

Ασθενής με πυρετό και ξένο σώμα

Ειρήνη Χριστάκη

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



Παραδείγματα προσθετικών υλικών



- Ενδοκαρδιακές συσκευές (βηματοδότες, απινιδιστές)
- Προσθετικές αρθρώσεις, εξωτερική οστεοσύνθεση, υλικά οστεοσύνθεσης
- Stent ουροποιητικού, γαστρεντερικού
- Ενδαγγειακά μοσχεύματα και stent
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, μόνιμοι καθετήρες (port-a-cath, hickman), καθετήρες αιμοκάθαρσης, εξωτερικές παροχετεύσεις
- Αντλίες (υποδόριες) χορήγησης φαρμάκων
- Κοιλιοπεριτοναϊκά shunt
- Ενθέματα, προθέσεις σιλικόνης (π.χ μαστών)



Παθοφυσιολογία λοιμώξεων προσθετικών υλικών

- Οι πιο συχνές λοιμώξεις που σχετίζονται με προσθετικά υλικά είναι λοιμώξεις από *Staphylococcus epidermidis*/CNS
 - Πιο συχνές: Υλικών αρθροπλαστικής, Κεντρικών φλεβικών καθετήρων
 - Αντοχή στα αντιμικροβιακά – σχεδόν πάντα MRSE
- Small-colony variants (*S. epidermidis*, *S. aureus*)
 - Μπορεί να αναδυθούν υπό θεραπεία με γλυκοπεπτίδια
 - Δυσκολία στην ταυτοποίηση, παραμένουν σε κύτταρα του ξενιστή, είναι λιγότερο ευαίσθητα στα αντιμικροβιακά, αιτία υποτροπών της λοίμωξης.
- Δημιουργία βιουμενίων
 - Αντοχή/ανοχή στα αντιμικροβιακά, διαφυγή από τους μηχανισμούς ανοσιακής απόκρισης
- Διαταραχή ουδετεροφίλων όταν έρθουν σε επαφή με το ξένο σώμα, διαταραχή μακροφάγων, μη-αποτελεσματική φαγοκυττάρωση



REVIEW ARTICLE

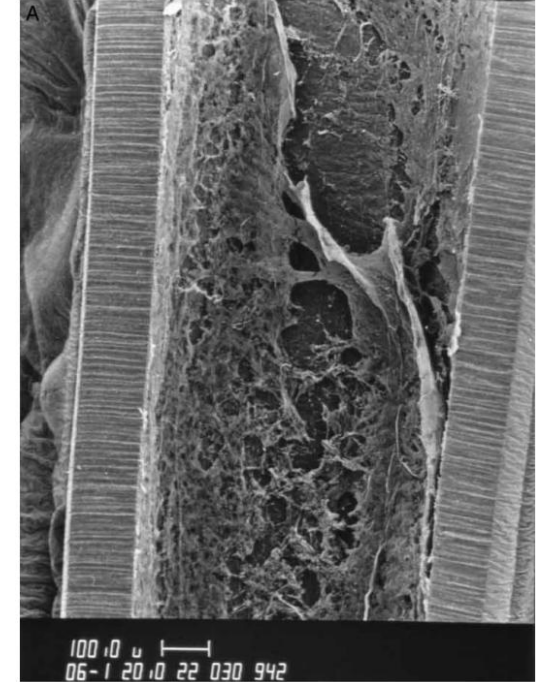
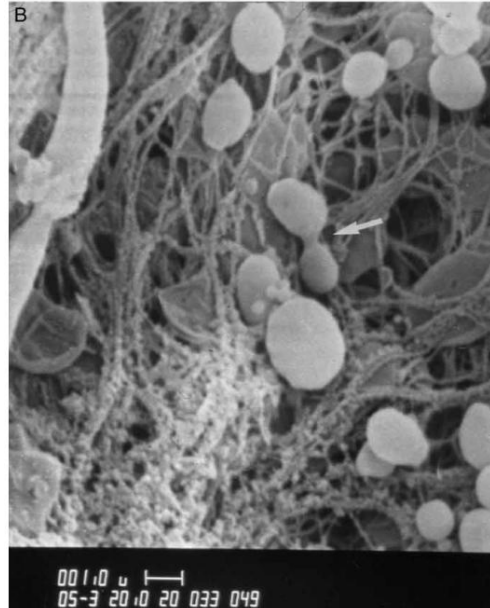
Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*

ILKER UÇKAY^{1,2}, DIDIER PITTET^{1,2}, PIERRE VAUDAUX², HUGO SAX^{1,2}, DANIEL LEW² & FRANCIS WALDVOGEL³

¹Infection Control Programme, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, ²Service of Infectious Diseases, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, and ³Berger Van Berchem & Co., Geneva, Switzerland



Key messages

- In biofilms, a 1000-fold increase in minimal bactericidal levels against most antibiotics except rifampin has been repeatedly observed.
- Rifampin combinations with other antibiotics are efficacious against implant-related infections due to *S. epidermidis*.



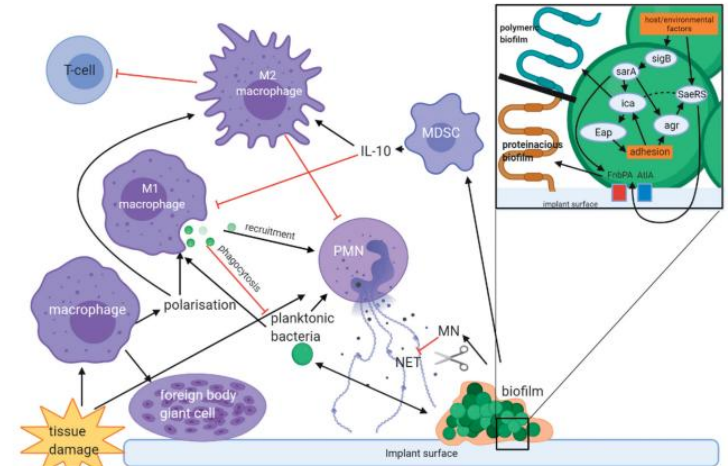
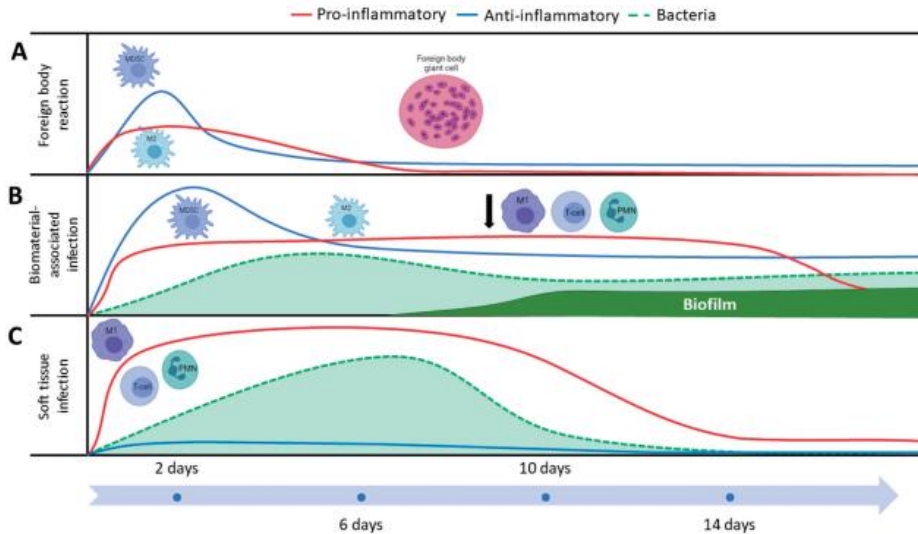


Interactions between the foreign body reaction and *Staphylococcus aureus* biomaterial-associated infection. Winning strategies in the derby on biomaterial implant surfaces

Colin W. K. Rosman^a, Jan Maarten van Dijk^b  and Jelmer Sjollesma^a 

^aDepartment of Biomedical Engineering, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands;

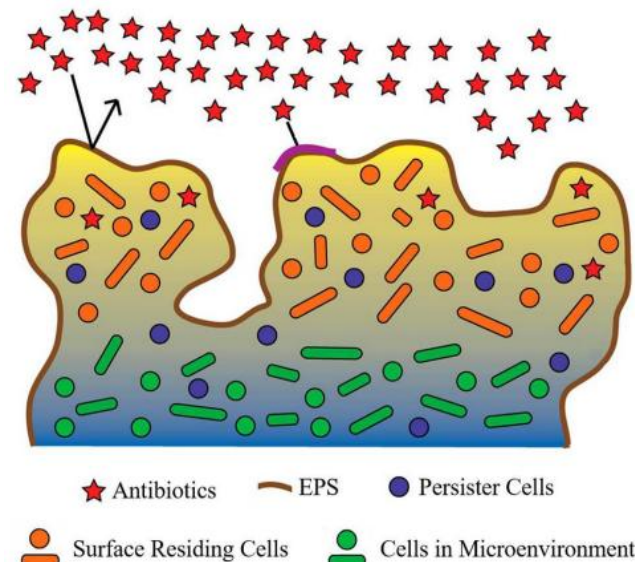
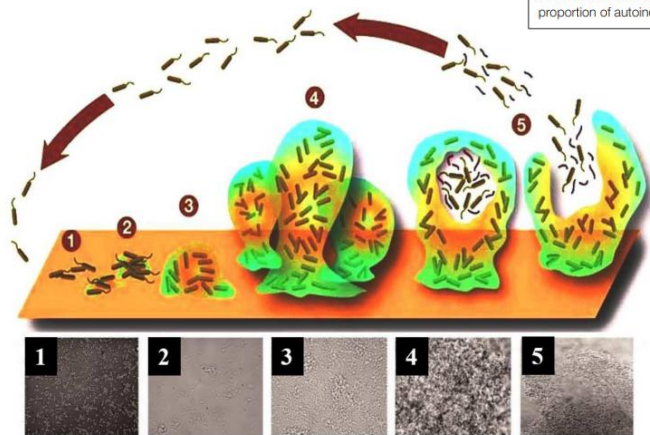
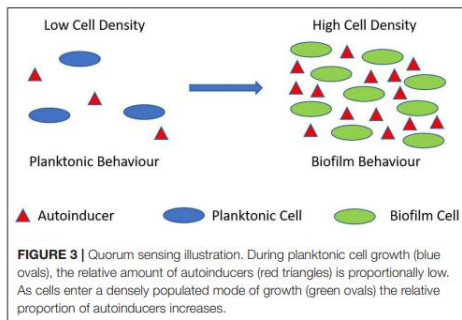
^bDepartment of Medical Microbiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands



Bacterial Biofilm Eradication Agents: A Current Review

Anthony D. Verderosa^{1,2,3*}, Makrina Totsika^{1,2} and Kathryn E. Fairfull-Smith³





¹Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia, ²School of Biomedical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia, ³School of Chemistry, Physics, and Mechanical Engineering, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia

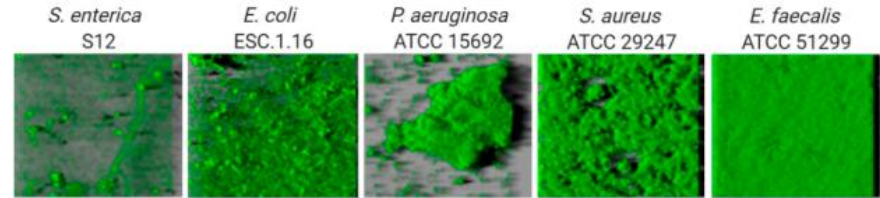
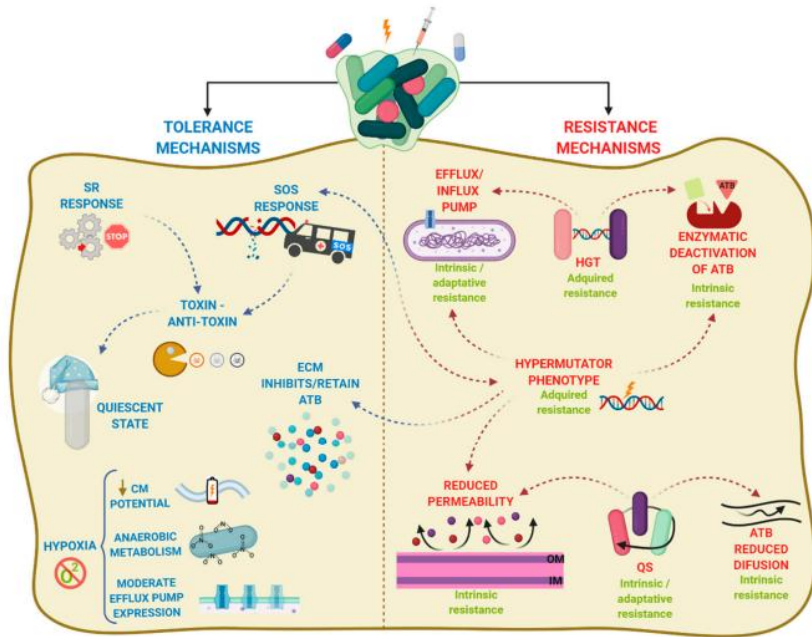


Proposed mechanisms for
biofilm antimicrobial tolerance

Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance



Cristina Uruén ^{1,†}, Gema Chopo-Escuin ^{1,†}, Jan Tommassen ², Raúl C. Mainar-Jaime ¹ and Jesús Arenas ^{1,*}



Bridier, A. et al., *J. Microbiol. Meth.* 2010

Variable architecture of biofilms

Συνήθης κλινική εικόνα σε λοιμώξεις προσθετικών υλικών (σχηματισμός βιουμενίων)



Table 1 Clinical signs of suspected biofilm infections

Possible biofilm infections	Clinical manifestations and paraclinical changes	The common pathogens
Endocarditis	Patients equipping with or without prosthetic heart valves or pacemaker, who have intermittent fever and bacteremia with an identical pathogen and without an obvious focus, but higher C-reaction proteins and/or erythrocyte sedimentation rate with or without leukocytosis ⁸⁸⁻⁸⁹	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> species, coagulase-negative staphylococci, <i>Enterococcus</i> species
<i>P. aeruginosa</i> biofilm in CF/COPD	Patients with CF or COPD, who have been detected mucoid <i>P. aeruginosa</i> in sputum ⁴	<i>P. aeruginosa</i>
Intravenous catheter biofilm	Patients with central venous catheter or hemodialysis catheter, who have recurrent bacteraemia with an identical pathogen ^{12,90}	Coagulase-negative staphylococci
Urinary catheter biofilm	Patients with urinary catheter, who have recurrent urinary tract infections with the same pathogen ^{12,90}	Gram-negative rods, <i>Candida</i> species, <i>Enterococcus</i> species
Biofilm infections of orthopaedics	Patients with joint prostheses or orthopedic fixation devices, who have chronic pain locally and sign of prostheses loosening ¹³	<i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci
Wound biofilm	Patients with chronic wound and recurrent wound infections ²⁵⁻²⁶	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>

CF, cystic fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases.

Κλινική περίπτωση # 1 (1/4)



- Άνδρας 56 ετών με ΑΥ και σύνδρομο Brugada για τον οποίο τοποθετήθηκε απινιδωτής προ 3ετίας, εισήχθη λόγω εμπύρετης συνδρομής.
- Αναφέρει ότι ο πυρετός ξεκίνησε δύο μέρες πριν την εισαγωγή, συνοδεύονταν από ρίγος και δεν είχε άλλα εστιακά συμπτώματα.
- Δεν αναφέρει πρόσφατες επεμβάσεις, οδοντιατρικούς χειρισμούς, λήψη αντιμικροβιακών ή νοσηλεία.
- Είναι αστυνομικός και στον ελεύθερο του χρόνο, κατασκευάζει ξύλινα αντικείμενα και έπιπλα.

Κλινική περίπτωση # 1 (2/4)



- Κλινικά δεν έχει όψη πάσχοντος
- Ζωτικά Σημεία: Θ: 37.8, ΑΠ 135/85, σφ. 80/λεπτό, SO₂:96% (21%)
- Στην περιοχή του απινιδωτή δεν υπάρχει ερυθρότητα, διάσπαση της χειρουργικής τομής, διόγκωση ή θερμότητα.
- S1S2, ρυθμικοί χωρίς φυσήματα
- Χωρίς ηπαροσπληνομεγαλία
- Χωρίς περιφερικό εξάνθημα
- Λοιπή κλινική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Κλινική περίπτωση # 1 (3/4)



Ποιες θα ήταν οι επόμενες σας ενέργειες ;;
(οι παρακάτω επιλογές δίνονται ως αφορμή για συζήτηση)

- Λήψη αιμοκαλλιεργειών
- Άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
 - Ευρέως φάσματος
 - Βανκομικίνη + γενταμικίνη
- Υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση καρδιάς
 - Διαθωρακικό
 - Διοισοφάγειο
- Προγραμματισμός για άμεση αφαίρεση του απινιδιστή



Table 3 Pooled effect estimates for potential risk factors predisposing to CIED infection

Factors	Prospective + retrospective studies				Prospective studies only			
	Studies (n)	Total (n)	Pooled estimate	P-value	Studies (n)	Total (n)	Pooled estimate	P-value
Patient-related factors								
ESRD ^a	8	3045	8.73 (3.42–22.31)	0.00001	NA			
History of device infection	4	463	7.84 (1.94–31.60)	0.004	NA			
Fever prior to implantation	3	6652	4.27 (1.13–16.12)	0.03	2	6580	5.34 (1.002–28.43)	0.05
Corticosteroid use	10	3432	3.44 (1.62–7.32)	0.001	3	1349	2.10 (0.47–9.32)	0.33
Renal insufficiency ^b	5	2033	3.02 (1.38–6.64)	0.006	NA			
COPD	6	2810	2.95 (1.78–4.90)	0.00003	2	2393	2.30 (0.97–5.48)	0.06
NYHA class ≥ 2	3	2447	2.47 (1.24–4.91)	0.01	2	2393	2.77 (1.26–6.05)	0.01
Skin disorders	4	6810	2.46 (1.04–5.80)	0.04	2	6519	2.60 (0.88–7.70)	0.08
Malignancy	6	1555	2.23 (1.26–3.95)	0.006	NA			
Diabetes mellitus	18	11 839	2.08 (1.62–2.67)	<0.000001	7	9815	1.88 (1.19–2.98)	0.007
Heparin bridging	2	6373	1.87 (1.03–3.41)	0.04	NA			
CHF	6	1277	1.65 (1.14–2.39)	0.008	NA			
Oral anticoagulants	9	8527	1.59 (1.01–2.48)	0.04	3	7271	1.18 (0.44–3.11)	0.75
Procedure-related factors								
Procedure duration	9	4850	9.89 (0.52–19.25)	0.04	6	4508	13.04 (-0.64 to 26.73)	0.06
Haematoma	12	14 228	8.46 (4.01–17.86)	<0.000001	6	9715	9.33 (2.84–30.69)	0.0002
Lead repositioning	5	1755	6.37 (2.93–13.82)	0.000003	4	1659	7.03 (2.49–19.85)	0.0002
Inexperienced operator ^c	2	1715	2.85 (1.23–6.58)	0.01	2	1715	2.85 (1.23–6.58)	0.01
Temporary pacing	10	10 683	2.31 (1.36–3.92)	0.002	4	8683	3.29 (1.87–5.80)	0.00004
Device replacement/revision/upgrade	26	21 214	1.98 (1.46–2.70)	0.00001	8	8793	0.95 (0.49–1.87)	0.89
Generator change	20	12 134	1.74 (1.22–2.49)	0.002	6	2139	0.91 (0.37–2.22)	0.83
Antibiotic prophylaxis	16	14 166	0.32 (0.18–0.55) ^d	0.00005	11	10 864	0.29 (0.13–0.63)	0.002
Device-related factors								
Epicardial leads	3	623	8.09 (3.46–18.92)	0.000001	NA			
Abdominal pocket	7	4017	4.01 (2.48–6.49)	<0.000001	2	2268	5.03 (1.96–12.91)	0.0008
≥ 2 leads	6	1146	2.02 (1.11–3.69)	0.02	NA			
Dual-chamber device	14	45 224	1.45 (1.02–2.05)	0.04	7	12 102	1.28 (0.73–2.25)	0.38



Evaluation of risk factors for CIED infection

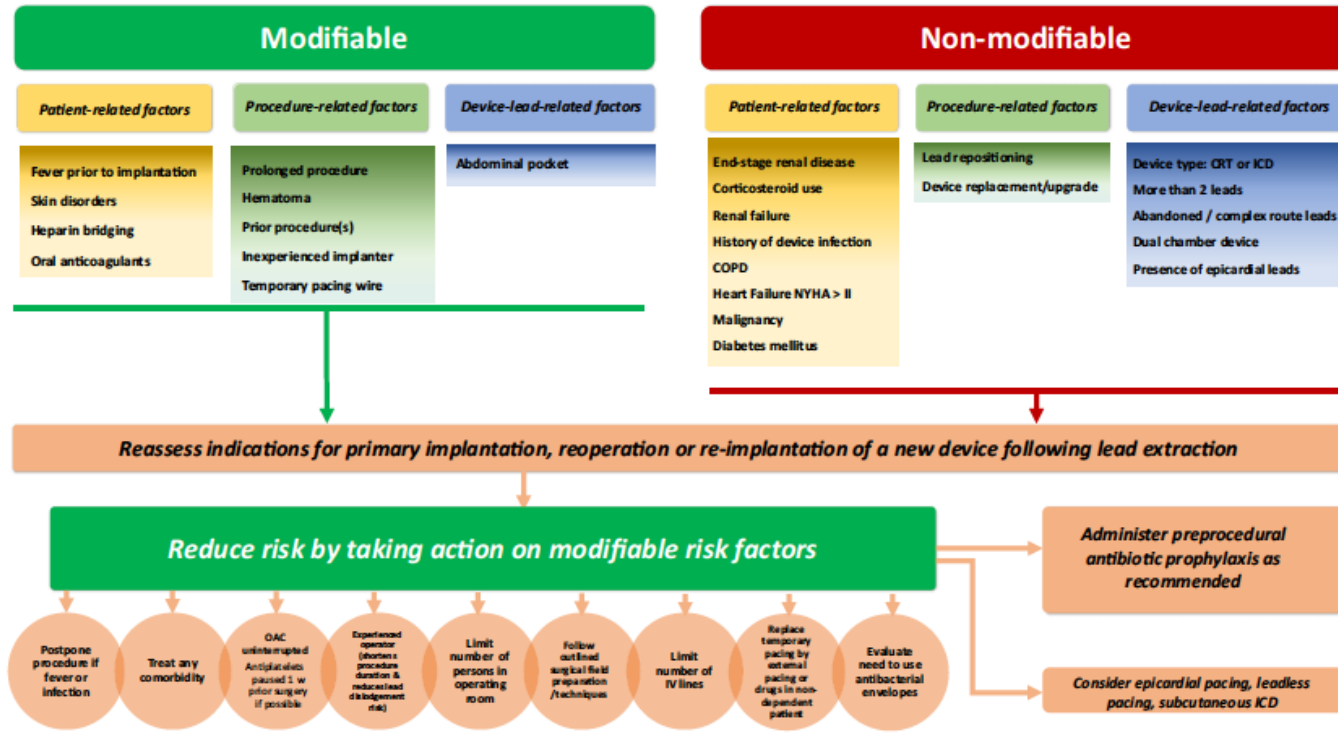


Figure 1 A flowchart indicating how device-related infections can be minimized by targeting modifiable risk factors on various levels. Risk factors ranked in order of strength from top to bottom. CIED, cardiac implantable electronic device; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardiac defibrillator; NYHA, New York Heart Association; OAC, oral anticoagulation; w, week.





Table 2 Pathogens isolated in patients undergoing interventions for device infection from three large patient cohorts in North America, Europe, and Asia

Pathogens	Percentage of isolates		
	North America ¹⁶	Europe ¹⁷	Asia ¹⁸
Coagulase-negative Staphylococci		69	45.2
Methicillin-resistant	18.8		
Methicillin-sensitive	18.8		
<i>Staphylococcus aureus</i>		13.8	4.1
Methicillin-sensitive	15.8		
Methicillin-resistant	15.0		
<i>Streptococcus</i> spp.	2.5		
<i>Enterococcus</i> spp.			
Vancomycin-sensitive	2.8		
Vancomycin-resistant	1.4		
<i>Cutibacterium</i> spp. (previously <i>Propionibacterium</i> spp.)		2.5	
<i>Corynebacterium</i>		5	
Gram-negative bacteria	8.9	6.1	9.1
Enterobacteriaceae		3	3.2
Non-fermentative bacilli, incl. <i>Pseudomonas</i> spp.		1.5	5.9
Anaerobes	1.6		
Fungi	0.9	1	0.9
Mycobacteria	0.2		

Table 5 Recommendations for diagnosis of CIED infections and/or infective endocarditis: the Novel 2019 International CIED Infection Criteria^a



Consensus statement	Statement class	Scientific evidence coding	Reference
'Definite' CIED clinical pocket/generator infection = generator pocket shows swelling, erythema, warmth, pain, and purulent discharge/sinus formation OR deformation of pocket, adherence, and threatened erosion OR exposed generator or proximal leads.			
'Definite' CIED/IE = presence of either two major criteria or one major + three minor criteria			
'Possible' CIED/IE = presence of either one major + one minor criteria or three minor criteria			
'Rejected' CIED/IE diagnosis = patients who did not meet the aforementioned criteria for IE			59
Major criteria		 E	
Microbiology	<p>A. Blood cultures positive for typical microorganisms found in CIED infection and/or IE (Coagulase-negative Staphylococci, <i>Staphylococcus aureus</i>)</p> <p>B. Microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures:</p> <ol style="list-style-type: none"> Viridans streptococci, <i>Streptococcus galloyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), HACEK group, <i>S. aureus</i> or Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus. <p>C. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or All of three or a majority of ≥4 separate cultures of blood (first and last samples drawn ≥1 h apart); or Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre >1:800 <p>D. Echocardiogram (including ICE) positive for:</p> <ol style="list-style-type: none"> CIED infection: <ol style="list-style-type: none"> Clinical pocket/generator infection Lead vegetation Valve IE <ol style="list-style-type: none"> Vegetations Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; Valvular perforation or aneurysm; New partial dehiscence of prosthetic valve 		
Imaging positive for CIED infections and/or IE			59
		Minor criteria	
		 E	
		<ol style="list-style-type: none"> Predisposition such as predisposing heart condition (e.g. new onset tricuspid valve regurgitation) or injection drug use Fever (temperature >38°C) Vascular phenomena (including those detected only by imaging): major arterial emboli, septic pulmonary embolisms, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions Microbiological evidence: positive blood culture which does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE or pocket culture or leads culture (extracted by non-infected pocket) 	
	E. [¹⁸ F]FDG PET/CT (caution should be taken in case of recent implants) or radiolabelled WBC SPECT/CT detection of abnormal activity at pocket/generator site, along leads or at valve site		
	F. Definite paravalvular leakage by cardiac CT		

Κλινική περίπτωση # 1 (4/4)



- Από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε wbc 13500, N:85%, CRP: 180mg/dl (<5mg/dl), ΤΚΕ 88
- Πάρθηκαν 3 ζεύγη αιμοκαλλιεργιών
- Έγινε έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
- Έγινε προγραμματισμός για διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



Clinical suspicion of CIED infection - use 2019 International CIED Infection Criteria (Table 5)

Positive blood culture

Negative blood culture^a

Pocket clinically positive

Pocket clinically negative

Pocket clinically negative,
but high suspicion

Pocket clinically positive

TTE + TOE

Optional/Consider:

1. [¹⁸F]FDG PET/CT or WBC SPECT/CT
(extent disease, portal of entry, other source)
2. ICE
3. Imaging for embolic events

1. TTE + TOE
2. [¹⁸F]FDG PET/CT or WBC SPECT/CT
(extent disease, Portal of Entry, other source)
3. ICE
4. Imaging for embolic events

TTE + TOE

**Removal / Extraction +
Antibiotic therapy**
(see figure 3)

Assess 2019 International CIED Infection Criteria (see Table 5)

Superficial incisional infection

Definite CIED infection

Possible CIED infection

Rejected CIED infection

Refer patient to a center with CIED infection/extraction expertise

Conservative treatment
(see figure 3)

Removal/Extraction + Antibiotic therapy
(see figure 3)

Repeat blood culture/echo
Consider other imaging methods
Within 2 weeks

Look for alternative
diagnosis

Κλινική περίπτωση # 1 (4/4)



- Μετά από 48 ώρες οι αιμοκαλλιέργειες ανέδειξαν σταφυλόκκοκο, ο οποίος αργότερα ταυτοποιήθηκε ως *S. aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη, MSSA)
- Το ΤΟΕ ανέδειξε εκβλάστηση στη ηλεκτρόδιο του βηματοδότη στη ΔΕ κοιλία.
- Έγινε προγραμματισμός για αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδιστή.



CIED Infection - Therapy

Meets 2019 International CIED Infection Criteria (see Table 5)

Superficial incisional infection

Definite CIED infection

Isolated pocket infection
(negative blood culture)

Systemic infection

Without vegetation on leads or
valves + pocket infection

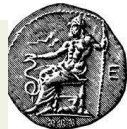
CIED endocarditis with
vegetation on leads and/or
valves + embolism

Antibiotic therapy
7 - 10 days

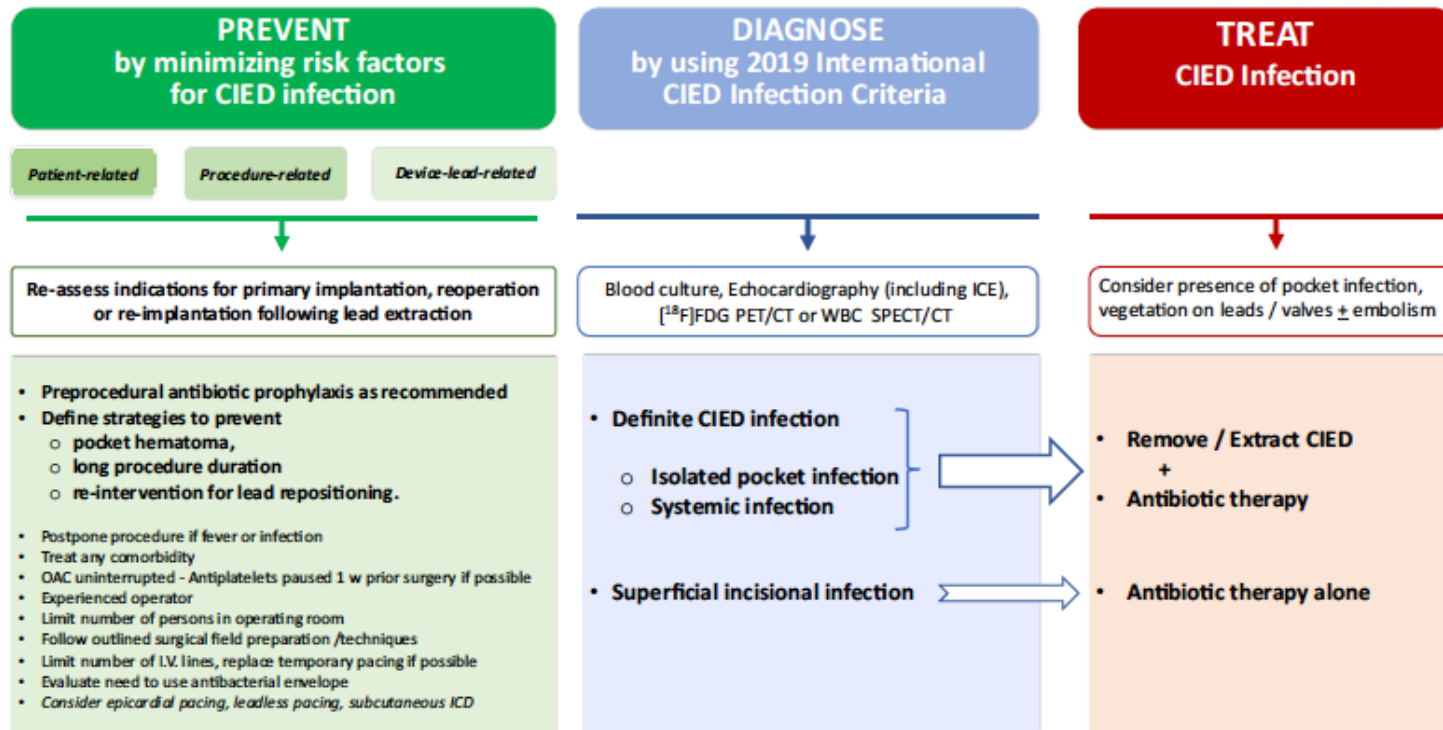
Removal /Extraction
+
Antibiotic therapy
10-14 days

Removal /Extraction
+
Antibiotic therapy
4 weeks
(2 weeks if negative
blood culture)

Removal /Extraction
+
Antibiotic therapy
4-6 weeks
+ oral antibiotic therapy FU
If indicated by secondary
infectious focus



Key messages to prevent, diagnose and treat CIED infections





Κλινική Περίπτωση #2

Κλινική περίπτωση # 2 (1/3)



- Γυναίκα 76 ετών με ιστορικό νεφρολιθίασης και υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, υπεβλήθη προ 6μήνου σε τοποθέτηση JJ-stent στον ΔΕ ουρητήρα λόγω υδρονέφρωσης.
- Σας καλούν στο ΤΕΠ όπου διακομίσθη προ μίας ώρας αιτιώμενη εμπύρετης συνδρομής από 48ώρου, αιματουρίας και αδυναμίας/καταβολής. Αναφέρει επίσης άλγος στη ΔΕ οσφύ από 24ώρου.
- Από το ΑΙ αναφέρεται επίσης δυσλιπιδαιμία και ρευματοειδής αρθρίτιδα υπό μεθοτρεξάτη (μία φορά εβδομαδιαίως).
- Είναι συνταξιούχος κι έχει τρία παιδιά.

Κλινική περίπτωση # 2 (2/3)



- Κλινικά έχει όψη πάσχοντος, εμφανίζει ταχύπνοια και ταχυκαρδία
- Ζωτικά Σημεία: Θ: 39.3, ΑΠ 85/50, σφ. 120/λεπτό, SO₂:94% (21%)
- S1S2, ρυθμικοί χωρίς φυσήματα
- Ακρόαση αναπνευστικού χωρίς επιπρόσθετους ήχους
- Giordano (+) ΔΕ, κοιλιά με ήπια διάχυτη ευαισθησία στην εν τω βάθει ψηλάφηση
- Χωρίς ηπατοσπληνομεγαλία

- Από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε wbc 26000, N:95%, CRP: 360mg/dl (<5mg/dl), Cr 2.3mg/dl

Κλινική περίπτωση # 2 (3/3)



Ποιες θα ήταν οι επόμενες σας ενέργειες ;;
(οι παρακάτω επιλογές δίνονται ως αφορμή για συζήτηση)

- Λήψη γενικής & καλλιέργειας ούρων
- Λήψη αιμοκαλλιεργείων
- Άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
 - Ευρέως φάσματος
 - 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη + γενταμικίνη
- Υπερηχογράφημα ουροποιητικού
- Αξονική τομογραφία κοιλίας
- Αφαίρεση του stent



Ταξινόμηση κατά EAU

- Η ταξινόμηση που προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρολογίας βασίζεται στο σύστημα ORENUC
 - Λαμβάνει υπόψη την κλινική σημειολογία, την ανατομική περιοχή, το βαθμό σοβαρότητας της λοίμωξης, των κατηγοριών παραγόντων κινδύνου και της διαθεσιμότητας κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής:

O	No known factors
R	Risk for Recurrent UTI but not for severe disease
E	Extra-urogenital risk factors for severe outcome
N	Nephropathic diseases with risk for severe outcome;
U	Urological risk factors for severe outcome that can be resolved by therapy
C	Catheter and the risk factors for severe outcome that cannot be resolved by therapy



Type	Category of risk factor	Examples of risk factors
O	NO known/associated RF	- Healthy premenopausal women
R	Recurrent UTI RF, but no risk of severe outcome	- Sexual behaviour and contraceptive devices - Hormonal deficiency in post menopause - Secretory type of certain blood groups - Controlled diabetes mellitus
E	Extra-urogenital RF, with risk of more severe outcome	- Pregnancy - Male gender - Badly controlled diabetes mellitus - Relevant immunosuppression* - Connective tissue diseases* - Prematurity, new-born
N	Nephropathic disease, with risk of more severe outcome	- Relevant renal insufficiency* - Polycystic nephropathy
U	Urological RF, with risk of more severe outcome, which can be resolved during therapy	- Ureteral obstruction (i.e. stone, stricture) - Transient short-term urinary tract catheter - Asymptomatic Bacteriuria** - Controlled neurogenic bladder dysfunction - Urological surgery
C	Permanent urinary Catheter and non-resolvable urological RF, with risk of more severe outcome	- Long-term urinary tract catheter treatment - Non-resolvable urinary obstruction - Badly controlled neurogenic bladder

*RF = risk factor; * = not well defined; ** = usually in combination with other RF (i.e. pregnancy, urological intervention).*

Επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού



Obstruction at any site in the urinary tract	UTI in males
Foreign body	Pregnancy
Incomplete voiding	Diabetes mellitus
Vesicoureteral reflux	Immunosuppression
Recent history of instrumentation	Healthcare-associated infections
Isolated ESBL-producing organisms	Isolated multi-drug resistant organisms

Guidelines on Urological Infections 2021. European Association of Urology

Επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού



Recommendations	Strength rating
Use the combination of: <ul style="list-style-type: none">• amoxicillin plus an aminoglycoside;• a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside;• a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms.	Strong
Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10% when; <ul style="list-style-type: none">• the entire treatment is given orally;• patients do not require hospitalisation;• patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials.	Strong
Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months.	Strong
Manage any urological abnormality and/or underlying complicating factors.	Strong

Επιλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού & σήψη



Summary of evidence	LE
Initial high dose empiric antimicrobial therapy, administered within the first hour, should provide broad antimicrobial coverage against all likely causative pathogens and should be adapted on the basis of culture results, once available.	2b
Source control interventions should be implemented as soon as possible to control or eliminate diagnosed and/or suspected infectious foci.	3

Recommendations	Strength rating
Perform the quickSOFA score to identify patients with potential sepsis.	Strong
Take a urine culture and two sets of blood cultures before starting antimicrobial treatment.	Strong
Administer parenteral high dose broad spectrum antimicrobials within the first hour after clinical assumption of sepsis.	Strong
Adapt initial empiric antimicrobial therapy on the basis of culture results	Strong
Initiate source control including removal of foreign bodies, decompression of obstruction and drainage of abscesses in the urinary tract.	Strong
Provide immediate adequate life-support measures.	Strong

Επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού & σήψη



Antimicrobials	Daily dose	Duration of therapy
Cefotaxime	2 g t.i.d	7-10 days
Ceftazidime	1-2 g t.i.d	Longer courses are appropriate in patients who have a slow clinical response
Ceftriaxone	1-2 g q.d	
Cefepime	2 g b.i.d	
Piperacillin/tazobactam	4.5 g t.i.d	
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g t.i.d	
Ceftazidime/avibactam	2.5 g t.i.d	
Gentamicin*	5 mg/kg q.d	
Amikacin*	15 mg/kg q.d	
Ertapenem	1 g q.d	
Imipenem/cilastatin	0.5 g t.i.d	
Meropenem	1 g t.i.d	

* Not studied as monotherapy in urosepsis

b.i.d = twice daily; t.i.d = three times daily; q.d = every day.



Κλινική Περίπτωση #3

Κλινική περίπτωση # 3 (1/4)



- Γυναίκα 81 ετών με ελεύθερο ιστορικό υπεβλήθη προ 10ημέρου σε ολική αρθροπλαστική ΔΕ ισχίου.
- Αναφέρεται ότι η επέμβαση ήταν ανεπίπλεκτη αλλά την 5^η μετεγχειρητική ημέρα παρουσίασε εκροή αιματηρού και λίγο θολερού υγρού από το κάτω τριτημόριο της χειρουργικής τομής. Έγιναν συχνές αλλαγές του τραύματος αλλά η εκροή υγρού συνεχίστηκε.
- Δεν αναφέρει επιδείνωση του άλγους στο ΔΕ ισχίο.
- Προ 48ώρου παρουσίασε ήπια δεκατική πυρετική κίνηση με T_{max} 37.8 και σήμερα το πρωί η θερμοκρασία ήταν 37.6.
- Δεν έχει αλλεργίες σε φάρμακα και ελάμβανε μόνο αντιϋπερτασική αγωγή.

Κλινική περίπτωση # 3 (2/4)



- Κλινικά δεν έχει όψη πάσχοντος
- Ζωτικά Σημεία: Θ: 37.5, ΑΠ 115/80, σφ. 68/λεπτό, SO₂:99% (21%)
- S1S2, ρυθμικοί χωρίς φυσήματα
- Ακρόαση αναπνευστικού χωρίς επιπρόσθετους ήχους
- Χειρουργική τομή ΔΕ ισχίου παρουσιάζει μόλις υποσημεινόμενη ερυθρότητα στο κάτω τριτημόριο και εκροή ολίγον θολερού αιματηρού υγρού κατά την πίεση μεταξύ των ραμμάτων.
- Χωρίς ιδιαίτερο άλγος ή περιορισμό κινητικότητας στην άρθρωση.
- Λοιπή κλινική εξέταση χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

- Από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε wbc 8500, N:70%, CRP: 30mg/dl (<5mg/dl), ΤΚΕ 48

Κλινική περίπτωση # 3 (3/4)



Ποιες θα ήταν οι επόμενες σας ενέργειες ;;
(οι παρακάτω επιλογές δίνονται ως αφορμή για συζήτηση)

- Λήψη καλλιέργειας από το υγρό του τραύματος
 - Με συλεό
 - Με σύριγγα
- Λήψη αιμοκαλλιιεργειών
- Άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
 - Ευρέως φάσματος
 - Σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη
- Διάνοιξη χειρουργικής τομής και καθαρισμός
- Αφαίρεση υλικών αρθροπλαστικής

Περιπροσθετικές λοιμώξεις αρθρώσεων

Ταξινόμηση



Table 1. Classification of Periprosthetic Joint Infection (PJI) into Acute and Chronic Infection

Type of PJI	Acute PJI	Chronic PJI
Pathogenesis		
- Perioperative origin	Early postoperative <4 weeks after surgery	Delayed postoperative (low-grade) ≥4 weeks after surgery
- Hematogenous origin	<3 weeks of symptoms	≥3 weeks of symptoms
Biofilm age (maturity)	Immature	Mature
Clinical features	Acute joint pain, fever, red/swollen joint	Chronic pain, loosening of the prosthesis, sinus tract (fistula)
Causative microorganism	High-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negative bacteria (e.g. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Low-virulent: Coagulase-negative staphylococci (e.g. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>
Surgical treatment	Débridement & retention of prosthesis (change of mobile parts)	Complete removal of prosthesis (exchange in one-, two-, or multiple stages)

Περιπροσθετικές λοιμώξεις αρθρώσεων

Ορισμοί και Διάγνωση



Table 2. Definition of Periprosthetic Joint Infection, if at least one of the following 4 criteria is fulfilled

Diagnostic test	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Clinical features	Sinus tract or visible purulence*	20-30	100
Histology in periprosthetic tissue	Acute inflammation in periprosthetic tissue [†]	95-98	95-98
Leukocyte count in synovial fluid [‡]	>2,000/ μ L leukocytes or >70% granulocytes	93-96	93-96
Microbiology (culture)	Synovial fluid or	60-80	97
	Tissue samples [§] or	70-85	92
	Sonication fluid (≥ 50 CFU/mL)	85-95	95

* Metal-on-metal bearing components can simulate pus, but leukocyte count is usually normal, but metal debris visible.

[†] Acute inflammation defined as ≥ 2 granulocytes per high-power field.

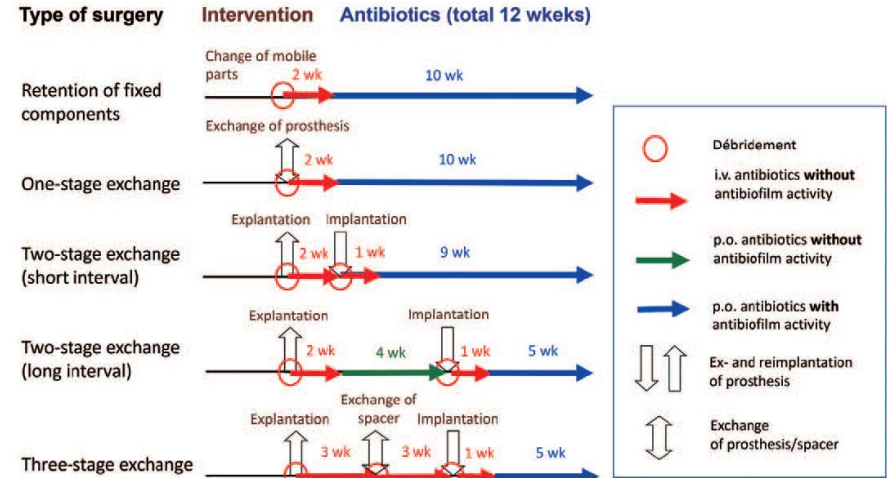
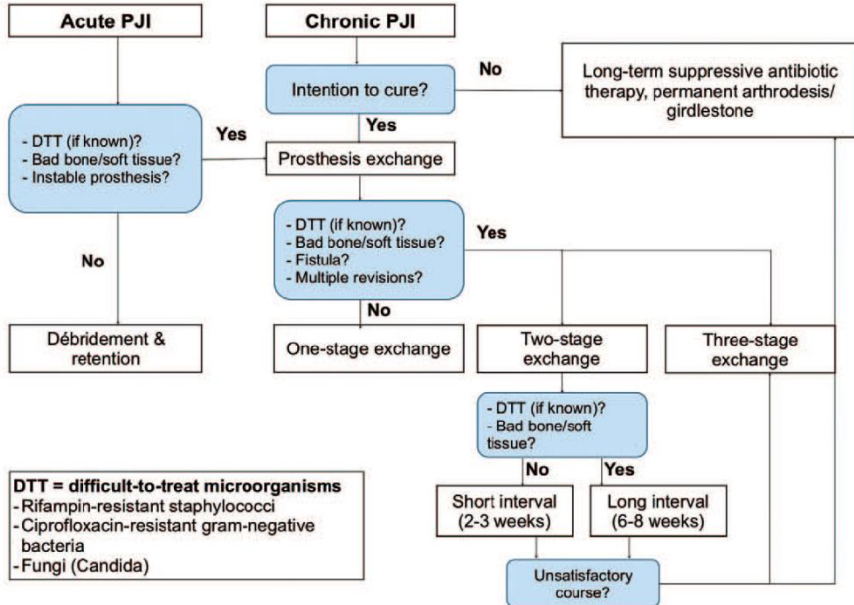
[‡] Leukocyte cutoffs are not interpretable within 6 weeks of surgery, in rheumatic joint disease, periprosthetic fracture or luxation. Leukocyte count should be determined within 24 hours; clotted specimens are treated with 10 μ L hyaluronidase.

[§] For highly virulent organisms (e.g., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) already one positive sample confirms infection.

^{||} Under antibiotics and for anaerobes, <50 colony-forming unit (CFU)/mL can be significant.

Περιπροσθετικές λοιμώξεις αρθρώσεων

Θεραπευτική Προσέγγιση



Προκλήσεις στην αντιμετώπιση λοιμώξεων προσθετικών υλικών



- Διάκριση αποικισμού vs Λοίμωξης (κλινικά σημεία)
- Απομόνωση παθογόνων
 - Ανεπαρκής λήψη δείγματος
 - Ειδικές συνθήκες καλλιέργειας, ενημέρωση εργαστηρίου
- Αφαίρεση ή διατήρηση των υλικών
- Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής
 - Αποτελέσματα καλλιιεργειών
 - Δράση σε ιστό - βιουμένιο
 - Αντιβιογράμμα μπορεί να μην είναι διαθέσιμο (π.χ CNS)
- Διάρκεια θεραπείας – αποφυγή υποτροπών



Antibiotic treatment of biofilm infections

Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections

Cédric Jacqueline* and Jocelyne Caillon

Université de Nantes, Faculté de Médecine, UPRES EA 3826, 1 rue Gaston Veil, Nantes, F-44000 France

OANA CIOFU,¹ ESTRELLA ROJO-MOLINERO,² MARÍA D. MACIÀ² and ANTONIO OLIVER²

¹Department of Immunology and Microbiology, Faculty of Health and Medical Sciences, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Servicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain

Table 1. Major characteristics of antibiotics active against staphylococcal biofilm

Antibiotics	Inhibition of biofilm formation (adhesion)	Biofilm penetration	Bactericidal activity in biofilm
Vancomycin	+	++ 16,17	+ 16,17
Linezolid	+	++ 24,29	+ 24
Daptomycin	+	+++ 15	++ 21,24
Rifampicin	+	+++ 8,16,18	++ 16,30
Moxifloxacin	+	++ 31	++ 21,31
Rifampicin + daptomycin	+	+++ 2,30	+++ 28,30
Rifampicin + vancomycin	+	++ 16,18	++ 16,27,32
Rifampicin + linezolid	+	+++ 16,29	+++ 27,32

Table 1. Mechanisms of tolerance to antibiotics in biofilms (adapted after 26)

Antibiotics	(Physical) Biofilm matrix-related tolerance	Physiological tolerance (low metabolic activity and slow growth)	Adaptive tolerance
Beta-lactam	<ul style="list-style-type: none"> Diffusion partially impaired (27) 	<ul style="list-style-type: none"> No activity on non-dividing cells (28) 	<ul style="list-style-type: none"> Induction of beta-lactamase that by hydrolyzing the beta-lactam molecules can impair the diffusion in biofilm (6) Subinhibitory concentrations induce alginate genes (29) Upregulation of efflux pumps as stress response (30)
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> No impact (31) 	<ul style="list-style-type: none"> Impaired activity in anaerobic conditions (20, 32) 	<ul style="list-style-type: none"> Upregulation of efflux pumps as stress response (30) Upregulation of PA1874-1877 efflux pump in combination with <i>ndv</i> (PA14) (33)
Aminoglycosides	<ul style="list-style-type: none"> Diffusion impaired by alginate (34) cDNA creates cation-limited conditions and induces LPS modification and impaired uptake of antibiotics (5) 	<ul style="list-style-type: none"> Impaired activity on non-dividing cells (35) 	<ul style="list-style-type: none"> Upregulation of MexXY efflux pumps (36) Subinhibitory concentrations induce biofilm formation (37) <i>ndv</i>-dependent glucan production in the periplasm and sequestration of AG in this compartment (38) Upregulation of PA1874-1877 efflux pump in combination with <i>ndv</i> (33)
Antimicrobial peptides and other membrane-active biocides	<ul style="list-style-type: none"> cDNA creates cation-limited conditions and induces LPS modification and impaired uptake of antibiotics (5) 		<ul style="list-style-type: none"> Specific: Induction of <i>arn</i> operon and LPS modification Non-specific: upregulation of efflux pumps (10, 39) Upregulation of efflux pumps as stress response (30)
Azithromycin			<ul style="list-style-type: none"> Upregulation of efflux pump (<i>mexCD-oprJ</i>) (40)

Διερεύνηση και αντιμετώπιση εμπυρέτου σε ασθενή με ξένο σώμα – Γενικές αρχές



- Λήψη ιστορικού
 - επεμβάσεις, τραυματισμοί, επιπλοκές κατά την τοποθέτηση του ξένου σώματος, προηγούμενες λοιμώξεις στην ίδια περιοχή ή σε άλλες εστίες
- Κλινική εξέταση
 - Ενδελεχής, πλήρης, συστηματική, περιλαμβάνει όλα τα συστήματα
- Εργαστηριακή διερεύνηση
 - WBC (προσοχή σε αλλαγή από baseline), ΤΚΕ, CRP, PCT
 - Καλλιέργειες (αίματος x 3, ούρων, υγρών/ιστών, υλικών εφόσον αφαιρεθούν)
- Απεικονιστικές εξετάσεις (ECHO, US, CT, PET/CT SCAN, σπινθηρογράφημα)
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών
- Παρακολούθηση (εάν η διάγνωση είναι αμφίβολη)
- Ενδείξεις χειρουργικής παρέμβασης – κατευθυντήριες οδηγίες
- Στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή (απαιτείται συνήθως μακρά διάρκεια)



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας