



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αντιβιοτική αγωγή σε COVID 19 βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Γιώργος Θ. Δημόπουλος MD, PhD, FCCP, FECMM

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ρίμινι 1,

12462, Χαϊδάρη-ΑΘΗΝΑ

e-mail : gdimop@med.uoa.gr

Λέξεις-Κλειδιά : COVID-19, επιλοιμώξεις, ΜΕΘ



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με COVID-19 κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους εμφανίζουν επιλοιμώξεις που οφείλονται σε νοσοκομειακά παθογόνα. Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται στην βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου και στην απορρύθμιση του ανοσολογικού μηχανισμού που προκαλεί ο ιός. Τα κλινικά σημεία, τα εργαστηριακά ευρήματα και η απεικόνιση αυτών των λοιμώξεων αλληλεπικαλύπτονται με αυτά της COVID-19 λοίμωξης γεγονός που εγείρει την ιδιαίτερη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης. Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση αντιβιοτικών βάσει της τοπικής επιδημιολογίας ενώ η επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο της λοίμωξης επιτυγχάνεται με τη χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού στην σωστή δόση εφαρμόζοντας τις PK/PDs ιδιότητες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος COVID-19 (Corona-Virus Disease) οφείλεται στον ιό SARS-CoV-2. Από την έναρξη της επιδημίας (Δεκέμβριος 2019-σήμερα) έχουν προσβληθεί παγκοσμίως 70 εκατομμύρια άνθρωποι και έχουν καταγραφεί 1.6 εκατομμύρια θάνατοι (1). Ο ιός SARS-CoV-2 έχει σφαιρική δομή με γλυκοπρωτεϊνικές προβολές δίκην «κορώνας», εξ ου και η ονομασία κορωνοϊός (Corona Virus-CoV) και περιέχει μονοκλωνικό RNA (2). Η νόσος COVID-19 είναι συνήθως ασυμπτωματική ή εκδηλώνεται με ήπια συμπτώματα ή μέτριας βαρύτητας πνευμονία αλλά λιγότερο συχνά εκδηλώνεται ως σοβαρή πνευμονία που συνοδεύεται από την εμφάνιση του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) και χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα (3). Λόγω του ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ειδική θεραπεία και εν αναμονή του εμβολίου, η καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται στην πρόληψη της έκθεσης στον ιό με την εφαρμογή των μέτρων ατομικής προστασίας (μάσκα, πλύσιμο χεριών, κοινωνική αποστασιοποίηση) (4).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ COVID-19

Η νόσος COVID-19 είναι μια συστηματική νόσος που προσβάλλει όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Ο ιός μόλις εισέλθει στο αναπνευστικό σύστημα, προσδένεται στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού βλεννογόνου μέσω του ACE2 (υποδοχέας-2 του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης) και της Spike (ακίδα) (S)- πρωτεΐνης της εξωτερικής επιφάνειας του, απελευθερώνει το μονοκλωνικό RNA που περιέχει οδηγώντας στην παραγωγή εκατομμυρίων νιρσών τα οποία



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

διασπείρονται σε όλο τον ανθρώπινο οργανισμό και προκαλούν την εμφάνιση της λοίμωξης (5). Η άμεση κυτταροτοξική δράση του ιού προκαλεί διαταραχή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS), απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β και IL-6) και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (αύξηση του παράγοντα von-Willebrand, αύξηση του FVIII της πήξης) με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ινώδους, την μειωμένη ινωδόλυση, την εμφάνιση υπερπηκτικού συνδρόμου και την δημιουργία θρόμβων κυρίως σε μικρά αγγεία (αρτηρίδια και φλεβίδια) (5,6). Εν ολίγοις, οι κύριες εκδηλώσεις της COVID-2 είναι η πνευμονία (άμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος) και η ενδοθηλίτις που προσβάλλει όλα τα αγγεία (αρτηρίες και φλέβες, μικρά και μεγάλα αγγεία) του ανθρώπινου οργανισμού και οδηγεί στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων (συχνά οδηγεί στην εμφάνιση σοβαρής ή μαζικής πνευμονικής εμβολής) (6).

Η νόσος COVID-19 προσβάλλει επίσης α) την καρδιά άμεσα (απευθείας προσβολή του ιού) ή έμμεσα (μικροθρομβώσεις) προκαλώντας την εμφάνιση STEMI /non-STEMI εμφράγματος, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρρυθμιών, περικαρδίτιδος και μυοκαρδίτιδος (10-15% των περιπτώσεων) β) τα νεφρά (λόγω της ενδοθηλίτιδος), προκαλώντας την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και γ) το ΚΝΣ προκαλώντας ισχαιμικό ΑΕΕ λόγω μικροθρομβώσεων, άνοια και μακροπρόθεσμα ν. Parkinson (7,8,9). Ο ιός μπορεί να προσβάλλει επίσης και τα υπόλοιπα όργανα οδηγώντας στην εμφάνιση διαρροιών από το γαστρεντερικό, νεκρωτικών βλαβών από το δέρμα και Kawasaki-like syndrome στα παιδιά.

Σε μέτριας βαρύτητας νόσο η θεραπεία της COVID-19 στηρίζεται στην χορήγηση οξυγονοθεραπείας, δεξαμεθαζόνης (αντιφλεγμονώδης δράση, αυξάνει την επιβίωση), ρεμδεσιβίρης (αντιική δράση που αυξάνει την επιβίωση και μειώνει το χρόνο νοσηλείας) και αζιθρομυκίνης (ανοσοτροποποιητική δράση) (10,11). Στους ασθενείς με σοβαρή νόσο που χρήζουν νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), η αντιμετώπιση της νόσου εκτός από τα προηγούμενα στηρίζεται στην αναπνευστική [ενδοτραχειακή διασωλήνωση, μηχανική αναπνοή, τοποθέτηση σε πρηνή θέση και σε επιλεγμένους ασθενείς εφαρμογή εξωσωματικής οξυγόνωσης (ECMO)] και αιμοδυναμική υποστήριξη των ασθενών, στη νεφρική υποκατάσταση για θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και σε όλα τα υπόλοιπα υποστηρικτικά μέτρα που αφορούν τον βαρέως πάσχοντα ασθενή (12). Η χορήγηση



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

θεραπευτικών δόσεων αντιπηκτικής αγωγής είναι επιβεβλημένη λόγω της ενδοθελίτιδος με σκοπό την αποφυγή της εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ COVID 19 ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η εμφάνιση δευτερογενών λοιμώξεων στους ασθενείς με COVID-19 οφείλεται στην βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου μετά από την πρόσδεση του ιού στα κύτταρα και στην απορρύθμιση της ανοσιακής απάντησης που προκαλεί η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης (13,14). Η βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου μειώνει την βλεννοκροσώτη κάθαρση και διαταράσσει τη παραγωγή βλενίνης (γλυκοπρωτεΐνη με αντιικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που βοηθά στην παγίδευση και εκκαθάριση των ιών) με αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση βακτηρίων που αποικίζουν το ανώτερο αναπνευστικό και τον στοματοφάρυγγα και το σχηματισμό πολλών βακτηριακών αποικιών. Η μειωμένη μηχανική κάθαρση των παθογόνων μικροβίων ευνοεί την εμφάνιση νέων υποδοχέων για προσκόλληση βακτηριδίων και οδηγεί σε σχηματισμό βιοϋμενίου (biofilm), κυρίως από στελέχη *Str. pneumonia* (14). Η ανοσιακή απορρύθμιση εκφράζεται κυρίως α) με την καταστολή της παραγωγής INF-a/INF-b που συμβάλλουν στον περιορισμό της διασποράς του ιού και β) την αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor-receptors-PAF-r) και του μορίου ενδοκυττάριας προσκόλλησης-1 (IntraCellular Adhesive Molecule-1-ICAM-1) που ευνοούν την χημειοταξία των μακροφάγων, ουδετεροφίλων, φυσικών φονικών κυττάρων και ηωσινοφίλων από την κυκλοφορία του αίματος στην εστία της λοίμωξης (15,16,17). Η αρχική απορρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης ακολουθείται από περαιτέρω έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών που οδηγούν στην εμφάνιση του «καταρράκτη κυτταροκινών» (cytokine's storm).

Οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν συνλοιμώξεις (co-infections), δηλαδή βακτηριακές λοιμώξεις που αναπτύσσονται ταυτόχρονα με την ιογενή λοίμωξη, επιλοιμώξεις (superinfections), δηλαδή βακτηριακές λοιμώξεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και μυκητιακές λοιμώξεις κυρίως από *Aspergillus spp* (COVID-19 Associated Aspergillosis-CAPA) (18,19). Οι λοιμώξεις αυτές αλληλεπικαλύπτονται με τη νόσο ως προς την κλινικο-εργαστηριακή εικόνα και την



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

απεικόνιση και γι' αυτό απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τους.

Οι συνλοιμώξεις οφείλονται σε παθογόνα από την κοινότητα, όπως και στην γρίπη. Στους ασθενείς με γρίπη η επίπτωση των συνλοιμώξεων ανέρχεται στο 15%, με συχνότερα ταυτοποιούμενα βακτήρια τον *Str.pneumoniae*, τον *Staph.aureus* και τον *Haemophilus influenzae* αλλά στους ασθενείς με COVID-19 η επίπτωση είναι μικρότερη (περίπου 8.4%), χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί μέχρι στιγμής ποιο βακτήριο τις προκαλεί συχνότερα (20). Σε ασθενείς με COVID-19 και συνλοίμωξη ακολουθούνται τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα (sCAP), με έμφαση στην αντιμετώπιση του *Str.pneumoniae* με την χορήγηση β-λακτάμης και μακρολίδης (21).

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους οι ασθενείς με COVID-19 εκδηλώνουν επιλοιμώξεις από νοσοκομειακά παθογόνα και η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής είναι εμπειρική ή στοχευμένη. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων στους νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ ασθενείς με COVID-19 φαίνονται στον Πίνακα 1 ενώ στον Πίνακα 2 φαίνεται ο αλγόριθμος που προτείνεται για τη διαγνωστική προσέγγιση αυτών των λοιμώξεων. Η θεραπεία των δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων στους ασθενείς με COVID-19 είναι εμπειρική ή στοχευμένη. Η χορήγηση εμπειρικής θεραπείας βασίζεται στην τοπική επιδημιολογία της κλινικής ή της ΜΕΘ όπου νοσηλεύεται ο ασθενής και γι' αυτό ο θεράπων ιατρός πρέπει να γνωρίζει τα παθογόνα που καλλιεργούνται συχνότερα στο τμήμα του (τα δεδομένα αυτά παρατίθενται από τις καταγραφές των Νοσοκομειακών Επιτροπών Λοιμώξεων) έτσι ώστε να επιλέξει την κατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, **ΕΓΚΑΙΡΑ (Early)**, με το **ΣΩΣΤΟ** αντιβιοτικό (**Appropriate**) στη **ΣΩΣΤΗ** δόση (**Adequate**) αναμένοντας τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Μετά από τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών έχει τη δυνατότητα της αποκλιμάκωσης (de-escalation) ή κλιμάκωσης (escalation) της θεραπείας ανάλογα. Η στοχευμένη θεραπεία βασίζεται στα αποτελέσματα των καλλιεργειών (είδος βακτηρίου), στο αντιβιογράμμα (είδος αντιβιοτικού) και στην ευαισθησία βάσει της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) που εμφανίζει το κάθε παθογόνο έναντι συγκεκριμένου αντιβιοτικού.

Η θεραπεία των επιλοιμώξεων στους ασθενείς με COVID-19 δεν είναι δυνατόν να στηριχθεί σε συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα γιατί η επιδημιολογία των υπεύθυνων μικροοργανισμών διαφέρει από χώρα σε χώρα αλλά και ανάμεσα στις υγειονομικές δομές της ίδιας γεωγραφικής



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

περιοχής [π.χ. στην Κίνα οι κεφαλοσπορίνες, οι καρβαπενέμες και οι κινολόνες αποτέλεσαν αντιβιοτικά πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση των επιλοιμώξεων, παράλληλα με τη χορήγηση αντιικών παραγόντων ενώ στην Ελληνική πραγματικότητα λόγω της αυξημένης επίπτωσης των πολυανθεκτικών (**Multi-Drug Resistant - MDR**) στελεχών είναι επιβεβλημένη και η χορήγηση κολιμυκίνης), γεγονός που προσδίδει ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία των Εθνικών Οδηγιών Θεραπείας για την αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων(22).

Η χορήγηση επαρκούς δόσης (adequate treatment) αντιβιοτικών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την καλή έκβαση των επιλοιμώξεων γιατί οδηγεί στην επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο της λοίμωξης χωρίς να εμφανίζεται τοξικότητα (23). Οι κυριότερες παράμετροι που επηρεάζουν την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο της λοίμωξης στον βαρέως πάσχοντα ασθενή αφορούν α) την αυξημένη τριχοειδική διαφυγή υγρών που συγκεντρώνονται στο διάμεσο χώρο με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου κατανομής των αντιβιοτικών, β) την υπολευκωματιναιμία που οδηγεί σε μειωμένη πρόσδεση των αντιβιοτικών με τις πρωτεΐνες, γ) την αυξημένη κάθαρση κρεατινίνης που οδηγεί σε αυξημένη κάθαρση του αντιβιοτικού, δ) την νεφρική ανεπάρκεια, ε) τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και στ) την τρίτη ηλικία (24,25). Η καλή γνώση των φαρμακοκινητικών-φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των αντιβιοτικών (PK/PDs), εάν δηλαδή το αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται είναι δοσοεξαρτώμενο ή χρονοεξαρτώμενο (εφάπαξ χορήγηση ημερήσιας δόσης των δοσοεξαρτώμενων με σκοπό την ταχεία επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} ή διαλειπόντως των χρονοεξαρτώμενων για να διατηρούνται θεραπευτικές στάθμες πάνω από την MIC), εάν έχει χαμηλό όγκο κατανομής (χορήγηση της μέγιστης δόσης σε σηπτικό ασθενή) και εάν ο ασθενής εμφανίζει αυξημένη κάθαρση κρεατινίνης αποτελεί σημαντική πληροφορία για την σωστή αντιμετώπιση των επιλοιμώξεων (26,27).

Η χορήγηση της κατάλληλης δόσης ενός αντιβιοτικού επιτυγχάνεται με τους εξής τρόπους : α) σε περίπτωση αντοχής σε μια κατηγορία αντιβιοτικών χορηγείται αντιμικροβιακός παράγοντας στη μέγιστη δόση από άλλες κατηγορίες στις οποίες το παθογόνο είναι ευαίσθητο, β) εάν ανιχνεύεται πολυαντοχή ή εάν το στέλεχος είναι πανανθεκτικό χορηγούνται αντιβιοτικά με την "καλύτερη ευαισθησία" θεωρητικά έναντι του παθογόνου, στη μέγιστη δόση και με παρατεταμένη (έως 3 ώρες) ή συνεχή χορήγηση (στάγδην χορήγηση της συνολικής ημερήσιας δόσης σε 24 ώρες) με σκοπό την διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα πάνω από την MIC (αφορά



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

κυρίως τις β-λακτάμες) και γ) με τον έλεγχο των επιπέδων ελάχιστης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού (Concentration **m**inimum – C_{min} ή Trough Levels) πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης, δηλαδή εφαρμόζοντας την παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των αντιβιοτικών (Therapeutic **D**rugs **M**onitoring-TDM) (28,29,30).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με COVID-19 κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους εμφανίζουν επιλοιμώξεις που οφείλονται σε νοσοκομειακά παθογόνα. Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται στην βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου και στην απορρύθμιση του ανοσολογικού μηχανισμού που προκαλεί ο ιός. Τα κλινικά σημεία, τα εργαστηριακά ευρήματα και η απεικόνιση αυτών των λοιμώξεων αλληλεπικαλύπτονται με αυτά της COVID-19 λοίμωξης γεγονός που εγείρει την ιδιαίτερη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης. Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση αντιβιοτικών βάσει της τοπικής επιδημιολογίας ενώ η επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο της λοίμωξης επιτυγχάνεται με τη χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού στην σωστή δόση εφαρμόζοντας τις PK/PDs ιδιότητες.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει περιορισμός που να σχετίζεται με το παρόν άρθρο



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ

1. Ηλικία (> 65 ετών)
2. Συννοσηρότητες
3. Χρόνος Νοσηλείας στη ΜΕΘ > 48 ώρες
4. Βαρύτητα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, όπως εκφράζεται από τον λόγο PaO_2/FiO_2
5. Βαρύτητα λοίμωξης COVID-19, όπως εκφράζεται από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων
6. Αύξηση δεικτών φλεγμονής (C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη-CRP), Φερριτίνη βάσει της κλίμακας φλεγμονής (Inflammation Score)
7. Αυξημένη Κυτταρόλυση, όπως εκφράζεται από την Κλίμακα Κυτταρόλυσης (Cytolysis Score) : Αυξημένες τιμές Πυροσταφυλικής Αμινοτρανσφεράσης (SGPT), Οξαλοξικής Αμινοτρανσφεράσης (SGOT) και Γαλακτικής Αφυδρογονάσης (LDH)
8. Ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ

Ασθενής με COVID-19 στην ΜΕΘ



Εισαγωγή → Καλλιέργειες επιτήρησης

Βρογχικές εκκρίσεις, ούρα, δείγμα από ορθό, ρινοφαρυγγικό δείγμα → Δείχνουν τον αποικισμό του ασθενούς
Εάν είναι γνωστός ο αποικισμός του ασθενούς → ορθολογιστική χορήγηση εμπειρικής θεραπείας αναμένοντας Κ/α



Νοσηλεία → Συμπτώματα και ευρήματα συμβατά με λοίμωξη

Πυρετός, λευκοκυττάρωση, αύξηση CRP/προκαλσιτονίνης, επιδείνωση CxR ή CT-scan, επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας, αιμοδυναμική αστάθεια, ανεξήγητη νεφρική ανεπάρκεια που πιθανά να υποδηλώνει «σιωπηλή σήψη», αύξηση επιπέδων γαλακτικού οξέος, ανεξήγητη μεταβολική οξέωση



Διαγνωστική προσπάθεια



Καλλιέργειες αίματος (Κ/α)

- τουλάχιστον 1 ζεύγος αεροβίου και αναεροβίου Κ/α
- επι υψηλού πυρετού τουλάχιστον 2 ζεύγη Κ/α (υποψία ενδοκαρδίτιδος)
- επι θετικών Κ/α ζητήστε από το εργαστήριο να εφαρμόσει Ταχεία Διαγνωστική Μέθοδο (Rapid Diagnostic Technique) χρησιμοποιώντας BCID2 (Blood Cultured Identification Technique) ή T2MR (Magnetic Resonance) για να ταυτοποιήσει ταχέως το παθογόνο (εντός 3 ωρών). Οι καλλιέργειες αίματος απαιτούν έως και 2 ημέρες.

Βρογχοσκόπηση και λήψη BAL

- Ζητήστε καλλιέργειες για κοινά βακτήρια αλλά και για μύκητες (η διηθητική λοίμωξη από *Aspergillus* spp εμφανίζει επίπτωση που κυμαίνεται από 4-35% σ' αυτούς τους ασθενείς)
- Επίπεδα γαλακτομαννάνης (αυξημένα σε διηθητική Ασπεργίλλωση)

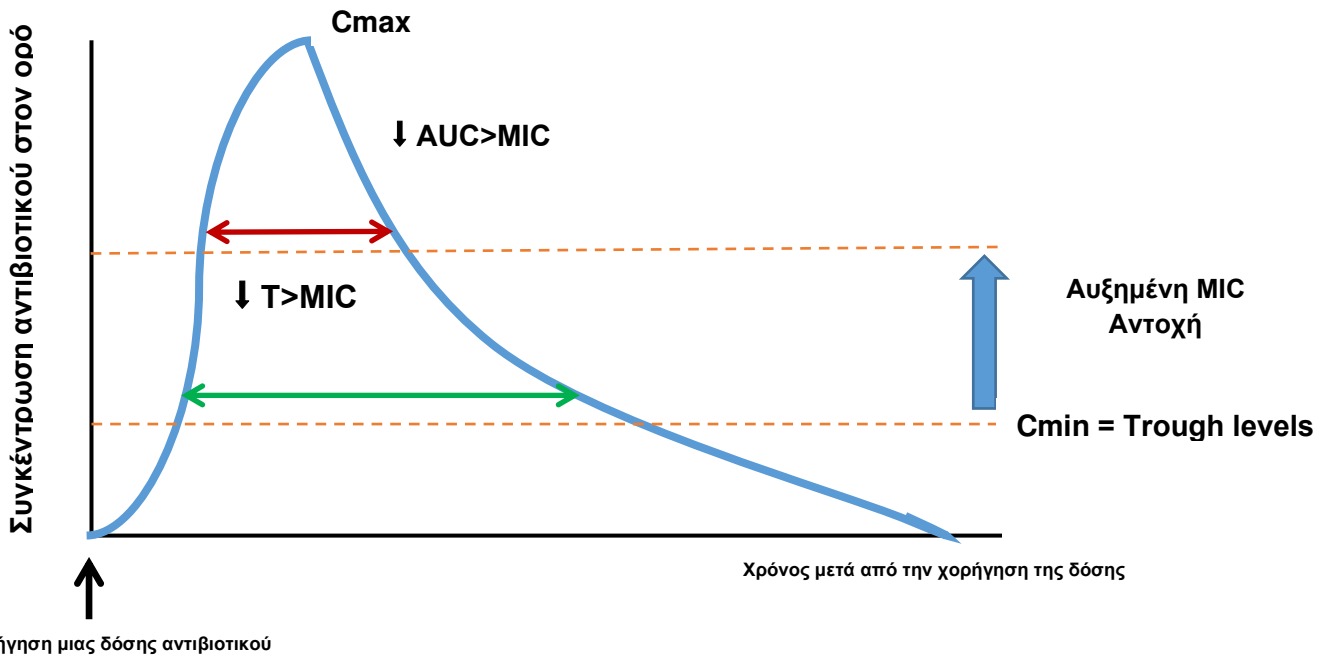
Αξονική τομογραφία

- **Θώρακος** (διάγνωση πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, διαφορική διάγνωση από μη λοιμώδη αίτια που προκαλούν την εμφάνιση πυρετού)
- **Κοιλιάς** (διάγνωση ισχαιμικής βλάβης λόγω της υπερπηθικότητας που συνοδεύει την COVID-19 λοίμωξη ή άλλης εστίας)
- **Εγκεφάλου** (διάγνωση εμφράκτων από απευθείας προσβολή του ΚΝΣ από τον ιό που μπορεί να είναι σηπτικά και να προκαλούν πυρετό ή άλλων βλαβών)

Ο πυρετός εμμένει και οι Κ/α είναι αρνητικές

- Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (διάγνωση ενδοκαρδίτιδος αποκάλυψη εκβλαστήσεων)
- Υπερηχογράφημα κάτω άκρων (διάγνωση σηπτικής θρομβοφλεβίτιδος)
- Επίπεδα 1,3-β-D-glucan (επίπεδα > 80μg/ml υποδηλώνουν διηθητική λοίμωξη από *Candida* spp και χρήζουν έναρξη pre-empirive αντιμυκητιακής θεραπείας.
- Οφθαλμολογική εξέταση (μυκητιακή ενδοφθαλμίτιδα)
- Οσφυονωτιαία παρακέντηση (λοίμωξη ΚΝΣ, σπάνια σ' αυτούς τους ασθενείς)
- Συνεχείς λήψεις Κ/α
- Ειδικός έλεγχος για άλλες λοιμώξεις (TBC, κυτταρομεγαλοϊό κλπ)
- Συνεχής μέτρηση επιπέδων φερριτίνης για έγκαιρη διάγνωση υπερφλεγμονώδους συνδρόμου με καταγίδα κυτοκινών (μεγάλη αύξηση επιπέδων IL-1β και IL-6)
- Σκέψου τη συστηματική δράση του ιού στο ΚΝΣ
- Έλεγχος για HIV λοίμωξη
- Φαρμακευτικός πυρετός (αύξηση ηωσινοφίλων) ή άλλα μη λοιμώδη αίτια που προκαλούν την εμφάνιση πυρετού.

Σχήμα 1. Μεταβολή των συγκεντρώσεων ενός αντιβιοτικού

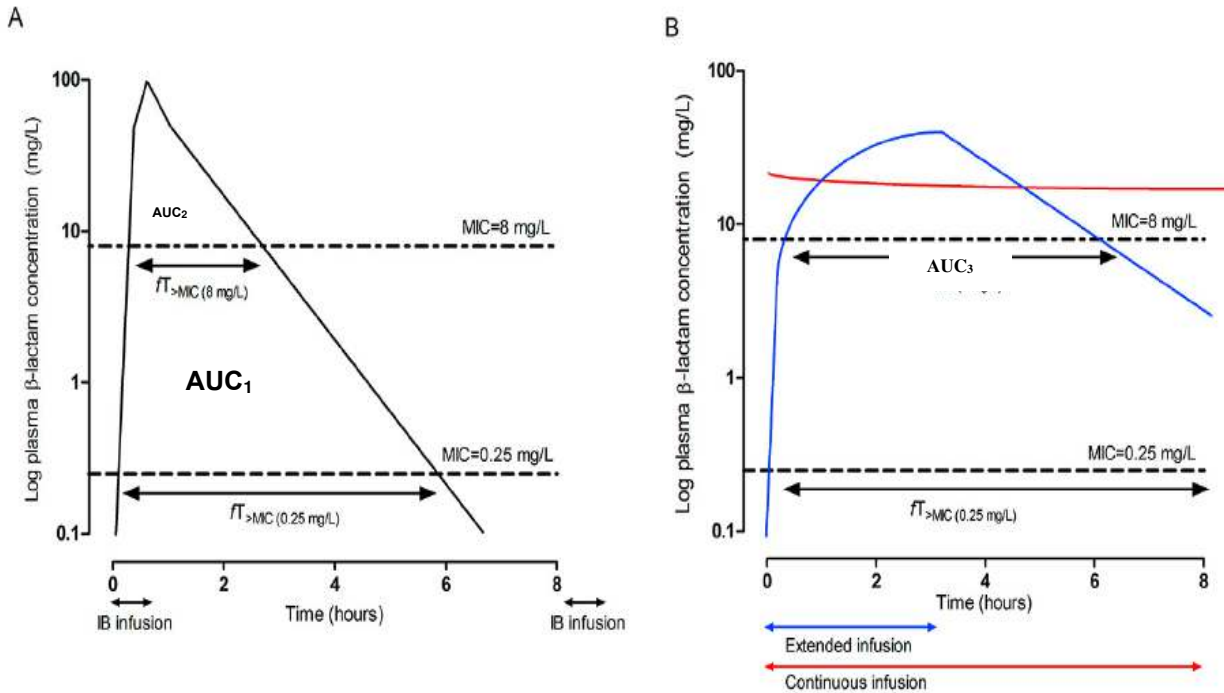


Χορήγηση μιας δόσης αντιβιοτικού

Σε λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα (αύξηση της MIC) μειώνεται α) ο χρόνος που το αντιβιοτικό επιτυγχάνει θεραπευτικές συγκεντρώσεις πάνω από την MIC ($\downarrow T > MIC$) (συνεχής κόκκινη γραμμή) και αφορά τα χρονοεξαρτώμενα αντιβιοτικά και β) ο λόγος AUC / MIC

AUC (Area Under the Curve) = παριστά τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού, C_{max} = Μέγιστη συγκέντρωση μετά από τη χορήγηση μιας δόσης, C_{min} = Ελάχιστη συγκέντρωση μετά από τη χορήγηση μιας δόσης, MIC (Minimum Inhibitory Concentration) = Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα του αντιβιοτικού για να αναστείλει ένα παθογόνο, T (time)= χρόνος που οι συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού είναι πάνω από την MIC .

Σχήμα 2. Μέθοδοι χορήγησης αντιβιοτικών



(Α) Διαλείπουσα χορήγηση αντιβιοτικών : Σε ευαίσθητα παθογόνα (π.χ. MIC 0.25 mg/L), η συγκέντρωση του αντιβιοτικού (AUC₁) στο σημείο της λοίμωξης και ο χρόνος της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού πάνω από την MIC [fT>MIC(0.25mg/L)] είναι επαρκείς ενώ όταν το ίδιο παθογόνο εμφανίζει αντοχή (MIC 8 mg/L) οι τιμές αυτές μειώνονται [AUC₂ και fT>MIC(8mg/L)]

(Β) Παρατεταμένη (μπλέ γραμμή) και συνεχής (κόκκινη γραμμή) χορήγηση αντιβιοτικών

Οι τιμές AUC₃ και fT>MIC(8mg/L) είναι αυξημένες σε σχέση με τη διαλείπουσα χορήγηση. Στην συνεχή χορήγηση παρατηρούνται συνεχώς αυξημένες τιμές των προηγούμενων παραμέτρων σε σχέση με την παρατεταμένη αντίστοιχα (45).



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Data as received by WHO from national authorities, as of 29 November 2020, <https://www.who.int/publications/item/weekly-epidemiological-update>
2. Velavan T, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Intern Health* 2020;25(3):278–80
3. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: Update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90(1):543-9
4. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) advice for the public. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [https:// www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public)
5. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020 Jun 16;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7
6. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268-277
7. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* 2020 9;141(23):1903-1914
8. Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. *Semin Nephrol* 2020 Sep;40(5):430-442
9. Dey J, Alam MT, Chandra S, Gupta J, Ray U, Srivastava AK, Tripathi PP. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of respiratory center of the brain. *J Med Virol*. 2020 Sep 16. doi: 10.1002/jmv.26521
10. Horby P, Shen LW, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM* 2020; 17:1-11
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *NEJM* 2020; 383:1813-26
12. Supady A, Bode C, Duerschmied D. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Inflammation in COVID-19. *ASAIO J*. 2020 Dec 10. doi: 10.1097/MAT.0000000000001328



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

13. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Reviews* 2006;86(1):245–278
14. Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases. *Amer J Resp Cell Mol Biol* 2006;34(6):661–665
15. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Virus-induced secondary bacterial infection: A concise review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1265–1271
16. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783–801
17. Basler CF, Garcia-Sastre A. Viruses and the type I interferon antiviral system: Induction and evasion. *Intern Reviews Immunol* 2002;21(4–5):305–337
18. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(2):266–275
19. He Y, Li W, Wang Z, et al. Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan. *China Infect Contr Hosp Epid* 2020;1–2, doi.org/10.1017/ice.2020.126
20. McCullers JA, Rehng JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: Characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis* 2002;186(3):341–350
21. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;70(1):1-32
22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* (London, England) 2020;395(10223):507–513
23. Nicolau DP, Dimopoulos G, Welte T, Luyt CE. Can we improve clinical outcomes in patients with pneumonia treated with antibiotics in the intensive care unit? *Expert Rev Respir Med*. 2016 Aug;10(8):907-18



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

24. Poulakou G, Bassetti M, Righi E, Dimopoulos G. Current and future treatment options for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Future Microbiol* 2014;9(9):1053-69.
25. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Udy AA, Starr T, Wallis SC, Roberts JA. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1340-51.
26. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis* 2012 Jul 6;12:152
27. Parker SL, Frantzeskaki F, Wallis SC, Diakaki C, Giamarellou H, Koulenti D, Karaiskos I, Lipman J, Dimopoulos G, Roberts JA. Population Pharmacokinetics of Fosfomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6471-6.
28. Dimopoulos G, Koulenti D, Parker SL, Roberts JA, Arvaniti K, Poulakou G. Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Mar;17(3):201-210.
29. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Dulhunty J, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Roberts JA; DALI Study Group. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic / pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jan;71(1):196-207.
30. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjoval F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020 Jun;46(6):1127-1153.