγωγή σε ΜΕΘ. Οι ασθενείς που καταγράφηκαν πριν το Φεβρουάριο 2016 αναταξινομήθηκαν σύμφωνα με τους νέους ορισμούς κατά Σήψη-3. Για την καταγραφή από το Μάρτιο 2016 και εφεξής χρησιμοποιούνται οι νέοι ορισμοί κατά Σήψη-3. Η ανάλυση χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος παρατίθενται τα συχνότερα παθογόνα και τα ποσοστά αντοχής τους στα αντιμικροβιακά για τις χρονικές περιόδους καταγραφής 2014-2017 και 2018-2023. Στο δεύτερο μέρος περιγράφονται οι συνδυασμοί αντιμικροβιακών που συνδέονται στατιστικά με την βέλτιστη επιβίωση μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση κατά Cox. Η ανάλυση έγινε λαμβάνοντας υπόψη τις εξής μεταβλητές:

- τις συνοσηρότητες όπως εκφράζονται από το δείκτη Charlson
- την παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα
- το σύνολο των ασθενών που έχουν καταγραφεί από το 2006, και
- τους πιο συχνά συνταγογραφούμενους συνδυασμούς αντιμικροβιακών για λόγους στατιστικής ισχύος.

Η καταγραφή δεν έχει χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένης μελέτης και τα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν υπό τον περιορισμό ότι οι χορηγηθέντες συνδυασμοί αντιμικροβιακών επιλέχθηκαν από τους θεράποντες με βάση την εστία λοίμωξης και το ιστορικό του ασθενούς. Για τους ασθενείς με σήψη εκτός ΜΕΘ και συνολική βαθμολογία SOFA μικρότερη από 8 τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά ήταν:

- β-λακτάμες/αναστολείς β-λακταμασών
- Κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς/κεφταρολίνη
- Μακρολίδες

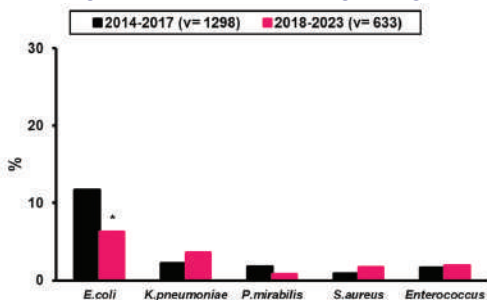
Για τους ασθενείς με σήψη εκτός ΜΕΘ και συνολική βαθμολογία SOFA ίση ή μεγαλύτερη από 8 τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά ήταν:

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Καρβαπενέμες
- Κολιστίνη
- Γλυκοπεπτίδια/λινεζολίδη

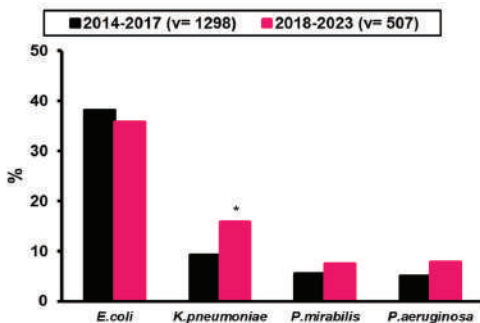
Για τους ασθενείς με σήψη που εκδηλώθηκε μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και συνολική βαθμολογία SOFA ίση ή μεγαλύτερη από 8 οι πιο συχνά συνταγογραφούμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών ήταν:

- Καρβαπενέμες + τιγκεκυκλίνη + κολιστίνη
- Καρβαπενέμες + κολιστίνη + γλυκοπεπτίδια/λινεζολίδη
- Καρβαπενέμες + τιγκεκυκλίνη + κολιστίνη + γλυκοπεπτίδια/λινεζολίδη

ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



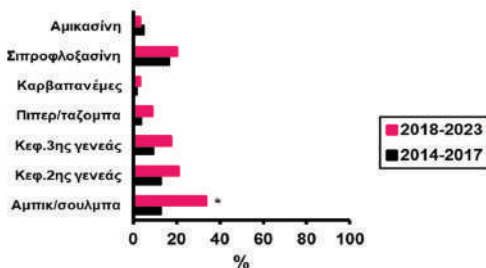
ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



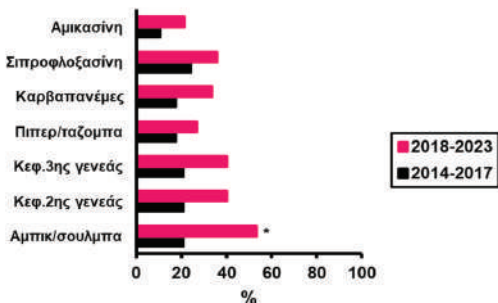
*Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

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

Escherichia coli



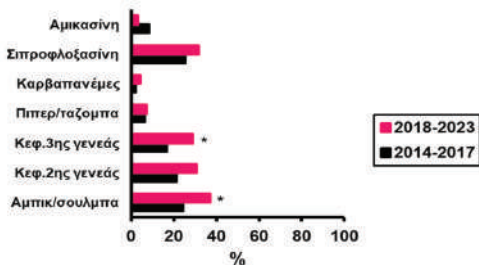
Klebsiella pneumoniae



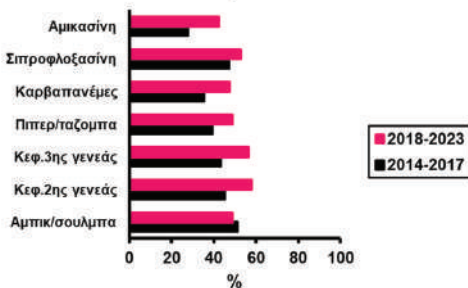
*Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

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

Escherichia coli

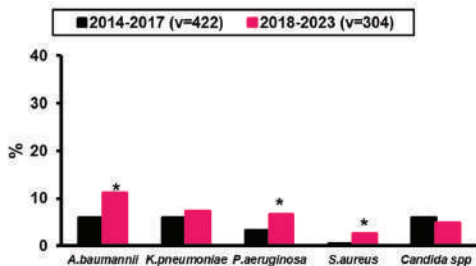


Klebsiella pneumoniae



*Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

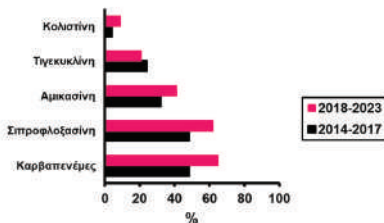
ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΗΨΗΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ



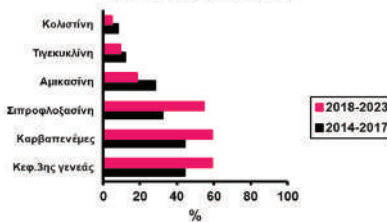
*Στατιστικά σημαντική αύξηση μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

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

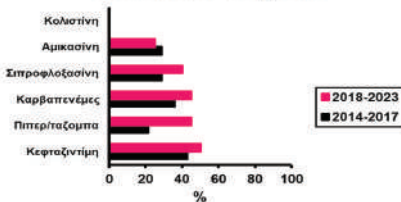
Acinetobacter baumannii



Klebsiella pneumoniae



Pseudomonas aeruginosa



Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιόδων καταγραφής

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

ΠΡΟΤΑΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΙΔΙΚΩΝ

- Σε απουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα= κεφαλοσπορίνη γ'γενεάς. Συστήνεται να προστεθεί μακρολίδη σε πνευμονία της κοινότητας ή μετρονιδαζόλη για λοίμωξη από αναερόβια.^{1,2}
- Σε απουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα (επί προηγούμενης έκθεσης σε κεφαλοσπορίνη γ'γενεάς)=Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Συστήνεται να προστεθεί μακρολίδη σε πνευμονία της κοινότητας.^{1,2}
- Σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από Gram (-) παθογόνο που παράγει ευρέος φάσματος β-λακταμάση (ESBL)= καρβαπενέμη ή κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη²
- Σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από Gram (-) παθογόνο με αντοχή στην καρβαπενέμη= νέοι συνδυασμοί β-λακτάμης με αναστολέα καρβαπενεμασών + κολιστίνη²

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ:

- Συστήνεται η καθημερινή κλινική αξιολόγηση και η εφαρμογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής σύμφωνα με τις καλλιέργειες δεδομένου ότι, όπως προκύπτει από την καταγραφή, δεν επηρεάζει την τελική έκβαση των ασθενών.
- Οι κεφαλοσπορίνες γ'γενεάς και η μεροπενέμη είναι προτιμότερο να χορηγούνται σε 3ωρη έγχυση και η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε 4ωρη έγχυση
- Η επιλογή του νεότερου συνδυασμού β-λακτάμης/αναστολέα καρβαπενεμασών γίνεται από το αντιβιογράμμα του παθογόνου

- Σε θεραπεία με συνδυασμό β-λακτάμης/αναστολέα καρβαπενεμάσης λόγω ενδοκοιλιακής λοίμωξης πρέπει να προστεθεί μετρονιδαζόλη.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ Gram(-) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ESBL (ευρέος φάσματος β-λακταμάσες)³:

- Νοσηλεία τους τελευταίους 3 μήνες
- Λήψη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος τους τελευταίους 3 μήνες
- Χρόνια αιμοκάθαρση
- Διαμονή σε οίκο χρόνιας φροντίδας
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού
- Παρουσία ενδοαγγειακών καθετήρων ή ουροκαθετήρα
- Γνωστός αποικισμός από παθογόνα που παράγουν ESBL

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ Gram(-) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΗ⁴:

- Ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης από παθογόνα με αντοχή στην καρβαπενέμη
- Γνωστός αποικισμός από παθογόνα με αντοχή στην καρβαπενέμη
- Παρατεταμένη ή πρόσφατη νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- Σοβαρή ανοσοκαταστολή

¹η σύσταση προέρχεται από τα δεδομένα της ανάλυσης επιβίωσης. 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

²σύμφωνη γνώμη της Συγγραφικής Ομάδας των Ειδικών

³επιδημιολογικά δεδομένα της καταγραφής στο Koupetori M, et al. *BMC Infect Dis* 2014, 14: 272

⁴Galera SP, et al. *EClinicalMedicine* 2023, 57:101871

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

ΠΡΟΤΑΣΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΙΔΙΚΩΝ

- Σε απουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα= πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Συστήνεται να προστεθεί μακρολίδη σε πνευμονία της κοινότητας.^{1, 2}
- Σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από Gram (-) παθογόνο που παράγει ευρέος φάσματος β-λακταμάση (ESBL)= καρβαπενέμη ή κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη +/- κολιστίνη + γλυκοπεπτιδία/λινεζολίδη^{1, 2}
- Σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από Gram (-) παθογόνο με αντοχή στην καρβαπενέμη (CRE)= νέοι συνδυασμοί β-λακτάμης με αναστολέα καρβαπενεμασών (με προσθήκη μετρονιδαζόλης επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων) + κολιστίνη + γλυκοπεπτιδία/λινεζολίδη²

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ

- Συστήνεται η καθημερινή κλινική αξιολόγηση και 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 μεροπενέμη είναι προτιμότερο να χορηγείται σε 3ωρη έγχυση
- Η επιλογή του συνδυασμού β-λακτάμης/αναστολέα καρβαπενεμασών γίνεται από το αντιβιογράμμα του παθογόνου
- Η προσθήκη γλυκοπεπτιδίων προτείνεται για ασθενείς με υψηλή πιθανότητα λοιμώξεων από Gram-θετικούς κόκκους (πχ παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων, νευροχειρουργικοί ασθενείς, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, παρουσία μόνιμου καρδιαγγειακού, ορθοπαιδικού ή οποιουδήποτε άλλου εμφυτεύματος)

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ
Gram(-) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ESBL
(ευρέος φάσματος β-λακταμάσες)³:**

- Νοσηλεία τους τελευταίους 3 μήνες
- Λήψη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος τους τελευταίους 3 μήνες
- Χρόνια αιμοκάθαρση
- Διαμονή σε οίκο χρόνιας φροντίδας
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού
- Παρουσία ενδοαγγειακών καθετήρων ή ουροκαθετήρα
- Γνωστός αποικισμός από παθογόνα που παράγουν ESBL

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ
Gram(-) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ
ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΗ⁴:**

- Ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης από παθογόνα με αντοχή στην καρβαπενέμη
- Γνωστός αποικισμός από παθογόνα με αντοχή στην καρβαπενέμη
- Παρατεταμένη ή πρόσφατη νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- Σοβαρή ανοσοκαταστολή

¹η σύσταση προέρχεται από τα δεδομένα της ανάλυσης επιβίωσης. Δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοροποίηση 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

²σύμφωνη γνώμη της Συγγραφικής Ομάδας των Ειδικών

³επιδημιολογικά δεδομένα της καταγραφής στο Koupetori M, et al. *BMC Infect Dis* 2014, 14: 272

⁴Galera SP, et al. *EClinicalMedicine* 2023, 57:101871

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΨΗ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

- Η τελική έκβαση των ασθενών καθορίζεται κυρίως από την παρουσία συννοσηροτήτων και λοίμωξης από πολυανθεκτικά παθογόνα¹
- Η εμπειρική συνταγογράφηση αντιμικροβιακών κατευθύνεται από τη γνώση της τοπικής επιδημιολογίας κάθε νοσοκομείου και ΜΕΘ.²
- Οι καρβαπενέμες προτιμάται να μη δίνονται ως μονοθεραπεία^{1, 2}
- Συστήνεται η χορήγηση γλυκοπεπτιδίων σε υποψία λοίμωξης από Gram (+) κόκκους όπως επί ύπαρξης κεντρικής φλεβικής γραμμής ή/και σηπτικής καταπληξίας²
- Στους πιο βαριά ασθενείς με σηπτική καταπληξία ή με συνολική βαθμολογία SOFA ≥ 8 προτείνεται συνδυασμός αντιμικροβιακών για Gram (-) παθογόνα και επιπλέον χορήγηση γλυκοπεπτιδίων^{1,2}
- Σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από Gram (-) παθογόνο με αντοχή στην καρβαπενέμη (CRE) προτείνεται ο συνδυασμός β-λακτάμης με αναστολέα καρβαπενεμασών²
- Σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροβακτηριακό με αντοχή στην καρβαπενέμη (CRE)= επιλογή νέων συνδυασμών β-λακτάμης με αναστολέα καρβαπενεμάσης ανάλογα με το αντιβιογράμμα ²

¹η σύσταση προέρχεται από τα δεδομένα της ανάλυσης επιβίωσης. 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

²σύμφωνη γνώμη της Συγγραφικής Ομάδας των Ειδικών

ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Σε ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία και αποτελεσματικό έλεγχο της εστίας λοίμωξης προτείνεται η χρήση της προκαλσιτονίνης ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ με την κλινική αξιολόγηση για τη διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)¹

Σε τυχαιοποιημένη παρεμβατική μελέτη, σε 785 βαρέως πάσχοντες η διακοπή των αντιμικροβιακών έγινε με τη συνήθη πρακτική και συγκρίθηκε με 761 ασθενείς στους οποίους αποφασίσθηκε διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής βάσει της μεταβολής της τιμής της προκαλσιτονίνης (PCT). Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας τόσο μετά από 28 ημέρες (20% έναντι 25% της ομάδας συνήθους πρακτικής) όσο και μετά από ένα έτος (36% έναντι 43% της ομάδας συνήθους πρακτικής)². Η Ελληνική πολυκεντρική μελέτη PROGRESS σε 256 ασθενείς επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα. Στη μελέτη PROGRESS διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας μετά 28 ημέρες (15,2% συγκριτικά με 28,2% της συνήθους διάρκειας θεραπείας). Η ωφέλεια αποδόθηκε αφενός στη μείωση της επίπτωσης των ανεπιθυμητών ενεργειών από τη μακροχρόνια χορήγηση αντιμικροβιακών και των επιλοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια και από *Clostridioides difficile*³.

Συστήνεται η διακοπή της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής, εφόσον επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση και η PCT αίματος έχει μειωθεί περισσότερο από 80% της αρχικής τιμής ή βρίσκεται σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 0,5 ng/ml.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143
2. De Jong E, et al. *Lancet Infect Dis* 2016, 16: 819-827
3. Kyriazopoulou E, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2021, 203: 202-210

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΤΕΔΙΖΟΛΙΔΗ

- Κύρια δραστικότητα: *Enterococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη και με ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) 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 δραστικότητα: *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη και με ΕΑΠ στη βανκομυκίνη $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ή/και απουσία ευαισθησίας στη δαπτομυκίνη
- Ένδειξη: οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος με δυνατότητα βράχυνσης νοσηλείας
- Κλινική ανταπόκριση 79,7% εντός των πρώτων 72 ωρών και 94,9% σε ασθενείς με συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση με παράλληλη δυνατότητα βράχυνσης της διάρκειας νοσηλείας^{1,2}

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

- Δραστικότητα σε Gram (+) μικρόβια (συμπεριλαμβάνονται *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη, *Streptococcus pneumoniae* με αντοχή στην πενικιλίνη) και Gram (-) εντεροβακτηριακά που δεν παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)^{1,2}
- **Ενδείξεις:** οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος, πνευμονία της κοινότητας και δευτερογενής βακτηραιμία από τα προαναφερόμενα παθογόνα.
- Κλινική ανταπόκριση 82,1% έναντι 77,2% της κεφτριαξόνης σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας³

1. Saravolatz LD, et al. *Clin Infect Dis* 2011, 52: 1156-1163
2. Leventogiannis K, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2023, 36: 89-94
3. Low D, et al. *J. Antim Chemother* 2011 Apr, 66 suppl 3 33-44

ΚΕΦΤΟΛΟΖΑΝΗ/ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Δραστικότητα σε Gram (-) εντεροβακτηριακά, *Pseudomonas aeruginosa* και *Haemophilus influenzae* που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)¹
- Απουσία δραστηριότητας έναντι στελεχών που παράγουν AmpC, OXA, καρβαπενεμάσες και μέταλλο-β-λακταμάσες¹
- **Ενδείξεις:** επιπτεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας, επιπτεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό
- Μη κατωτερότητα στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία (54% συγκριτικά με 53% της μεροπενέμης)²

1. Zhanel G., et al. *Drugs* 2014, 74: 31-51
2. Kollef MH, et al. *Lancet Infect Dis* 2019, 19:1299-1311

ΚΕΦΤΑΖΙΝΤΙΜΗ/ΑΒΙΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Δραστικότητα σε Gram (-) εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL, AmpC, και καρβαπενεμάσες τύπου KPC και OXA-48 και ευαίσθητη στην καρβαπενέμη *Pseudomonas aeruginosa*^{1,2}
- Απουσία δραστικότητας σε στελέχη που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες³
- **Ενδείξεις:** επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε συγχρόνηση με τη μετρονιδαζόλη και νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό
- Σημαντική μείωση της θνητότητας σε σηπτικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από *Klebsiella pneumoniae* που παράγει KPC (36,5% συγκριτικά με 55,8% της βέλτιστης θεραπείας σύγκρισης)⁴

1. Sharma R, et al. *Clin Ther* 2016, 38: 431-444
2. Zasowski EJ, et al. *Pharmacotherapy* 2015, 35: 755-770
3. Paul M, et al. *Clin Infect Dis* 2022, 28: 521-547
4. Tumbarello M A, et al. *Clin Infect Dis* 2019, 68: 355-364

ΜΕΡΟΠΕΝΕΜΗ/ΒΑΜΠΟΡΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Υψηλή δραστικότητα σε Gram (-) εντεροβακτηριακά που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs) και καρβαπενεμάσες τύπου KPC και στην ευαίσθητη στις καρβαπενέμες *Pseudomonas aeruginosa*.
- Απουσία δραστικότητας έναντι στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες τύπου OXA ή μέταλλο-β-λακταμάσες¹
- **Ενδείξεις:** επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό
- Κλινική υπεροχή ως μονοθεραπεία για τεκμηριωμένες λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά με αντοχή στις καρβαπενέμες με παράλληλη μείωση της θνητότητας και της νεφροτοξικότητας (18,8% συγκριτικά με 60% της βέλτιστης θεραπείας σύγκρισης)²

1. Mouktaroudi M, et al. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2022, 20: 809-818
2. Wunderink R, et al. *Infect Dis Ther* 2018, 7: 439-455

ΙΜΙΠΕΝΕΜΗ/ΣΙΛΑΣΤΑΤΙΝΗ/ΡΕΛΕΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Υψηλή δραστικότητα σε Gram (-) στελέχη που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs), και σε εντεροβακτηριακά που παράγουν β-λακταμάσες AmpC και καρβαπενεμάσες τύπου KPC και σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* με δυσκολία στη θεραπεία¹
Απουσία δραστικότητας σε εντεροβακτηριακά που παράγουν β-λακταμάσες τύπου OXA ή μέταλλο-β-λακταμάσες¹
- **Ενδείξεις:** νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό, βακτηριαιμία σε έδαφος νοσοκομειακής πνευμονίας και λοιμώξεις από αερόβια Gram (-) βακτήρια με περιορισμένο εύρος άλλων θεραπευτικών επιλογών
- Κλινική ανταπόκριση 71% σε λοιμώξεις από παθογόνα ανθεκτικά στην ιμιπενέμη²
- Θνητότητα 15,9% έναντι 21,3% υπό πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία³
- Σε μικρές σειρές ασθενών διαπιστώνεται κλινική ανταπόκριση σε λοιμώξεις από ανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa*⁴

1. Karlowsky J, et al. *J Antim Chemother* 2018, 73: 1872-1879

2. Mothsch J, et al. *Clin Infect Dis* 2020, 70: 1799-1808

3. Titov I, et al. *Clin Infect Dis* 2021, 73: e4539-e4548

4. Rebold N, et al. *Open Forum Infect Dis* 2021, 8: ofab554

ΚΕΦΙΝΤΕΡΟΚΟΛΗ

- Υψηλή δραστηριότητα σε Gram (-) στελέχη που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs), σε εντεροβακτηριακά που παράγουν β-λακταμάσες AmpC και καρβαπενεμάσες τύπου KPC και OXA και μέταλλο-β-λακταμάσες (MBL), σε στελέχη *Acinetobacter baumannii* με αντοχή στην καρβαπενέμη και σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Burkholderia cepacia* με δυσκολία στη θεραπεία¹
- Απουσία δραστηριότητας έναντι αναερόβιων και Gram (+) βακτηρίων
- **Ενδείξεις:** λοιμώξεις από αερόβια Gram (-) βακτήρια με περιορισμένο εύρος άλλων θεραπευτικών επιλογών
- Κλινική ανταπόκριση 73% συγκριτικά με 55% της ιμipενέμης-σιλαστατίνης σε επιπτεπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού²
- Μη-κατωτερότητα συγκριτικά με τη μεροπενέμη για τη νοσοκομειακή πνευμονία και την πνευμονία που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό³
- Σε σοβαρές λοιμώξεις από *Acinetobacter baumannii* (συμπεριλαμβανομένων της σηπτικής καταπληξίας και της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό) δεν συστήνεται η χορήγηση της Κεφιντεροκόλης ως μονοθεραπεία αλλά σε συνδυασμό με κάποιο άλλο δραστικό αντιμικροβιακό παράγοντα⁴.

1. Shortridge D, et al. *Microb Spectr* 2022, 10: 10.1128
2. Portsmouth S, et al. *Lancet Infect Dis* 2018, 18: 1319-1328
3. Wunderlich RG, et al. *Lancet Infect Dis* 2021, 21: 213-225
4. Bassetti M, et al. *Lancet Infect Dis* 2021, 21: 226-240

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΙΤΡΑΚΟΝΑΖΟΛΗ¹

Μελέτη της αξιολόγησης της in vitro δραστικότητας της ιτρακοναζόλης σε στελέχη *Candida* spp που απομονώθηκαν από Έλληνες ασθενείς της καταγραφής ανέδειξε:

- Εφάμιλλη δραστικότητα με τις υπόλοιπες αζόλες και τις εχινοκανδίνες σε στελέχη *C.albicans*
- Ανώτερη δραστικότητα για τα στελέχη *C.parapsilosis* συγκριτικά τις υπόλοιπες αζόλες και τις εχινοκανδίνες

Η εμπειρική χορήγηση της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης μείωσε τον κίνδυνο εκδήλωσης μυκηταιμίας εκ διαφυγής από στέλεχος *C.parapsilosis* συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση εχινοκανδινών. Η ωφέλεια αφορά σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μετά τουλάχιστον 7 ημέρες εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή και εμφανίζουν τουλάχιστον δύο από τους πιο κάτω παράγοντες κινδύνου:

- Ενδοκοιλιακή επέμβαση
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Αποικισμός δέρματος, στόματος, ορθού ή βρογχικών εκκρίσεων
- Χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Τακτική αιμοκάθαρση
- Συμπαγής κακοήθεια ή λέμφωμα

¹Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2019, 54: 471-477

ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Επιβάλλει την παραγγελία των κατάλληλων
διαγνωστικών εξετάσεων με σκοπό την αποφυγή
της υπερβολικής κατανάλωσης των
αντιμικροβιακών

Στα πλαίσια της πολιτικής επιτήρησης των αντιμικροβιακών πρέπει να εφαρμόζεται και πολιτική επιτήρησης των διαγνωστικών εξετάσεων. Αυτή επιβάλλει την παραγγελία των κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. καλλιιεργειών αίματος, βρογχικών εκκρίσεων και ούρων, διαγνωστικών δοκιμασιών για *Clostridioides difficile* και άλλων ειδικών εξετάσεων, PCR) ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική παραγγελία εξετάσεων (overtesting) που οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση π.χ. του αποικισμού ως λοίμωξης (diagnostic error) και κατά συνέπεια στη χορήγηση αχρείαστων αντιβιοτικών. Κλασσικό παράδειγμα αποτελεί η αποφυγή παραγγελίας διαγνωστικών εξετάσεων για *C. difficile* σε ασθενή με διαρροϊκό σύνδρομο που λαμβάνει υπακτικά και καθαρτικά. Η κατάλληλη – ορθολογική επιλογή εξετάσεων (diagnostic stewardship, best pretest probability of disease) διορθώνει το διαγνωστικό λάθος (σήψη, ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις από *C. difficile*) που οδηγεί σε υπερκατανάλωση αχρείαστων αντιμικροβιακών και καθυστερεί την κατάλληλη θεραπεία (αποπροσανατολισμός διάγνωσης)^{1,2}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morgan DJ, et al. *JAMA* 2017, 318: 607-608
2. Fabre V, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023, 44: 178-185

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία αποσκοπεί στην αποκατάσταση της ομοιοστασίας του ανοσιακού μηχανισμού του ξενιστή στη λοίμωξη

Παρά την εξέλιξη της αντιμικροβιακής θεραπείας, η θνητότητα των ασθενών με σήψη διατηρείται ιδιαίτερα υψηλή. Οι προσπάθειες ανοσοθεραπείας αποσκοπούν στην αποκατάσταση της ομοιόστασης του ανοσιακού μηχανισμού ώστε αφενός να υποβοηθήσουν στην αποτελεσματική φαγοκυττάρωση των παθογόνων και αφετέρου να περιορίσουν την οργανική δυσπραγία.

Στο παρόν δελτίο γίνεται συνοπτική αναφορά στις κάτωθι στρατηγικές ανοσοθεραπείας:

- Χορήγηση υδροκορτιζόνης
- Ρύθμιση γλυκόζης αίματος
- Διατροφή
- Προβιοτικά
- Μακρολίδες/Ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη
- Ανοσοσφαιρίνες
- Ανακίνρα
- Τοσιλιζουμάμπη
- Ανοσοθεραπεία ακριβείας

Για κάθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται βασικά ο βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 20-2021 (Παράρτημα 1), ενώ αναφέρονται, όπου έχει υπάρξει διαφοροποίηση, και οι κατευθυντήριες γραμμές άλλων επιστημονικών φορέων. Παράλληλα δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε δεδομένα που προέρχονται από Έλληνες ασθενείς.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης συστήνεται σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία που χρειάζονται τη χορήγηση ινотρόπων (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)¹

Στη μελέτη APROCHSS σε νοσοκομεία της Γαλλίας ασθενείς σε σηπτική καταπληξία τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη σε συνδυασμό με φθοριοκορτιζόνη ή εικονικό φάρμακο μαζί με την καθιερωμένη αγωγή. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της θνητότητας μετά από 90 ημέρες (43% συγκριτικά με 49,1%) και ταχύτερο απογαλακτισμό από τα ινотρόπα και από το μηχανικό αερισμό². Τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν από την τυχαιοποιημένη μελέτη ADRENAL από δίκτυο ερευνητών στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη ADRENAL δε χορηγήθηκε φθοριοκορτιζόνη και ότι ο χρόνος παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν βραχύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν υδροκορτιζόνη³. 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 ινотρόπων ενώ δρα αντι-φλεγμονωδώς επί των μονοκυττάρων του αίματος⁴. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ λόγω σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας, η χορήγηση υδροκορτιζόνης σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο θανάτου (6,2% συγκριτικά με 11,9% στους ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία)⁵.

Το δοσολογικό σχήμα είναι 200 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως σε συνεχή έγχυση 24 ωρών ή 50 mg υδροκορτιζόνης κάθε 6 ώρες. Η θεραπεία οφείλει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες μετά την έναρξη των ινотρόπων και η συνολική διάρκεια της είναι 7 ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143
2. Annane D, et al. *N Engl J Med* 2018, 378: 809-819
3. Venkatesh B, et al. *N Engl J Med* 2018, 378: 797-808
4. Katsenos C, et al. *Crit Care Med* 2014, 42: 1651-1657
5. Dequin PF, et al. *N Engl J Med* 2023, 25: 388: 1931-1941

ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Σε ασθενή με σήψη:

- Συνιστάται εξατομικευμένη ρύθμιση των τιμών γλυκόζης με τη χορήγηση ινσουλίνης όταν η γλυκόζη αίματος είναι $>180\text{mg/dl}$ σε δύο διαδοχικές μετρήσεις.
- Στόχος είναι η διατήρηση της γλυκόζης σε επίπεδα $144\text{-}180\text{ mg/dl}$ (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης¹)

Η υπεργλυκαιμία και η μεγάλη διακύμανση των τιμών της γλυκόζης του ορού αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ο βασικός κίνδυνος της προσπάθειας διατήρησης ευγλυκαιμίας μέσω της χορήγησης ινσουλίνης είναι η υπογλυκαιμία. Στην τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη NICE-SUGAR ($n=6104$), ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης σε τιμές $80\text{-}110\text{mg/dl}$ συσχετιζόταν με σοβαρές υπογλυκαιμίες στο $6\text{-}29\%$ των ασθενών με αυξημένη θνητότητα². Σε μια μετα-ανάλυση 35 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών διαπιστώθηκε ότι η θνητότητα των ασθενών ήταν μεγαλύτερη όταν στόχος της θεραπείας με ινσουλίνη ήταν επίτευξη τιμών γλυκόζης αίματος $\leq 144\text{ mg/dl}$ ³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143
2. Finfer S, et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1108-1118
3. Yatabe T, et al. *Intensive Care Med* 2017, 43: 16-28

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

- Σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία που δύνανται να σιτιστούν εντερικά προτείνεται η άμεση έναρξη εντερικής διατροφής (ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης¹)
- Η χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης C δεν συστήνεται (ασθενή σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης¹)

Η πρώιμη έναρξη της εντερικής σίτισης εμφανίζει τα πλεονεκτήματα της διατήρησης της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, της καταστολής της φλεγμονώδους αντίδρασης και της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη στη Γαλλία σε 44 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, 2410 ασθενείς (62% σηπτικοί) υπό μηχανικό αερισμό τυχαιοποιήθηκαν σε πρώιμη (εντός των πρώτων 72 ώρων) έναρξη εντερικής διατροφής ή σε χορήγηση παρεντερικής διατροφής. Δε διαπιστώθηκαν διαφορές στην τελική επιβίωση².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-e1143
2. Reigner J, et al. *Lancet* 2018, 391: 133-143

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

- Οι μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών αναδεικνύουν ωφέλεια από τη χορήγηση σκευασμάτων προβιοτικών για την πρόληψη της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό
- Σαφής ένδειξη για τη χορήγηση των προβιοτικών δεν υπάρχει

Η εκδήλωση της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό (ΠΣΜΑ) είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του μικροβιώματος του πνεύμονα και του ανοσιακού μηχανισμού¹. Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γίνει για να διαπιστωθεί αν η θεραπεία με προβιοτικά σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό προλαμβάνει την εκδήλωση της ΠΣΜΑ. Οι μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις επί 23 και 31 μελετών με 5574 και 8339 ασθενείς αντίστοιχα ανέδειξαν μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε ΠΣΜΑ κατά 33%² και 25%³ αντίστοιχα. Οι μετα-αναλύσεις υπόκεινται σε σημαντικό κίνδυνο λάθους λόγω ετερογένειας των χορηγούμενων σκευασμάτων προβιοτικών ως προς το είδος και τον αριθμό των προβιοτικών μικοοργανισμών. Η διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη pro-VAP σε Έλληνες ασθενείς έδειξε μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε ΠΣΜΑ από 28,3% σε 11,9% με θεραπεία επί 15 ημέρες με σκεύασμα που περιέχει τα στελέχη *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 και *Lactobacillus plantarum*. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν πολυτραυματίες υπό μηχανικό αερισμό με απουσία ενεργού λοίμωξης και με κάκωση της κεφαλής και τουλάχιστον ενός ακόμα οργάνου⁴. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη επί 2653 ασθενών δε διαπιστώθηκε ωφέλεια από τη χορήγηση *Lactobacillus rhamnosus* GG στην πρόληψη της ΠΣΜΑ. Εντούτοις, η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των ασθενών εμφάνιζαν ήδη σοβαρές λοιμώξεις κατά την ένταξη στη μελέτη⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fernández-Barat et al, *eBioMedicine* 2000, 60: 102955
2. Sun YC, et al. *BMC Pulm Med* 2022, 2: 168
3. Li C, et al. *Frontiers Nutr* 2022, 9: 919156
4. Tsilika M, et al. *Intern J Antimicrob Agents* 2022, 59: 106471
5. Johnstone J, et al. *JAMA* 2021, 326: 1024-1033

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

- Η συγχορήγηση μακρολιδών με τις β-λακτάμες περιορίζει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου σε σοβαρή πνευμονία της κοινότητας ανεξάρτητα από τον παθογόνο μικροοργανισμό¹
- Η ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με πνευμονία που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό και περιορίζει τον κίνδυνο σηπτικής υποτροπής^{1,2}

Σε ανάλυση 1174 Ελλήνων ασθενών με σήψη λόγω πνευμονίας της κοινότητας (ΠΚ) διαπιστώθηκε ότι η συγχορήγηση κλαριθρομυκίνης με τις β-λακτάμες υποδιπλασίασε τον κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες (μονοθεραπεία με β-λακτάμη, ή αναπνευστική κινολόνη ή συνδυασμό β-λακτάμης με αζιθρομυκίνη)².

Post-hoc ανάλυση τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με πνευμονία που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό ανέδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας μετά 90 ημέρες με την ενδοφλέβια θεραπεία με κλαριθρομυκίνη¹. Η ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη μελετήθηκε στην τυχαιοποιημένη μελέτη INCLASS ως επικουρική θεραπεία σε 110 ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια σε έδαφος Gram-αρνητικών λοιμώξεων. Αν και δε διαπιστώθηκε διαφορά στη συνολική θνητότητα, η θεραπεία περιορίσε σημαντικά τον κίνδυνο νέας σηπτικής υποτροπής (30,4% έναντι 67,9% των ασθενών που έλαβαν εικονική θεραπεία) μετά την αρχική ανταπόκριση³.

Οι επικαιροποιημένες Ευρωπαϊκές συστάσεις για τη σοβαρή ΠΚ περιλαμβάνουν τη συγχορήγηση μακρολίδης και β-λακταμών έναντι της μονοθεραπείας με β-λακτάμες ή με αναπνευστικές κινολόνες⁴.

Η δόση χορήγησης της ενδοφλέβιας κλαριθρομυκίνης είναι 1gr σε άπαξ συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας για τέσσερις συνεχείς ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyprianou M, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2023, 106942
2. Kyriazopoulou E, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2020, 55: 105836.
3. Karakike E, et al. *Crit Care* 2022, 26: 183.
4. Martin-Loeches I, et al. *Intensive Care Med* 2023, 4:1-18

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Δεν προτείνεται η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης)¹
- Αναδρομική ανάλυση ανέδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας από τη χορήγηση σκευάσματος ανοσοσφαιρινών εμπλουτισμένου με IgM ανοσοσφαιρίνες σε Έλληνες ασθενείς με σηπτική καταπληξία και λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια²

Οι ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες διακρίνονται στα σκευάσματα που περιέχουν μόνο ανοσοσφαιρίνες της τάξεως IgG και στο σκεύασμα που είναι εμπλουτισμένο με 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 σχετικών 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 100 ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια εκ των οποίων 86% εμφάνιζε σηπτική καταπληξία. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με σκεύασμα IgGAM και συγκρίθηκαν με 100 ασθενείς που δεν έλαβαν ανάλογη αγωγή και ήταν απόλυτα συγκρίσιμοι 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 έλαβαν IgGAM και 58% στην ομάδα σύγκρισης)².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-31143
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Microbiol Infect* 2016, 22: 499-506

ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Το φάρμακο ανακίνρα έχει αδειοδοτηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και από τον οργανισμό Food and Drug Administration (FDA) των ΗΠΑ για ασθενείς με πνευμονία COVID-19 με ανάγκη σε συμπληρωματικό οξυγόνο και τιμές του βιοδείκτη suPAR αίματος 6ng/ml ή μεγαλύτερες^{1,2}

Το φάρμακο ανακίνρα είναι η ανασυνδυασμένη μορφή του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-1. Σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 πνευμονία τιμές του βιοδείκτη suPAR (διαλυτός υποδοχέας της ουροκινάσης πλασμινογόνου) ίσες με 6 ng/ml ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης του ασθενούς σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα των μελετών φάσης II SAVE και φάσης III SAVE-MORE σε 1000 και 594 ασθενείς αντίστοιχα ανέδειξαν 64% μείωση του κινδύνου δυσμενούς έκβασης μετά από 28 ημέρες (πηλίκo πιθανοτήτων 0,36 με όρια αξιοπιστίας 0,26-0,50) με ανάλογη ωφέλεια ως προς τη μείωση της θνητότητας, της εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και παρεμβατικό αερισμό και την αύξηση της ίασης^{3,4}. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης είναι ίδια ανεξάρτητα από τη χρονική καθυστέρηση έναρξης της θεραπείας από την έναρξη των συμπτωμάτων του ασθενούς⁵. Ο οργανισμός FDA έχει επιπλέον ορίσει μία κλίμακα από οκτώ κλινικά σημεία και εργαστηριακά ευρήματα για την αναγνώριση του ασθενούς που πρέπει να λάβει θεραπεία². Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με ανακίνρα.

Το ανακίνρα χορηγείται υποδορίως σε δόση 100mg άπαξ ημερησίως για 7-10 ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>
2. <https://www.fda.gov/media/163075/download>
3. Kyriazopoulou E, et al. *eLife* 2021, 10: e66125
4. Kyriazopoulou E, et al. *Nat Med* 2021, 27: 1752-1760
5. Akinosoglou K, et al. *eClinicalMedicine* 2023, 56: 101790

ΤΟΣΙΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ

- Σε ασθενείς με σήψη σε έδαφος COVID-19 προτείνεται η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (μέτρια σύσταση, μέτρια ποιότητα ένδειξης)¹.
- Σε ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία σε έδαφος άλλης λοίμωξης δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση τοσιλιζουμάμπης

Η τοσιλιζουμάμπη είναι ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-6. Σε μετα-ανάλυση 10.930 νοσηλευόμενων ασθενών με σοβαρή πνευμονία COVID-19 διαπιστώθηκε ότι η συγχορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοειδών μείωσε τον κίνδυνο θανάτου μετά από 28 ημέρες (πηλίκo πιθανοτήτων 0,77, 95% όρια αξιοπιστίας 0,68-0,87). Μεγαλύτερη ωφέλεια παρατηρήθηκε στην υποομάδα των ασθενών με τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αίματος ίσης ή μεγαλύτερης από 75 mg/l. Στη μετα-ανάλυση δεν ήταν επαρκής ο αριθμός των ασθενών για την εξαγωγή αντιστοίχων αποτελεσμάτων σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό ή αγγειοσυσπαστικά². Σε πολυκεντρική μελέτη επί 537 ασθενών δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της τοσιλιζουμάμπης με την εμφάνιση δευτερογενών λοιμώξεων και βακτηριαιμίας³.

Η δοσολογία είναι 8 mg/kg σε άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 1 ώρας, ως μέγιστη δόση 800 mg και επανάληψη μετά 24 ώρες επί μη κλινικής βελτίωσης του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
2. Shankar-Hari M, et al JAMA 2021, 326 :499-518.
3. Bonazzetti C, et al. Infection 2023, 51: 129-136

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

Αποσκοπεί να ταξινομήσει τους ασθενείς σε διαφορετικούς ενδοτύπους ανάλογα με την παθοφυσιολογική απόκριση και να χορηγήσει ξεχωριστή θεραπεία ανά ενδοτύπο ώστε να επιτύχει ανοσιακή ομοίωση.

Η μελέτη φάσης IIa PROVIDE που έγινε σε Ελληνικές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) πέτυχε να διακρίνει δύο κύριους ανοσιακούς ενδοτύπους των ασθενών με σήψη. Ο πρώτος ενδοτύπος είναι το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (ΣΕΜ) και ο δεύτερος ενδοτύπος είναι η ανοσοπαράλυση που συνδέεται με τη σήψη (ΑΣΣ). Το ΣΕΜ απαντάται σε 5 ως 10% των ασθενών και διαγιγνώσκεται από τιμές φερριτίνης αίματος μεγαλύτερες από 4.420 ng/ml. Η ΑΣΣ απαντάται σε 40% των ασθενών και διαγιγνώσκεται από το συνδυασμό τιμών φερριτίνης αίματος μικρότερων από 4.420 ng/ml και από αριθμό των υποδοχέων HLA-DR στην κυτταρική μεμβράνη των μονοκυττάρων αίματος μικρότερο από 5.000/κύτταρο¹. Από το 2021 διεξάγεται για πρώτη φορά παγκοσμίως μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που αποσκοπεί να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας ακριβείας σε ασθενείς με σήψη. Η μελέτη αυτή φέρει το ακρωνύμιο ImmunoSep. Χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά εργαλεία της φερριτίνης και του HLA-DR, σε ασθενείς με ΣΕΜ χορηγείται ο παράγων ανακίνρα και σε ασθενείς με ΑΣΣ χορηγείται η ανασυνδυασμένη ανθρώπειν ιντερφερόνη-γ. Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών συγκρίνεται με τις αντίστοιχες εικονικές θεραπείες. Η μελέτη διεξάγεται με χορηγό το Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης και με τη συμμετοχή 26 ΜΕΘ από την Ελλάδα, 2 ΜΕΘ από την Ολλανδία και μίας ΜΕΘ από καθεμία από τις: Γερμανία, Ελβετία, Ιταλία και Ρουμανία².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leventogiannis K, et al. *Cell Reports Med* 2022, 3: 100817
2. www.immunosep.eu

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Στο σύστημα αξιολόγησης ενός θεραπευτικού χειρισμού, 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 ένδειξης.

Οι παράγοντες που καθορίζουν την ποιότητα της ένδειξης είναι:

- 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

Οι παράγοντες που αυξάνουν την ισχύ της ένδειξης είναι:

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

Οι παράγοντες που μειώνουν την ισχύ της ένδειξης 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:

- Καθαρότητα 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 προκαθορίζονται 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 τον 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

Evans L, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: e1063-31143

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ

Παρουσία υψηλής ή μέτριας ένδειξης	Υψηλή ποιότητα ένδειξης καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση
Βεβαιότητα σχέσης ωφέλειας/κινδύνου	• Μεγάλη διαφορά ωφέλειας-κινδύνου καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση • Μικρή διαφορά ωφέλειας-κινδύνου καθιστά πιθανότερη την ασθενή σύσταση
Βεβαιότητα σε, ή ίδιες, τιμές αποτελέσματος	Μεγάλη βεβαιότητα ή ομοιότητα στις τιμές καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση
Συσχέτιση με οικονομικούς πόρους	Το μικρότερο κόστος των χειρισμών καθιστά πιθανότερη την ισχυρή σύσταση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

(ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ, ml/min)					ΤΣΧΝ ή ΣΦΦΚ
Αντιμικροβιακό	Φυσιολογική	50-~90	30-~50	10-~30	
Κεφτριαξόνη	2g x 1	2g x 1	2g x 1	2g x 1	2g x 1
Κεφοταξίμη	2g x 3	2g x 2	2g x 2	2 g x 1	2 g x 2
Κεφταζινίμη	2g x 3	2g x 2	2g x 2	2 g x 1	2 g x 2
Κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη	2.5 yg x 3	2.5 g x 3	1.25 g x 3	0.94 g x 1	0.94 g ανά 48 ώρες
Κεφλοζόλη/ταζουμπακτάμη	1.5g x 3	1.5g x 3	750 mg x 3	375 mg x 3	750 mg φόρτιση και 150 mg x 3
Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη	4g x 3	4g x 3	2g x 3	2g x 2	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Ιμιπενέμη/σλαστατίνη/πρελεμπακτάμη	1.25g x 4	1.25g x 4	0.75 x 4	0.5 x 4	
Κεφντεροκόλη	2g x 3	2g x 3	1.5g x 3	1g x 3	0.75g x 2
Κεφραολίνη	600 mg x 2	600 mg x 2	400 mg x 2	Δεν υπάρχουν δεδομένα	
Πιπερακιλίνη/ταζουμπακτάμη	4.5g x 4	4.5g x 4	2.25g x 4	2.25g x 3	2.25g x 3
Ιμιπενέμη	1g x 3	0.5 g x 4	0.5 g x 2	0.25 g x 2	0.5-1g x 2
Μεροπενέμη	2 g x 3	2 g x 3	2 g x 2	1 g x 1	2 g x 2
Τηκεκυκλίνη	50mg x 2 (100mg δόση εφόδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφόδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφόδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφόδου)*	50mg x 2 (100mg δόση εφόδου)*

ΤΣΧΝ= τελικού σταδίου νεφρική νόσος, ΣΦΦΚ= Συνεχής Φλεβο-φλεβική κάθαρση, *100mg x 2 (200mg δόση εφόδου) 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	ΤΣΝΝ ή ΣΦΦΚ
Κολιμικίνη (σε εκ. μονάδες)	10.9 εκ. μονάδες*	80-<90: 10.3 70-<80: 9 60-<70: 8.35 50-<60: 7.40*	40-<50: 6.56 30-<40: 5.90	20-<30: 5.30 10-<20: 4.85	4.40 εκ. μονάδες*
Βανκομικίνη	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
Λινεζολιδη	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2
Φωσφορική τεδίζολιδη	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1	200 mg x 1
Φωσφομυκίνη (ενδοφλέβια μορφή)**	8 gr x 3	8 gr x 3	8gr x 2 40-<50: 16 gr/ ημέρα 30-<40: 14 gr/ ημέρα σε 2-3 δόσεις	20-<30: 8 gr x 2 10-<20: 4 gr x 2	ΤΣΧΝΝ: 2 gr x 1 μετά το πέρας της αποκέντρωσης ΣΦΦΚ: 8 gr x 3
Δαττομυκίνη (με έλεγχο της CPK 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
Νταλτιπαβανσίνη	1500mg άπση ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	1500mg άπση ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	1500mg άπση ή 1000 mg και 500 mg μετά 7 ημέρες	100mg άπση	100mg άπση
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

ΤΣΝΝ= τελικό στάδιο νεφρική νόσος σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση, ΣΦΦΚ= Συνεχής Φλεβο-φλεβική κάθαρση, *δόση εφόδου 9 εκ.μονάδες και η
λοιπή χορήγηση ανά 12 ώρες, ** https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-3-1-referral-annex-iii_en.pdf

ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- **Α΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Α. Κοτανίδου)**
Συνεργάτες: Ν.Αθανασίου, Β.Γρηγορόπουλος, Γ.Ζακυνθινός, Ι.Καλομενίδης, Α.Καναβού, Π.Κατσαούνου, Β.Μαρκάκη, Α.Οσαρόγκουε, Ε.Πολύδωρα, Μ.Πρατικάκη, Χ.Ρούτση, Ρ.Σαμπάνη, Γ.Τσιμπρής, Π.Χουντή
- **Β΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Η.Τσαγκάρης)**
Συνεργάτες: Α. Αντωνοπούλου, Α.Αρμαγανίδης, Ι.Δημοπούλου, Μ.Θεοδωρακοπούλου, Ε.Καρακίε, Ν.Κολιάκος, Μ.Κοντογιώργη, Π.Κοπτερίδης, Ε.Κυριαζοπούλου, Μ.Λιγνός, Ν. Μανιάτης, Ε.Μαύρου, Ε.Παπαδομιχελάκης, Ε.Παραμυθιώτου, Ε.Πολυζωγοπούλου, Μ.Ρίζος, Φ.Φραντζεσκάκη, Ε.Χρυσανθοπούλου
- **Γ΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών Ευγενίδειο Θεραπευτήριο (Διευθυντής: Καθηγητής Γ.Δημόπουλος)**
Συνεργάτες: Ε.Δουζίνας, Α.Μπετροσιάν, Μ.Τασούλης
- **Κλινική Εντατικής Νοσηλείας και Πνευμονικών Νόσων Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών – Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», (Διευθυντής: Καθηγητής Π.Μυριανθεύς)**
Συνεργάτες: Α.Γαβαλά, Α.Κορομπέλη, Π.Μακρυγιάννη, Ε.Τσίγκου, Γ.Χρυσανθοπούλου, Β.Ψαλίδα
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας 251 (Διευθυντής: Δρ.Γ.Ανθόπουλος)**
Συνεργάτες: Κ.Αληγέωργας, Δ.Καραπάνος, Γ.Χούτας
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Κοφινάς)**
Συνεργάτες: Π. Δρυμούσης, Ε.Μάινας, Μ.Μπάλλα, Ξ.Παπανικολάου Ε.Τσίκα
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.» Αθηνών (Διευθύντρια: Δρ.Μ.Πατράνη)**
Συνεργάτες: Α.Αμυγδάλου, Β.Ευαγγελοπούλου, Ε.Καραμπελά, Γ.Κασσιανίδης, Χ.Κάτσηνος, Ε. Κοντάκη, Κ.Μανδραγός, Γ.Μαρινάκης, Μ.Μούκας, Μ.Όμπαση, Ε.Παγκάλου, Μ.Παράσχος, Ν.Σολομωνίδη, Θ.Τσούτσουρας,
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» (Διευθυντής: Δρ.Ι.Φλώρος)**
Συνεργάτες: Α.Μέγα, Ι.Παυλέας, Κ.Ρήγας
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων» (Διευθυντής: Δρ.Χ.Μαθάς)**
Συνεργάτες: Χ.Νικολάου, Ι. Στρούβαλης

- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας – Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Δρ.Ι.Νικολόπουλος)**
Συνεργάτες: Θ.Αγαπητού, Α.Αλεξίκου, Ν.Γαρμπής, Ε.Καλούσης, Χ.Κεχαγιάς, Α.Κοσμίδου, Β.Νάνου, Π.Νικολόπουλος, Σ.Πουρίκη, Α.Ραυτοπούλου, Α.Τζαγκαράκη, Γ.Τσεκούρα, Σ.Τσικρικά
- **Νέα Πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθύντρια: Δρ.Μ.Ντάγανου)**
Συνεργάτες: Σ.Αυγέρη, Π.Βασιλείου, Ε.Βρεττού, Σ.Γιαννακάκη, Χ.Δεμπονέρας, Μ.Καραγιάννη, Γ.Καρλής, Γ.Κατσαγάνη, Ο.Κουνιάκη, Ε.Κουτσουγιάννη, Β.Κουτσούκου, Δ.Μαρκαντωνάκη, Λ.Μπαλάσκας, Ο.Μπελάγια, Κ.Μποσταντζόγλου, Ε.Μπουργάνη, Ε.Νάνου, Μ.Πούλου, Κ.Σταθοπούλου, Α.Τουρτόγλου, Α.Φλεβάρη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο» (Διευθυντής: Δρ.Α.Πρεκατές)**
Συνεργάτες: Α.Γράβος, Σ.Κανακάκη, Κ.Κατσίφα, Κ.Σαράντος, Κ.Σακελλαρίδης, Ε.Σκλάβου, Χ.Τσάπας, Π.Τσελιώτη, Κ.Χατζηγεωργίου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο» (Διευθυντής: Δρ.Ν.Μάρκου)**
Συνεργάτες: Π.Αλεξανδροπούλου, Δ.Κουτραφούρη, Ι.Κουτσοδημητρόπουλος, Ι.Μάλλιου, Δ.Μπακάλη, Κ.Ουρανός, Α.Παναγιωτακοπούλου, Ε.Στεφανάτου
- **Β' Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΚΑΤ» (Διευθυντής: Δρ.Ι.Αλαμάνος)**
Συνεργάτες: Β.Καλδής, Κ.Μάντης, Δ.Μαρκοπούλου, Π.Μπούκας, Ε.Παπαδάκη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας (Διευθυντής: Δρ.Μ.Ράλλης)**
Συνεργάτες: Ι.Γιαγτζόγλου, Α.Ιωακείμиду, Δ.Κίκα, Γ.Νικολαΐδης, Χ.Παπαδάς, Α.Παρίδου, Π.Πατσαούρας
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Διευθυντής: Καθηγητής Β. Κουλούρας)**
Συνεργάτες: Ι.Ανδριόπουλος, Μ.Βάγια, Ε.Δεμερτζή, Ν.Καζάκος, Δ.Κάντας, Α.Καραχάλιου, Ν.Λαγός, Μ.Ξενικάκης, Γ.Παπαθανάκος, Α.Παπαθανασίου, Μ.Παππά, Μ.Πασχάλη, Σ.Περιστέρη, Χ.Ρούβαλης, Μ.Σαράντη, Π.Στεργίου, Ν.Στεφανάτου, Α.Τσουρή
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας-Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ» (Διευθύντρια: Αναπλ. Καθηγήτρια Ε.Αργυριάδου-Παπαζιώγα)**
Συνεργάτες: Ζ.Αηδόνη, Ν.Βελίκη, Φ.Βερονίκη, Ε. Γκέκα, Α.Ευθυμίου, Χ.Πουρτιζάκη, Σ.Πριμικήρη, Ι.Σουλτάτη, Η.Τρυφωνίδου, Α.Τσακαλίδης, Σ.Τσιάντα

- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Αγ.Δημήτριος» (Διευθύντρια: Δρ.Γ.Βλαχογιάννη)**
Συνεργάτες: Ε.Αιμονιώτου, Χ.Κοντούλη, Ι.Μακρίδης, Α.Μπάκας, Ε.Φυλάκη, Κ.Ψαρούλης
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» (Διευθύντρια: Δρ.Ε.Μουλούδη)**
Συνεργάτες: Ι.Αλευρούδης, Θ.Θεοδωρίδου, Δ.Καραπιπερίδης, Ι.Κοτσαμίδη, Ε.Μάσσα, Ε.Μιχαηλίδου, Χ.Μουρατίδου, Τ.Μπαργιώτα, Ζ.Μποσμού, Χ.Νάκου, Σ.Παπαδόπουλος, Μ.Παπαϊωάννου, Μ.Πασακιώτου, Σ.Πατσατζάκης, Π.Ρούμελης, Σ.Σουνδουλουνάκη, Δ.Στάμου, Μ.Στουργιάννη, Κ.Τσακίρη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ.Γεννηματάς» (Διευθύντρια: Δρ.Ε.Αντωνιάδου)**
Συνεργάτες: Ε.Αντύπα, Ε.Αποστολίδου, Μ.Βασιλείου, Α.Καραπαναγιώτου, Κ.Κοσμίδης, Β.Μουρουζίδου, Μ.Μουστάκα, Ε.Παναγιωτίδου, Μ.Παπαθανασίου, Ε.Παπαλέξη, Ε.Παπανδρέου, Α.Πιτσούλης, Φ.Ρέντου, Π.Τασιούδης
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, «Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Σ. Ανίσογλου)**
Συνεργάτες: Κ.Βρυζά, Φ.Γεροσίμου, Ε.Δαμιανίδης, Ι.Διαμαντή, Β.Μαυρίδου, Ε.Παπαγεωργίου, Δ.Ριμαρέβ, Π.Φανερωμένος, Α.Φαντί, Π.Χαλούλης, Χ.Χαρατσής
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδεύσεως, Θεσσαλονίκη (Διευθυντής: Ι.Κατσιαδράμης)**
Συνεργάτες: Α.Βεμβέτσου, Κ.Δημητρουλάκης, Ε.Δουμάκη, Δ.Καραπιπέρης, Κ.Καρόζης, Ι.Κατσιαδράμης, Χ.Παζβάντη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Διευθυντής: Καθηγητής Β.Παπαϊωάννου)**
Συνεργάτες: Β.Θεοδώρου, Μ.Νάκου, Κ.Νικολάου, Ι. Πνευματικός
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ε.Κονδύλη)**
Συνεργάτες: Χ.Αλεξοπούλου, Χ.Διακάκη, Σ.Κοκκίνη, Ι.Κωνσταντίνου, Π.Μαλλιωτάκης, Δ.Μαρούλη, Ε.Παπαδάκης, Χ.Παππιάς, Γ.Πρινιανάκης, Α.Πρόκλου, Χ.Ψαρολογάκης
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας (Διευθύντρια: Δρ. Α. Θεοδότου)**
Συνεργάτες: Σ.Γαγάτση, Γ.Γανέλη, Π.Γιαννάκου, Μ.Ζουλούμη, Ε.Κάκου, Ν.Παπαδόπουλος, Γ.Πλιάσσα, Κ.Στάμου, Δ.Τσουκαλάς
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας (Διευθύντρια: Δρ.Π.Σασσοπούλου)**
Συνεργάτης: Ε.Αποστολίδου

- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων (Διευθυντής: Δρ.Θ. Παραφόρου)**
Συνεργάτης: Φ. Κουκουμπάνη
- **Θεραπευτική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» (Διευθυντής: Καθηγητής Μ.-Α. Δημόπουλος)**
Συνεργάτες: Ε.Αϊβαλιώτη, Χ.Δελαβίνια, Δ.Δελιαλής, Μ.Δημοπούλου, Σ.Ιωάννου, Ε.Καλογιάννη, Μ.Καρακίτσου, Ε.Κορομπόκη, Ε.Κωστής, Γ.Μαυραγάνης, Ρ.Πάτρας, Θ. Ρέτσας, Α.Σιάνης, Δ. Σιναιπίδης, Κ.Σταματελόπουλος, Ρ.Συρίγου, Π.Φαναριώτης
- **Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Σ.Τσιόδρας)**
Συνεργάτες: Μ.Αδάμη, Ν.Αντωνάκος, Α.Αντωνιάδου, Β.Απολλωνάτου, Μ.Αργυροπούλου, Χ.Αυγούστου, Ι.Βάκη, Ν.Βελιδής, Ε.Ι.Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Θ.Γκαβογιάννη, Δ.Γκοτζιάς, Σ.Γρηγοροπούλου, Γ.Δαμοράκη, Χ.Δαμούλαρη, Γ.Δουγέκου, Δ.Καββαθιά, Μ.Καλογρίδη, Κ.Κανελλακοπούλου, Θ.Κάννη, Δ.Καραγεωργόπουλος, Ε.Καροφυλλάκης, Κ.Κατρίνη, Ε.Κορατζάνης, Π.Κούτουκας, Π.Κουφαργύρης, Α.Κωτσάκη, Λ.Λαζαρίδης, Μ.Λαμπροπούλου, Κ.Λεβεντογιάννης, Β.Λεκάκης, Λ.Λιάσκου_Αντωνίου, Θ.Μάραντος, Γ.Μαρίνη, Κ.Μαρκάκης, Ν.Μελαχροινόπουλος, Ι.Μήτρου, Μ.Μουκταρούδη, Α.Μπολάνου, Δ.Μπούμπας, Α.Μπουλούτα, Μ.Νικολαέα, Α.Παναγάκη, Α.Παναγιώτου, Μ.Πανέτα, Α.Παπαδόπουλος, Α.Πελεκάνου, Γ.Πετρίκος, Δ.Πέτρου, Δ.Πλαχούρας, Κ.Πρωτοπαπάς, Μ.Ραφτογιάννη, Σ.Ρέλλου, Μ.Ρουμπούτσου, Α.Σάββα, Α.Σαφαρίκα, Α.Σιαμπάνος, Μ.Σουλή, Β.Τζανετάκου, Ν.Τζιιώλος, Θ.Τσαγανός, Μ.Τσιλικά, Γ.Τσιούλος, Ε.Φύτρου, Σ.Χαλβατζής, Σ.Χαχάλη, Χ.Ψαρράκης
- **Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ε.Γκόγκα)**
Συνεργάτες: Ε.Αθανασούλα, Α.Αναστασοπούλου, Α.Αντωνίου, Π.Βουτσινάς, Β.Γεωργακοπούλου, Μ.Γκαμαλέτσου, Γ.Δαΐκος, Ε.Ηλιάδη, Ε.Μαστρογιάννη, Φ.Ντζιώρα, Μ.Σαμάρκος, Μ.Σαριδάκη, Α.Σκιαδά, Λ.Χατζής, Μ.Ψυχογιού
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Α.Πεφάνης)**
Συνεργάτες: Α.Αργυράκη, Χ.Ζήρου, Α.Θεοδωρακοπούλου, Π.Λουρίδα, Ε.Σαμπατακάκη
- **Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Καθηγητής Κ.Συρίγος)**
Συνεργάτες: Κ.Αθανασίου, Ε.Αντωνογιαννάκη, Ε.Αντωνοπούλου, Σ.Αρτέμη, Μ.Γεωργιοπούλου, Μ.Γουναρίδη, Α.Γραββάνη, Α.Δαπέργολα, Χ.Θεοχάρη, Α.Καζιάνη, Ε.Κάκαλου, Σ.Καλομοίρη, Γ.Κοκκότης, Β.Κολώνια, Ι.Κοντόλαιμου, Κ.Κυριακούλης, Α.Λεμόνη, Κ.Λεοντής, Β.Μαραβίτσας, Ι.Μαρκάκη, Α.Μπακάκος, Δ.Μπνονοφά, Μ.Μυρωδιά, Ε.Ναζάκης, Θ.Νιτσότολης, Β.Ντουσόπουλος,

- Μ.Παλαύρα, Α.Παπανικολοπούλου, Γ.Πουλάκου, Β.Ράπτη, Ι.Τρόντζας, Α.Τσακίρης, Α.Τσαρουχά, Κ.Τσιάκος, Π.Χαρδούβαλης
- **Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Αδάμης)**
Συνεργάτες: Κ.Αρμένης, Β.Ασμανίδης, Μ.Αστρίτη, Π.Γαργαλιάνος-Κακολύρης, Ε.Δράκου, Β.Κοσμάς, Ε.Κουραννίδη, Ε.Κούτλη, Ε.Μανέ, Κ.Μαρούσης, Τ.Νικολοπούλου, Α.Παπαηλίου, Ι.Περδίου, Χ.Πλατανάκη, Μ.Πλουμίδης, Ε.Πολάκη, Α.Σπύρου, Α.Τσέλιου, Μ.Χατζόπουλος, Σ.Χριστοδούλου
 - **Α΄ Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθύντρια: Δρ.Θ.Κοντοπούλου)**
Συνεργάτες: Ε.Γελαδάρη, Α.Γκόγκου, Σ.Δούλου, Ε.Κοκκινάκης, Ε.Κρανιδιώτη, Η.Μόνιερ, Γ.Μουσουλής, Μ.Συκαρά, Π.Χριστοδούλου
 - **Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ελπίς» (Διευθύντρια: Δρ.Α.Φράγκου)**
Συνεργάτες: Π.Γρηγοροπούλου, Σ.Σαββανής, Μ.Ταμπάκη,
 - **Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.» (Διευθύντρια: Δρ.Β.Τζαβάρα)**
Συνεργάτες: Β.Γεωργιάδου, Ι.Δαβία, Μ.Δαφνή, Ε.Δουμουλιάκα, Μ.Καραμπέλη, Σ.Κροντηρά, Α.Λιονή, Α.Μαντά, Δ.Μάντζος, Δ.Μεταξάς, Ε.Μουγάκη, Α.Σπανουδάκη, Ν.Φέτσης, Ι.Χαλβατζή
 - **Γ΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.» (Διευθύντρια: Δρ.Μ.Χίνη)**
Συνεργάτες: Α.Βερυκόκκου, Α.Γκιόκα, Ε.Γριβάκου, Δ.Ζαμπέτας, Μ.Ζώτου, Κ.Θωμόπουλος, Χ.Καραχάλιος, Ν.Κοσμάς, Μ.Λαζανιάς, Μ.Μποπολή, Α.Ντάνης, Β.Σακκά, Ε.Σάρρα, Λ.Σκορδά, Ε.Σκότη, Γ.Τσεκές
 - **Γ΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» (Διευθυντής: Δρ.Η.Σκοπελίτης)**
Συνεργάτες: Ε.Αγγελοπούλου, Α.Γκουγκούτση, Ι.Γκούμα, Σ.Κάβουρας, Ε.Λαγοδόντη, Ε.Μιχελάκης, Ε.Σαρακίνη,
 - **Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Χρυσός)**
Συνεργάτες: Γ.Αυγουλέας, Α.Βασιλειάδη, Λ.Βελέντζα, Σ.Γεωργιάδης, Ε.Γιαννισιώτη, Ε.Ευστρατιάδη, Ο.Ζαρκωτού, Δ.Κιτζόγλου, Γ.Κρανιδιώτης, Ε.Κωνσταντινίδου, Π.Μαυρουδής, Κ.Νταλέκου, Χ.Σιδηροπούλου, Ι.Σπένγγος, Α.Σταμάτη, Δ.Συμεωνίδης, Π.Τσιάμαλος,
 - **Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ.Σ.Συμπάρδη)**
Συνεργάτες: Ν.Αλεξίου, Β.Βιτώρος, Κ.Γκιζελή, Ν.Κακαβούλης, Χ.Κατσίλη, Μ.Κουπετώρη, Α.Κουπίδου, Ι.Παντελίδου, Α.Παπαδάκη, Π.Ρόκας, Α.Σκόπα, Ε.Τασούλη, Δ.Τσαμούλης, Κ.Τσιάρας, Α.Χαλδούπη
 - **Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο» (Διευθύντρια: Δρ.Ζ.Αλεξίου)**

- Συνεργάτες:** Μ.Γιαννακάκη, Ε.Δρακοπαναγιωτάκης, Κ.Ηλιοπούλου, Ε.Κατσανάκη, Π.Κατσέλη, Ν.Κουτσούμπος, Π.Κωνσταντινίδης, Π.Κωστοπούλου, Γ.Λαχανάς, Ε.Λουκά, Α.Μακκίνα-Κούση, Χ.Νοδάρης, Α.Πανατζή, Μ.Παπαδοπούλου, Γ.Πλυτάς, Ε.Ρούλια, Χ.Σκληρός, Ν.Τριπύλα, Ε.Χατζηδούκας, Σ.Χιώτη, Μ.Χρυσανθακοπούλου
- **Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων» (Διευθύντρια: Δρ.Α.Μασγάλα-Σεφερλή)**
Συνεργάτες: Α.Δέτσικα, Ε.Καλδάρη, Π.Κουζανίδης, Ν.Κτενόπουλος, Κ.Κωστάκη, Κ.Λαζίλη, Μ.Μουντζούρη, Μ.Νίτσα, Α.Πανατζής, Κ. Παπαδομαρκάκη, Σ.Πέγκα, Θ.Σεφερλής, Κ.Σμαίλη, Α.Τουμπόβινα, Λ.Τσαγκαράκη, Ξ.Τσαμακίδης, Η.Τσόλκα, Π.Χασάπη
 - **Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας (Διευθυντής: Δρ.Χ.Σαμαράς)**
Συνεργάτες: Λ.Αθανασίου, Β.Ιακωβάκης, Β.Κιούσης, Α.Κωνσταντίνου, Γ.Λεονδή, Ι.Μπληζιώτης, Σ.Νικολακοπούλου, Χ.Σαμαράς, Ι.Σοφιανός, Α.Σπυράνης, Ο.Σπυροπούλου, Γ.Τρίκας
 - **Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο – Αμαλία Φλέμινγκ» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Μαραθωνίτης)**
Συνεργάτες: Γ.Γεωργακόπουλος, Σ.Καλαντζή, Α.Καραγκύρης, Σ.Κοσκινά, Α.Μαραθωνίτης, Χ.Μπεθάνη, Ν.Τσώκος
 - **Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο» (Διευθύντρια: Δρ.Μ.Λαδά)**
Συνεργάτες: Κ.Αλλαγιάνη, Μ.Αλμυρούδη, Ε.Γαλανίδη, Α.Γεωργοπούλου, Π.Γουνά, Ε.Δημητράλλος, Κ.Ίσκος, Θ.Κακκαβάς, Π.Κρητικός, Κ.Λυμπεροπούλου, Δ.Μακριδάκη, Α.Μαριόλη, Χ.Μερκούρη, Η.Μιχαηλίδου, Ι.Μπάντερ, Β.Μυλωνά, Φ.Πατούλης, Κ.Σερέτη, Φ.Σπανάκη, Α.Τάση Η.Φύλλας
 - **Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ» (Διευθυντής: Καθηγητής Σ.Μεταλλίδης)**
Συνεργάτες: Κ.Γκαντάλη, Μ.Γραμματική, Α.Καραγεώργος, Ι.Καρανίκα, Π.Κολλάρης, Κ.Κώτσα, Σ.Κτενά, Α.Λάλια, Ε.Λιούγκα, Γ.Λώλη, Ν.Λώλης, Ι.Μιμτσούδης, Ι.Μπακαϊμή, Α.Νικολαΐδου, Α.Παπαγιάννης, Ε.Πρωτονοταρίου, Α.Τρακατέλλη, Ο.Τσαχουρίδου, Ν.Τσεπαϊτίτη, Ε.Χατζηεμμανουήλ, Θ.Χρυσανθίδης
 - **Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Τζατζάγου)**
Συνεργάτες: Ε.Βλογιάρης, Χ.Ευθυμίου, Κ.Ιωακείμ, Ε.Μάντσου, Κ.Μικούδη, Ν.Πετρίδης,
 - **Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» (Διευθυντής: Δρ.Β.Κώτσης)**
Συνεργάτες: Δ.Βασιλάκου, Ε.Γκαλιαγκούση, Κ.Μαστρογιάννης, Σ.Μπιτζικά, Χ.Τρακατέλλη

- **Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Διευθυντής: Καθηγητής Δ. Παπάζογλου)**
Συνεργάτες: Β. Κυργιαννάκη, Π. Παναγόπουλος, Β. Πετράκης, Π. Ραφαηλίδης, Χ. Ριμπά
- **Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ρίου (Διευθυντής: Καθηγητής Μ. Μαραγκός)**
Συνεργάτες: Κ. Ακινόνσογλου, Δ. Βελισσάρης, Χ. Γώγος, Α. Δελαστίκ, Β. Δημακοπούλου, Δ. Δημητροπούλου, Α. Λέκκου, Λ. Λεωνίδου, Γ. Πάνος, Ε. Πολύζου, Ι. Συρόκωστα, Γ. Σχινάς, Σ. Τσουπρά
- **Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Μηλιώνης)**
Συνεργάτες: Λ. Αθανασίου, Γ. Αναστασίου, Ι. Βάγιας, Ε. Κλούρας, Μ. Κοσμίδου, Α. Λιόντος, Ε. Λυμπερόπουλος, Θ. Μανιατοπούλου, Φ. Μπάρκας, Γ. Παπαμιχαήλ, Η. Ράπτη, Β. Σαμανίδου, Φ. Σεμπαστιέν, Μ. Σεφάνου, Χ. Στύλα, Ε. Τζαβέλλα, Φ. Ντεκούαν, Μ. Χρηστάκη, Ε. Χριστάκη
- **Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Διευθυντής: Καθηγητής: Γ. Νταλέκος)**
Συνεργάτες: Γ. Βατίδης, Ν. Γατσέλης, Σ. Γεωργιάδου, Γ. Γιαννούλης, Σ. Γκαμπέτα, Β. Λυγούρα, Κ. Μακαρίτης, Γ. Περίφανος, Α. Σαμακίδου, Δ. Σβερώνη, Σ. Σκριμπας, Α. Στέφος, Χ. Τσιφλικιώτη
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας «Κουτλιμπάνειο-Τριανταφύλλειο» (Διευθυντής: Δρ. Κ. Καρακούσης)**
Συνεργάτες: Κ. Καραπιτέρης, Β. Κοψαχειλής, Γ. Μαυρομάτης, Α. Οικονόμου, Ι. Παπακρίβος
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ημαθίας (Διευθυντής: Δρ. Χ. Κούτρας)**
Συνεργάτες: Δ. Δεληγιάννη, Ε. Τσικρίκα
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας (Διευθυντής: Δρ. Ι. Ντελής)**
Συνεργάτες: Ο. Αλμανίδου, Κ. Καλατζής, Ε. Κανελάκη, Φ. Κουμούτσου, Ε. Μπαθρέλος, Α. Νάκου,
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο» (Διευθυντής: Δρ. Κ. Δολιανίτης)**
Συνεργάτες: Α. Βαγκοπούλου, Δ. Γιαγκούλης, Α. Διδασκάλου, Α. Καλής, Δ. Καρασαββίδου, Φ. Λεγζίδης, Δ. Μακρίδης, Α. Μητσιάνης, Σ. Παυλίδου, Γ. Σαλβαράς, Σ. Τζιμίκας, Α. Φιλιππίδου, Η. Nasra
- **Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου (Διευθυντής: Δρ. Γ. Γιαννικόπουλος)**
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άργους (Διευθυντής: Δρ. Γ. Ανδιανόπουλος)**
Συνεργάτης: Π. Μαραβίτσα, Μ. Παυλάκη,
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ζακύνθου (Διευθυντής: Δρ. Γ. Παπακωνσταντίνου)**
Συνεργάτες: Γ. Καλπάκου, Α. Καρδάρη
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χίου (Διευθυντής: Δρ. Γ. Καρπουζής) Συνεργάτης: Γ. Γιαννικόπουλος**

- **Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Α.Ψυρρή)**
Συνεργάτες: Μ.Γιαννακάκου, Σ.Κατωπόδης, Μ.Κυριαζής, Ι.Κωτσαντής, Α.Μαργελή, Σ.Μίχα, Ε.Μπουτάτη, Α.Μπούχλα, Α.Πανταζόπουλος, Σ.Παπαγεωργίου, Ε.Παπασταματίου, Β.Παππά, Α.Παρμαξίδης, Κ.Ρόκας, Α.Τσιάβου, Π.Χαλβασιώτης, Σ.Χαραλαμποπούλου, Ε.Χατζηαγγελάκη
- **Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» (Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Ζωγράφος)**
Συνεργάτες: Ι.Μανούρας, Ν.Μιχαλόπουλος, Κ. Τούτουζας, Μ.Φρούντζας
- **Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» (Διευθυντής: Καθηγητής Μ.Δούμας)**
Συνεργάτες: Κ.Ιμπριάτος, Α.Κατσιμάδου, Μ.Μαυρίδου, Α.Πυρπασοπούλου, Φ.Σίσκος, Κ.Σταυρόπουλος
- **Α΄ Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Καθηγητής Π. Μπακάκος)**
Συνεργάτες: Ν.Αναγνωστόπουλος, Α.Βοντεσιάνος, Σ.Ζανέλλη, Δ.Θεοδούλου, Η.Ιωαννίδου, Μ.Κανακάκη, Α.Καψή, Α.Κορομηλιάς, Ε.Κουκάκη, Ν.Κουλούρης, Α.Κρόμπα, Μ.Κυριακοπούλου, Ε.Κωνσταντέλλου, Ι.Κωστήρα, Γ.Κωταντούλα, Ε.Μαρκοζάννης, Π.Μπακάκος, Α.Μπακίρη, Χ.Μπούνος, Β.Πάνου, Ε.Ποταμιάνου, Ν.Ροβίνα, Β.Ρωμανού, Γ.Στρατάκος, Ζ.Σωτηροπούλου, Κ.Τζημόπουλος, Β.Χατζάρα
- **2^η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Δρ. Χ.Λαμπράκης)**
Συνεργάτες: Γ.Δρίβας, Α.Ζούγκλος, Α.Νικολακοπούλου, Β.Παναγιούλιας, Χ.Πόταρη, Α.Ράπτη
- **4^η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθύντρια: Δρ. Π.Μιχαλοπούλου)**
Συνεργάτες: Ε.Αλευράκης, Η.Βουλγαρέλη, Σ.Πούπος, Π.Σχοινή, Γ.Τσουκαλάς
- **5^η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθύντρια: Δρ. Α.Πασπαλή)**
Συνεργάτες: Σ.Αμπελιώτη, Σ.Βόγκλη, Α.Δημάκου, Σ.Κουκίδου
- **6^η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Δρ. Ι.Δημητρούλης)**
Συνεργάτες: Ι.Αυγερινού, Ε.Διονέλλη, Α.Κοτέ, Μ.Λερίκου, Α.Λιατίκου, Ν.Τσελώνης

- **10^η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Διευθυντής: Δρ. Η.Καϊνής)**
Συνεργάτες: Μ.Γαγγάδη, Ε.Μοσχτοζοπούλου, Χ.Μπάγκος
- **Πνευμονολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας (Διευθυντής: Αν.Καθηγητής Α.Τζουβελέκης)**
Συνεργάτες: Β.Γεωργιοπούλου, Ε.Ζαρκάδη, Ο.Παπαϊωάννου
- **Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας (Διευθυντής: Δρ.Η.Παπανικολάου)**
Συνεργάτες: Ε.Αντωνάκης, Α.Αυθίνος, Β.Βλαντός, Γ.Κακάβας, Α.Καπάδοχα, Χ.Μανάτου, Ε.Μαρκάτης, Κ.Παγκράτης, Α.Πανδή, Ε.Χαϊνη
- **Γ΄ Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Ε.Πικουλής)**
Συνεργάτες: Γ.Μπάγιας, Κ.Νάστος, Δ.Παπακωνσταντίνου, Ν.Παραράς
- **Β΄ Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Γ.Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης (Διευθυντής: Καθηγητής Β.Παπαζιώγας)** Συνεργάτες: Α.Ανανιάδης, Σ.Ατματζίδης, Ν.Βολουδάκης, Ι.Γαλάνης, Α.Δούνδης, Π.Ευαγγελάτος, Σ.Καλαϊτζής, Θ.Καλτσίκη, Σ.Καπούλας, Χ.Κουκουβιτάκη Ι.Κουτελιδάκης, Β.Παπαζιώγας, Δ.Ράπτης, Γ.Χατζημαυρουδής, Ε. Χριστοφορίδης
- **Τμήμα Πλαστικής Χειρουργικής – Μικροχειρουργικής και Κέντρο Εγκαυμάτων και Αναφοράς Μελανώματος, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» (Διευθυντής: Δρ.Δ.Τσούτσος)**
Συνεργάτης: Ε.Κυριοπούλου, Χ.Τσιρώνης
- **Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο» (Διευθυντής: Δρ.Σ.Γερακάρη)**
Συνεργάτης: Γ.Αθανασάκης, Σ.Αντωνόπουλος, Β.Εμινίδου, Χ.Ταμβάκος
- **Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Νοσοκομείο Ναυπλίου (Διευθυντής: Δρ.Π.Γκανάς)**
Συνεργάτης: Κ. Κατσαρός, Ι.Κριτσέλης, Ι.Αθανασούλα, Π.Γκανάς, Μ.Καραμπαλής, Ε. Κοϊνη

Η Εκτύπωση έγινε με την Ευγενική Χορηγία των



www.moriaki.gr



www.meditime.net



Menarini Hellas

www.menarini.gr



Pharmaceutical Laboratories S.A.

www.uni-pharma.gr