

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Ο ρόλος του αποικισμού με πολυανθεκτικά παθογόνα μικρόβια στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Η σημασία του αποικισμού ασθενών με πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια (multi-drug resistant, MDR) σχετικά με την παθογένεση σοβαρών λοιμώξεων στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ο ρόλος της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας ως φυσιολογικού προστατευτικού ανταγωνιστικού μηχανισμού έναντι των παθογόνων μικροβίων ή ως δυνητικά επικίνδυνης λοιμογόνου εστίας, που θα πρέπει να αποτελεί στόχο παρέμβασης και εφαρμογής μέτρων ελέγχου λοιμώξεων, αποτελεί σημείο προς διευκρίνιση. Γενικά, ο βακτηριακός αποικισμός θεωρείται το πρώτο βήμα στην παθογένεση των νοσοκομειακών λοιμώξεων, σε συνέργεια με τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και την εξασθένηση των μηχανισμών άμυνας του ατόμου, μια κατάσταση που διαγράφεται μεγαλύτερη στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ. Ο αποικισμός αντανάκλα τη δυναμική της ανάπτυξης αντοχής της φυσιολογικής χλωρίδας, υπό την επίδραση του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη χρήση αντιβιοτικών, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, τις πρακτικές και την εφαρμογή των μέτρων επιτήρησης και ελέγχου των λοιμώξεων στη ΜΕΘ. Η γνώση του μικροβιακού αποικισμού των ασθενών αποτελεί επίσης ένα σημαντικό μέρος της επιλογής αποτελεσματικής εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ανατομικά σημεία του ανθρώπινου σώματος, τα οποία με τον αποικισμό και τη διασπορά μικροβίων αποτελούν τις παθογενετικές οδούς σοβαρών λοιμώξεων στη ΜΕΘ –με πλέον σημαντικό εκπρόσωπο τη σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό πνευμονία (ventilator-associated pneumonia, VAP)– αποτελούν το βρογχικό δένδρο, ο στοματοφάρυγγας και το πεπτικό σύστημα. Σκοπός της ανασκόπησης, μετά από την αρχική περιγραφή του προβλήματος της επίπτωσης των ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων στη ΜΕΘ, είναι η διερεύνηση της σημασίας και του ρόλου του νοσοκομειακού αποικισμού στην παθογένεση λοιμώξεων στη ΜΕΘ και ειδικότερα της VAP, καθώς και η σκιαγράφηση των παραγόντων κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα μικρόβια. Η σημασία του νοσοκομειακού αποικισμού που θα διερευνηθεί στην παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους: (α) τη χρησιμότητα της εφαρμογής μέτρων ελέγχου λοιμώξεων και της επιλογής αντιβιοτικής θεραπείας με καλλιέργειες επιτήρησης και (β) το ρόλο του αποικισμού στην παθογένεση των νοσοκομειακών λοιμώξεων στη ΜΕΘ και ειδικότερα στη VAP, με την περιγραφή της σημασίας του αποικισμού της τραχείας, του στοματοφάρυγγα και του στομάχου. Επίσης, αξιολογείται η σημασία του αποικισμού με είδη *Candida* ως συμπαράγοντας στην ανάπτυξη λοιμώξεων (VAP) με ανθεκτικά παθογόνα μικρόβια στη ΜΕΘ.

### 1. ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

#### 1.1. Γενικά εισαγωγικά σημεία

Η αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων που

προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτηρίδια αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο και προτεραιότητα της επιστημονικής κοινότητας και της πολιτικής ηγεσίας των προηγμένων χωρών για την αντιμετώπισή τους.<sup>1,2</sup> Ο όρος «νοσοκομειακή» λοίμωξη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(4):410–423  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(4):410–423

Η. Παπακωνσταντίνου,  
Ε. Μάγειρα,  
Σ. Νανάς

Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική  
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό  
Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός»,  
Αθήνα

The role of colonization with  
multi-drug resistant pathogens  
in an adult intensive care unit

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Αποικισμός  
Λοιμώξεις  
ΜΕΘ  
Παράγοντες κινδύνου  
Πολυανθεκτικά gram αρνητικά

Υποβλήθηκε 21.12.2011

Εγκρίθηκε 29.12.2011

προέρχεται από την ελληνική λέξη «νόσος» (ασθένεια) και «κομείν» (παροχή φροντίδας), καθώς και από τη μετέπειτα λατινική λέξη για το νοσοκομείο (nosocomium) και ορίζεται ως η λοίμωξη που δεν είναι παρούσα ή σε εξέλιξη κατά την εισαγωγή του ασθενούς.<sup>3,4</sup> Στα νοσοκομεία, οι μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) θεωρούνται τα τμήματα όπου το πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής είναι μεγαλύτερο λόγω του συνδυασμού παραγόντων οι οποίοι είναι δύσκολο να εκτιμηθούν και να προβλεφθούν. Η πολυπαραγοντική επίδραση στην επιδημιολογία και στην αύξηση της επίπτωσης των πολυανθεκτικών (multi-drug resistant, MDR) μικροοργανισμών στη ΜΕΘ περιλαμβάνει την εισαγωγή MDR στελεχών από τη μεταφορά νοσηλευόμενων ασθενών ή τη μεταφορά ασθενών με φορία MDR από την κοινότητα στη ΜΕΘ, τον αποικισμό των επαγγελματιών του χώρου υγείας, την επαγωγή αντοχής μετά από μεταλλάξεις ή γενετική μεταφορά, τη διασπορά MDR μικροβίων λόγω αποτυχίας των πρακτικών ελέγχου λοιμώξεων και την εκλεκτική εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών από την προϋπάρχουσα φυσιολογική χλωρίδα, κυρίως λόγω της αυξημένης χορήγησης αντιβιοτικών.<sup>5</sup> Η διασπορά μικροβίων ευνοείται από τη συγκέντρωση βαρέως πασχόντων ασθενών σε περιορισμένο χώρο και τη χρήση ιατρικών συσκευών και επεμβατικού εξοπλισμού.<sup>4,6</sup>

## 1.2. Επίπτωση ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Οι λοιμώξεις αποτελούν μια συχνή επιπλοκή στη ΜΕΘ και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι 5–10 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν νοσοκομειακή λοίμωξη συγκριτικά με τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις γενικές κλινικές των νοσοκομείων, οι οποίοι παρουσιάζουν αντίστοιχο ποσοστό 5–15%.<sup>7</sup> Οι επίκτητες λοιμώξεις στις ΜΕΘ προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικροβιακά στελέχη σε ποσοστό >60%.<sup>8</sup> Τα μικροβιολογικά δεδομένα των βακτηριδίων που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις στις ΜΕΘ δείχνουν ότι το φάσμα της αντιμικροβιακής αντοχής, με εξαίρεση τον MRSA, περιλαμβάνει κυρίως τα πολυανθεκτικά gram αρνητικά βακτηρίδια (GNB).<sup>9</sup> Όπως επισημαίνεται σε αναφορά του IDSA (Infectious Diseases Society of America) το 2009, πέντε gram αρνητικά παθογόνα –*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* και *Enterobacter spp*– που παρουσιάζουν μοναδικούς λοιμογόνους μηχανισμούς αντοχής στα αντιβιοτικά, δημιουργούν πρόβλημα και ανησυχία για τη δημόσια υγεία, ενώ συνδέονται με μεγάλη αποδιδόμενη θνητότητα.<sup>1</sup> Στοιχεία των ετών 1986–2003 από το NNIS αναδεικνύουν σταθερά ότι τα gram αρνητικά παθογόνα απομονώνονται ως αιτιολογικοί παράγοντες σε ποσοστό 65–80% όλων των περιπτώσεων πνευμονίας, στο 40–60%

όλων των επίκτητων μετεγχειρητικών λοιμώξεων, στο 70% των επίκτητων ουρολοιμώξεων και στο 25–30% των επίκτητων βακτηριαιμιών στη ΜΕΘ.<sup>10</sup> Όμως, εξ ίσου σημαντικό πρόβλημα είναι και η δραματική αιχμή της αύξησης της αντιμικροβιακής αντοχής.<sup>6,10</sup>

Στην ετήσια αναφορά της ευρωπαϊκής βάσης δεδομένων του EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network),<sup>11</sup> στις ευρωπαϊκές ΜΕΘ, εμφανίζεται ευρεία διακύμανση ανά γεωγραφική περιοχή στην κατανάλωση αντιβιοτικών, στην αντιμικροβιακή αντοχή και στα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων.<sup>12</sup> Για τα συχνότερα νοσοκομειακά gram αρνητικά παθογόνα που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά, η ανθεκτική στα αντιβιοτικά *Klebsiella pneumoniae* αποτελεί ένα ανησυχητικό πρόβλημα στην Ευρώπη.<sup>11</sup> Το 2009, πολλές χώρες έχουν αναφέρει υψηλά ποσοστά και αυξημένη τάση για αντίσταση στις 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες, τις φθοριοκινολόνες και τις αμινογλυκοσίδες. Με εξαίρεση την Ελλάδα, που εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό αντιμικροβιακής αντίστασης στην *Klebsiella pneumoniae* (στις ΜΕΘ αναφέρεται αντίσταση στις καρβαπενέμες >50%),<sup>13,18</sup> ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες >1% έχουν αναφερθεί μόνο στο Βέλγιο, στην Ιταλία, στο Ισραήλ και στην Κύπρο.<sup>11,14</sup> Ειδικότερα για το Ισραήλ, σε μια σειρά ασθενών παρουσιάζεται αποικισμός με ανθεκτική στις καρβαπενέμες *Klebsiella pneumoniae* σε επίχρισμα εντέρου σε ποσοστό 9%.<sup>15</sup> Για την *Pseudomonas aeruginosa*, υψηλά ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά έχουν αναφερθεί σε πολλές χώρες στην Ευρώπη, ειδικότερα στο νοτιοανατολικό τμήμα. Το 2009, η Ελλάδα παρουσίαζε το υψηλότερο ποσοστό πολυανθεκτικής *Pseudomonas aeruginosa* (40%), παρ' όλο που διαπιστώθηκε μειούμενη τάση το χρονικό διάστημα 2006–2009.<sup>11</sup> Η συνδυασμένη αντίσταση είναι επίσης συχνή, με το 16% των στελεχών να είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον τρεις τάξεις αντιβιοτικών (πολυαντοχή), ενώ και στο 5% των στελεχών εμφανίζεται αντοχή σε όλες τις τάξεις αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν για την παρατήρηση. Για την *Escherichia coli*, κατά μήκος της ευρωπαϊκής ηπείρου, διαπιστώνεται αξιοσημείωτη ελάττωση της ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Σχεδόν το 100% των στελεχών που είναι ανθεκτικά στις 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες στα νοσοκομεία της Ευρώπης παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (extended-spectrum β-lactamases, ESBLs). Η αντίσταση στις 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες στην ESBLs(+) *Escherichia coli* σχετίζεται με αντίσταση στις αμινογλυκοσίδες στο 50% και σε αντίσταση στις κινολόνες στο 75%.<sup>11</sup>

Αυξανόμενα ποσοστά πολυανθεκτικών στελεχών (αντοχή σε κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες) έχουν επίσης διαπιστωθεί και στις βορειο-ευρωπαϊκές χώρες, όπως στη Νορβηγία και τη Δανία, που παραδοσιακά

εφαρμόζουν συνετή στάση στη χορήγηση αντιβιοτικών.<sup>17</sup> Πρόσφατα, έχει περιγραφεί μια νέα μεταλλο-β-λακταμάση, η NDM (New Delhi metallo-β-lactamase) και το γονίδιο της *blaNDM-1* καρβαπενεμάσης έχει πλέον αναγνωριστεί σε πολλά διαφορετικά βακτήρια του είδους των εντεροβακτηριοειδών.<sup>16</sup> Σε ορισμένες χώρες, όπως στο Ηνωμένο Βασίλειο, η NDM φαίνεται να είναι η επικρατούσα καρβαπενεμάση στα *Enterobacteriaceae*, παρ' όλο που καταγράφονται διαρκώς αυξανόμενα μικροβιακά στελέχη τα οποία παράγουν KPC, VIM και OXA-48 καρβαπενεμάσες.<sup>16</sup> Οι ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη που παράγουν το ένζυμο NDM-1 έχουν ιστορικό νοσηλείας σε νοσοκομεία της Ινδίας, η οποία παρουσιάζει υψηλό ποσοστό NDM-1 στελεχών *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* και άλλων *Enterobacteriaceae*.<sup>13</sup>

Για το *Acinetobacter baumannii*, στο EARS-Net δεν αναφέρονται επιδημιολογικά στοιχεία. Αυτό όμως δεν παραγνωρίζει τη μείζονα σημασία του μικροβίου στην παθογένεση νοσοκομειακών λοιμώξεων, που συνιστά απειλή για την παγκόσμια υγεία.<sup>17</sup> Ειδικότερα για τις ΜΕΘ στην Ελλάδα, η αντίσταση στις καρβαπενέμες για το *Acinetobacter baumannii* παρουσιάζει διαρκή αύξηση, που κυμαίνεται σε 0–85%, κατά τα έτη 1996–2007.<sup>18</sup> Η αντίσταση στην κολιστίνη για το *Acinetobacter baumannii* στην Ελλάδα από τις διαπιστώσεις του ευρωπαϊκού σκέλους της μελέτης SENTRY είναι 3%.<sup>19</sup>

## 2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ

Ο βακτηριακός αποικισμός με ανθεκτικά παθογόνα αποτελεί ένα σημαντικό πρώιμο βήμα στην παθογένεση των σοβαρών νοσοκομειακών λοιμώξεων στη ΜΕΘ.<sup>20</sup> Για συγκεκριμένα παθογόνα, ο κίνδυνος για νοσοκομειακή λοίμωξη είναι 11–38% σε αποικισμό με MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), 25% σε αποικισμό με VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*), 25% σε αποικισμό με ESBL(+) gram αρνητικούς βακίλους και έως 38% σε αποικισμό με είδη *Candida*.<sup>21</sup> Επίσης, ο αποικισμός με *Acinetobacter baumannii* σε ένα ή περισσότερα σημεία (δέρμα, στοματοφάρυγγας, γαστρεντερικό) φάνηκε ότι προηγείται της κλινικής λοίμωξης σε ποσοστό 17–26%.<sup>22</sup>

Σημείο-κλειδί στον αποικισμό του ξενιστή είναι η ικανότητα των μικροοργανισμών να προσκολλώνται στους ιστούς. Αυτή η λειτουργία επιτυγχάνεται με προσεκβολές του μικροβίου που αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στη βλεννογονική επιφάνεια των κυττάρων, με αποτέλεσμα την πρόσδεση του βακτηρίου.<sup>4</sup> Η αλληλεπίδραση προσεκβολών προσκόλλησης του μικροβίου και των συμπληρωματικών τους υποδοχέων στα κύτταρα του ξενιστή καθορίζει τουλάχιστον σε ένα σημείο τον ιστικό τροπισμό, δηλαδή την

προτίμηση ή την επιλογή συγκεκριμένων βακτηριακών πληθυσμών να προσκολλώνται και να αποικίζουν εμφανώς συγκεκριμένους ιστούς.<sup>23</sup> Οι μεταβολές στα μόρια προσκόλλησης των πολυανθεκτικών μικροοργανισμών ή στον τρόπο που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς του ξενιστή ευνοούν την παθογονικότητα και την αύξηση της λοιμογόνου δύναμης αυτών των βακτηριδίων, καθώς και την εκδήλωση νοσοκομειακών λοιμώξεων. Κεντρικό μηχανισμό που προάγει το νοσοκομειακό αποικισμό με ανθεκτικά στελέχη αποτελεί η χορήγηση αντιβιοτικών.<sup>4,6</sup> Τα αντιβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να ασκήσουν και να προκαλέσουν εκλεκτική πίεση στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ασθενούς και να την τροποποιήσουν προς την κατεύθυνση του αποικισμού δυνητικά παθογόνων μικροβίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του ονομαζόμενου ενδογενούς αποικισμού.<sup>4,24</sup> Ο ενδογενής αποικισμός ορίζεται ως ο επίκτητος αποικισμός από ένα βακτηριακό γονότυπο που δεν έχει βρεθεί να συσχετίζεται με αποικισμό σε άλλο νοσηλεύόμενο ασθενή, ενώ ο εξωγενής αποικισμός αναπτύσσεται μετά από εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ και προκαλείται από διασταυρούμενη μετάδοση ή οριζόντια μεταφορά παθογόνων μικροβίων από άλλους νοσηλεύόμενους ασθενείς, τις επιφάνειες του περιβάλλοντος του νοσοκομείου και τον ιατρικό εξοπλισμό.<sup>4,24</sup> Η εκλεκτική πίεση αποικισμού εξαρτάται όχι μόνο από τη δόση (ποσότητα) αλλά και από το είδος των συγκεκριμένων αντιβιοτικών που χορηγούνται.<sup>4,25</sup>

## 3. Ο ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ

Ο βακτηριακός αποικισμός εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τη διάρκεια προηγούμενης παραμονής στο νοσοκομείο<sup>26</sup> και είναι ιδιαίτερα συχνός στους ασθενείς της ΜΕΘ για λόγους που περιλαμβάνουν επηρεασμένους αμυντικούς μηχανισμούς, την παρουσία ενδοφλέβιων καθετήρων και άλλων επεμβατικών συσκευών, τη διενέργεια επεμβατικών πράξεων, καθώς και τη χορήγηση μακροχρόνιων και επαναλαμβανόμενων σχημάτων αντιβιοτικών.<sup>4</sup> Έτσι, ο αποικισμός ως ορολογία περιλαμβάνει όχι μόνο παραμέτρους του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και της μετάδοσης μικροβίων από ασθενή σε ασθενή αλλά κυρίως καταδεικνύει την *de novo* ανάπτυξη της αντιμικροβιακής αντοχής και ειδικότερα της εκλεκτικής πίεσης από τη χορήγηση αντιβιοτικών.<sup>27,28</sup>

### 3.1. Ο ρόλος του αποικισμού στην επιλογή αντιβιοτικής θεραπείας με καλλιέργειες επιτήρησης

Μια σημαντική συνιστώσα των μέτρων ελέγχου νοσοκομειακών λοιμώξεων στη ΜΕΘ έγκειται στην επιλογή

συνταγογράφησης κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής που ορίζεται ως η ταύτιση του χορηγούμενου αντιβιοτικού με την *in vitro* ευαισθησία του υπεύθυνου παθογόνου και η κλινική απάντηση στην αντιμικροβιακή θεραπεία.<sup>26</sup> Στην κλινική πράξη, η ταχεία έναρξη αποτελεσματικής αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί κρίσιμο σημείο, δεδομένης της αύξησης της θνητότητας που σχετίζεται με τη μη εφαρμογή στοχευμένης θεραπείας των λοιμώξεων με gram αρνητικούς βακίλους.<sup>29</sup> Επίσης, υπερτερεί σε προγνωστική αξία όσον αφορά στην έκβαση των ασθενών συγκριτικά με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για τον αποικισμό ή τη λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια.<sup>26</sup> Για την ευνοϊκή επίδραση στην έκβαση, η αρχική εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να αρχίσει χωρίς καθυστέρηση, που σημαίνει εντός 24 ωρών από την κλινική επιδείνωση του ασθενούς και εντός μίας ώρας στο σηπτικό shock,<sup>30</sup> αν και για την απάντηση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για την αναγνώριση και τη δοκιμασία ευαισθησίας του παθογόνου μικροοργανισμού απαιτούνται συνήθως 48 ώρες.<sup>31</sup> Η επιλογή στη συνέχεια, με βάση το αντιμικροβιακό φάσμα χορήγησης της αντιβιοτικής αγωγής, συντελεί στην ελάττωση της κατανάλωσης των ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, στον περιορισμό της εκλεκτικής πίεσης από αντιβιοτικά και στην πρόληψη της εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών.<sup>31,37,38</sup>

Προς την κατεύθυνση της εξισορρόπησης της ανάγκης για την αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις στη ΜΕΘ, έχει προταθεί έναντι της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας η εστιασμένη επιλογή αντιβιοτικής αγωγής που κατευθύνεται από καλλιέργειες επιτήρησης.<sup>31</sup> Η στρατηγική των καλλιεργειών επιτήρησης βασίζεται στο γεγονός ότι οι λοιμώξεις από νοσοκομειακά παθογόνα είναι αποτέλεσμα του αποικισμού που προηγείται της λοίμωξης.<sup>20</sup> Προσβάσιμα σημεία για λήψη καλλιεργειών επιτήρησης είναι ο στοματοφάρυγγας, το πεπτικό, το ορθό, το κατώτερο αναπνευστικό και τα σημεία εισόδου των κεντρικών καθετήρων.<sup>32,33</sup>

Υπάρχουν πρόσφατες μελέτες στη βιβλιογραφία που περιγράφουν τα χαρακτηριστικά και τη σημασία του αποικισμού ως παράγοντα πρόβλεψης και αντιμετώπισης λοιμώξεων στη ΜΕΘ με δεδομένα από καλλιέργειες επιτήρησης. Σε μια μελέτη συσχέτισης προηγούμενου αποικισμού και βακτηριαμιών στη ΜΕΘ, οι Blot et al παρατήρησαν ότι πριν από τα επεισόδια βακτηριαμίας με ανθεκτικά παθογόνα μικρόβια την 1η εβδομάδα εισαγωγής στη ΜΕΘ, ο αποικισμός με τα ίδια μικρόβια ανιχνεύτηκε σε ποσοστό >40%.<sup>33</sup> Στις βακτηριαμίες που συνέβησαν τον 1ο μήνα μετά από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, το ποσοστό του προηγούμενου αποικισμού με τα ίδια παθογόνα ήταν >90%. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι παρ' όλο που η γνώση του προηγούμενου αποικισμού σχετίζεται με υψηλότερο

ποσοστό έγκαιρης χορήγησης (εντός 24 ωρών) κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας, στο 90% των περιπτώσεων όπου δεν προηγήθηκε αποικισμός, χορηγήθηκε επίσης εμπειρικά κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή. Στη μελέτη αυτή, επίσης, η έγκαιρη έναρξη αντιβίωσης με βάση τα δεδομένα αποικισμού δεν σχετίστηκε με βελτίωση της έκβασης.<sup>33</sup> Η αρνητική προγνωστική αξία των καλλιεργειών επιτήρησης στην αναγνώριση των υπεύθυνων παθογόνων ήταν ικανοποιητική, όπως καταδεικνύεται σε δύο πρόσφατες μελέτες (97% και 93%, αντίστοιχα).<sup>34,35</sup> Επίσης, και σε μια ελληνική μελέτη σημειώνεται ότι η συστηματική παρατήρηση του αποικισμού με ανθεκτικά gram αρνητικά μικρόβια, με καλλιέργειες επιτήρησης, είναι διαγνωστική της αιτιολογίας της λοίμωξης και μπορεί να συνδράμει στην επαρκή εμπειρική χορήγηση της αντιμικροβιακής θεραπείας στους ασθενείς της ΜΕΘ.<sup>36</sup> Οι συγγραφείς τονίζουν ότι ο προηγούμενος αποικισμός του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος με ανθεκτικά μικρόβια, όπως επιβεβαιώθηκε με repetitive sequence-based PCR, οδήγησε σε VAP με τα ίδια παθογόνα στο 82% και σε βακτηριαμίες (BSI) στο 86%, με αποτέλεσμα η γνώση του προηγούμενου αποικισμού να συντελεί στη βελτίωση των ποσοστών χορήγησης επαρκούς εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής (91% έναντι 40% στη VAP και 86% έναντι 50% στις περιπτώσεις BSI). Το σημαντικό με αυτή τη μελέτη ήταν ότι οι καλλιέργειες επιτήρησης παρουσίαζαν ικανοποιητική θετική προγνωστική αξία (67–94%) και αρνητική προγνωστική αξία (73–100%) για τη VAP από είδη *Acinetobacter*, *Pseudomonas* και *Klebsiella*. Για τη βακτηριαμία, η θετική προγνωστική αξία ήταν μειωμένη (43–54%) ενώ η αρνητική προγνωστική αξία υψηλή (88–100%). Σε ασθενείς χωρίς στοιχεία αποικισμού, η επιλογή κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας παρέμεινε σε ποσοστό <50%, υπογραμμίζοντας την επιδημιολογική σημασία της πρακτικής λήψης καλλιεργειών επιτήρησης, στο τοπικό τουλάχιστον επίπεδο αντιμετώπισης των λοιμώξεων της συγκεκριμένης ΜΕΘ.<sup>36</sup>

Στην εργασία για τη σημασία των ενδοτράχειων ποσοτικών καλλιεργειών για την πρόγνωση της VAP, οι Michel et al συμπεραίνουν ότι η λήψη καλλιεργειών από την τραχεία δύο φορές την εβδομάδα πέτυχε τη συνταγογράφηση κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας στο 95% των ασθενών τη στιγμή της υποψίας της VAP (ακολούθησε επιβεβαίωση της λοίμωξης με BAL που ελήφθη 24 ώρες μετά από την ανάπτυξη της νέας διήθησης) και τονίζεται η σημασία της μεθοδικής λήψης καλλιεργειών επιτήρησης στην αποφυγή χορήγησης μη αναγκαίας αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.<sup>37</sup> Μια άλλη μελέτη που έδειξε καλή συσχέτιση των καλλιεργειών επιτήρησης και της αιτιολογίας της VAP και συγχρόνως όφελος από τη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής προέρχεται από τους Jung et al.<sup>38</sup> Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκε η μικροβιακή αιτιολογία της VAP

από συστηματική λήψη καλλιέργειών που ελήφθησαν από την τραχεία. Τα αποτελέσματα των καλλιέργειών επιτήρησης ανέδειξαν στο 72% τον αιτιολογικό παράγοντα της VAP. Επίσης, το ποσοστό επιτυχούς χορήγησης αντιβιοτικής αγωγής ήταν 85%, αρκετά υψηλότερο του 61% όταν δεν υπήρχαν καλλιέργειες επιτήρησης και η αντιβιοτική αγωγή χορηγήθηκε με εφαρμογή των κατευθυντήριων συστάσεων της Αμερικανικής Εταιρείας Νοσημάτων Θώρακος (ATS). Σε μια ανάλογη μελέτη των Joseph et al το 2010, η θετική προγνωστική αξία για την *Pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii* και τον methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) που απομονώθηκαν από βρογχικές καλλιέργειες πριν την ανάπτυξη VAP ήταν 88%, 83% και 100%, αντίστοιχα.<sup>39</sup>

Σε άλλους ερευνητές, τα ποσοστά συμφωνίας των καλλιέργειών επιτήρησης με την αιτιολογία της κλινικής λοίμωξης ήταν μικρότερα. Οι Delclaux et al, σε μια παλαιότερη μελέτη, έδειξαν ότι το 67% των επεισοδίων VAP παρουσίαζε αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού από δείγματα που ελήφθησαν υπό άσηπτες συνθήκες με προστατευμένη ψήκτρα (PSB).<sup>40</sup> Οι Hayon et al διαπιστώνουν ότι η εν σειρά λήψη μικροβιολογικών δειγμάτων πριν από την έναρξη της VAP μπορεί να αναγνωρίσει μόνο ένα μικρό ποσοστό των υπεύθυνων οργανισμών (35%) και συμπεραίνεται ότι οι καλλιέργειες επιτήρησης δεν είναι κατάλληλες για την επιλογή εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.<sup>41</sup> Η λήψη των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε μόνο από το κατώτερο αναπνευστικό, με βρογχοσκόπηση και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) ή με προστατευμένη ψήκτρα (PSB), πριν από την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών λήψης καλλιέργειών και η θετική προγνωστική αξία ενός μικροοργανισμού που απομονώθηκε στο BAL (25%) ήταν παρόμοια στη λήψη με PSB (28%). Στα περισσότερα επεισόδια VAP με MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* διαπιστώθηκε προηγούμενος αποικισμός με αυτά τα βακτήρια, αλλά η ευαισθησία των καλλιέργειών επιτήρησης δεν υπερέβη το 70%, στοιχείο το οποίο κατά τους συγγραφείς σημαίνει ότι η επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής δεν μπορεί να βασίζεται μόνο στα αποτελέσματα καλλιέργειών επιτήρησης.<sup>41</sup> Ωστόσο, παρά τη χαμηλή ευαισθησία, συστήνουν την επιλογή της κάλυψης με αντιβιοτική αγωγή έναντι του μικροβιακού στελέχους που απομονώθηκε.<sup>41</sup> Προς την ίδια κατεύθυνση, οι Sanders et al είναι περισσότερο κατηγορηματικοί με βάση τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης, όπου υπογραμμίζεται ότι οι καλλιέργειες επιτήρησης εμφανίζουν πτωχή συσχέτιση με την αιτιολογία της VAP και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον περιορισμό του εύρους της αντιβιοτικής αγωγής.<sup>42</sup>

Συμπερασματικά, η γνώση του αποικισμού με ανθεκτικά βακτηρίδια μπορεί κατά ένα ποσοστό να προσφέρει στην κατεύθυνση της επιλογής έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιβιοτικής αγωγής που βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με την έναρξη των κλινικών σημείων της λοίμωξης. Σημεία προς σκεπτικισμό αποτελούν η σχέση οφέλους και κόστους, καθώς και η αύξηση της μικροβιακής αντίστασης από τη χρήση αντιβιοτικών για την καταπολέμηση μικροβίων-αποικιστών.<sup>43,44</sup> Απαιτούνται συγκριτικές προοπτικές μελέτες για την εκτίμηση της ικανότητας αυτής της πρακτικής, για τη βελτίωση της έκβασης, την ελάττωση του κόστους νοσηλείας και, τελικά, τον έλεγχο της μικροβιακής χλωρίδας.<sup>37</sup>

### 3.2. Ο ρόλος του αποικισμού της τραχείας

Ο αποικισμός της τραχείας με παθογόνους μικροοργανισμούς συμβαίνει, όπως έχει δείχθει, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που είναι διασωληνωμένοι και σε μηχανικό αερισμό, συχνά εντός των πρώτων 24 ωρών από τη διασωλήνωση.<sup>45</sup> Οι Johanson et al ανέφεραν ότι το 22% των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ έχουν αποικισμό του αναπνευστικού συστήματος εντός του πρώτου 24ώρου.<sup>46</sup> Επίσης, οι Kerver et al έδειξαν ότι το 40–60% των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών αποικίζονται κυρίως στο κατώτερο αναπνευστικό με επίκτητους μικροοργανισμούς του νοσοκομειακού περιβάλλοντος της ΜΕΘ μετά την 5η ημέρα από την εισαγωγή και το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 100% μετά τη 10η ημέρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.<sup>47</sup> Ο πρώιμος αποικισμός της τραχείας στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό αποτελεί μια περίπλοκη και δυναμική διαδικασία, με τις βρογχικές εκκρίσεις να παραμένουν στείρες μικροβίων, να αποικίζονται παροδικά, να μένουν αποικισμένες συνεχώς ή να παρουσιάζουν εξάλειψη του αρχικού αποικισμού.<sup>48</sup> Ο αποικισμός της τραχείας μπορεί να είναι πιο επικρατής απ' ό,τι ο στοματοφαρυγγικός αποικισμός και επισυμβαίνει ακόμη και σε απουσία αποικισμού του στομάχου ή του φάρυγγα.<sup>45,49</sup> Στους υγιείς, ο αεραγωγός προστατεύεται από την έκθεση σε μικροοργανισμούς με τους αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς άμυνας αλλά κυρίως με μηχανισμούς όπως τις κινήσεις του κροσσώτου επιθηλίου, το αντανακλαστικό του βήχα, τη φαγοκυττάρωση από μακροφάγα και την επιφανειακή προστατευτική ουσία του αεραγωγού (airway surface liquid, ASL). Η ASL καλύπτει την επιφάνεια του αυλού της τραχείας και περιέχει πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως τη λυσοζύμη, τη λακτοφερίνη και τον αναστολέα της εκκριτικής λευκοπρωτεΐνάσης.<sup>50,51</sup> Η εμφάνιση τραχειοβρογχικού αποικισμού συσχετίζεται ισχυρά στις περισσότερες μελέτες με την ανάπτυξη της VAP.<sup>52</sup> Η παρουσία του ενδοτραχείου σωλήνα παρέχει μια άμεση οδό για παθογόνα βακτήρια προς το κατώτερο αναπνευστικό, μια κατάσταση που υποβοηθείται από την εξάλειψη των

φυσιολογικών μηχανισμών άμυνας όπως το αντανακλαστικό του βήχα και η κάθαρση των αναπνευστικών οδών με τις κινήσεις του κροσσώτου επιθηλίου.<sup>4,53</sup>

### 3.3. Ο ρόλος του αποικισμού του στοματοφάρυγγα

**3.3.1. Χαρακτηριστικά αποικισμού στοματοφάρυγγα.** Από παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα διαπιστώνεται ότι ο αποικισμός του στοματοφάρυγγα με gram αρνητικά βακτήρια (gram negative bacteria, GNB) δεν είναι ένα σύνηθες γεγονός στους υγιείς ανθρώπους και τα δυνητικά παθογόνα GNB στο φάρυγγα μπορούν να απομονωθούν μόνο στο 2% των φυσιολογικών ατόμων.<sup>54</sup> Ο GNB αποικισμός του στοματοφάρυγγα συμβαίνει πιο συχνά στους νοσηλεύομενους ασθενείς και αυξάνεται κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, με το 60% των ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ να εμφανίζουν αποικισμό.<sup>32,55,56</sup> Το ποσοστό του στοματοφάρυγγικού αποικισμού με GNB στους ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να παραμείνει σε υψηλά επίπεδα για διάστημα 3 μηνών από την έξοδο από το νοσοκομείο και να συντελέσει στη διασπορά ανθεκτικών GNB στον πληθυσμό της κοινότητας.<sup>32</sup> Η μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα στους ασθενείς χωρίς μηχανικό αερισμό και χωρίς απειλητική για τη ζωή νόσο συντίθεται κυρίως από *Streptococci viridans*, είδη *Haemophilus*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp και αναερόβια.<sup>56</sup> Αερόβια gram αρνητικά, όπως *Klebsiella*, *Enterobacter* και *Pseudomonas* spp, σπάνια βρίσκονται στο στοματοφάρυγγα υγιών ατόμων.<sup>56</sup> Όταν υγιείς εκτίθενται σε μεγάλο αριθμό GNB, φαίνεται να έχουν αποτελεσματικούς μηχανισμούς κάθαρσης που αποτρέπουν τον αποικισμό του στοματοφάρυγγα και έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν τα βακτηρίδια εντός 3 ωρών.<sup>56</sup> Η ροή του σιέλου και των αντιμικροβιακών ουσιών που περιέχει (ανοσοσφαιρίνες, ινονεκτίνη) αποτελεί τον κύριο παράγοντα που διατηρεί τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα στη στοματική κοιλότητα.<sup>54,56</sup> Η προέλευση των GNB που αποικίζουν το στοματοφάρυγγα των ασθενών της ΜΕΘ δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη και η αρχική πηγή εστιάζεται στην υπόθεση ότι GNB του εντέρου επιμολύνουν τα χέρια του προσωπικού που ασχολείται με την καθημερινή φροντίδα των ασθενών και σε απουσία επιμελούς πλυσίματος και αντισηψίας των χεριών μεταφέρονται στους ασθενείς.<sup>24,57</sup> Άλλοι ερευνητές εντόπισαν ότι είδη των GNB που αποικίζουν το στοματοφάρυγγα βρίσκονται και στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα και υπέθεσαν ότι ο στοματοφάρυγγικός αποικισμός συμβαίνει από ενδογενή βακτηρίδια του εντέρου (με βάση το φαινόμενο της γαστρικής υπερανάπτυξης των GNB).<sup>24</sup> Οι ρινογαστρικοί σωλήνες καταστέλλουν τους φυσικούς φραγμούς μεταξύ του στομάχου και του στοματοφάρυγγα και μπορεί να λειτουργήσουν ως ένα κύκλωμα βακτηριδιακής μεταφοράς

μεταξύ των δύο αυτών ανατομικών περιοχών, με αποτέλεσμα να διευκολύνουν την είσοδο εντερικών βακτηρίων στο ανώτερο αναπνευστικό και στην τραχεία.<sup>58</sup> Το ίδιο μπορεί να συμβεί με τους ενδοτράχειους σωλήνες.<sup>53</sup> Ωστόσο, σε άλλες μελέτες βρέθηκε πτωχή συσχέτιση μεταξύ των ειδών GNB από τις γαστρικές εκκρίσεις και εκείνων που αποίκιζαν το στοματοφάρυγγα ή την τραχεία.<sup>59</sup>

**3.3.2. Αποικισμός στοματοφάρυγγα και παθογένεση VAP.** Ο αποικισμός του στοματοφάρυγγα αξιολογείται ως το τελικό βήμα στην παθογένεση νοσοκομειακής πνευμονίας και ειδικότερα της VAP σε διασωληνωμένους ασθενείς με ελαττωμένους μηχανισμούς άμυνας.<sup>4,53</sup> Ο στοματοφάρυγγικός αποικισμός αποτελεί ένα δυναμικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τον τραχειοβρογχικό αποικισμό και την ανάπτυξη VAP. Η πιθανότερη αιτία είναι η ελαττωμένη ικανότητα απομάκρυνσης ή και η αυξημένη προσκόλληση των παθογόνων στο αναπνευστικό σύστημα λόγω της ελάττωσης της ανοσοσφαιρίνης A, της αύξησης της παραγωγής πρωτεασών, της αύξησης του pH του σιέλου, της ελάττωσης της παραγωγής του σιέλου και της αύξησης του αριθμού των βακτηριακών υποδοχέων στις αναπνευστικές οδούς.<sup>54</sup> Οι εκκρίσεις που συγκεντρώνονται στο στοματοφάρυγγα και στην υπογλωττιδική περιοχή αποικίζονται με παθογόνους μικροοργανισμούς και στη συνέχεια με μηχανισμό εισρόφησης και αφού υπερνικήσουν τους μηχανισμούς άμυνας του ασθενούς που είναι ήδη επηρεασμένοι από τη νόσο και την παρουσία ενδοτράχειου σωλήνα, φέρονται στο κατώτερο αναπνευστικό όπου και πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας πνευμονία.<sup>24</sup> Στη μελέτη των Bahrani-Mougeot et al<sup>60</sup> φάνηκε ότι το 88% των ασθενών που διαγνώστηκαν με VAP είχαν επικάλυψη από τα ίδια παθογόνα μικρόβια στο τραχειοβρογχικό δένδρο και στη στοματική κοιλότητα και οι Perkins et al έδειξαν ότι οι ενδοτράχειοι σωλήνες αποικίζονται εντός 24 ωρών με βακτηρίδια στοματοφάρυγγικής προέλευσης, σε ποσοστό >70%.<sup>61</sup> Επίσης, σε μελέτη των Bergmans et al, η εκλεκτική αποστείρωση του στοματοφάρυγγα (selective oropharyngeal decontamination, SOD) οδήγησε σε 62% ελάττωση του ποσοστού εκδήλωσης VAP, χωρίς να επηρεάζει το γαστρικό και τον εντερικό αποικισμό, γεγονός που υπογραμμίζει τον πρωταρχικό ρόλο του αποικισμού του στοματοφάρυγγα στην παθογένεση της VAP.<sup>62</sup>

### 3.4. Ο ρόλος του αποικισμού του στομάχου

**3.4.1. Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά γαστρικού υγρού.** Το υδροχλωρικό οξύ που περιέχει το γαστρικό υγρό αποτελεί τον έναν κύριο ενδογενή μηχανισμό που παρέχει αποτελεσματικό φραγμό στην ανάπτυξη μικροβιακού αποικισμού στο στόμαχο.<sup>63</sup> Στους υγιείς, ο στόμαχος στερείται σημαντι-

κής μικροβιακής χλωρίδας επειδή λίγα από τα βακτηρίδια που εισέρχονται στο ανώτερο πεπτικό επιβιώνουν από την παρουσία του γαστρικού οξέος.<sup>63</sup> Έτσι, σε ένα υγιές άτομο ο στόμαχος περιέχει μόνο μικρούς αριθμούς λακτοβακίλων ( $10^2$  cfu/mL γαστρικού περιεχομένου) και σε ένα υποσύνολο του ανθρώπινου πληθυσμού το *Helicobacter pylori*.<sup>64,65</sup> Η γαστρική οξύτητα δεν επιδρά τόσο στον αριθμό των μικροοργανισμών του γαστρικού περιεχομένου, αλλά επηρεάζει κυρίως τη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας. Δεδομένα από μελέτες έδειξαν ότι *in vitro* και *in vivo* παθογόνοι ή μη μικροοργανισμοί, βακτηρίδια και μύκητες έχουν τη δυνατότητα να πολλαπλασιαστούν σε όλο το εύρος τιμών του γαστρικού pH.<sup>66</sup> Τα *Bifidobacterium* ανιχνεύονται σε γαστρικό υγρό με pH >3, καθώς και οι σταφυλόκοκκοι και η *Klebsiella* spp. Οι στρεπτόκοκκοι, οι μύκητες του είδους *Candida* και οι λακτοβάκιλοι βρίσκονται σε όλο το εύρος του γαστρικού pH. Η *Escherichia coli* εμφανίζεται ακόμη και σε pH 0–2, αλλά σε μικρότερους αριθμούς απ' ό,τι σε υψηλότερο pH. Γενικά, τα είδη *Candida* και οι λακτοβάκιλοι είναι οξέφιλα, ενώ στην περίπτωση της *Escherichia coli* και της *Klebsiella pneumoniae* η ποσότητά τους μειώνεται καθώς ελαττώνεται το pH, αν και τα δύο είδη ανευρίσκονται σε σημαντικό αριθμό ακόμη και όταν το γαστρικό pH είναι 3.<sup>66</sup>

**3.4.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αποικισμού του στομάχου με ανθεκτικά μικρόβια.** Στο σύνολο των μελετών έχει φανεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του γαστρικού pH και της εκσεσημασμένης ανάπτυξης των γαστρικών βακτηριδίων. Καταστάσεις που ελαττώνουν το γαστρικό pH, όπως η αχλωρυδρία, η θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, η εντερική διατροφή, προδιαθέτουν στη βακτηριακή υπερανάπτυξη στο στόμαχο.<sup>64</sup> Προς το παρόν, έχουν καθοριστεί δύο τύποι βακτηριακής υπερανάπτυξης με συγκεκριμένους μηχανισμούς παθογένεσης:<sup>67,68</sup> (α) γαστρική υπερανάπτυξη με μικροχλωρίδα του ανώτερου αναπνευστικού, ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής αποτυχίας του φραγμού της γαστρικής οξύτητας και (β) γαστρική υπερανάπτυξη με gram αρνητικούς βακίλους (εντερικά βακτηρίδια), ως αποτέλεσμα της αδυναμίας απομάκρυνσης του εντερικού περιεχομένου. Η επιβράδυνση της εντερικής εκκένωσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα επίδρασης νοσημάτων σε ειδικές κινητικές λειτουργίες, όπως η εκκένωση του στομάχου και η εντερική περισταλτικότητα, ή ανατομικών ανωμαλιών που μεταβάλλουν τη ροή του περιεχομένου του εντερικού αυλού. Οι καταστάσεις που σχετίζονται με ελάττωση της εντερικής περισταλτικότητας αλληλεπιδρούν με την εντερική νευρομυϊκή λειτουργία και περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις αιτίες (λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα), μυοπαθητικές και νευροπαθητικές καταστάσεις, μεταβολικά, ενδοκρινικά νοσήματα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεοπλασίες. Οι ανατομικές ανωμαλίες έχουν ως αίτια

κυρίως χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σωλήνα, εκκολπώματα εντέρου και εντερικά συρίγγια.

**3.4.3. Ο αποικισμός στομάχου και η σχέση του με την παθογένεση της VAP.** Η σημασία του αποικισμού του στομάχου στην παθογένεση της VAP συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας.<sup>24,69,70</sup> Μελέτες καταδεικνύουν ότι ο στόμαχος, παρ' όλο που αποικίζεται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς της ΜΕΘ με gram αρνητικούς βακίλους, δεν αποτελεί την πρωτογενή πηγή του αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού με νοσοκομειακά παθογόνα και η γαστροπνευμονική οδός δεν διαδραματίζει την κύρια παθογενετική οδό για την πρόκληση της VAP.<sup>71</sup> Σε ανάλυση των Bonten et al, οι ερευνητές έδειξαν ότι ο στοματοφαρυγγικός αποικισμός με *Enterobacteriaceae* ήταν ο κύριος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη VAP, καθώς και για τον αποικισμό του στομάχου, σε αντίθεση με το γαστρικό αποικισμό με *Enterobacteriaceae*, που δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο VAP.<sup>72</sup> Στο συμπέρασμα αυτό προστίθεται και η εργασία μελέτης αποικισμού των ενδοτράχειων σωλήνων από τους Perkins et al, όπου μόνο το 6% των ενδοτράχειων σωλήνων βρέθηκε με ποσοτική PCR να έχουν βακτηριακές γονιδιακές αλληλουχίες μικρών υπομονάδων rRNA (16S rRNA) από βακτηρίδια τυπικά γαστρεντερικής προέλευσης.<sup>61</sup> Μια εναλλακτική εξήγηση μεταξύ αποικισμού ανώτερου γαστρεντερικού και της VAP είναι η πιθανότητα μεταφοράς στο στοματοφάρυγγα μικροβίων της εντερικής χλωρίδας που επιμολύνουν το δέρμα του ασθενούς, τις ράγες του κρεβατιού και τον ιματισμό και μεταφέρονται στις ιατρικές συσκευές που βρίσκονται σε επαφή, π.χ. συσκευές αναρρόφησης, κύκλωμα αναπνευστήρα, φορητά ακτινολογικά μηχανήματα, αν και σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων ο πρωτογενής αποικισμός του στομάχου μπορεί να προηγηθεί του στοματοφαρυγγικού αποικισμού.<sup>73</sup>

### 3.5. Ο ρόλος του αποικισμού με είδη *Candida* στην ανάπτυξη VAP και η συσχέτιση με τα πολυανθεκτικά παθογόνα στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Η ανεύρεση ειδών *Candida* στο αναπνευστικό σύστημα των ασθενών της ΜΕΘ συνιστά στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, αν όχι στο σύνολό τους, αποικισμό και όχι λοίμωξη.<sup>21,74,75</sup> Η πνευμονία από *Candida* spp θεωρείται σπάνιο αίτιο πνευμονίας στη ΜΕΘ και η βέβαιη διάγνωση είναι ιστολογική με την ανεύρεση της παρουσίας μυκήτων ή ψευδοϋφών στον πνευμονικό ιστό.<sup>75,76</sup> Στη μελέτη των El-Ebiary et al, η επίπτωση της απομόνωσης μυκήτων από πνευμονική βιοψία ασθενών μη ουδετεροπενικών, σε μηχανικό αερισμό, ήταν 40%, αλλά η επιβεβαιωμένη VAP από *Candida* spp είχε επίπτωση μόνο 8%.<sup>76</sup> Επίσης, ο αποικισμός

ήταν ομοιόμορφος σε όλα τα τμήματα του πνευμονικού παρεγχύματος και, τελικά, συμπεραίνεται ότι η παρουσία *Candida* spp στο αναπνευστικό σύστημα ανεξάρτητα από την ποσότητα (ποσοτικές καλλιέργειες) δεν είναι καλός δείκτης πνευμονίας.<sup>76</sup> Σε μια πρόσφατη канаδική μελέτη για τη VAP, *Candida* spp ταυτοποιήθηκαν στο 16% σε καλλιέργειες βρογχικών ασθενών με υποψία VAP,<sup>77</sup> ενώ σε μια άλλη μελέτη όπου η VAP ως αιτία θανάτου τεκμηριώθηκε ιστολογικά, σημειώνεται ότι στο 57% των αναπνευστικών εκκρίσεων είχαν απομονωθεί *Candida* spp δύο εβδομάδες πριν από τη διάγνωση της VAP.<sup>75</sup> Η παρουσία *Candida* spp στο τραχειοβρογχικό δένδρο σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό, ανεξάρτητα από την ιστολογική διάγνωση της VAP, σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών IL-1, TNF-α διά της ενεργοποίησης του υποδοχέα NF-kB.<sup>78</sup> Έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ειδών *Candida* και των βακτηριδίων, ιδιαίτερα της *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>79</sup> Σε σχετικά μικρό αριθμό μελετών σημειώνεται ότι η παρουσία *Candida* spp σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία από *Pseudomonas aeruginosa* και η θεραπεία με αντιμυκητιασικούς παράγοντες σε ασθενείς με αποικισμό με είδη *Candida* ελαττώνει την επίπτωση της VAP και του αποικισμού με το μικρόβιο αυτό.<sup>80,81</sup> Φαίνεται επίσης ότι η *Pseudomonas aeruginosa* έχει την ικανότητα να εμποδίζει την ανάπτυξη των μυκήτων στις βιομεμβράνες.<sup>82</sup>

#### 4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που δρουν συνεργικά με τη χρήση των αντιβιοτικών και σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για νοσοκομειακό αποικισμό και λοιμώξεις στους ασθενείς της ΜΕΘ μπορούν να ταξινομηθούν ουσιαστικά σε τέσσερις βασικές ομάδες.<sup>4,21</sup>

##### 4.1. Παράγοντες που σχετίζονται με την υποκείμενη κατάσταση υγείας

Κατηγορίες νοσημάτων που επιδρούν στους μηχανισμούς άμυνας του ασθενούς, προδιαθέτουν στο νοσοκομειακό αποικισμό και ευνοούν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν<sup>4</sup> η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >2,5 mg/dL), η στεφανιαία νόσος, τα νευρολογικά νοσήματα, η ηπατική νόσος, η ουδετεροπενία (WBC <1.500/μL), τα αιματολογικά νοσήματα και οι κακοήθειες, η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών, η προχωρημένη ηλικία, η κακή διατροφή, η υποθρεψία και ο αλκοολισμός. Τα νοσήματα αυτά συνιστούν συμπα-

ράγοντες νοσηρότητας και προδιαθέτουν σε μείωση της ανοσιακής άμυνας, μια συχνή κατάσταση στους ασθενείς ΜΕΘ. Η ανοσοκαταστολή, κυρίως λόγω απελευθέρωσης IL-10 και άλλων αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της IL-1 και των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), δημιουργεί μια κατάσταση που ονομάζεται ανοσοπάρεση και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λοιμώδεις επιπλοκές.<sup>4</sup> Ακόμη, η ελάττωση από τη διασωλήνωση των τοπικών μηχανισμών άμυνας που συντελούν στην πρόληψη των αναπνευστικών λοιμώξεων, όπως είναι ο βήχας, οι παρμοί, οι κινήσεις του κροσσώτου επιθηλίου, προδιαθέτει σε αναπνευστική λοίμωξη στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.<sup>4,24,53</sup>

Το ποσοστό των ανοσοκατασταλμένων ασθενών (όγκος συμπαγών οργάνων, αιματολογική κακοήθεια, λευκοπενία, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, χρόνια λήψη κορτικοειδών, χημειοθεραπεία) που εισάγονται στη ΜΕΘ κυμαίνεται σε 8–13%.<sup>83</sup> Σε μια αναδρομική case-control μελέτη που διενεργήθηκε για να καθοριστεί η επίδραση της ανοσοκαταστολής στην εκδήλωση αποικισμού με πολυανθεκτικά παθογόνα σε μη αποικισμένους ασθενείς πριν από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση αποικισμού και λοιμώξεων στη ΜΕΘ ήταν σημαντικά αυξημένη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ανοσοκαταστολή.<sup>84</sup> Η ανοσοκαταστολή όμως δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αποικισμό ή λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στη μελέτη αυτή έδειξε ότι η προηγούμενη συνταγογράφηση αντιβιοτικών πριν από την εισαγωγή και κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν ο κύριος παράγοντας για την ανάπτυξη πολυανθεκτικών παθογόνων.<sup>84</sup>

##### 4.2. Βαρύτητα της υποκείμενης νόσου

Η υποκείμενη αιτία ή η οξεία νόσηση που έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ επιδρά στον κίνδυνο για νοσοκομειακό αποικισμό. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή διάγνωση εγκαύματα ή τραύμα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λόγω απώλειας του βλεννογονικού φραγμού του δέρματος και διαταραχής της ανοσιακής άμυνας.<sup>4,85</sup> Η εκδήλωση πολυνευροπάθειας και μυοπάθειας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό και δυνητικά τον αποικισμό από παθογόνα μικρόβια.<sup>86</sup> Η βαρύτητα της νόσου στην εισαγωγή σε ΜΕΘ, όπως διαπιστώνεται με τις κλίμακες βαρύτητας APACHE (Acute Physiological Assessment) και SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), αν και δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για αποικισμό με πολυανθεκτικά μικρόβια, σχετίζεται με



άλλους παράγοντες όπως η παρατεταμένη παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ.<sup>83,87,88</sup> Έτσι, οι ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη νόσο και υψηλή κλίμακα βαρύτητας, ειδικά εκείνοι που υποβλήθηκαν σε επιπλεγμένα χειρουργεία, μεταμόσχευση οργάνων ή έχουν νεφρική ή άλλου είδους οργανική ανεπάρκεια, είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αποικισμό και λοίμωξη με πολυανθεκτικούς οργανισμούς.<sup>88</sup> Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, η διάρκεια της νοσηλείας είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με σοβαρή νόσο συγκριτικά με ασθενείς με ηπιότερη νόσο.<sup>83</sup>

#### 4.3. Παράγοντες που σχετίζονται με επεμβατικές τεχνικές και θεραπευτικές επιλογές

Οι επεμβατικές διαδικασίες κατά την τοποθέτηση συσκευών υποστήριξης της ζωής του ασθενούς, εφ' όσον δεν διενεργούνται με προφυλάξεις επαφής και άσηπτες συνθήκες τοποθέτησης,<sup>89</sup> αλλά και οι ίδιες οι επεμβατικές συσκευές (π.χ. ενδοτράχειος σωλήνας, τραχειοστομία, κεντρικοί καθετήρες, καθετήρες αιμοκάθαρσης) παρά την τεχνολογική εξέλιξη των ιατρικών βιο-υλικών, ευνοούν την ικανότητα των ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων για αποικισμό.<sup>21,90</sup> Οι μικροοργανισμοί προσκολλώνται στον αυλό των ενδογγειακών καθετήρων ή του ενδοτράχειου σωλήνα και σχηματίζουν τις βιομεμβράνες (biofilms).<sup>61,91</sup> Στους ενδοτράχειους σωλήνες, ο σχηματισμός βιομεμβρανών ευνοείται από τις εκκρίσεις του ανώτερου αναπνευστικού και τις στοματικές εκκρίσεις που συγκεντρώνονται και λιμνάζουν πάνω από το cuff του ενδοτράχειου σωλήνα.<sup>53</sup> Οι μικροβιακές βιομεμβράνες επικαλύπτουν την εξωτερική και την εσωτερική επιφάνεια των ενδοτράχειων σωλήνων πολύ πρώιμα, ακόμη και έως 12 ώρες μετά τη διασωλήνωση και περιέχουν μεγάλη ποσότητα μικροβίων που διασπείρονται στους πνεύμονες με μηχανισμό εισρόφησης κυρίως με τις αναπνοές που παρέχει ο αναπνευστήρας, τη χορήγηση φυσιολογικού ορού εντός του αυλού του ενδοτράχειου σωλήνα, τις αναρροφήσεις ή την επανασωλήνωση.<sup>53,91</sup> Τα κλειστά συστήματα αναρρόφησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποικισμού. Ωστόσο, ο κίνδυνος για VAP δεν ήταν αυξημένος.<sup>92</sup> Από το εργαστήριο, *in vitro* στοιχεία δείχνουν επίσης ότι τα βακτήρια που περικλείονται σε βιομεμβράνες μπορεί να καταστούν 50–500 φορές πιο ανθεκτικά στους αντιμικροβιακούς παράγοντες.<sup>93</sup> Επίσης, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση αποτελούν σημαντική ομάδα κινδύνου για αποικισμό λόγω της υποκείμενης νόσου και της σχετικά συχνής αναγκαιότητας χορήγησης αντιβιοτικών για την καταπολέμηση βακτηριαιμιών. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης αποικισμού των καθετήρων αιμοκάθαρσης διαπιστώθηκε ότι ο επίκτητος αποικισμός με ανθεκτικά GNB ήταν υψηλότερος συγκριτικά με τα gram

θετικά μικρόβια, με ποσοστό 20% των ασθενών να έχουν αποικιστεί *de novo* με gram αρνητικά συγκριτικά με το 15% επίκτητου αποικισμού με VRE και το 13% επίκτητου αποικισμού με MRSA.<sup>94</sup>

Θεραπευτικές επιλογές που σχετίζονται με αποικισμό από ανθεκτικά παθογόνα και ταξινομούνται σε μελέτες αποτελούν επίσης οι μεταγγίσεις αίματος και η παρεντερική διατροφή.<sup>95,96</sup> Στο περιβάλλον της ΜΕΘ, οι Taylor et al παρατήρησαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρακτικής της μετάγγισης παραγώγων αίματος και της εμφάνισης νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν είχαν περίπου έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν νοσοκομειακή λοίμωξη σε σχέση με εκείνους χωρίς μετάγγιση και για κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ο κίνδυνος για νοσοκομειακή λοίμωξη αυξανόταν κατά 1,5.<sup>97</sup> Τα συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν σημαντικά επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η απελευθέρωση κυτταροκινών πυροδοτεί με τη σειρά της τον καταρράκτη της φλεγμονής. Έτσι, προκαλούνται ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις που έχουν περιγραφεί από μερικούς ερευνητές ως «ανοσοκαταστολή που σχετίζεται με μετάγγιση», με αποτέλεσμα να διευκολύνεται ο αποικισμός και η λοίμωξη από ανθεκτικά μικρόβια.<sup>97,98</sup>

Η εντερική διατροφή αυξάνει το γαστρικό pH και τον όγκο των υγρών του στομάχου ευνοώντας το μικροβιακό αποικισμό και την εισρόφηση, σε συνδυασμό με παράγοντες όπως η χορήγηση προφύλαξης από έλκη stress, την παρουσία ρινογαστρικού ή στοματογαστρικού καθετήρα σίτισης και την κλίση της κεφαλής του κρεβατιού (head of bed, HOB) σε γωνία <30°.<sup>53</sup> Επίσης, η παρεντερική διατροφή που χορηγείται από τους κεντρικούς καθετήρες είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αποικισμού και λοίμωξης, επειδή η σύνθεσή της διευκολύνει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών και είναι συχνή, ακόμη και σε κλινικά ασυμπτωματικούς ασθενείς.<sup>99</sup>

#### 4.4. Ο ρόλος της διασταυρούμενης μετάδοσης και του νοσοκομειακού περιβάλλοντος στη μετάδοση ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων

Η διασταυρούμενη μετάδοση ορίζεται ως ο επίκτητος αποικισμός από ένα παθογόνο, γενετικά πανομοιότυπο με ένα μικροβιακό στέλεχος που φέρει ένας άλλος ασθενής, ο οποίος νοσηλεύεται στο ίδιο τμήμα του νοσοκομείου και στην ίδια χρονική περίοδο.<sup>100</sup> Η διασταυρούμενη μετάδοση συντελεί στον εξωγενή αποικισμό διά της άμεσης επαφής.<sup>4</sup> Ο κύριος τρόπος άμεσης διασποράς ανθεκτικών παθογόνων με διασταυρούμενη μετάδοση είναι ο αποικισμός των χεριών των εργαζομένων στο χώρο υγείας και η μεταφορά από ασθενή σε ασθενή (patient-to-patient) με τα χέρια ή τα

γάντια του προσωπικού, ειδικά όταν δεν αλλάζονται μετά από τη χρήση τους.<sup>24,101</sup> Η συμβολή του αποικισμού των χεριών του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού στη μεταφορά και στη μετάδοση των μικροβίων κυμαίνεται από 3–23%, εκτός από την περίπτωση δερματικών βλαβών.<sup>101</sup> Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η αυστηρή εφαρμογή των μέτρων πρόληψης των λοιμώξεων και κυρίως η υγιεινή των χεριών σε συνδυασμό με τη χρήση προστατευτικού εξοπλισμού από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (personal protective equipment, PPE), που περιλαμβάνει γάντια, ρόμπα, προστατευτικά ματιών και μάσκα, περιορίζει τον αποικισμό του προσωπικού και του περιβάλλοντος του χώρου υγείας.<sup>102</sup> Επί πλέον, προφυλάξεις επαφής (contact precautions), προφυλάξεις από σταγονίδια (droplet precautions) και αερογενείς προφυλάξεις (airborne precautions) είναι απαραίτητο να εφαρμόζονται, όπου ενδείκνυται, με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς.<sup>103</sup>

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης στην οποία περιελήφθησαν 472 ασθενείς, οι Grundmann et al ανέφεραν ότι ο αιτιολογικός ρόλος της μεταφοράς μικροβίων από ασθενή σε ασθενή διαπιστώθηκε σε ποσοστό 14,5% των λοιμώξεων στη ΜΕΘ.<sup>104</sup> Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, όπου αξιολογήθηκε ο αριθμός των αποικισμένων ασθενών ως δείκτης διασταυρούμενης μετάδοσης, σημειώνονται ποσοστά έως 24% και σε μια μελέτη σε χειρουργική ΜΕΘ, όπου με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενη νοσοκομειακή λοίμωξη ή αποικισμό με παθογόνα μικρόβια, βρέθηκε ότι το 37,5% των λοιμώξεων στη ΜΕΘ ήταν αποτέλεσμα διασταυρούμενης μετάδοσης.<sup>105</sup> Ο κίνδυνος για διασταυρούμενη μετάδοση μπορεί να συσχετίζεται με τον αριθμό των ασθενών του νοσοκομειακού περιβάλλοντος που είναι ήδη αποικισμένοι, αυξάνοντας έτσι την εκλεκτική πίεση αποικισμού (colonization pressure),<sup>95</sup> που αποτελεί έναν επί πλέον σημαντικό παράγοντα για την εξάπλωση μικροβίων στη ΜΕΘ συγχρόνως με τη συμμόρφωση στα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων. Για κάθε ασθενή από τον οποίο σημειώνεται κλινικό δείγμα με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια, υπολογίζεται ότι μπορεί να υπάρχουν 2–5 άλλοι ασθενείς με ασυμπτωματικό αποικισμό, ιδίως του γαστρεντερικού σωλήνα.<sup>87</sup> Η νοσοκομειακή περιβαλλοντική μόλυνση αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα στη μεγάλη πλειοψηφία μελετών με μικροβιακές επιδημικές εξάρσεις (outbreaks) στη ΜΕΘ και τα αντικείμενα που ενέχονται περιλαμβάνουν τον ιατρικό εξοπλισμό και τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τη φροντίδα του ασθενούς: αναπνευστικός εξοπλισμός, σωλήνας διασωλήνωσης, μηχανισμός αναρρόφησης, φορητά ακτινολογικά μηχανήματα, ράγες των κρεβατιών,

κουρτίνες, επίπλωση, επιφάνειες, ασκοί αμυρι, νιπτήρες, μετρητές ροής, ενδοφλέβιοι καθετήρες.<sup>24,57,106</sup>

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Ο αποικισμός με MDR στα αντιβιοτικά μικρόβια προδιαθέτει στην εκδήλωση σοβαρών λοιμώξεων με τα ίδια παθογόνα. Στο περιβάλλον της ΜΕΘ, όπου η ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβίων αυξάνεται διαρκώς, η κατανόηση των μηχανισμών και των παραγόντων κινδύνου για αποικισμό με MDR αποτελεί σημείο-κλειδί στην αντιμετώπιση του προβλήματος με την εφαρμογή μέτρων παρέμβασης. Η αναγνώριση των αποικισμένων ασθενών με MDR παθογόνα στο νοσοκομειακό περιβάλλον και στη ΜΕΘ βοηθά στην τροποποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας των ασθενών και στην εφαρμογή μέτρων πρόληψης λοιμώξεων που στοχεύουν στον έλεγχο της μετάδοσης μικροβίων και περιλαμβάνουν τη συνεχή έμφαση στην υγιεινή των χεριών, τις προφυλάξεις φραγμού με προσωπικό εξοπλισμό κατά την επαφή με τον ασθενή (PPE) και τη διαρκή εκπαίδευση του προσωπικού. Ειδικότερα για τη VAP, αυτή η πρακτική βρίσκει εφαρμογή και σε συνδυασμό με άλλα μέτρα (π.χ. συνεχής υπογλωττιδική αναρρόφηση) στον περιορισμό του αποικισμού του στοματοφάρυγγα των ασθενών της ΜΕΘ, που αποτελεί ένα δυναμικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τον υποκείμενο τραχειοβρογχικό αποικισμό. Η γνώση του αποικισμού φαίνεται χρήσιμο στοιχείο για την επιλογή έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση σημαντικών λοιμώξεων στη ΜΕΘ, όπως είναι η VAP, και προσφέρει στην αποφυγή άστοχης αγωγής με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, που προάγει την αντιμικροβιακή αντοχή των δυνητικά παθογόνων μικροβίων. Η αξιοποίηση των μικροβιολογικών δεδομένων αποικισμού προς την κατεύθυνση της διαφύλαξης των αντιβιοτικών τελευταίας γραμμής μπορεί να προέλθει από τα «τοπικά» μικροβιολογικά δεδομένα ανάλυσης της ευαισθησίας των βακτηριδίων και από την ανάλυση των παραγόντων κινδύνου στο νοσοκομειακό περιβάλλον και στη ΜΕΘ που αθροιστικά ευνοούν τις λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα. Επομένως, τα προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων που θα συνδυάζονται με δεδομένα αποικισμού μπορούν να στοχεύουν στον καθορισμό προτεραιοτήτων, στην εφαρμογή δέσμης μέτρων και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των προσπαθειών αντιμετώπισης των λοιμώξεων, είτε μεμονωμένα στα συγκεκριμένα νοσοκομεία όπου εφαρμόζονται είτε σε επίπεδο σχεδιασμού της δημόσιας υγείας.

## ABSTRACT

## The role of colonization with multi-drug resistant pathogens in an adult intensive care unit

I. PAPAKONSTANTINOY, E. MAGIRA, S. NANAS

First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens,  
"Evangelismos" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(4):410–423

The significance of colonization of patients with multi-drug resistant (MDR) bacteria in the pathogenesis of severe infections in the intensive care unit (ICU) environment has not been fully clarified. The roles played by the normal microbial flora as an adaptive and protective mechanism, that competing against highly virulent pathogens, and as a potential target for intervention efforts in the implementation of infection control practices, need to be underlined, in order to avoid overconsumption of antibiotics. Bacterial colonization is considered to be the first step in the pathogenesis of nosocomial infections, in synergy with the severity of underlying disease and the weakened defense mechanisms, a situation that is common in critically ill ICU patients. Colonization reflects the dynamic development of resistance of normal flora under the influence of the hospital environment and the specific risk factors associated with antibiotic administration, therapeutic interventions and the specific hospital practices in the implementation of surveillance measures and infection control. Information on a patient's colonization status can be an important part of the selection of appropriate, effective and targeted empirical antibiotic treatment of nosocomial infections. The pathogenetic pathways of colonization and development of ICU infections, and in particular of hospital pneumonia associated with mechanical ventilation (VAP), include the bronchial tree, the oropharynx and, to some extent, the digestive system. This review investigates the role of, and the risk factors for, MDR colonization in the pathogenesis of infections in the ICU setting. A preliminary report on the incidence of problematic resistant pathogens is also quoted. The significance of colonization revealed in this review comprises the following parameters: (a) The utility of selection of antibiotic treatment according to the results of surveillance cultures, as a preventive infection control measure, and (b) description of the role of colonization of the bronchial tree, pharynx and stomach in the pathogenesis of ICU infections, and in particular in the case of VAP.

**Key words:** Colonization, ICU, Infections, Resistant gram negative bacteria, Risk factors

## Βιβλιογραφία

- BOUCHER HW, TALBOT GH, BRADLEY JS, EDWARDS JE, GILBERT D, RICE LB ET AL. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1–12
- LAUTENBACH E, POLK RE. Resistant gram-negative bacilli: A neglected health care crisis? *Am J Health Syst Pharm* 2007, 64(Suppl 14):S3–S21
- GARNER JS, JARVIS WR, EMORITG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988, 16:128–140
- VINCENT JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003, 361:2068–2077
- BONTEN MJ, MASCINI EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 2003, 29:1–2
- SOULI M, GALANI I, GIAMARELLOU H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008, 13:pii:19045. Available at: www.eurosurveillance.org
- WEINSTEIN RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991, 91:179S–184S
- JONES RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years. *Chest* 2001, 119(Suppl 2):397S–404S
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL AND EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *The bacterial challenge: Time to react*. ECDC/EMA joint technical report. ECDC, Stockholm 2009. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications>
- GAYNES R, EDWARDS JR, NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005, 41:848–854
- EARS-net database. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>
- HANBERGER H, ARMAN D, GILL H, JINDRÁK V, KALENIC S, KURCZ A ET AL. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: A first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009, 35:91–100
- GRUNDMANN H, LIVERMORE DM, GISKE CG, CANTON R, ROSSOLINI GM, CAMPOS J ET AL. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 2010, 15:pii19711. Available at: www.

- eurosurveillance.org
14. BEN-DAVID D, MAORY Y, KELLER N, REGEV-YOCHAY G, TAL I, SHACHAR D ET AL. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, 31:620–626
  15. SCHWABER MJ, LEV B, ISRAELI A, SOLTER E, SMOLLAN G, RUBINOVITCH B ET AL. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011, 52:848–855
  16. STRUELENS MJ, MONNET DL, MAGIORAKOS AP, SANTOS O'CONNOR F, GIESECKE J AND THE EUROPEAN NDM-1 SURVEY PARTICIPANTS. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: Emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010, 15:pii 19716. Available at: [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
  17. DURANTE-MANGONI E, ZARRILLI R. Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. *Future Microbiol* 2011, 6:407–422
  18. Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance (GSSAR). Available at: <http://www.mednet.gr>
  19. GALES AC, JONES RN, SADER HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006, 12:315–321
  20. BONTEN MJ, WEINSTEIN RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:193–200
  21. SAFDAR N, MAKI DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002, 136:834–844
  22. AYATS J, CORBELLA X, ARDANUY C, DOMINGUEZ MA, RICART A, ARIZA J ET AL. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *J Hosp Infect* 1997, 37:287–295
  23. ESTES RJ, MEDURI GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995, 21:365–383
  24. SAFDAR N, CRNICH CJ, MAKI DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005, 50:725–739
  25. DANCER SJ, RAESIDE J, BOOTHMAN M. Environmental organisms from different hospital wards. *Br J Infect Control* 2002, 3:10–14
  26. VOGELAERS D, DE BELS D, FORÊT F, CRAN S, GILBERT E, SCHOONHEYDT K ET AL. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: Empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates – a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010, 35:375–381
  27. COHEN AL, CALFEE D, FRIDKIN SK, HUANG SS, JERNIGAN JA, LAUTENBACH E ET AL. Recommendations for metrics in multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29:901–913
  28. HARRIS AD, MCGREGOR JC, FURUNO JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006, 43(Suppl 2):S57–S61
  29. KOLLEF MH, SHERMAN G, WARD S, FRASER VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999, 115:462–474
  30. DELLINGER RP, LEVY MM, CARLET JM, BION J, PARKER MM, JAESCHKE R ET AL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36:296–327
  31. BLOT S, DEPUYDT P, VOGELAERS D. Maximizing rates of empiric appropriate antibiotic therapy with minimized use of broad-spectrum agents: Are surveillance cultures the key? *Intensive Care Med* 2008, 34:2130–2133
  32. FILIUS PM, GYSSENS IC, KERSHOF IM, ROOVERS PJ, OTT A, VULTO AG ET AL. Colonization and resistance dynamics of gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2879–2886
  33. BLOT S, DEPUYDT P, VOGELAERS D, DECROYENAERE J, DE WAELE J, HOSTE E ET AL. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005, 26:575–579
  34. MALACARNE P, CORINI M, MAREMMANI P, VIAGGI B, VERDIGI S. Diagnostic characteristics of routine surveillance cultures of endotracheal aspirate samples in cases of late-onset ventilator-associated pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28:867–869
  35. BOOTS RJ, PHILLIPS GE, GEORGE N, FAOAGALI JL. Surveillance culture utility and safety using low-volume blind bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respirology* 2008, 13:87–96
  36. PAPADOMICHELAKIS E, KONTOPIDOU F, ANTONIADOU A, POULAKOU G, KORATZANIS E, KOPTERIDES P ET AL. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008, 34:2169–2175
  37. MICHEL F, FRANCESCHINI B, BERGER P, ARNAL JM, GAINNIER M, SAINTY JM ET AL. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: A role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005, 127:589–597
  38. JUNG B, SEBBANE M, CHANQUES G, COUROUBLE P, VERZILLI D, PERRIGault PF ET AL. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009, 35:101–107
  39. JOSEPH NM, SISTLA S, DUTTA TK, BADHE AS, PARIJA SC. Ventilator-associated pneumonia: Role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis* 2010, 14:e723–e729
  40. DELCLAUX C, ROUPIE E, BLOT F, BROCHARD L, LEMAIRE F, BRUN-BUISSON C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: Incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:1092–1098
  41. HAYON J, FIGLIOLINI C, COMBES A, TROUILLET JL, KASSIS N, DOMBRET MC ET AL. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:41–46
  42. SANDERS KM, ADHIKARI NK, FRIEDRICH JO, DAY A, JIANG X, HEYLAND D ET AL. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: Secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008, 23:58–63

43. DEPUYDT P, BENOIT D, VOGELAERS D, DECRUYENAERE J, VANDIJCK D, CLAEYS G ET AL. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008, 34:675–682
44. BOYCE JM. Treatment and control of colonization in the prevention of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:256–261
45. DE LATORRE FJ, PONT T, FERRER A, ROSSELLÓ J, PALOMAR M, PLANAS M. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1028–1033
46. JOHANSON WG Jr, PIERCE AK, SANFORD JP, THOMAS GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972, 77:701–706
47. KERVER AJ, ROMMES JH, MEVISSSEN-VERHAGE EA, HULSTAERT PF, VOS A, VERHOEF J ET AL. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: A prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988, 16:1087–1093
48. DURAIRAJ L, MOHAMAD Z, LAUNSPACH JL, ASHARE A, CHOI JY, RAJAGOPAL S ET AL. Patterns and density of early tracheal colonization in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2009, 24:114–121
49. BONTEN MJ, GAILLARD CA, VAN DER GEEST S, VAN TIEL FH, BEYSENS AJ, SMEETS HG ET AL. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1825–1834
50. COLE AM, GANZ T. Antimicrobial peptides and proteins in the CF airway. *Methods Mol Med* 2002, 70:447–464
51. WHITSETT JA. Intrinsic and innate defenses in the lung: Intersection of pathways regulating lung morphogenesis, host defense, and repair. *J Clin Invest* 2002, 109:565–569
52. GEORGE DL, FALK PS, WUNDERINK RG, LEEPER KV Jr, MEDURI GU, STEERE EL ET AL. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1839–1847
53. AUGUSTYN B. Ventilator-associated pneumonia: Risk factors and prevention. *Crit Care Nurse* 2007, 27:32–36, 38–39
54. BRENNAN MT, BAHRAANI-MOUGEOT F, FOX PC, KENNEDY PT, HOPKINS S, BOUCHER RC ET AL. The role of oral microbial colonization in ventilator-associated pneumonia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 98:665–672
55. JOHANSON WG, PIERCE AK, SANFORD JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969, 281:1137–1140
56. MOBBS KJ, VAN SAENE HK, SUNDERLAND D, DAVIES PD. Oropharyngeal Gram-negative bacillary carriage: A survey of 120 healthy individuals. *Chest* 1999, 115:1570–1575
57. WEBER DJ, RUTALA WA, MILLER MB, HUSLAGE K, SICKBERT-BENNETT E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control* 2010, 38(Suppl 1):S25–S33
58. FERRER R, ARTIGAS A. Clinical review: Non-antibiotic strategies for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2001, 6:45–51
59. GARVEY BM, McCAMBLEY JA, TUXEN DV. Effects of gastric alkalization on bacterial colonization in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989, 17:211–216
60. BAHRAANI-MOUGEOT FK, PASTER BJ, COLEMAN S, BARBUTO S, BRENNAN MT, NOLL J ET AL. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol* 2007, 45:1588–1593
61. PERKINS SD, WOELTJE KF, ANGENENT LT. Endotracheal tube biofilm inoculation of oral flora and subsequent colonization of opportunistic pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010, 300:503–511
62. BERGMANS DC, BONTEN MJ, GAILLARD CA, PALING JC, VAN DER GEEST S, VAN TIEL FH ET AL. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:382–388
63. WILLIAMS C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001, 15:511–521
64. VAKIL N. Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009, 104(Suppl 2):S17–S20
65. NORD CE, KAGER L. The normal flora of the gastrointestinal tract. *Neth J Med* 1984, 27:249–252
66. O'MAY GA, REYNOLDS N, MACFARLANE GT. Effect of pH on an *in vitro* model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol* 2005, 71:4777–4783
67. HUSEBYE E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005, 51(Suppl 1):1–22
68. RITZ MA, FRASER R, TAM W, DENT J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3044–3052
69. DRAKULOVIC MB, BAUER TT, TORRES A, GONZALEZ J, RODRIGUEZ MJ, ANGRILL J. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: Bacteriological pattern and risk factors. *Respiration* 2001, 68:58–66
70. CARDENOSA CENDRERO JA, SOLÉ-VIOLÁN J, BORDES BENÍTEZ A, NOGUERA CATALÁN J, ARROYO FERNÁNDEZ J, SAAVEDRA SANTANA P ET AL. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999, 116:462–470
71. GARROUSTE-ORGEAS M, CHEVRET S, ARLET G, MARIE O, ROUVEAU M, POPOFF N ET AL. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:1647–1655
72. BONTEN MJ, BERGMANS DC, AMBERGEN AW, DE LEEUW PW, VAN DER GEEST S, STOBBERINGH EE ET AL. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1339–1346
73. BONTEN MJ, GAILLARD CA, DE LEEUW PW, STOBBERINGH EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997, 24:309–319
74. CHARLES PE, DALLE F, AUBE H, DOISE JM, QUENOT JP, AHO LS ET AL. *Candida* spp colonization significance in critically ill medical patients: A prospective study. *Intensive Care Med* 2005, 31:393–400
75. MEERSEMANN W, LAGROU K, SPRIET I, MAERTENS J, VERBEKEN E, PEETERMANS WE ET AL. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: A prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009, 35:1526–1531
76. EL-EBIARY M, TORRES A, FABREGAS N, DE LA BELLACASA JP, GONZÁLEZ

- J, RAMIREZ J ET AL. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:583–590
77. CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006, 355:2619–2630
78. WILLIAMSON DR, ALBERT M, PERREAULT MM, DELISLE MS, MUSCADERE J, ROTSTEIN C ET AL. The relationship between *Candida* species cultured from the respiratory tract and systemic inflammation in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Can J Anesth* 2011, 58:275–284
79. WARGO MJ, HOGAN DA. Fungal-bacterial interactions: A mixed bag of mingling microbes. *Curr Opin Microbiol* 2006, 9:359–364
80. AZOULAY E, TIMSIT JF, TAFFLET M, DE LASSENCE A, DARMON M, ZAHAR JR ET AL. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006, 129:110–117
81. NSEIR S, JOZEFOWICZ E, CAVESTRI B, SENDID B, DI POMPEO C, DEWAVRIN F ET AL. Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction: A preliminary retrospective case-control study. *Intensive Care Med* 2007, 33:137–142
82. HOGAN DA, KOLTER R. *Pseudomonas-Candida* interactions: An ecological role for virulence factors. *Science* 2002, 296:2229–2232
83. ZIMMERMAN JE, KRAMER AA, McNAIR DS, MALILA FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006, 34:1297–1310
84. NSEIR S, DI POMPEO C, DIARRA M, BRISSON H, TISSIER S, BOULO M ET AL. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: A case-control study. *Crit Care Med* 2007, 35:1318–1323
85. APPELGREN P, HELLSTRÖM I, WEITZBERG E, SÖDERLUND V, BINDSLEV L, RANSJÖ U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: A long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45:710–719
86. GARNACHO-MONTERO J, AMAYA-VILLAR R, GARCÍA-GARMENDÍA JL, MADRAZO-OSUNA J, ORTIZ-LEYBA C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005, 33:349–354
87. PATERSON DL. Looking for risk factors for the acquisition of antibiotic resistance: A 21st-century approach. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1564–1567
88. VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONÇA A, BRUINING H ET AL. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22:707–710
89. TABLAN OC, ANDERSON LJ, BESSER R, BRIDGES C, HAJJEH R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53:1–36
90. FOURNIER PE, RICHET H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006, 42:692–699
91. EDWARDS C. Problems posed by natural environments for monitoring microorganisms. *Mol Biotechnol* 2000, 15:211–223
92. JONGERDEN IP, ROVERS MM, GRYPDONCK MH, BONTEN MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2007, 35:260–270
93. KUMAR A, PRASAD R. Biofilms. *J K Science* 2006, 8:14–17
94. POP-VICAS A, STROM J, STANLEY K, D'AGATA EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3:752–758
95. PLAYFORD EG, CRAIG JC, IREDELL JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: Risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007, 65:204–211
96. ALOUSH V, NAVON-VENEZIA S, SEIGMAN-IGRA Y, CABILI S, CARMELI Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:43–48
97. TAYLOR RW, MANGANARO L, O'BRIEN J, TROTTIER SJ, PARKAR N, VEREMAKIS C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002, 30:2249–2254
98. VAMVAKAS EC, BLAJCHMAN MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? *Blood* 2001, 97:1180–1195
99. BEGHETTO MG, VICTORINO J, TEIXEIRA L, DE AZEVEDO MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005, 29:367–373
100. NIJSSEN S, FLORIJN A, TOP J, WILLEMS R, FLUIT A, BONTEN M. Unnoticed spread of integron-carrying *Enterobacteriaceae* in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1–9
101. BAYUGA S, ZEANA C, SAHNI J, DELLA-LATTA P, EL-SADR W, LARSON E. Prevalence and antimicrobial patterns of *Acinetobacter baumannii* on hands and nares of hospital personnel and patients: The iceberg phenomenon again. *Heart Lung* 2002, 31:382–390
102. HINKIN J, GAMMON J, CUTTER J. Review of personal protection equipment used in practice. *Br J Community Nurs* 2008, 13:14–19
103. BEAM EL, GIBBS SG, BOULTER KC, BECKERDITE ME, SMITH PW. A method for evaluating health care workers' personal protective equipment technique. *Am J Infect Control* 2011, 39:415–420
104. GRUNDMANN H, BÄRWOLFF S, TAMI A, BEHNKE M, SCHWAB F, GEFFERS C ET AL. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 2005, 33:946–951
105. WEIST K, POLLEGE K, SCHULZ I, RÜDEN H, GASTMEIER P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23:127–132
106. OTTER JA, YEZLI S, FRENCH GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, 32:687–699

*Corresponding author:*

S. Nanas, First Department of Critical Care, National and Kapodistrian University of Athens, "Evangelismos" General Hospital of Athens, 45–47 A. Ypsilanti street, GR-106 76 Athens, Greece  
e-mail: a.icusn@gmail.com