

ΜΕΡΟΣ Α: Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΟΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

PART A: ANTIBIOTIC SELECTION IS GUIDED BY THE CHARACTERISTICS OF THE HOST

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(Συμπλ 1):12-32
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(Suppl 1):12-32

ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΑΠΑΙΤΕΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

A. Φλεβάρη

Νέα Πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»
e-mail: kflevari@gmail.com

Ήδη από τον 15ο αιώνα ήταν γνωστό ότι όλες οι ουσίες, χωρίς εξαίρεση, είναι δηλητήρια, επομένως μόνο η σωστή δόση είναι αυτή η οποία διαφοροποιεί το φάρμακο από το δηλητήριο. Έτσι λοιπόν, όταν χορηγούμε αντιμικροβιακά φάρμακα οι ερωτήσεις οι οποίες περνούν αυτόματα από το μυαλό μας είναι οι ακόλουθες:

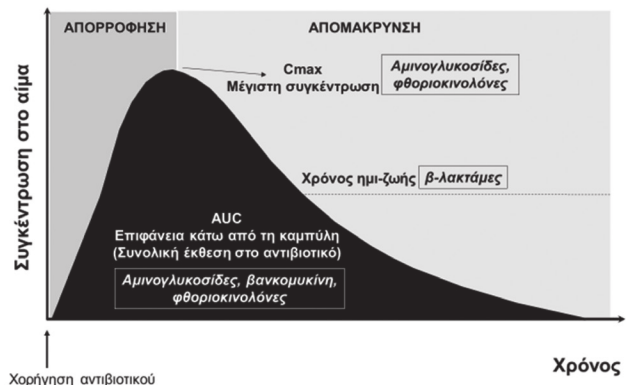
- Θα πετύχουμε τη συγκέντρωση στον ορό και στους ιστούς που επιθυμούμε;
- Μπορεί να αλλάξει η συγκέντρωση μέσα στον χρόνο;
- Θα υπάρχει επαρκής φαρμακολογική δράση ή ενδέχεται να προκληθεί ακόμα και τοξικότητα;

Οι απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα μπορούν να δοθούν μέσω της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής με στόχο το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα, την αποτροπή της τοξικότητας και την αποφυγή ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Στην εικόνα 1 απεικονίζεται η μεταβολή των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μετά τη χορήγησή του από του στόματος. Απαιτείται ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ώστε το αντιβιοτικό που χορηγείται από του στόματος να απορροφηθεί και να φτάσει τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα και στη συνέχεια να απομακρυνθεί από το σώμα, να καταμετρηθεί πρώτα στους ιστούς και να απομακρυνθεί με τη βιομετατροπή και την απέκκριση. Η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και απέκκριση αποτελούν βασικά στοιχεία της φαρμακοκινητικής ενός φαρμάκου. Προκειμένου περί φαρμάκων που χορηγούνται ενδοφλέβια το στάδιο της απορρόφησης δεν ισχύει. Πρέπει να τονισθεί ότι όλες οι διαθέσιμες μελέτες φαρμακοκινητικής αφορούν σε υγιείς μάρτυρες και όχι σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική έχει συγκεκριμένες ιδιαιτερότητες στους βαρέως πάσχοντες οι οποίες συνοψίζονται στον

πίνακα 1. Η από του στόματος χορήγηση ή μέσω του γαστρικού σωλήνα (levin) χορήγηση απαιτεί έναν άθικτο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι αλλαγές που επισυμβαίνουν στον εντερικό βλεννογόνο, ειδικά με την παρουσία της καταπληξίας επηρεάζουν σημαντικά την απορρόφηση. Η ένδεια απορρόφησης αποκαθίσταται με την ενδοφλέβια χορήγηση των φαρμάκων. Η κατανομή του φαρμάκου επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο καθαυτό, και από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή όπως είναι η παχυσαρκία, η ηλικία και οι συννοσηρότητες. Παράγοντες του φαρμάκου που επηρεάζουν την κατανομή είναι αν είναι υδρόφιλο ή λιπόφιλο, τον βαθμό που συνδέεται με τις πρωτεΐνες και πώς γίνεται η βιομετατροπή και νεφρική απέκκριση/κάθαρση. Το φάρμακο το οποίο είναι φαρμακολογικά ενεργό είναι το ελεύθερο φάρμακο και η τάση των φαρμάκων είναι να κατανέμονται σε υδατοβριθή διαμερίσματα. Αυτά είναι το εξωκυττάριο υγρό, που αποτελεί το 1/3 του συνολικού όγκου ύδατος και το ενδοκυττάριο που αποτελεί τα δύο τρίτα του συνολικού όγκου ύδατος. Κατά συνέπεια τα λιπόφιλα φάρμακα μπορούν να διέρχονται ευχερώς στις κυτταρικές μεμβράνες και έχουν πολύ μεγάλο όγκο κατανομής, αφού κατανέμονται στον

ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ



Εικόνα 1. Η συγκεκριμένη καμπύλη αφορά σε αντιβιοτικό το οποίο χορηγείται από του στόματος ή από το γαστρικό σωλήνα ή ενδομυϊκά ή υποδόρια. Σε πλαίσιο με πλάγια γράμματα αναγράφονται οι βασικές ομάδες αντιβιοτικών των οποίων η φαρμακοκινητική παράμετρος επηρεάζει την κλινική αποτελεσματικότητα

Πίνακας 1. Μεταβολές φαρμακοκινητικών παραμέτρων που παρατηρούνται σε βαρέος πάσχοντες ασθενείς

Παράμετρος	Μεταβολή στην καταπληξία	Επίδραση (εικ. 1)
Απορρόφηση	Μειωμένη αιματική ροή στη μεσεντέρια κυκλοφορία Καθυστέρηση στη γαστρική έξοδο Ελαττωμένη κινητικότητα ΓΕΣ	Ελαττωμένη Cmax και AUC
Κατανομή	Αυξημένη τριχοειδική διαφυγή Υπολευκωματιναιμία Αυξημένη ενδοφλέβια χορήγηση υγρών προς ανάνηψη	Ελαττωμένος όγκος κατανομής
Κάθαρση	Αρχική φάση: αυξημένη αιματική ροή στο ήπαρ και στους νεφρούς Όψιμη φάση: οξεία νεφρική βλάβη και οξεία ηπατική βλάβη Υπολευκωματιναιμία	Αυξημένη κάθαρση Ελαττωμένη κάθαρση Αυξημένη κάθαρση αντιβιοτικών με ισχυρή πρωτεϊνοσύνδεση

Συντομογραφίες: AUC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, Cmax: μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα, ΓΕΣ: γαστρεντερικός σωλήνας

ενδοκυττάριο χώρο, σε αντίθεση με τα υδρόφιλα φάρμακα τα οποία έχουν μικρότερο όγκο κατανομής. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας. Τα αντιβιοτικά διακρίνονται ανάλογα με το βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες σε τρεις ομάδες:

- Στα αντιβιοτικά που έχουν χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες που κυμαίνεται μεταξύ 15 και 30% όπως η αμπικιλίνη, η κεφουροξίμη, η κεφταζιντίμη, η κεφτολοζάνη, η πιπερακιλλίνη, η ταζομπακτάμη, η μεροπενέμη, η λινεζολίδη, η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη
- Στα αντιβιοτικά που έχουν μέτρια σύνδεση με τις πρωτεΐνες που κυμαίνεται μεταξύ 40 και 65% όπως η κεφοξιτίνη και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη
- Στα αντιβιοτικά που έχουν ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες που κυμαίνεται μεταξύ 80 και 100% όπως η κεφτριαξόνη, η δαπτομυκίνη και η τιγκεκυκλίνη.

Ανάλογα με το βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες αυξάνεται η διάρκεια παραμονής των αντιβιοτικών στους ιστούς ενώ επηρεάζεται και ο ρυθμός κάθαρσης, γιατί μικρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες σημαίνει περισσότερο ελεύθερο φάρμακο. Η κάθαρση του φαρμάκου περιλαμβάνει τη βιομετατροπή και την απέκκριση. Η βιομετατροπή περιλαμβάνει τις αντιδράσεις φάσης 1 και φάσης 2, οι οποίες λαμβάνουν χώρα κυρίως στο ήπαρ και έχουν σαν στόχο τη μετατροπή λιπόφιλων φαρμάκων σε πλέον υδρόφιλα, ενώ η νεφρική κάθαρση, η οποία περιλαμβάνει τη σπειραματική διήθηση και τη σωληνιακή έκκριση, είναι ευθέως ανάλογη με τον όγκο κατανομής.

Η φαρμακοδυναμική επηρεάζεται από το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων.⁷ Στην εικόνα 1 περιγράφεται η φαρμακοδυναμική ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους.

Τα αντιβιοτικά διακρίνονται σε αυτά που η δράση τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση και σε αυτά που η δράση τους εξαρτάται από το χρόνο. Πιο συγκεκριμένα, τα αντιβιοτικά των οποίων η δράση εξαρτάται από τη συγκέντρωση εμφανίζουν βέλτιστη δράση όταν η συγκέντρωση είναι πολλαπλάσια της Ελάχιστης Ανασταλτικής Πυκνότητας (ΕΑΠ). Χαρακτηριστικό τέτοιο παράδειγμα είναι οι αμινογλυκοσίδες. Τα αντιβιοτικά των οποίων η δράση εξαρτάται από το χρόνο εμφανίζουν βέλτιστη δράση όταν η συγκέντρωσή τους είναι παρατεταμένα μεγαλύτερη της ΕΑΠ. Τα αντιβιοτικά αυτά πρέπει να χορηγούνται σε παρατεταμένο χρόνο έγχυσης ώστε να επιτυγχάνονται παρατεταμένα χρονικά διαστήματα στα οποία η συγκέντρωσή τους να υπερβαίνει στην ΕΑΠ. Χαρακτηριστικό τέτοιο παράδειγμα είναι οι β-λακτάμες. Για κάποια αντιβιοτικά αυτής της δεύτερης κατηγορίας βασικό φαρμακοδυναμικό χαρακτηριστικό είναι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη να υπερβαίνει κατά πολύ την ΕΑΠ, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με τη βανκομυκίνη. Η κολιμυκίνη είναι ένα φάρμακο το οποίο διαθέτει χαρακτηριστικά και από τις δύο ανωτέρω ομάδες.

Οι φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αυτές προϋποθέσεις μεταβάλλονται στον ασθενή που βρίσκεται σε καταπληξία. Στην αρχική φάση της καταπληξίας παρατηρείται αυξημένος όγκος κατανομής και αυξημένη νεφρική κάθαρση. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη τριχοειδική διαρροή με αποτέλεσμα να αυξάνεται το εξωκυττάριο υγρό και να αυξάνεται ο όγκος κατανομής. Παράλληλα υπάρχει υπερδυναμική κυκλοφορία που συνεπάγεται αύξηση της καρδιακής παροχής και αύξηση και της νεφρικής κάθαρσης και του όγκου κατανομής. Οι όγκοι αυτοί αυξάνονται ακόμα περισσότερο κατά την ανάταξη της καταπληξίας λόγω της χορήγησης επιπλέον υγρών. Η τριχοειδική διαρροή έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρή υπολευκωματιναιμία γεγονός που

αυξάνει το ελεύθερο φάρμακο το οποίο καθαιρείται ταχύτερα. Ο αυξημένος όγκος κατανομής έχει μικρή επίδραση στα λιπόφιλα φάρμακα τα οποία ήδη από την από τη φύση τους έχουν μεγάλο όγκο κατανομής όπως οι φθοριοκινολόνες, οι μακρολίδες, και η τιγκεκυκλίνη. Αντίθετα στη σήψη ο αυξημένος όγκος κατανομής έχει σαν αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται χαμηλότερες συγκεντρώσεις από τα υδρόφιλα αντιβιοτικά στα οποία περιλαμβάνονται οι β-λακτάμες, οι αμινογλυκοσίδες, τα γλυκοπεπτίδια και η λινεζολίδη.

Κατά συνέπεια, στη σήψη η τριχοειδική διαρροή, η αλλαγή στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες, η αυξημένη νεφρική κάθαρση και τα διάφορα κυκλώματα τα οποία συνδέονται σε σειρά όπως είναι εξωσωματική κυκλοφορία ή η εξωνεφρική κάθαρση έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου κατανομής και τη μικρότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Όταν επιπλέον αυξάνεται η ΕΑΠ, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ανθεκτικών παθογόνων, υπάρχει κίνδυνος για την αποτυχία θεραπείας. Επιπλέον στη περίπτωση που η σήψη εξελιχθεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια διαπιστώνονται μείωση της κάθαρσης και ενδεχόμενη τοξικότητα φαρμάκων. Μια διαθέσιμη στρατηγική για να παρακολουθούμε τη δράση των φαρμάκων είναι η επίβλεψη των θεραπευτικών ορίων (TDM).² Οι ενδείξεις εφαρμογής αυτής της στρατηγικής είναι:

- Οι καταστάσεις με σημαντική μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής, όπως συμβαίνει με τη βανκομυκίνη
- Όταν χορηγούνται φάρμακα με στενό θεραπευτικό φάσμα
- Όταν η μέγιστη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται (C_{max}) σχετίζεται με τοξικότητα, όπως συμβαίνει με τις αμινογλυκοσίδες
- Όταν το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι δύσκολο να παρακολουθηθεί.

Αναφορικά με τη βανκομυκίνη τα νεότερα δεδομένα ως προς τη χρήση της στον βαρέως πάσχοντα ασθενή τείνουν να δείχνουν πως πρέπει να χορηγείται βραδέως ενδοφλεβίως.³ Η κολιμυκίνη είναι ένα φάρμακο αμφίφιλο, το οποίο περιλαμβάνει και υδρόφιλα και λιπόφιλα μέρη, χορηγείται ως προφάρμακο, έχει μικρό όγκο κατανομής και ποικίλη σύνδεση με πρωτεΐνες. Πρόκειται για φάρμακο το οποίο χρειάζεται υψηλή δόση εφόδου και στη συνέχεια η δοσολογία χορηγείται με βάση τη νεφρική κάθαρση. Τα δεδομένα από την εφαρμογή TDM είναι αντικρουόμενα.⁴

Σε μία πρόσφατη δημοσίευση ομάδας ειδικών από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, συστήνεται να χρησιμο-

ποιείται το TDM στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς σαν ρουτίνα προκειμένου για τη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, β-λακτάμες, λινεζολίδη, τείκοπλανίνη, βανκομυκίνη και βορικοναζόλη.² Αναφορικά με τη βανκομυκίνη συστήνεται η παρακολούθηση των πραγματικών (trough) επιπέδων και μάλιστα στις πρώτες τρεις με πέντε μέρες από την έναρξη της θεραπείας ώστε να επιτευχθεί ταχέως συγκέντρωση στόχου, κλινική σταθερότητα και μικρότερης διάρκειας θεραπεία.⁵ Αναφορικά με την αμικασίνη, στη μελέτη AMI-NOIII, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο επίπεδο της C_{max} και στη θνητότητα ή την κλινική επιτυχία.⁶ Η ένδειξη της TDM στη χορήγηση αναμένεται από τα αποτελέσματα της μελέτης Dolphin.⁷

Εντούτοις τίθεται το ερώτημα πώς θα βρούμε την προσωποποιημένη δοσολογία. Χρειαζόμαστε ένα λογισμικό στο οποίο να εισάγονται τα στοιχεία του ασθενούς, το φάρμακο που επιθυμούμε να χρησιμοποιήσουμε, το είδος της λοίμωξης ή τυχόν συννοσηρότητες όπου καθημερινά να εισάγονται πληροφορίες από τους βιοδείκτες, και τα επίπεδα των φαρμάκων.⁸ Η καθημερινή εφαρμογή αυτού του λογισμικού αποτελεί μία μελλοντική επιλογή στη θεραπευτική των βαρέως πασχόντων.

Τοποθετήσεις

Ε. Γιαμαρέλλος: Για την εφαρμογή του TDM είναι αξιόπιστα τα επίπεδα στο περιφερικό αίμα ή πρέπει να ακολουθεί κανείς τη μικροδιάχυση ή και τα δύο;

Α. Φλεβάρη: Η εμπειρία είναι από την ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιώντας τα επίπεδα στο αίμα. Σίγουρα θα πρέπει να γίνουν αντίστοιχες μελέτες γιατί άλλο το ιστικό επίπεδο και άλλο το επίπεδο του αίματος.

Γ. Πουλάκου: Θα ήθελα να τονίσω τη σημασία της TDM για παθογόνα στα οποία η ΕΑΠ μπορεί να αναδείξει οριακή ευαισθησία. Εκεί έχει πολύ μεγάλη σημασία αν το μοναδικό διαθέσιμο αντιβιοτικό έχει ενδιάμεση αντοχή. Εκεί επιβάλλεται η TDM γιατί μπορεί πραγματικά να διασώσει τον άρρωστο.

Ε. Παραμυθιώτου: Η σωστή κατανομή των αντιβιοτικών είναι ένας καθημερινός προβληματισμός σε κάθε ασθενή στη ΜΕΘ. Ο προβληματισμός αυτός μπορεί να ξεπεραστεί αν εκτός από τη μέτρηση των συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών και της βανκομυκίνης αρχίσει ο προσδιορισμός των επιπέδων και άλλων αντιβιοτικών. Οι καθημερινές μας αμφιβολίες για την επάρκεια των χορηγούμενων δόσεων εντείνονται στους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. POVOA P, MONIZ P, GONÇALVES PEREIRA J, COELHO L. Optimizing antimicrobial drug dosing in critically ill patients. *Microorganisms* 2021, 9: 1401
2. ABDUL-AZIZ MH, ALFFENAAR JC, BASSETTI M, BRACHT H, DIMOPOULOS G, MARRIOTT D, ET AL. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med* 2020, 46: 1127–1153
3. VAN MAARSEVEEN EM, GIPMANS S, VASBINDER E, PETJAK M, VAN ZANTEN ARH. Switching from intermittent to continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: toward a more robust exposure. *Ther Drug Monit* 2016, 38:398–401
4. RYCHLÍČKOVÁ J, KUBÍČKOVÁ V, SUK P, URBÁNEK K. Challenges of colistin use in ICU and therapeutic drug monitoring: a literature review. *Antibiotics* 2023, 12:437
5. NEELY MN, KATO L, YOUNG G, KRALER L, BAYARD D, VAN GUILDER M, ET AL. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2018, 62: e02042–17
6. ROGER C, LOUART B, ELOTMANI L, BARTON G, ESCOBAR L, KOULENTI D, ET AL. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care* 2021, 11:49
7. ABDULLA A, EWOLDT TMJ, HUNFELD NGM, MULLER AE, RIETDIJK WJR, POLINDER S, ET AL. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020, 20:57
8. KOCH BCP, MULLER AE, HUNFELD NGM, DE WINTER BCM, EWOLDT TMJ, ABDULLA A, ET AL. Therapeutic drug monitoring of antibiotics in critically ill patients: current practice and future perspectives with a focus on clinical outcome. *Ther Drug Monit* 2022, 44:11–18

ΟΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

A. Αργυράκη

Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»
e-mail: katrin.argyragi@gmail.com

Οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια και διαφέρουν ως προς το αίτιο, ως προς τη βαρύτητα, ως προς την έκταση και ως προς την ταχύτητα εξέλιξης. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές κατατάξεις και κάθε μία από αυτές έχει διαφορετικά κριτήρια. Στην κατάταξη που θα ακολουθηθεί στο παρόν κεφάλαιο, οι λοιμώξεις ταξινομούνται με βάση το βαθμό της διήθησης δηλαδή διακρίνονται σε επιφανειακές και σε εν τω βάθει. Άλλες διαθέσιμες κατατάξεις είναι σε συστηματικές ή επιπλεγμένες και σε χειρουργικές και

μη χειρουργικές. Οι χειρουργικές λοιμώξεις διακρίνονται επιπλέον σε μετατραυματικές, σε νεκρωτικές και σε μη νεκρωτικές. Οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων κατατάσσονται επιπλέον ανάλογα με τον αριθμό των παθογόνων σε μονομικροβιακές, και πολυμικροβιακές.

Για την αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί, που συνοψίζονται ως κάτωθι:¹

- Οι διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές είναι σχετικά παλιές. Πιο συγκεκριμένα αυτές της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων δημοσιεύθηκαν το 2014 και των αντιστοίχων εταιρειών από τη Γαλλία και από την Ιταλία το 2017 και το 2018. Οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες διαφέρουν μεταξύ τους στο πώς προσεγγίζουν τους ασθενείς και στα θεραπευτικά πρωτόκολλα που ακολουθούνται.
- Η απομόνωση του παθογόνου δε γίνεται πάντα. Ως συνέπεια, δεν υπάρχουν ομογενοποιημένες κλινικές μελέτες που να επιτρέπουν τις κατευθυντήριες συστάσεις.
- Δεν είναι σαφές πότε πρέπει να νοσηλευτεί ο ασθενής ή όχι, πότε μπορεί να γίνει με ασφάλεια αποκλιμάκωση της ενδοφλέβιας σε από του στόματος θεραπεία όπως επίσης δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα που να υποδεικνύουν το ιδανικό χρονικό σημείο που θα πρέπει να παρέμβει ο χειρουργός σε περίπτωση που χρειάζεται χειρουργική παρέμβαση.
- Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η κλινική εμπειρία.

Η σύγχρονη ορολογία έχει εισάγει τον ορισμό των οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (ABSSSIs) ως τις λοιμώξεις των μαλακών μορίων και δέρματος που καταλαμβάνουν ελάχιστη επιφάνεια 75 τετραγωνικά εκατοστά. Αυτό πρακτικά ορίζει ότι η επέκταση της φλεγμονώδους διήθησης πρέπει να είναι πάνω από τα 5 εκατοστά από τα όρια που διακρίνονται ορατά. Για τον ακριβή υπολογισμό της επιφάνειας μετρώνται το ερύθημα, το οίδημα, και η διήθηση.

Το ερυσίπελας αποτελεί επιφανειακή κυτταρίτιδα με προεξάρχουσα τη λεμφική συμμετοχή με χαρακτηριστικό το σαφή διαχωρισμό από το υγιές δέρμα με όχθο. Συνήθως εντοπίζεται στα άκρα και γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το λεμφοίδημα, η φλεβική στάση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η παχυσαρκία, οι τραυματισμοί των κάτω άκρων και ο αλκοολισμός. Το συνηθέστερο αίτιο είναι ο *Streptococcus pyogenes*. Η λήψη δείγματος προς καλλιέργεια είναι δυσχερής και πρέπει να αφορά στη λήψη υγρού από τον όχθο. Βακτηριαμία παρατηρείται σε 5% των ασθενών. Η διάκριση με την κυτταρίτιδα δεν είναι πάντα ευχερής. Στην κυτταρίτιδα, αντίθετα από το ερυσίπελας, τα όρια μεταξύ υγιούς δέρματος και φλεγμονής είναι δυσδιάκριτα

και ο σαφής όχθος απουσιάζει. Η κυτταρίτιδα είναι οξεία φλεγμονή που επεκτείνεται βαθύτερα και στις στιβάδες του χορίου των υποδορίων ιστών. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι ανάλογοι με αυτούς του ερυσιπέλατος. Η αντιμετώπιση της κυτταρίτιδας είναι εμπειρική και η απομόνωση του παθογόνου γίνεται μόνο από βιοπτικό υλικό και από κλειστές βλάβες σε ευαισθησία που δεν υπερβαίνει το 30%. Το συνηθέστερο αίτιο κυτταρίτιδας είναι ο *Staphylococcus aureus* και αρκετά σπανιότερα είναι: α) τα στελέχη *Vibrio vulnificus* και *Aeromonas hydrophila* σε ασθενείς με ιστορικό έκθεσης σε θαλασσινό νερό ή σε ψαράδες και εργαζόμενους σε ιχθυοτροφεία, και β) τα στελέχη *Erysipelothrix* σε ασθενείς με ενασχόληση με κρέατα και πουλερικά. Πρέπει να εγείρεται υποψία για συμμετοχή *Staphylococcus aureus* της κοινότητας με αντοχή στη μεθικιλίνη (CA-MRSA) σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, σε ιστορικό διαπιστωμένης λοίμωξης από MRSA, σε αθλητές, σε ανθρώπους που συμβιώνουν ομαδικά, σε άστεγους, σε τρόφιμους ιδρυμάτων και φυλακών, σε όσους διαβιούν σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, σε στρατώνες και στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις,² η θεραπεία τόσο της κυτταρίτιδας όσο και του ερυσιπέλατος είναι εμπειρική. Στο ερυσίπελας ή σε μία εξιδρωματική πιο ήπια κυτταρίτιδα προτείνονται η πενικιλίνη ή η αμπικιλίνη-σουλμαπακτάμη ή τα κλασικά αντισταφυλοκοκκικά κλοξακιλλίνη ή κλινδαμυκίνη. Σε εξιδρωματική κυτταρίτιδα με παράγοντες κινδύνου για MRSA, προτείνεται η βανκομυκίνη ή δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη ή τα νεότερα αντισταφυλοκοκκικά αντιβιοτικά. Τέτοια είναι η τεντιζολίδη μία φορά την ημέρα

για 6 μέρες ενδοφλέβια και η κεφταρολίνη και η νταλπαβανσίνη (πίν. 2).³ Η κεφταρολίνη αποτελεί κεφαλοσπορίνη με δραστηριότητα στον MRSA αλλά και σε αρνητικά κατά gram παθογόνα. Η νταλπαβανσίνη επιτρέπει να αποφευχθεί η νοσηλεία σε ασθενείς με συνολική καλή κλινική εικόνα και μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια σε μία άπαξ δόση των 1000 mg έως 1500 mg. Η δόση αυτή μπορεί να επαναληφθεί μετά επτά ημέρες κατά την κρίση του θεράποντος. Στις υποτροπές πρέπει να γίνει ενδελεχής έλεγχος για προδιαθεσικούς παράγοντες, για φορεία CA-MRSA ή να χορηγηθεί προφυλακτικά η βενζαθινική πενικιλίνη ανά 2-4 εβδομάδες.

Τοποθετήσεις

Σ. Μεταλλίδης: Οι ABSSSIs αποτελούν ιστικές λοιμώξεις. Πόσο σημαντικό είναι να είμαστε επιθετικοί στην αγωγή και να ρυθμίσουμε τη δοσολογία;

Α. Αργυράκη: Η βιοδιαθεσιμότητα των αντιβιοτικών στο δέρμα και στα μαλακά μόρια ποικίλει. Η βανκομυκίνη έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και η κλινδαμυκίνη 95%.

Βιβλιογραφία

1. ESPOSITO S, BASSETTI M, CONCIA E, DE SIMEONE G, DE ROSA FG, GROSSI P, ET AL. Diagnosis and management of skin and soft tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement: an update. *J Chemother* 2017, 29:197–214
2. BOUZA E, BURILLO A. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. *Curr Opin*

Πίνακας 2. Κυριότερα αντιβιοτικά με αντισταφυλοκοκκική δράση για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων

Αντιβιοτικό	Δόση σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία	Οδός χορήγησης	Διείσδυση στους ιστούς	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια
Βανκομυκίνη	500 mg κάθε 6 ώρες ή 1 g κάθε 12 ώρες	ΕΦ	8%-10%	Μείωση
Κλινδαμυκίνη	ΕΦ: 600mg κάθε 6 ώρες ΑΣ: 150-300 mg κάθε 6 ώρες ως 450 mg σε σοβαρές λοιμώξεις	ΕΦ/ΑΣ	95%	Δεν απαιτείται
Κλοξακιλλίνη	ΑΣ: 0.5 g κάθε 6 ώρες ΕΦ: 1-2 g κάθε 6 ώρες 2 g κάθε 4 ώρες σε σοβαρές λοιμώξεις	ΕΦ/ΑΣ	Δεν είναι γνωστή	Δεν απαιτείται
Λινεζολίδη	600 mg κάθε 12 ώρες	ΕΦ/ΑΣ	10%	Δεν απαιτείται
Δαπτομυκίνη	4-6 mg/kg κάθε 24 ή 48 ώρες	ΕΦ	68%	Δεν απαιτείται
Τιγκεκυκλίνη	50 ή 100 mg κάθε 12 ώρες	ΕΦ	91%	Δεν απαιτείται
Κεφταρολίνη	600 mg κάθε 12 ώρες	ΕΦ	Δεν είναι γνωστή	Δεν απαιτείται
Τεντιζολίδη	200 mg άπαξ ημερησίως για 6 ημέρες	ΕΦ/ΑΣ	Δεν είναι γνωστή	Δεν απαιτείται
Νταλπαβανσίνη	1000 mg ή 1500 mg άπαξ	ΕΦ	Δεν είναι γνωστή	Δεν απαιτείται

Συντομογραφίες: ΑΣ: από του στόματος, ΕΦ: ενδοφλέβια

Infect Dis 2022, 35:61–71

3. ΠΟΥΛΑΚΟΥ G, ΓΙΑΝΝΙΤΣΙΟΤΙ E, ΤΣΙΟΔΡΑΣ S. What is new in the management of skin and soft tissue infections in 2016. *Curr Opin Infect Dis* 2017, 30:158–171

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΥΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ

Κ. Ακινόσογλου

Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών
e-mail: akin@upatras.gr

Αν και η επίπτωση των στελεχών *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) αυξάνεται, η συχνότητα απομόνωσης στελεχών με ευαισθησία στη μεθικιλίνη (MSSA) στην Ελλάδα κυμαίνεται μεταξύ 55 και 65% τόσο στις παθολογικές όσο και στις χειρουργικές κλινικές. Στη διάρκεια της πενταετίας 2013–2016 με εξαίρεση στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, η συχνότητα απομόνωσης των MSSA και MRSA είναι σχεδόν η ίδια σε όλες τις υπόλοιπες λοιμώξεις.¹ Κατά αναλογία, από τους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα που αποδίδεται σε *S. aureus* 66% είναι MSSA.²

Πρώτη θεραπευτική επιλογή σε λοιμώξεις από MSSA είναι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες όπως η κλοξακιλλίνη και η φλουκλοξακιλλίνη. Συχνή στην κλινική πράξη είναι η χρήση της βανκομυκίνης ώστε να προληφθεί η πιθανότητα ο ασθενής να εμφανίζει βακτηριαμία από MRSA. Αυτή δεν είναι η βέλτιστη επιλογή για στελέχη με ευαισθησία στη μεθικιλίνη διότι η βανκομυκίνη: α) εκδηλώνει καθυστερημένη βακτηριοκτόνο δράση, β) αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης στελεχών με ετεροαντοχή, γ) δε διέρχεται σε αρκετά διαμερίσματα όπως τα οστά, και τις βιομεμβράνες των βακτηρίων και δ) απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό. Ως συνέπεια, η χρήση βανκομυκίνης σε λοιμώξεις από MSSA συνοδεύεται με 35% σχετικά μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με τις αντισταφυλοκοκκικές β-λακτάμες.³ Πρέπει να τονισθεί ότι οι κεφαλοσπορίνες με αντισταφυλοκοκκική δράση έχουν ανάλογη κλινική αποτελεσματικότητα με τις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες για βακτηριαμία από MSSA όπως διαπιστώνεται από τη συχνότητα εισόδου στη μονάδα εντατικής θεραπείας αλλά και τη θνητότητα στις 30 μέρες.^{4,5}

Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες έχουν σημαντική βακτηριοκτόνο δράση που δεν επηρεάζεται από το μέγεθος του βακτηριακού ενοφθαλμίσματος (inoculum effect) γεγονός που τις καθιστά επιλογή πρώτης γραμμής σε λοι-

μώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος από MSSA.⁶ Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται η ανάγκη συχνής χορήγησης και οι αλλεργικές αντιδράσεις.

Τόσο η κλοξακιλλίνη όσο και η φλουκλοξακιλλίνη δεν υδρολύονται από τις β-λακταμάσες, εμφανίζουν ευνοϊκή βιοδιαθεσιμότητα και διείσδυση στους ιστούς και έχουν το ίδιο αντιμικροβιακό φάσμα όσον αφορά στα gram-θετικά παθογόνα. Οι ενδείξεις χορήγησης είναι ευρείες και περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, των οστών και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η δοσολογία χορήγησης ανάλογα με το είδος της λοίμωξης περιγράφεται στον πίνακα 3. Πρέπει να τονισθεί ότι στην ενδοκαρδίτιδα από MSSA, οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες είναι επιλογές σε λοίμωξη επί φυσικής όσο και επί προσθετικής βαλβίδας.⁷ Η συνολική ημερήσια δόση στην ενδοκαρδίτιδα οφείλει να είναι 12g διηρημένη σε έξι ίσες δόσεις. Τόσο στην ενδοκαρδίτιδα όσο και στις υπόλοιπες λοιμώξεις, συστήνεται η θεραπεία αποκλιμάκωσης σε αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες εφόσον απομονωθεί MSSA.⁸

Υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή σοβαρές λοιμώξεις από MRSA που αναδεικνύουν συνέργεια της βανκομυκίνης με την κεφαζολίνη, την κεφταρολίνη και τη ναφκιλλίνη έναντι στελεχών MRSA.⁹ Τα δεδομένα, εντούτοις, της κλινικής αποτελεσματικότητας αυτών των συνδυασμών παραμένουν περιορισμένα.

Τοποθετήσεις

Γ. Πουλάκου: Μήπως θα ήταν καλή στρατηγική όταν μας πληροφορεί το εργαστήριο ότι απομονώθηκε *Staphylococcus aureus* να χορηγήσουμε συνδυασμένη αγωγή με αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη και βανκομυκίνη και αναλόγως με το αντιβιογράμμα να γίνεται η αποκλιμά-

Πίνακας 3. Ενδοφλέβια ημερήσια δοσολογία κλοξακιλλίνης και φλουκλοξακιλλίνης ανάλογα με το είδος της λοίμωξης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Λοίμωξη	Δόση
Οξείες λοιμώξεις δέρματος και δομών δέρματος	500 mg κάθε 12 ώρες
Νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων	50 mg/kg ΒΣ κάθε 4 ώρες
Ενδοκαρδίτιδα	12 g ημερησίως σε 4-6 δόσεις
Οξεία σπονδυλοδισκίτιδα	1,5-2 g κάθε 4-6 ώρες
Μηνιγγίτιδα	2 g κάθε 4 ώρες

Συντομογραφία ΒΣ: βάρος σώματος

κωση; Αυτό ήταν μία πρακτική που την εισηγούνταν οι Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες εδώ και πολλά χρόνια.

Κ. Ακινόσογλου: Εκτιμώ ότι η εφαρμογή αυτής της στρατηγικής εξαρτάται από την επιδημιολογία κάθε νοσοκομείου όσον αφορά στην επίπτωση του MRSA και φυσικά από την κλινική βαρύτητα του ασθενούς.

Γ. Πουλάκου: Θέλω να υπερτονίσω τη θέση σας ότι την αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη συνήθως την ξεχνάμε, διατηρώντας μία ψευδή αίσθηση ασφάλειας του ασθενούς με τη χορήγηση της βανκομυκίνης η θεραπεία με την οποία συνοδεύεται από δυσμενή πρόγνωση όταν η λοίμωξη αποδίδεται σε MSSA.

Ν. Μάρκου: Η καθημερινή πράξη αποδεικνύει ότι η βανκομυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό με αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Σαφώς και είναι δελεαστική η σκέψη του συνδυασμού βανκομυκίνης και αντισταφυλοκοκκικής πενικιλίνης μέχρι να απομονωθεί το παθογόνο.

Γ. Πουλάκου: Πρέπει να τονισθεί ότι στις λοιμώξεις του πνεύμονα δεν μπορούμε να αρκεστούμε μόνο στη βανκομυκίνη αλλά απαιτείται η θεραπεία με αντιβιοτικά με ευνοϊκή φαρμακοκινητική στον πνευμονικό ιστό.

Βιβλιογραφία

1. KATSAROU I, PARASKEVOPOULOU NM, PAPANIMITRIOU-OLIVGERIS M, GIORMEZIS N, MILITSOPOULOU M, KOLONITSIOU F, ET AL. Fatality of *Staphylococcus aureus* infections in a Greek university hospital: role of inappropriate empiric treatment, methicillin resistance, and toxin gene's presence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39: 443-450
2. GIANNITSIOTI E, PEFANIS A, GOGOS C, LEKKOU A, DALEKOS GN, GATSELIS N, ET AL. Evaluation of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *Int J Infect Dis* 2021, 106: 213-220
3. McDANEL JS, PERENCEVICH EN, DIEKEMA DJ, HERWALDT LA, SMITH TC, CHRISCHILLES EA, ET AL. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015, 61: 361-367
4. DAVIS JS, TURNIDGE J, TONG SYC. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int J Antimicrobial Agents* 2018, 52: 297-300
5. McDANEL JS, ROGHMANN MC, PERENCEVICH EN, OHL ME, GOTO M, LIVORSI DJ, ET AL. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2017, 65: 100-106
6. MILLER WR, SEAS C, CARVALAJ LP, DIAZ L, ECHEVERRI AM, FERRO C, ET AL. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 2018, 5: ofy123
7. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015, 36: 3075-3123
8. WOODHEAD M, BLASI F, EWIG S, GARAU J, HUCHON G, IEVEN M, ET AL. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17 Suppl 6: E1-E59
9. XHEMALI X, SMITH JR, KEBRIAIEI R, RICE SA, STAMPER KC, COMPTON M, ET AL. Evaluation of dalbavancin alone and in combination with β -lactam antibiotics against resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2019, 74: 82-86