



## Επιδημιολογία του φαινομένου της αντοχής στην αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία στην κλινική πράξη και νεώτερες θεραπευτικές επιλογές στον έλεγχο των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.

Σαράφης Π<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> RN, BSc, MSc, MPH, PhD Καθηγητής Εφαρμογών Τμήματος Νοσηλευτικής ΤΕΙ Λαμίας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μικροβιακή αντοχή καταγράφεται σήμερα ως πρωτεύων και καθοριστικός παράγοντας στην επιλογή μιας αντιμικροβιακής ουσίας, αφού σχεδόν όλα τα μικρόβια παρουσιάζουν νέα προσαρμοστικότητα και αντίδραση στις ουσίες που εφαρμόζονται επί αυτών. Η αντιμικροβιακή θεραπεία στην καθ' ημέρα κλινική πράξη μπορεί να είναι «ιδεώδης» εφόσον απομονωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός ή «εμπειρική» εφόσον τελικά δεν προσδιοριστεί το παθογόνο. Μέχρι όμως το τελικό αποτέλεσμα των καλλιεργειών και στις δύο περιπτώσεις η αρχική θεραπευτική απόφαση θα είναι εμπειρική αλλά συγχρόνως θα πρέπει να είναι και ορθολογική. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν την συχνότερη επιπλοκή του σύγχρονου τρόπου νοσηλείας, με απόρροιες την παράταση του χρόνου νοσηλείας και την αύξηση του κόστους, καθώς και την αύξηση του ποσοστού της θνητότητας παράλληλα. Η γρήγορη αύξηση της ανθεκτικότητας των παθογόνων βακτηρίων στα αντιμικροβιακά, που παρατηρείται τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι απ' τα μεγάλα προβλήματα-πρόκληση που αντιμετωπίζει η ιατρική και νοσηλευτική επιστήμη σήμερα. Είναι λοιπόν ουσιαστικό να εφαρμοστούν κανόνες για τον έλεγχο της διασποράς των λοιμώξεων στην καθημερινή κλινική πράξη.

**Λέξεις κλειδιά:** μικροβιακή αντοχή, νοσοκομειακές λοιμώξεις, τυγεκυκλίνη, κολιμυκίνη, πολυανθεκτικά Μικρόβια

# INTERSCIENTIFIC HEALTH CARE



## Epidemiology of phenomenon of resistance in the antimicrobial chemotherapy in the clinical practice and newer therapeutic choices in the control of Hospital Infections

Sarafis P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RN, BSc, MSc, MPH, PhD Nursing Department TEI of Lamia

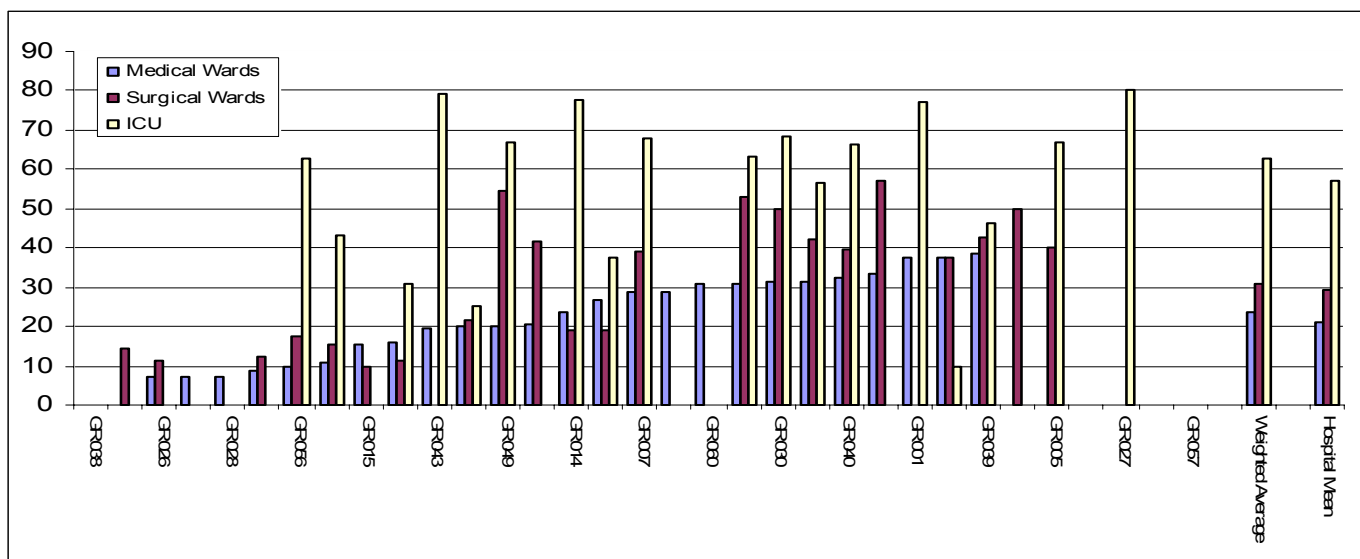
**Introduction:** The microbial resistance is recorded today as being the primary and decisive factor in the choice of an antimicrobial substance, since almost all microbes present new adaptability and reaction in the substances. Antimicrobial treatment in at daily clinical action can be "ideal" provided that the pathogenic bacteria are isolated or "empiric" in case the pathogen is not determined. However until the final result of cultures in both cases the therapeutic decision will be empiric but simultaneously must be also rational. The hospital infections continue constituting the most frequent complication of modern way of hospitalisation, with emanations the extension of the hospitalisation period and the increase of cost, while at the same time percentage of mortality is increased. The fast increase of resistibility of pathogenic bacteria in antimicrobial substances, which is observed the last two decades, is one of the biggest problems-challenge that the medical and nursing science faces today. Therefore it is essential to apply rules that would check the dissemination of infections in the daily clinical practice.

**Key words:** antimicrobial resistance, Hospital Infections, tigecycline colimycin, multi-drug resistance bacteria

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην σύγχρονη εποχή δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα αντιβιοτικά, που αποτελούν μια από τις μεγαλύτερες και συγχρόνως πολυτιμότερες για τη ζωή του ανθρώπου επιτεύξεις στην ιστορία της Ιατρικής και της Νοσηλευτικής Επιστήμης, σε συνάρτηση με την ορθή γνώση για την θεραπευτική των λοιμώξεων, σώζουν εκατομμύρια ανθρώπινες υπάρξεις. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν την συχνότερη επιπλοκή του σύγχρονου τρόπου νοσηλείας, με απόρροιες την παράταση του χρόνου νοσηλείας και την αύξηση του κόστους, ενώ παράλληλα και την αύξηση του ποσοστού της θνητότητας<sup>1-2</sup>.

Σε μελέτη που διεξήχθη σε 25 επιλεγμένες Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στην Ν. Αμερική, 1321 βακτηριδιακά στελέχη απομονώθηκαν από το αίμα, τα ούρα, τις βρογχικές εκκρίσεις, το πύον τραυμάτων, μέρος της πολυκεντρικής μελέτης SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program-2001). Το ποσοστό των βακτηριδίων που αναφέρθηκαν ήταν: *Staphylococcus aureus* 24,1%, *Pseudomonas aeruginosa* 12,2%, *Escherichia coli* 10,1%, *Klebsiella* spp 8,9%, *Enterococcus* spp 7,2%, *Enterobacter* spp 7%<sup>3</sup>. Η μεγάλη ομάδα των αρνητικών κατά gram βακτηριδίων, φαίνεται ότι αποτελεί το συνηθέστερο



Πίνακας 1. Αντοχή *Pseudomonas aeruginosa* στην ιμιπενέμη σε χειρουργικές κλινικές, παθολογικές κλινικές (Surgical Wards & Medical Wards) και ΜΕΘ (ICU) στα νοσοκομεία Αττικής. [www.mednet.gr/whonet](http://www.mednet.gr/whonet) (Ιαν-Ιουν 2005)

αιτιολογικό παράγοντα, ενώ ανάμεσα σε αυτά η υποκατηγορία των μη-ζυμούντων τη λακτόζη, επιπολάζει τόσο στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, όσο και στα παθολογικά και χειρουργικά τμήματα των τριτοβάθμιων νοσηλευτικών ιδρυμάτων της χώρας (πίνακας 1).

Σε αυτήν την τελευταία ομάδα ανήκει και η *Pseudomonas aeruginosa*<sup>4</sup> η οποία παραδοσιακά θεωρείται σχεδόν αποκλειστικά νοσοκομειακό παθογόνο (με εξαίρεση τις περιπτώσεις μετατραυματικής οστεομυελίτιδας, εξωτερικής ωτίτιδας των διαβητικών ασθενών και λοιμώξεων ασθενών με κυστική ίνωση) που προκαλεί λοιμώξεις σε ασθενείς με παραβιασμένους τοπικούς αμυντικούς φραγμούς, εγγενή ή επίκτητη ανοσοκαταστολή καθώς και σε αυτούς με πρόσφατη κατανάλωση αντιμικροβιακών. Η αντιμικροβιακή θεραπεία στην καθημέρα κλινική πράξη μπορεί να είναι «ιδεώδης» εφόσον απομονωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός ή «εμπειρική» εφόσον τελικά δεν προσδιοριστεί το παθογόνο<sup>5</sup>. Μέχρι όμως το τελικό αποτέλεσμα των καλλιεργειών και στις δύο περιπτώσεις η αρχική θεραπευτική απόφαση θα είναι εμπειρική αλλά συγχρόνως θα πρέπει να είναι και ορθολογική, ενώ και στις δύο περιπτώσεις οι στόχοι είναι κοινοί και αφορούν<sup>5</sup>:

- (α) Την ανάγκη σωστής θεραπευτικής των λοιμώξεων χρησιμοποιώντας το καλύτερο διαθέσιμο για την κάθε περίπτωση αντιβιοτικό, στη σωστή δόση και διάρκεια θεραπείας, με μειωμένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας.
- (β) Την αποφυγή της επικρατήσεως ανθεκτικών στελεχών μικροβίων και τη μείωση των ήδη επικρατούντων τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομειακό περιβάλλον.
- (γ) Την «ιδανική» προσφορά υπηρεσιών υγείας με λογικό κόστος.

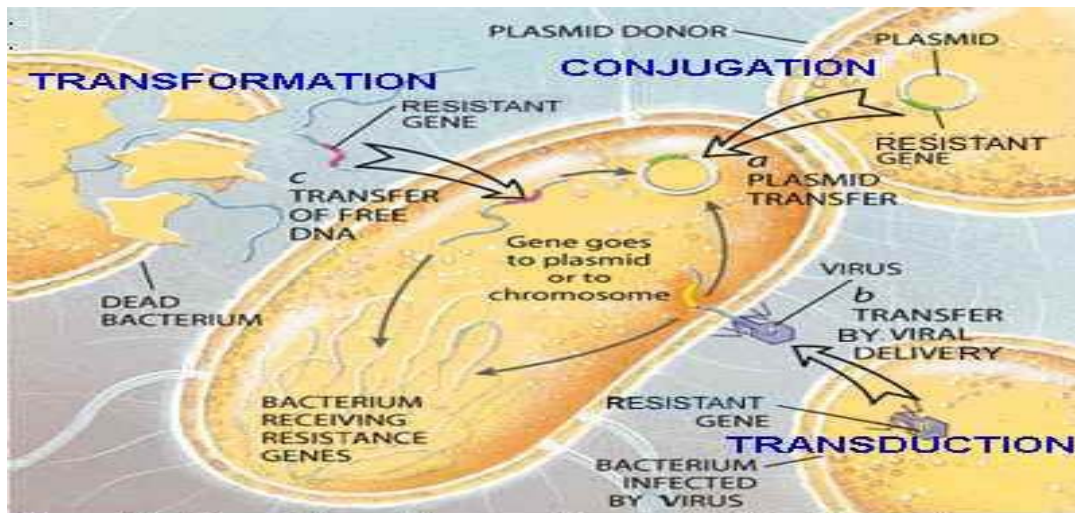
Η Ελλάδα δυστυχώς<sup>5</sup> κατέχει μία από τις πρώτες θέσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση που αφορά τόσο την αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά όσο και την υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομείο όπως αποδείχθηκε

επίσημως και από τα Ευρωπαϊκά δίκτυα EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) και ESAC (European Surveillance Antibiotic Consumption). Από τα δεδομένα του δικτύου επαγρύπνησης και καταγραφής της αντιμικροβιακής αντοχής (WHONET) προκύπτει ότι η *Pseudomonas aeruginosa* αποτελεί το δεύτερο (μετά το είδος *Acinetobacter*) σε συχνότητα αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων<sup>6</sup>.

Η εξήγηση των εντυπωσιακά υψηλών ποσοστών τοποθετείται τόσο σε παράγοντες που αφορούν τον ξενιστή<sup>7-11</sup>, όσο και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου μικροβιακού είδους. Το επικρατέστερο είναι το υψηλό επίπεδο αντοχής σε ποικιλία χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Το φαινόμενο της πολυαντοχής<sup>7-11</sup> έχει εκλάβει τέτοιες διαστάσεις, ώστε στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας να απομονώνονται στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητων μόνο στην κολιμυκίνη (πολυμυξίνη Β, Ε), στην οποία έχουν επίσης αναφερθεί σποραδικά ανθεκτικά στελέχη<sup>8</sup>. Είναι όμως γεγονός και παρά τα θλιβερά ελληνικά ποσοστά, ότι οι γόνοι της αντοχής είναι δυνατόν να χαθούν όταν αρθεί η πίεση επιλογής που ασκεί η «υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών»<sup>12</sup> με την εφαρμογή ορθολογικής πολιτικής στη συνταγογραφία των αντιβιοτικών.

### Μηχανισμοί επιλογής-αντοχής πολυανθεκτικών μικροβίων

Οι μικροοργανισμοί στην προσπάθεια αυτοσυντήρησης και διαιώνισής τους αναπτύσσουν πολλές στρατηγικές προσαρμογές όταν εκτίθενται σε δυσμενείς περιβάλλον, όπως είναι για παράδειγμα το θερμοκρασιακά ακραίο περιβάλλον, η υπερϊώδης ακτινοβολία αλλά και το αρνητικό σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο περιβάλλον του ξενιστή κατά την διάρκεια των λοιμώξεων. Η μικροβιακή αντοχή καταγράφεται σήμερα ως πρωτεύων και καθοριστικός παράγοντας στην επιλογή μίας αντιμικροβιακής ουσίας, αφού σχεδόν όλα τα μικρόβια παρουσιάζουν νέα προσαρμοστικότητα και αντίδραση στις ουσίες



Σχήμα 1. Η μεταφορά γενετικού υλικού μέσω μικροβιακής σύζευξης, μετάλλαξης, μεταμόρφωσης, μεταγωγής  
 Image taken from Levy, 1998. <http://www.sciam.com/1998/0398issue/0398levy.html>

που εφαρμόζονται επί αυτών<sup>13</sup>. Ακολούθως θα δοθούν περιληπτικά οι ισχυρότεροι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής των μικροβίων, οι στρατηγικές δηλαδή που αναπτύσσουν τα βακτήρια για να υπερισχύσουν έναντι των ενδογενών και εξωγενών μηχανισμών άμυνας του ξενιστή, κάτι που οδηγεί συχνά στην ανάπτυξη επίμονων, χρόνιων και δυνητικά θανατηφόρων λοιμώξεων.

Η επίκτητη αντοχή<sup>13</sup> την οποία αποκτούν τα μικρόβια είναι αποτέλεσμα μεταβολής των κληρονομικών χαρακτηριστικών τους. Οφείλεται είτε σε αλλαγή γόνων (μετάλλαξη), είτε σε μεταφορά νέων γόνων μεταξύ των μικροβιακών κυττάρων (μολυσματική αντοχή) (Σχήμα 1). Και στις δύο περιπτώσεις οι γόννοι μπορεί να βρίσκονται στο χρωμόσωμα ή σε πλασμίδια. Παρουσιάζεται: (α) Αντοχή λόγω αλλαγής γόνων (μετάλλαξη) συμβαίνει υποδειγματικά στα μυκοβακτηρίδια έναντι των αντιφυματικών φαρμάκων, αλλά και στα Gram-βακτηρίδια έναντι των κεφαλοσπορινών τρίτης γενεάς και (β) Αντοχή λόγω μεταφοράς νέων γόνων παρουσιάζεται ως αποτέλεσμα i) Μικροβιακής σύζευξης (μεταβίβαση πλασμιδίων - συναντάται στα Gram- βακτηρίδια), ii) Μεταμόρφωσης (πρόσληψη ελευθέρου τμήματος DNA - συχνή στους πνευμονιόκοκκους, μηνιγγιτιδόκοκκους, αιμόφιλους, γονόκοκκους) ή iii) Μεταγωγής (μεταφοράς μέσω βακτηριοφάγων-απαντάται στο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο).

Οι παράγοντες που διευκολύνουν τη μεταφορά νέων γόνων είναι οι κάτωθι: (α) Τμήματα DNA με ειδική σύνθεση. Ονομάζονται μεταθετά στοιχεία. Διευκολύνουν ιδιαίτερα την μεταφορά των νέων γόνων. Τα μεταθετά στοιχεία είναι υπεύθυνα για τη διασπορά γόνων αντοχής μεταξύ διαφορετικών μικροβιακών ειδών όπως *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducrey*, γονόκοκκοι, μηνιγγιτιδόκοκκοι, μυκοπλάσματα, ουρεοπλάσματα, *Clostridium difficile* και (β) Ειδικές θέσεις πάνω στο μικροβιακό DNA. Έχουν την ικανότητα να διευκολύνουν την είσοδο και ενσωμάτωση νέων γόνων αντοχής στο γενετικό υλικό του μικροβίου, χωρίς κανένα περιορισμό. Τις θέσεις αυτές, οι ερευνητές τις προσομοιάζουν με το

μηχανισμό υποδοχής μίας "κασέτας". Το αποτέλεσμα είναι να συναθροίζονται στη σειρά γόννοι αντοχής πάνω στα μικρόβια και έτσι ευαίσθητα μικρόβια να μεταβάλλονται σε πολυανθεκτικά.

Μικροοργανισμοί που διεθνώς παρουσιάζουν προβλήματα αντοχής και που χαρακτηρίζονται πολυανθεκτικοί είναι οι ακόλουθοι<sup>14,15</sup>: (α) Από τους Gram+ κόκκους, ο σταφυλόκοκκος, ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (γνωστός ως MRSA) και η πρόσφατη αντοχή του στη βανκομυκίνη, (β) Οι Κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι (γνωστοί ως CNS) με αντοχή στις κινολόνες, (γ) Πνευμονιόκοκκοι με αντοχή στην πενικιλίνη (αναφορά κυρίως σε Ισπανία και Ουγγαρία), (δ) Εντερόκοκκοι με αντοχή σε αμπικιλίνη, βανκομυκίνη, αμινογλυκοσίδες, (ε) Gram- βακτηρίδια όπως *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* με αντοχή στα β-λακταμικά φάρμακα, και (στ) *Pseudomonas aeruginosa* με αντοχή στην ιμιπενέμη (πρόσφατη αναφορά στην Ιαπωνία).

Εκτός από τη μικροβιακή αντοχή, πρόσθετα προβλήματα στην προσπάθεια ριζικής αντιμετώπισης των λοιμώξεων προκαλεί το γεγονός ότι οι κλασσικές μέθοδοι *in vitro* ελέγχου της αποτελεσματικότητας και της επιλογής του κατάλληλου αντιμικροβιακού φαρμάκου, δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστες για την *in vivo* αποτελεσματικότητα του εκάστοτε φαρμάκου. Έτσι, η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα, (Minimal Inhibitory Concentration - MIC) και η ελάχιστη μικροβιοκτόνος πυκνότητα (Minimal Bactericidal Concentration - MBC) εκτιμούν το αποτέλεσμα των αντιμικροβιακών φαρμάκων έναντι των «αιωρούμενων» βακτηριακών κυττάρων που βρίσκονται σε λογαριθμική φάση ανάπτυξης, αλλά αδυνατούν να προβλέψουν τη διείσδυση του φαρμάκου σε επαρκή συγκέντρωση εντός της βιομεμβράνης. Γίνονται προσπάθειες να αναπτυχθούν νέες και πιο ακριβείς τεχνικές, ώστε να γίνει πιο αποτελεσματικό αλλά και να προστατευθεί κατά το δυνατό από φαινόμενα αντοχής, το οπλοστάσιο των αντιμικροβιακών φαρμάκων<sup>16,17</sup>.

Στην προσπάθεια να κερδηθεί οριστικά η μάχη του ανθρώπου έναντι των λοιμώξεων, η επιστημονική σκέψη πρέπει, (εκτός από τη λελογισμένη χρήση των υπάρχοντων αντιμικροβιακών φαρμάκων ή την πιθανή



ανακάλυψη νέων) να βρει νέους τρόπους εξουδετέρωσης των θαυμαστών μηχανισμών μέσω των οποίων οι μικροοργανισμοί καταφέρνουν να προσαρμόζονται και να επιβιώνουν, εδώ και δισεκατομμύρια χρόνια, σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο και εν δυνάμει εχθρικό περιβάλλον.

## Νεώτερες Θεραπευτικές επιλογές

### 1. Τυγεκυκλίνη

Οι νεώτερες αυτές τετρακυκλίνες<sup>18,19</sup> που είναι βακτηριοστατικά αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και δρουν αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών του μικροβιακού κυττάρου- προήλθαν από προσθήκες πλαγίων αλύσεων στις οποίες αποδίδεται η αδυναμία - αναπτύξεως ριβοσωματικής αντοχής όπως και στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τις «αντλίες εξόδου». Αποτέλεσμα του τελευταίου είναι η δραστηριότητά<sup>20</sup> τους έναντι των MRSA και VRE στελεχών, των ανθεκτικών στην πενικιλίνη πνευμονιοκόκκων, πρασινιζόντων στρεπτοκόκκων και β-αιμολυτικών της ομάδος Β, στελεχών *E. coli* και *Klebsiella spp* που παράγουν ESBLs, όπως και ικανού αριθμού στελεχών *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis* όλων των στελεχών *Prevotella spp*, *Clostridium perfringens* και των αναερόβιων κόκκων και μυκοβακτηριδίων - ταχείας αναπτύξεως ενώ στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* είναι κατά κανόνα ανθεκτικά.

Σε κλινική μελέτη<sup>19,21</sup> φάσεως III ευρίσκεται μόνον η tigecycline η οποία συμπεριφέρεται άλλοτε ως μικροβιοκτόνο και άλλοτε ως μικροβιοστατικό αντιβιοτικό, έχει παρατεταμένο PAE (>4h) ενώ σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο, η αποτελεσματικότητά της έχει σχέση με την AUC. Συγκεντρώνεται<sup>21</sup> ικανοποιητικά σε όλους τους ιστούς όπως και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (ELF) και τα μακροφάγα ώστε να χαρακτηρίζεται ως πλεονεκτικό αντιβιοτικό τόσο από άποψη φαρμακοκινητική όσο και φαρμακοδυναμική. Η κλινική εμπειρία αφορά σε επιτυχή θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος-μαλακών μορίων όπως και ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, ενώ ευρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη<sup>18,20</sup> που αφορά νοσοκομειακές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη που περιλαμβάνονται στο αντιμικροβιακό φάσμα της.

### 2. Κολιμυκίνη

Οι πολυμυξίνες, που διαθέτουν βακτηριοκτόνο δράση, αναστέλλουν τη σύνθεση και τη λειτουργία της εξωτάτης και της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Πρόκειται για πέντε διαφορετικές ουσίες (A, B, C, D και E) από τις οποίες μόνον οι πολυμυξίνες Β και Ε (ή κολιστίνη) χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, δεδομένου ότι οι υπόλοιπες εμφανίζουν μεγάλη τοξικότητα<sup>22</sup>.

Όλα τα παράγωγα έχουν όμοιο αντιμικροβιακό φάσμα<sup>22,23</sup>, το οποίο περιλαμβάνει μόνο Gram-αρνητικά βακτήρια όπως *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp*, ακόμα και στελέχη ανθεκτικά σε άλλες ομάδες αντιβιοτικών καθώς και πολυανθεκτικά στελέχη, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*. Ανθεκτικά στη δράση τους είναι όλα τα Gram-θετικά βακτήρια και όλα τα στελέχη *Proteus spp*,

*Providencia spp*, *Serratia spp*, *Burkholderia cepacia*, *Edwardsiella spp*, *Clostridium spp*, *Bacteroides fragilis* και γενικώς οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Βιβλιογραφικά<sup>24,25</sup>, αναφέρεται συνεργεία της κολιστίνης με διάφορα αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *P. aeruginosa* καθώς και με τη ριφαμπικίνη έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *Acinetobacter baumannii*. Η πολυμυξίνη Β είναι περισσότερο δραστική *in vitro* από την κολιστίνη αλλά δεν χρησιμοποιείται λόγω μεγαλύτερης τοξικότητας.

Χρησιμοποιείται ευρέως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας<sup>24,25</sup> των μεγάλων νοσοκομείων για τη θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικά - νοσοκομειακά στελέχη εντεροβακτηριακών (και στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν ESBL, και VIM β-λακταμάσες), *Pseudomonas aeruginosa*, που παράγουν IMP και VIM β-λακταμάσες, όπως και *Acinetobacter spp*, που δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν με άλλα αντιβιοτικά λόγω πολυαντοχής περιλαμβανομένων και των καρβαπενεμών. Παρόλη την περιορισμένη κλινική εμπειρία σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά *Acinetobacter baumannii* τουλάχιστο *in vitro* ο συνδυασμός της κολιστίνης με ριφαμπικίνη, ιμιπενέμη ή μεροπενέμη είναι συνεργικός<sup>26</sup>.

### 3. Άλλοι τρόποι

Η υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών ασκεί πίεση στο μικροβιακό πληθυσμό των φυσιολογικών χλωρίδων<sup>27,28</sup>. Επόμενο είναι να αναζητηθούν άλλες θεραπευτικές λύσεις που περιγράφονται κατωτέρω και βασίζονται στην άρση αυτής της «πίεσεως επιλογής»: (α) Ελεγχόμενος περιορισμός της καταναλώσεως συγκεκριμένης ομάδος ή ομάδων αντιβιοτικών. (β) Εφαρμογή προγράμματος ανακυκλίσεως (rotation ή cycling) των διαφόρων ομάδων των αντιβιοτικών. (γ) Εφαρμογή πολιτικής αποκλιμακώσεως (de-escalation) των χορηγούμενων αντιβιοτικών.

Ασφαλώς δεν πρέπει να παραλείπεται η συντονισμένη προσπάθεια εφαρμογής της αποκαλούμενης «υγιεινής των χεριών». Η υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών προκαλεί μεταλλάξεις επιλέγοντας τους ανθεκτικούς κλώνους των βακτηριδίων από την «πίεση επιλογής» που ασκεί (κάθετος μετάδοση αντοχής) και στη συνέχεια η έλλειψη εφαρμογής των κανόνων υγιεινής στο νοσοκομειακό περιβάλλον, και κατά κύριο λόγο της εφαρμογής της «υγιεινής των χεριών» με την τοπική χρήση αντισηπτικού «πριν και μετά την επαφή με κάθε ασθενή» από κάθε μέλος του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και επαγγελματία της υγείας, μεταφέρει τα πολυανθεκτικά μικρόβια από ασθενή σε ασθενή αποικίζοντάς τον και δίνοντάς του την ευκαιρία μελλοντικής λοιμώξεως από πολυανθεκτικούς νοσοκομειακούς μικροοργανισμούς (οριζόντια μετάδοση αντοχής)<sup>29</sup>.

Η γρήγορη και μη κατασταλτική αυτή αύξηση της ανθεκτικότητας των παθογόνων βακτηρίων στα αντιμικροβιακά, που παρατηρείται τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι απ' τα μεγάλα προβλήματα που αντιμετωπίζει η ιατρική και η νοσηλευτική επιστήμη σήμερα<sup>30</sup>. Είναι λοιπόν ουσιαστικό να εφαρμοστούν κανόνες για να ελέγξουν την διασπορά των λοιμώξεων με απλές καθημερινές πράξεις<sup>31,32</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Quinn J. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram negative pathogens. *Clin Inf Dis* 1998, 27:S117-24
2. Gould C., Rothenberg R., Steinberg J. Antibiotic Resistance in Long-Term Acute Care Hospitals: The perfect storm. *Inf Cont and Hosp Epi*, 2006: 27:920-25
3. Streit J., Jones R., Sader H., Fritsche T. Assesment of pathogens occurrences and resistant profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Ant Ag* 2004, 24: 111-18
4. Gasink L., Fishman N., Weiner M., Nachamkin I., Bilker W., Lautenbach E. Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Assesment of Risk Factors and Clinical Impact. *Am J Med* 2006, 119: 526.e19-526.e25
5. Γιαμαρέλλου Ε. Αρχές στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Λίτσας, Αθήνα, 2005 :355-73
6. Vatoropoulos AC, Kalapothaki V., Greek Network for the Surveillance of Antimicrobial Resistance, Legakis NJ. Bacterial resistance to ciprofloxacin in Greece: results from the National electronic surveillance system. *Emerg Inf Dis* 1995, 5:471-76.
7. Ishii Y, Alba J., Kimura S., Yamaguchi K. Evaluation of activity of b-lactams antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan(2004). *Diagn Microb Inf Dis* 2006, 55: 143-148
8. DeBellis R. Antibiotic-resistant pathogens-epidemiology and clinical relevance. *Current opinion in Pulmonary Medicine* 2004, 10 (suppl 1): S14-S18.
9. Agata EMC. Rapidly rising prevalence of Nosocomial Multidrug-resistant, gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Inf Contr Hosp Epidem* 2004, 25 : 842-846
10. Drusano GL, Louie A., Deziel M., Gumbo T. The crisis of resistance: Identifying Drug Exposures to suppress amplification of resistant mutant Subpopulations. *Antimicrob Resist* 2006, 42: 525-531
11. Yildirim S., Nursal TZ, Tarim A., Torer N., Noyan T., Demiroglou YZ, Moray G., Haberal M. Bacteriological profile and antibiotic resistance: comparison on findings in a burn intensive care unit, other ICU and the hospital Services unit of a single center. *J Burn Care Rehab* 2005, 26: 488-492.
12. Begley S. The end of antibiotics. *Newsweek* 1994, March 28, p 39-42
13. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006, 119: S3-S10
14. Kollef M. Gram-negative Bacterial Resistance: Evolving patterns and treatment paradigms. *Clinical Inf Dis* 2005, 40: S85-88
15. McGowan J.E. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006, 119: S29-S36
16. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1387-1392.
17. Chambless JD, Hunt SM, Stewart PS. A three-dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms antimicrobials. *Appl Environ Microbiol* 2006, 72: 2005-2013.
18. Hoban D, Buchillon S, Johnson B, Johnson J, Dowzicky M. In vitro activity of tygecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance trial (test program, 2004). *Diag Microb Inf Dis* 2005, 52: 215-227
19. Zhanel GG, Homennik K, Nichol K, et al. The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004, 64:63-88.
20. Buchillon S, Hoban D, Johnson B, Stevens T, Dowzicky M, Wu D, Brandford P. In vitro evaluation of tygecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates:2001-2002. *Diag Microb Inf Dis* 2005, 51: 291-295
21. Γαλανάκης Ν., Αρχές στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Στο: Γιαμαρέλλου Ε. και Συν., Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Λίτσας, Αθήνα, 2005 :158-59
22. Li J, Nution R, Milne R, Couldhard K, Rayner C, Paterson D. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:589-602
23. Γαλανάκης Ν, Γιαμαρέλλου Ε. Αρχές στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Στο: Γιαμαρέλλου Ε. και Συν., Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Λίτσας, Αθήνα, 2005 :205-07
24. Linden PK, Kusne S, Coley K, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003, 37:154-60.
25. Tan TY, Ng SY. The in-vitro activity of colistin in gram-negative bacteria. *Singapore Med J* 2006, 47: 621-624
26. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001, 40:117-20.
27. Harris A, McGreor J, Furuno J. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria?. *Clinical infect Dis* 2006, 43:S57-61
28. Hassoun A. Effectiveness of flouroquinolone therapy for gram-negative infections within the intensive care unit setting. *American J Med* 2005, 119:e7
29. Γιαμαρέλλου Ε. Αρχές στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Λίτσας, Αθήνα, 2005 : 69-101
30. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65,746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005, 52:265-273
31. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstain NO, Fishman, Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact on resistance outcomes. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1162-1171
32. Ratjen F, Munck A, Kho P,G. Angyalosi Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-291 doi:10.1136/thx.2009.121657