

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑ «ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ»

Γ ΕΞΑΜΗΝΟ 2022-2023

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ GRAM (+) ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ:
ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ**

Γιαννιτσιώτη Ευθυμία

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

Δ/τρια ΕΣΥ

Δ Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Άνδρας 64 ετών
- Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση
- Λαγονομηριαίο μόσχευμα, PTFE (2015)
- Αιτία εισόδου: **Εμπύρετο ως 38.8°C από 10 ημέρου με επιδεινούμενη οσφυαλγία.**
- Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα από τη φυσική εξέταση
- ΑΠ 150/90mmHg, Σφ60/min, SAT 97%, FiO2 21%, αναπνοές 16/min.
- Q sofa:0



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

ο εργ/κος έλεγχος αιμοληψίας εισόδου

Παράμετροι	Τιμές	Παράμετροι	Τιμές
Hct (%)	37	Na ορου (mEq/L)	140
Hb (g/dl)	12	K ορού (mEq/L)	3,9
WBC (mm ³)	12.500	Ca ορού (mg/dl)	9,8
PMN (mm ³)	10.500	AST (UI/L)	25
Lymphocytes (mm ³)	1850	ALT (UI/L)	39
PLT (mm ³)	250.000	γGT(u/L)	29
TKE (mm 1h)	65	ALP (UI/L)	110
CRP(mg/l)	27	Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,1
Ουρία (mgdl)	50	LDH (UI/L)	203
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,2	CPK (U/L)	128

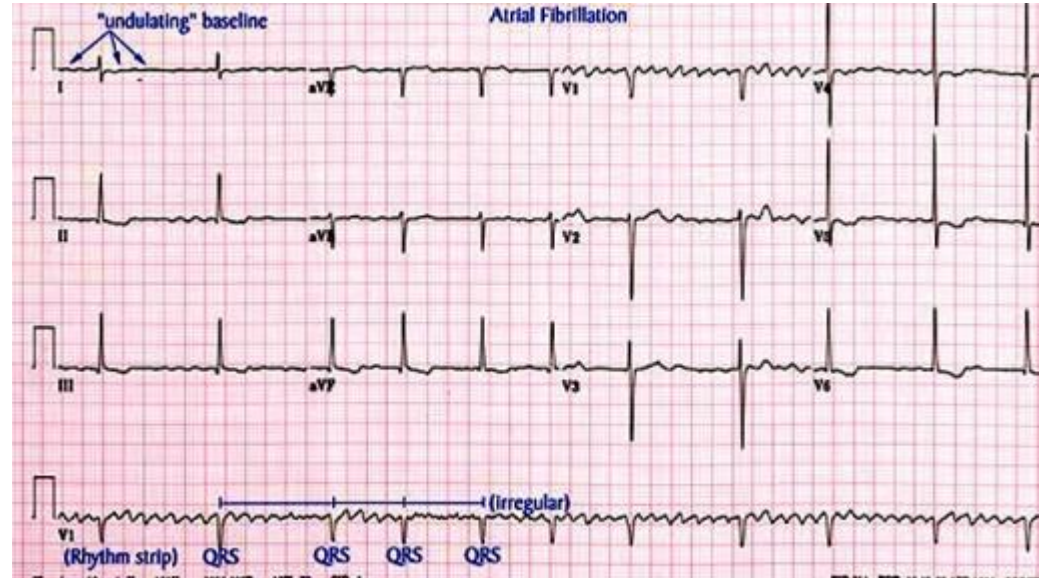
- Γενική ούρων κφ
- Καλλιέργειες αίματος (2 ζεύγη): αναμένονται



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Φυσιολογική
ακτινογραφία
θώρακος



ΗΚΓ: **Κολπική μαρμαρυγή**



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΣΥΝΟΨΗ

- **64χρονος άνδρας** με ΣΔ, ΑΥ & λαγονομηριαίο μόσχευμα
- **Πυρετός από 10ημέρου** χωρίς συνοδά συμπτώματα και σημεία πλην έντονης οσφραλγίας.
- Αναιμία, λευκοκυττάρωση, αυξημένη ΤΚΕ, CRP
- Κολπική μαρμαρυγή
- **Χωρίς κλινικά σημεία σήψης**



- **Εν αναμονή καλλιεργείων αίματος, τι κάνουμε;**



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Α. Χορηγούμε αντιβιοτικά εμπειρικά ενδοφλεβίως
- Β. Δεν χορηγούμε αντιβιοτικά πριν το αποτέλεσμα των αιμοκαλλιιεργειών
- Γ. Χορηγούμε κορτιζόνη
- Δ. Στέλνουμε septicfast (μοριακό έλεγχο σε δείγμα αίματος) και ξεκινάμε άμεσα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος ενδοφλεβίως.



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.ΤΙ ΘΑ ΕΠΙΛΕΞΟΥΜΕ;

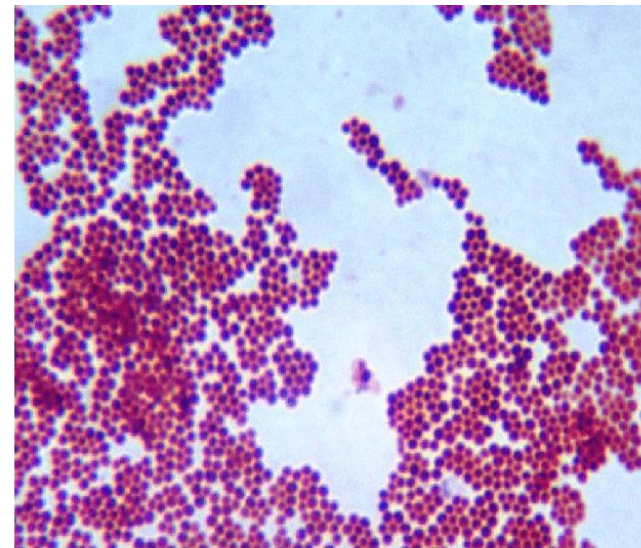
- **Α και Δ επιλογή.** Ασθενής σε σηπτική καταπληξία ή με σοβαρή σήψη και εξελισσόμενη κλινική εικόνα
- **Β επιλογή.** Ασθενής χωρίς σημεία σήψης ή λοιμογόνου εστίας που να επιβάλει άμεσα χορήγηση αντιβιοτικών
- **Γ.επιλογή.** Τα κορτικοειδή ΔΕΝ έχουν θέση σαν εμπειρική χορήγηση σε παρατεινόμενο εμπύρετο εκτός κι αν υπάρχουν κλινικοεργαστηριακά ευρήματα αυτοάνοσου (αγγειίτιδα, ουρτικάρια, εμφάνιση ή εξαρση ρευματικού νοσήματος πχ ΡΑ και ΣΕΛ) **ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ- ΕΠΙΛΟΓΗ Β

- Λόγω της σταθερότητας της κλινικής εικόνας, αναμονή αποτελέσματος καλλιεργειών αίματος
- Ειδοποίηση από το εργαστήριο 15 ώρες μετά

- Gram χρώση άμεσου
- Gram θετικός κόκκος



Χορηγούμε αντιβιοτικά;
Αν ναι ποια αντιβιοτικά;



ΑΙΤΙΑ GRAM ΘΕΤΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ

- **Σταφυλόκοκκοι**

Staphylococcus aureus

Coagulase negative Staphylococci (CoNS)

(*S.epidermidis*, *S.capitis*, *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*)

- **Στρεπτόκοκκοι** (όχι εντερόκοκκοι)

(*S.pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. galollyticus*,
Viridans Streptococi)

- **Εντερόκοκκοι** (*E. faecalis*, *E. faecium*)

- Άλλα (σπάνια): Corynobacteria, αναερόβια (*Cl. difficile*)



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΑΓΩΓΗ

- Ο ασθενής ξεκινά εμπειρική ενδοφλέβια αγωγή με βανκομυκίνη και κεφτριαζόνη εν αναμονή της ταυτοποίησης του παθογόνου και του αντιβιογράμματος:
- Βανκομυκίνη 15mg/Kg ΣΒ ανά 12ωρο
(s.o.s Εγχυσή μιάς ώρας για αποφυγή φαινομένου RED MAN SYNDROME!)
- +
- Κεφτριαζόνη 2g/ 24ωρο



RED-MAN SYNDROME

Η ταχεία έγχυση βανκομυκίνης επάγει αμεση
απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα-
αποτέλεσμα: χαρακτηριστικό εξάνθημα



ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

- Τι κάνουμε μόλις το εργαστήριο ειδοποιεί για **θετική αιμοκαλλιέργεια σε ασθενή με εικόνα λοίμωξης;**



- Δεν αναμένουμε την ταυτοποίηση του παθογόνου

Η αντιμικροβιακή αγωγή ξεκινά υποχρεωτικά ενδοφλεβίως

ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

- Είναι ευρέως φάσματος ώστε να καλύπτει όλα τα πιθανά παθογόνα αλλά και την πιθανή αντιμικροβιακή αντοχή
- Αντιβιοτικά με βακτηριοκτόνο δράση και καλές συγκεντρώσεις στο αίμα και στους ιστούς
- **ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ** αναζήτηση εστίας λοίμωξης!!
- Λήψη καλλιεργείων αίματος υπό αγωγή!!



ΑΓΩΓΗ ΣΕ GRAM (+) ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

○ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΙ

Staphylococcus aureus, Coagulase negative Staphylococci

○ Methicillin resistant (MR): →

Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη, ή δαπτομυκίνη,
κεφταρολίνη, νταλμπαβανσίνη (εκτός επίσημων ενδείξεων)

○ Methicillin sensitive (MS): → δικλοξακιλλίνη (ή κεφταρολίνη)

○ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΙ

→ } Αμπικιλλίνη (PenS), Κεφτριαζόνη (Pen[↑]MIC)
} βανκομυκίνη, κλινδαμυκίνη (σε αλλεργία β-λακτάμες)

○ ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΟΙ

→ } Αμπικιλλίνη+γενταμικίνη ή
} αμπικιλλίνη+κεφτριαζόνη ή βανκομυκίνη
} ή λινεζολίδη, ή δαπτομυκίνη (VRE)

MRSA ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ: ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

- Νοσοκομειακή λοίμωξη
- Παραμονή σε ΜΕΘ
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ηλικία
- Βακτηριαμία κεντρικού καθετήρα
- APACHE II score 23 ± 8.9



**Νοσοκομειακή θνητότητα >60%
Αποδιδόμενη στην MRSA
βακτηριαμία: 24%!!**

ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΙ ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

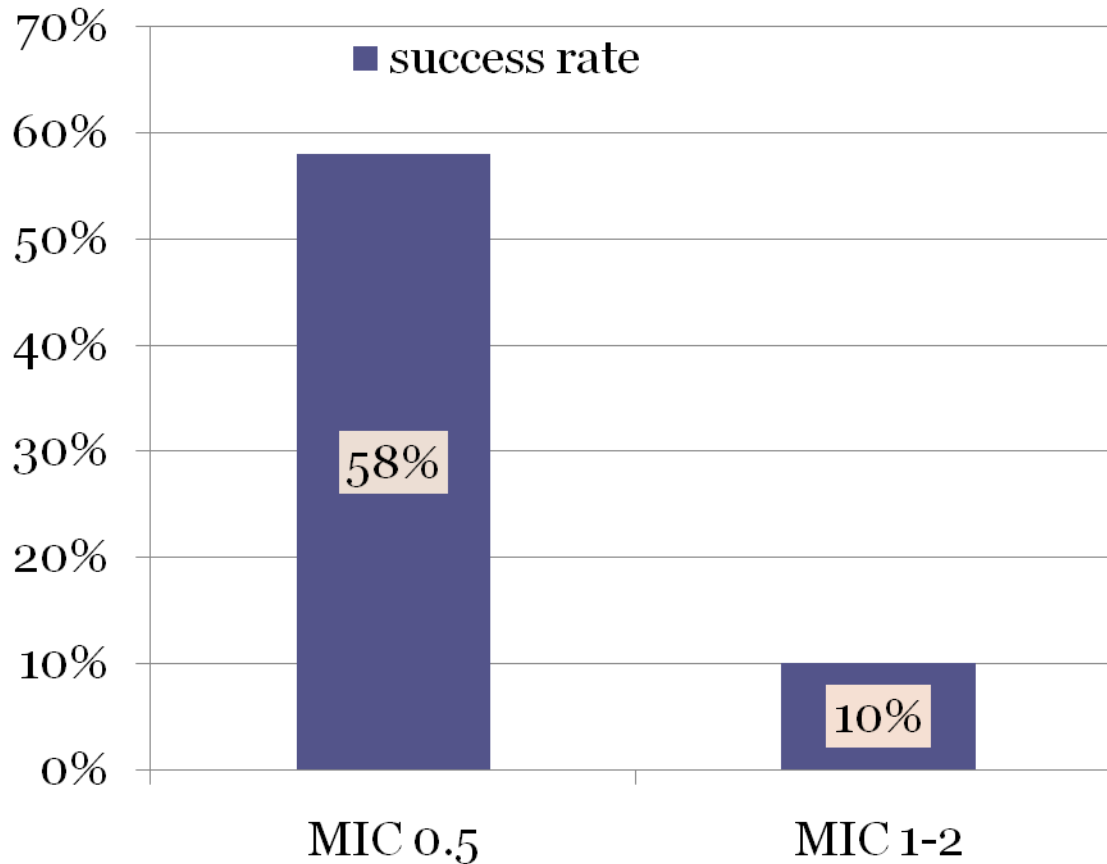
Θεραπευτική Λοιμώξεων από MRSA

“Βασικά σημεία”

- Σε ενδοπροθέσεις, συνδυασμός με ριφαμπικίνη
- Σε σηπτικούς ασθενείς, δυνατή η προσθήκη γενταμικίνης
- Σε άλλα όργανα- στόχους πχ οστεομυελίτιδα συνδυασμός βάσει αντιβιογραμματος και καλή διειδυτικότητα όπως:
 - κινολόνες, κοτριμοξαζόλη, κλινδαμυκίνη, φουσιδικό Να, μινοκυκλίνη).

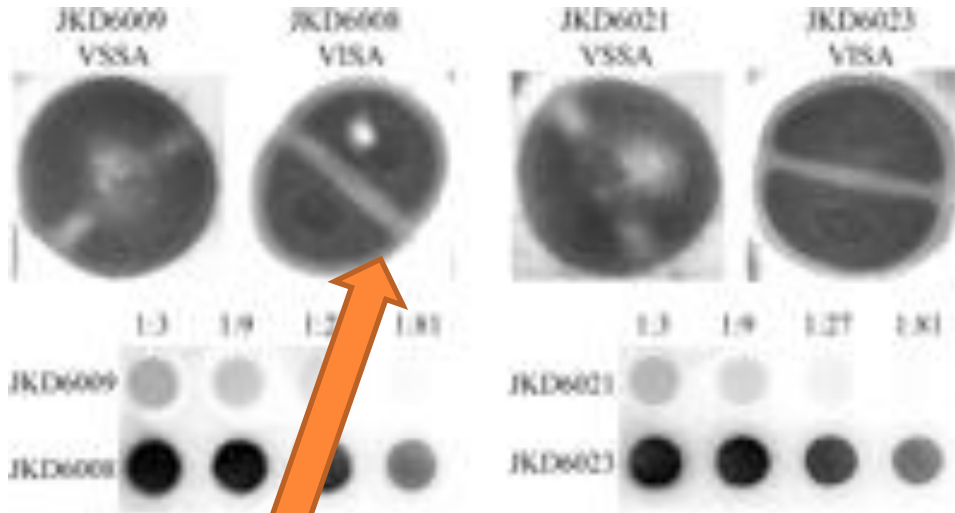
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ BANKOMYΚΙΝΗΣ ΜΕ ΥΨΗΛΕΣ MIC (>1 MG/L)ΣΕ ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ «THE “CREEP” EFFECT»

SAKOULAS ET AL, JCM 2004



VANCOMYCIN INTERMEDIATE *S.AUREUS* (VISA) & HETERO-VISA (hVISA)

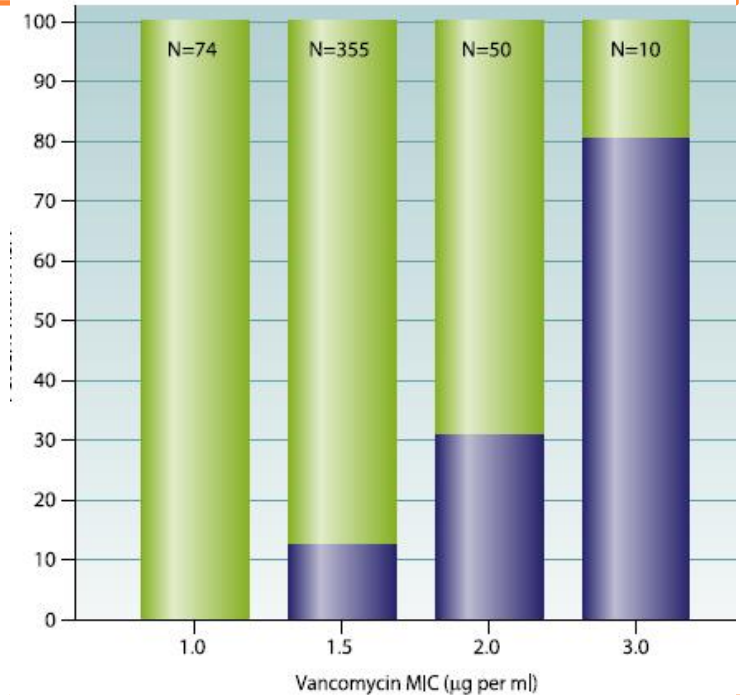
VISA: 4-8 μg/ml (CLSI)



Ελαττωμένη διάχυση
βανκομυκίνης στο
πεπαχυμένο τοίχωμα
των VISA



J CLIN MICROBIOL, June 2009, p. 1640-4



- Αρχικό στέλεχος ευαίσθητο Hetero-VISA (hVISA):
- Υποπληθυσμοί *S. aureus* με μειωμένη ευαισθησία στην βανκομυκίνη (EUCAST > 2 μg/ml).
- Γενετικοί πολυμορφισμοί

Πώς χρησιμοποιούμε την βανκομυκίνη...

Για σοβαρές λοιμώξεις από MRSA

- Παρακολούθηση επιπέδων στο αίμα
- Δόση φόρτισης 25-30mg/kg (ενήλικες), παρατεταμένη έγχυση (ωρών)
- Vanco MIC by E-test
- Όχι βανκομυκίνη αν MIC>1mg/l
- Παρακολούθηση νεφροτοξικότητας
- Προσοχή στην ωτοτοξικότητα!
- ΟΧΙ παράταση αγωγής πέραν του απαιτούμενου χρόνου

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFFER, ROBERT MOELLER JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

- ❖ Monitoring of trough levels of vancomycin in bacteremia and endocarditis are recommended.
- ❖ Vancomycin trough : **15-20 mg/L**
(Level of evidence BIII)
- ❖ Staphylococci : Vancomycin **MIC \leq 1 mg/L**

Τεϊκοπλανίνη και MRSA βακτηριαίμια

- **Προσοχή στην δοσολογία!**
 - Δόση φόρτισης 12mg/Kg x2 (max 800mg/12h) για 24h . Δόση συντήρησης 12mg/Kg/24h
 - Σημαντική ίαση και μικρότερη θνητότητα!!
 - * SPC φαρμάκου συνιστά 6mg/Kg/24ωρο....
-
- **Σημείωση: υψηλές MIC σε αρκετά στελέχη CoNS και σε στελέχη MRSA-GISA (ενδιάμεσης αντοχής σε βανκομυκίνη-τεϊκοπλανίνη)– εμμένουσα λοίμωξη**
Αναγκαίες οι υψηλές δοσολογίες

Η Δαπτομυκίνη σε MRSA βακτηριαμία

- **Υψηλή δοσολογία (10-12 mg/Kg/24h)**
- **Ταχέως βακτηριοκτόνος** -αποτελεσματική σε στελέχη με αυξημένη MIC στην βανκομυκίνη
- Διαφορετικός μηχανισμός αντοχής.
- **Ισοδύναμη επιλογή για βακτηριαμία από MRSA στις κατευθυντήριες οδηγίες**
- Καλό προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών
- Δεν απαιτείται μέτρηση επιπέδων ορού.

IDSA guidelines 2011

Smith J, Curr Infect Dis Rep 2014; Gould I, IJAA, 2013;42:202

Η Κεφταρολίνη σε βακτηριαμία MSSA/MRSA

- **Η μοναδική β-λακτάμη με δραστικότητα στον MRSA**
- Υψηλές δόσεις (600mgx 3) είναι αποτελεσματικές ως θεραπεία διάσωσης σε σταφυλοκοκκική βακτηριαμία
- Η συγχορήγηση κεφταρολίνης μαζί με δαλτομυκίνη ως αρχική θεραπεία μπορεί να μειώνει σημαντικά την θνητότητα σε βακτηριαμίες από MRSA
- Βακτηριαμία MSSA/MRSA: Εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων

Νταλμπαβανσίνη σε βακτηριαμία;

- Εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων
- Έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε βακτηριαμίες από ***S.aureus*** κυρίως όμως ως δεύτερης γραμμής ή ως αποθεραπεία στη λογική της ελάττωσης του χρόνου νοσηλείας του ασθενούς.
- Καλή επιλογή σε ασθενείς με πρωταρχική εστία λοίμωξης τα μαλακά μέρια και οστά.

Η λινεζολίδη... (όλες οι οξαζολιδινόνες)

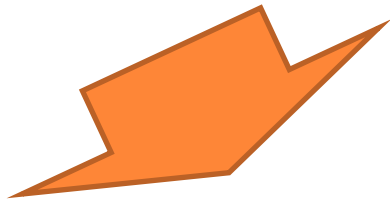
- **ΔΕΝ** προτιμάται σε βακτηριαμία από *S.aureus*
- **ΔΕΝ** είναι στις θεραπευτικές ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας και σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας

ESCMID guidelines for infective endocarditis, Eur Heart J 2015

Holland T, JAMA 2014

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Οι καλλιέργειες αίματος ανέδειξαν
Staphylococcus aureus MSSA
- τι κάνουμε;



- αποκλιμάκωση αγωγής από βανκομυκίνη σε
αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη
(κλοξακιλλίνη, ή δικλοξακιλλίνη 12g/24h σε 6 δόσεις).



Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals

- *The hazard of mortality decreased further for patients who received antistaphylococcal penicillins compared with vancomycin (HR, 0.57; 95% CI, .46-.71).*

McDanel et al. Clin Infect Dis. 2015 Apr 21. pii: civ308.

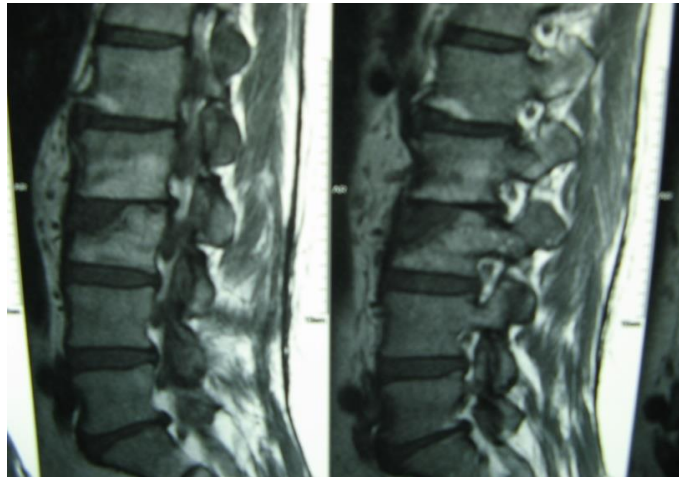
**S.O.S Αποκλιμάκωση αγωγής σε
αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη μετά
την αρχική (εμπειρική) χορήγηση
βανκομυκίνης εφόσον το μικροβιακό
στέλεχος είναι MSSA !**

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Λόγω οσφυαλγίας υπό αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη,
ο ασθενής υπεβλήθη σε MRI ΟΜΣΣ



Οστικό οίδημα, καταστροφή σπονδύλων με παρασπονδυλική συλλογή



Ασθενής με βακτηριαιμία από
Staphylococcus aureus και πυογόνο
σπονδυλοδισκίτιδα

Θα κάνουμε άλλη διαγνωστική εξέταση και ποια;



Σε ποιους ασθενείς με βακτηριαιμία θα γίνει echo καρδιάς για διερεύνηση ενδοκαρδίτιδας;

Βακτηριαιμία από *S.aureus*

- PREDICT score
- VIRSTA score

Βακτηριαιμία από *Enterococcus spp*

- DENOVA score

Σημείωση: Τα scores υποβοηθούν, δεν υποκαθιστούν την κρίση του κλινικού ιατρού

VIRSTA SCORE (*TIBIANA ET AL J INFECT 2016*)

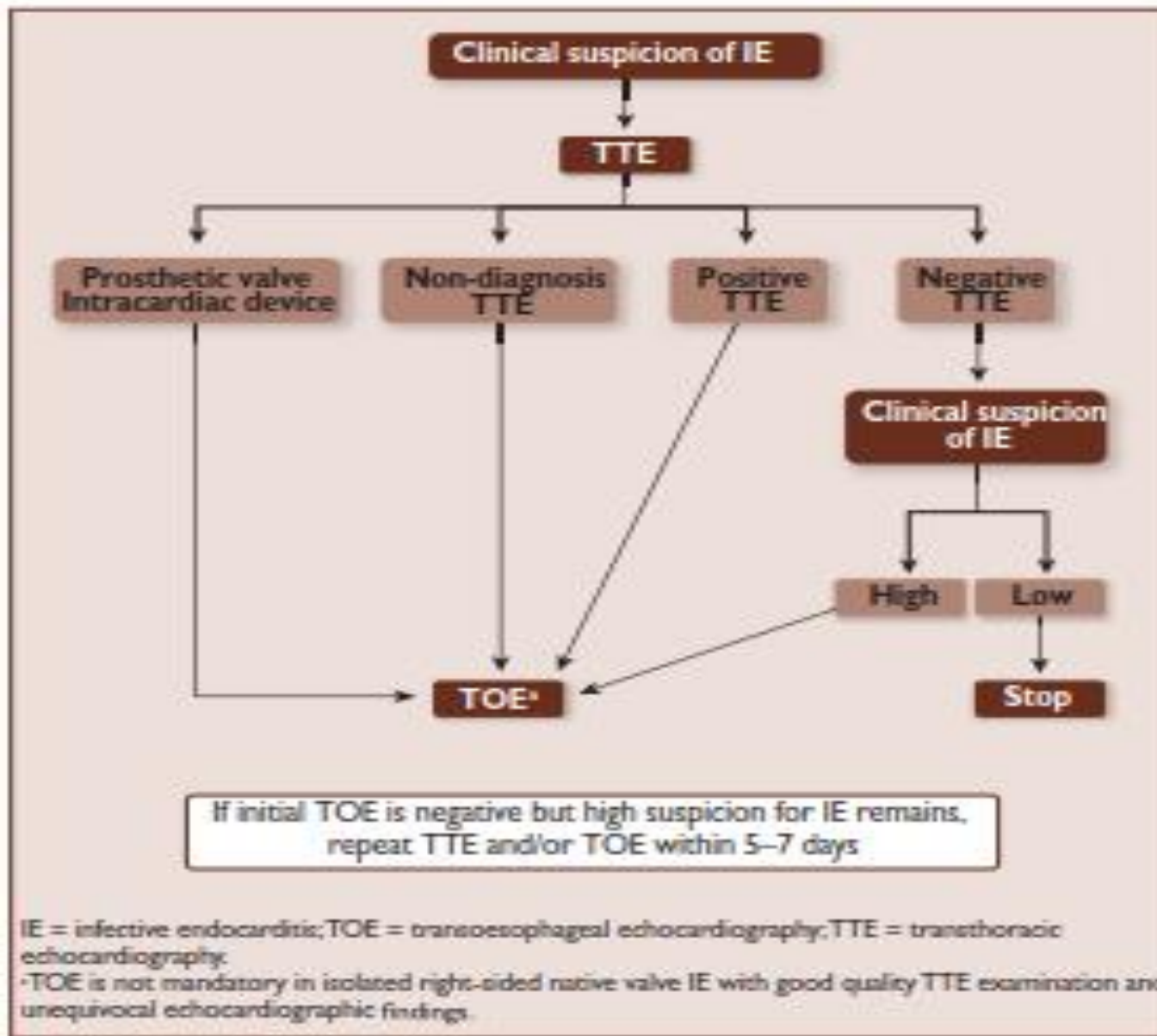
- Persistent bacteremia = ≥ 72 h under appropriate antibiotics (point 1)
+ one or more (each 1 point)
- Intravenous Drug Abused, vertebral osteomyelitis, meningitis, cerebral emboli pre-existing native valve disease, permanent cardiac device, history of endocarditis, sepsis/septic shock

Score ≤ 2 : negative predictive value 98.8%; sensitivity 95.8%

**Patients with *S.aureus* bacteremia and score > 2
high suspected IE \rightarrow echocardiography!!**




**ESC guidelines 2015: Αλγόριθμος διεξαγωγής υπερηχογραφήματος καρδιάς
(διαθωρακικό ΤΤΕ, διοισοφάγειο ΤΟΕ)
σε ασθενείς με αυξημένη κλινική υποψία ενδοκαρδίτιδας**



Περίπτωση ασθενούς

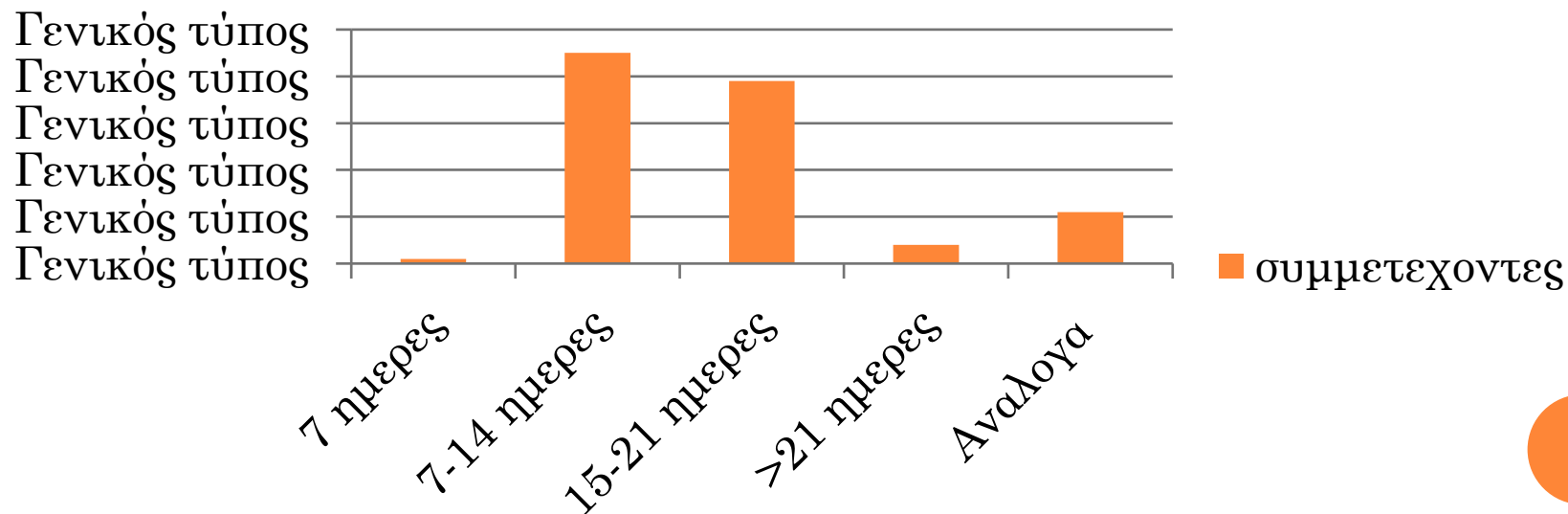
- **U/s** καρδιάς ήταν αρνητικός για ενδοκαρδίτιδα.
 - Χωρίς άλλα κριτήρια ενδοκαρδίτιδας
 - **Κλινικώς, απυρεξία, υποχώρηση οσφουαλγίας**
 - **Εργαστηριακώς βελτίωση δεικτών φλεγμονής**
 - **Αιμοκαλλιέργειες υπό αγωγή στείρες.**

 - Ο ασθενής έχει λάβει **15 ημέρες** ενδοφλέβιας αγωγής με δικλοξακιλλίνη Τι προτείνετε;
- 
- A. **Stop αγωγή, ολοκλήρωσε 15 ημέρες**
 - B. **συνέχιση IV αγωγής ως τις 30 ημέρες.**
 - B. **συνέχιση με per os αγωγής λόγω σπονδυλοδισκίτιδας με συνδυασμό αντιβιοτικών για 4 ακόμα εβδομάδες**

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΟΡΘΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΓΩΓΗ'Σ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ?

- Clinical Consensus Conference: Survey on GramPositive Bloodstream Infections with a Focus on Staphylococcus aureus
- Christoph K. Naber, Larry M. Baddour, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Ian M. Gould, Mathias Herrmann, Bruno Hoen, Adolf W. Karchmer, Yoshio Kobayashi, Roman S. Kozlov, Daniel Lew, Jose´ M. Miro´, Robert C. Moellering, Jr., Philippe Moreillon, Georg Peters, Ethan Rubinstein, Harald Seifert, and G. Ralph Corey

Διάρκεια θεραπείας βακτηριαμίας από Σταφυλοκόκκους



Θεραπεία οξείας σπονδυλοδισκίτιδας

1. Αρχικά ενδοφλέβια για 2-3 εβδομάδες, σύνολο 6-12 εβδομάδες.
2. Ολοκλήρωση με per os αγωγή βάσει αντιβιογράμματος
3. Συνδυασμοί αντιβιοτικών με καλή συγκέντρωση στους ιστούς
4. **οι 6 εβδομάδες δεν είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τις 12 εβδομάδες σε RCT μελέτη. Μικρός αριθμός ασθενών, ΟΧΙ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ**
5. Πρόσφατα η Μελέτη OVIVA θέτει προοπτική ισοδύναμης per os με IV αγωγή υπό προϋποθέσεις

*IDSA guidelines Berber, Clin Infect Dis 2015;
Li, N Engl J Med 2019; Bernard I, Lancet 2015*

Περίπτωση ασθενούς

- Ο ασθενής εξέρχεται από το νοσοκομείο με οδηγία για συνέχιση αγωγής σπíti με:

Μινοκυκλίνη 100mg/12 ωρο


+

Κοτριμοξαζόλη 800/160mg/12ωρο

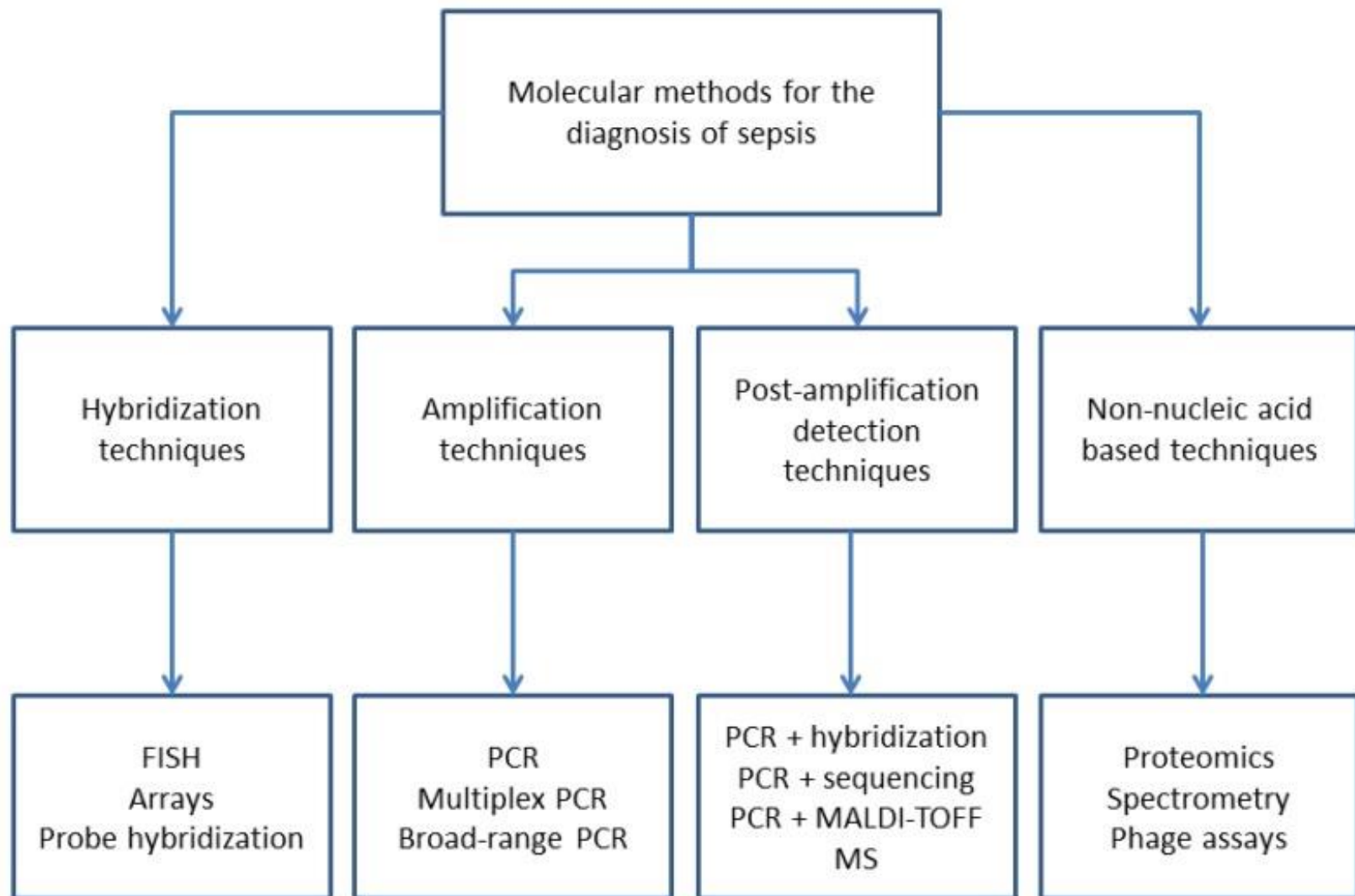


- Ωστόσο, μια εβδομάδα μετά το εξιτήριο εισάγεται στο εφημερεύον νοσοκομείο με εικόνα σηπτικής καταπληξίας, αναιμίας και φλεγμονής στο δεξιό λαγόνιο βόθρο.

Περίπτωση ασθενούς

- Ο ασθενής αντιμετωπίζεται με πρωτόκολλο σηπτικής καταπληξίας στα ΤΕΠ
 - Τοποθέτηση ΚΦΚ, επιθετική ενυδατωση, ευρεως φάσματος αντιβιοτικά μετά τη λήψη αιμοκαλλιεργείων...
 - Μαζί με τις αιμοκαλλιέργειες στέλνεται και δείγμα αίματος για ταχεία μοριακή ανίχνευση παθογόνου!!
- 
- Σε 2 ώρες η απάντηση: ***S.aureus* MRSA!!**

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ



Μοριακή ανίχνευση παθογόνων στο αίμα (Septifast M^{Grade} Test, Film array Biofire panel)

- «The Septifast M^{Grade} test (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland) is a CE certified multiplex **real-time PCR test able to detect bacterial and fungal DNA sequences of 25 pathogens directly from single whole blood sample with high specificity (98.8%)**
- **A negative assay does not exclude bacteremia**, but a positive one shortens time to adequate antimicrobial treatment with obvious positive impact on outcome».

Ταχεία μοριακή ανίχνευση σε θετικές αιμοκαλλιέργειες
Ταυτοποίηση *S.aureus* (& για αντοχή στην μεθικιλίνη)
σε 1 ώρα στον σηπτικό ασθενή μας!!

FDA aproved

- **Film Array** PCR analysis with **automated readout of results directly from positive blood cultures in 1 h**. Film Array blood culture identification (BCID) panel, includes multiple bacteria, yeasts, and antibiotic resistance genes.
- **Xpert MRSA/SA** 99% ευαισθησία & ειδικότητα
- **MALDI Biotyper** and the Vitek MS: ταυτοποίηση εντός λεπτών



Ολες οι μέθοδοι, θετική προγνωστική αξία >95%

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

**Επείγουσα αξονική τομογραφία στα ΤΕΠ:
Συλλογή γύρω από το λαγονομηριαίο μόσχευμα!!**



Στη συνέχεια.....

- **Επείγουσα αγγειοχειρουργική επέμβαση αφαίρεσης και αντικατάστασης μοσχεύματος**



- Διεγχειρητικές καλλιέργειες ιστών και εφαρμογή υπερήχησης (sonication) στο αφαιρεθέν εμφύτευμα



- ***Staphylococcus aureus!!!***

Λοιμωξεις αγγειακών μοσχευμάτων : PCR vs καλλιέργεια +/- sonication (εφαρμογή υπερήχησης)

	sensitivity	specificity
κ/α μοσχεύματος	85.7%	100%
κ/α μετά υπερήχηση	89.7%	100%
Genus specific PCR	79.5%	83.3%



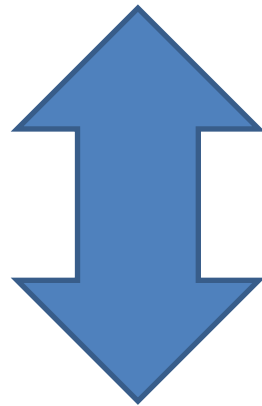
❖ Κοινές καλλιέργειες με PCR υγρού μετά από sonication:
PPV 97.5% & NPV 100%

Περίπτωση ασθενούς

- Άνδρας 64 ετών
- Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση
- **Λαγονομηριαίο μόσχευμα PTFE (2015)**
- Αιτία εισόδου: Εμπύρετο ως 38.8οC από 10 ημέρου με επιδεινούμενη οσφυαλγία.
- χωρίς ιδιαίτερα ερήματα από τη φυσική εξέταση
- ΑΠ 150/90 mmHg, Σφ 60/min, SAT 97%, αναπνοές 16.
- Q sofa:0

Costerton B , Høiby N

Εμμένουσα λοίμωξη

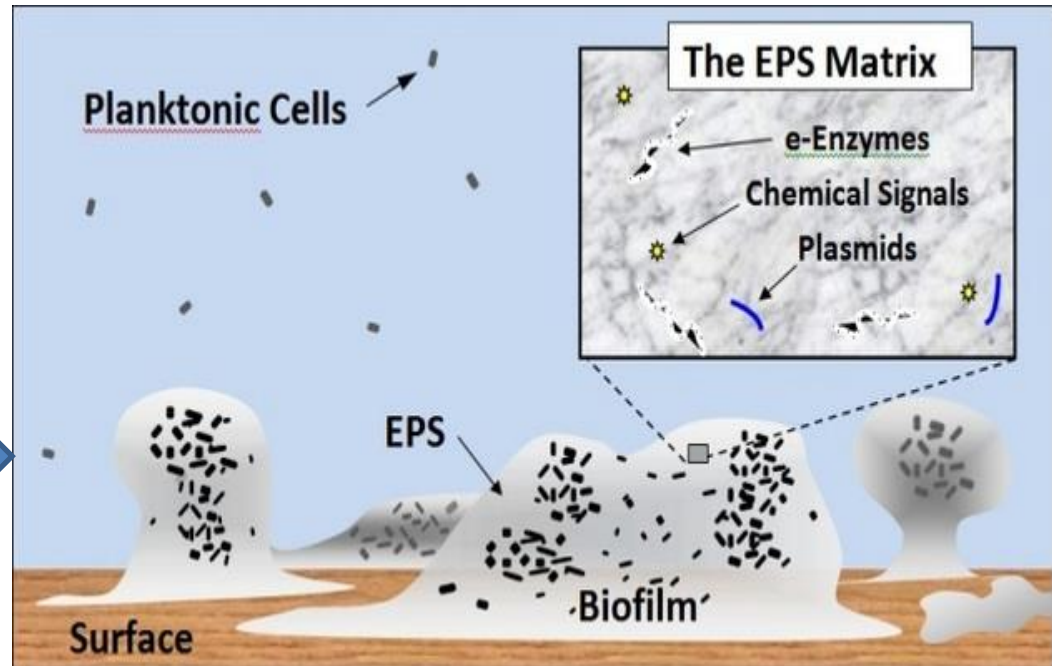
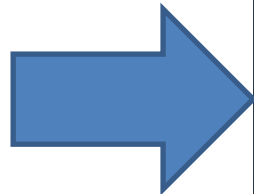


ύπαρξη βιομεμβράνης

BIOFILM

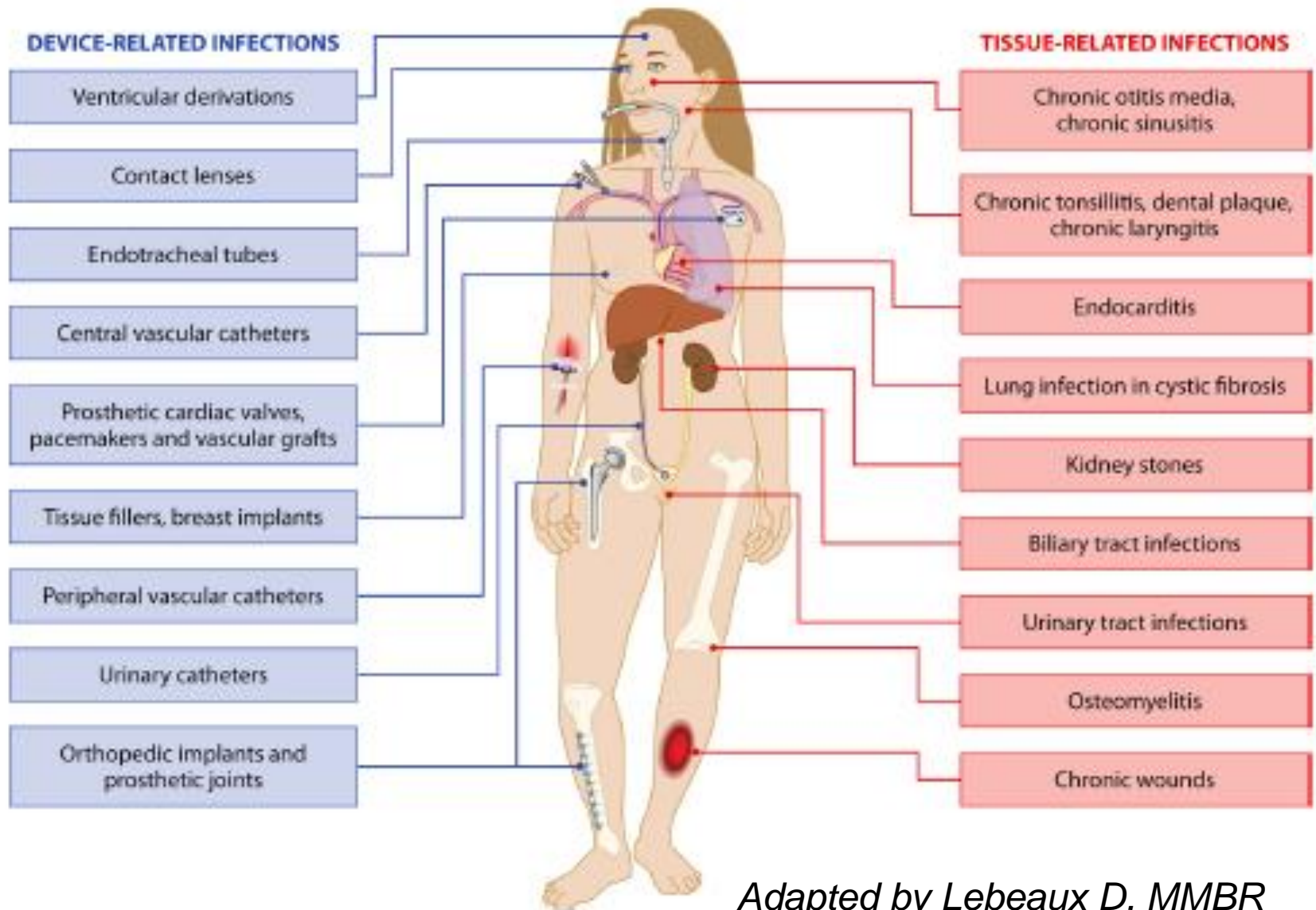


- Or how microbes built their house!!



Within hours!! Mature biofilm within days!

Πού σχηματίζουν τα μικρόβια βιομεμβράνη;



Adapted by Lebeaux D, MMBR
2014

Λοιμώσεις εμφυτευμάτων “implantable device infections”

Biofilm «βιομεμβράνη»

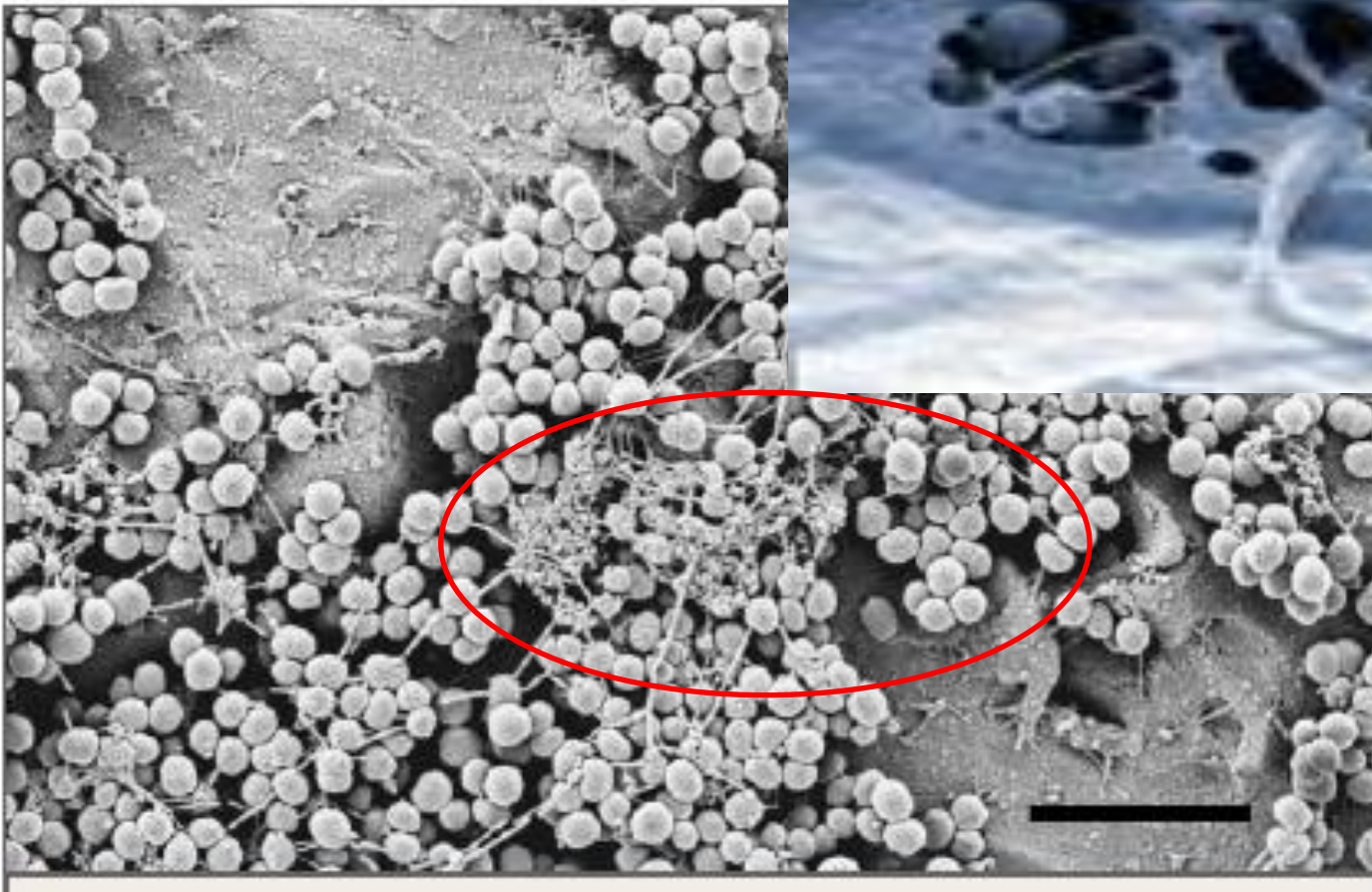
- Τα μικρόβια εκφράζουν γονίδια που κωδικοποιούν τη δημιουργία πρωτεϊνών. Αυτές δημιουργούν την αποκαλούμενη « βιομεμβράνη» στην επιφάνεια ξένου σώματος, σε ιστούς και στο φυσικό περιβάλλον

Παθογόνα με αυτή την δυνατότητα

- *Staphylococcus aureus*
 - *Coagulase negative Staphylococci*
 - *Enterococci*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Serratia marcescens*
 - *Enterobacter* spp
 - *Acinetobacter* spp
 - *Salmonella* spp
 - *Candida* spp
 - *Legionella* spp
- } gram θετικά παθογόνα

Donlan R, Costerton W, *Clin Microbiol Rev* 2002

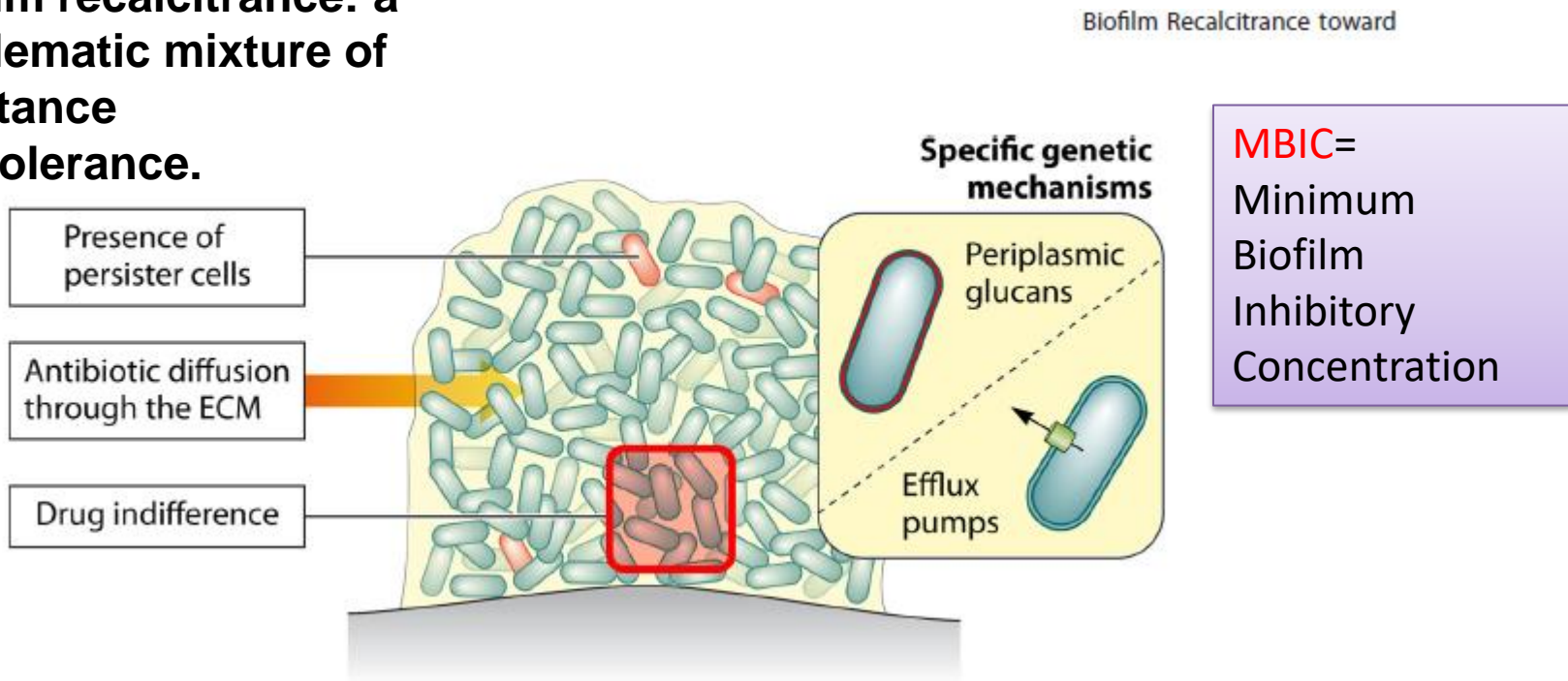
...Όπου τα μικροβια λαβροβιούν
στην επιφάνεια των ξένων
εμφυτευμάτων, παράγοντας ...



S.aureus Biofilm...

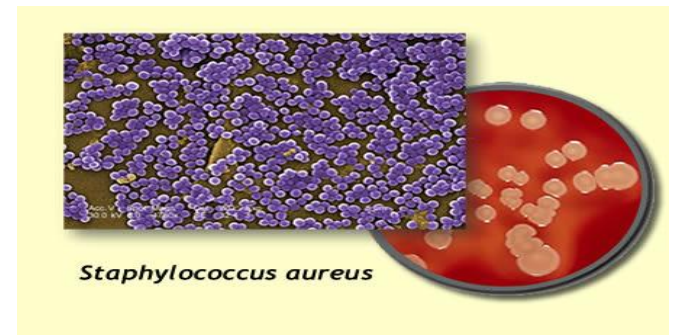
Biofilm: Αντοχή στα αντιβιοτικά! Πώς;

Biofilm recalcitrance: a problematic mixture of resistance and tolerance.



Τα εμπεδωμένα στην βιομεμβράνη βακτήρια μπορούν να είναι ανθεκτικά ακόμα και υψηλές συγκεντρώσεις βακτηριοκτόνων αντιβιοτικών, ευαίσθητων *in vitro* σε πλακτωνικά στελέχη!!

Staphylococcus aureus



Κλινική έκφραση

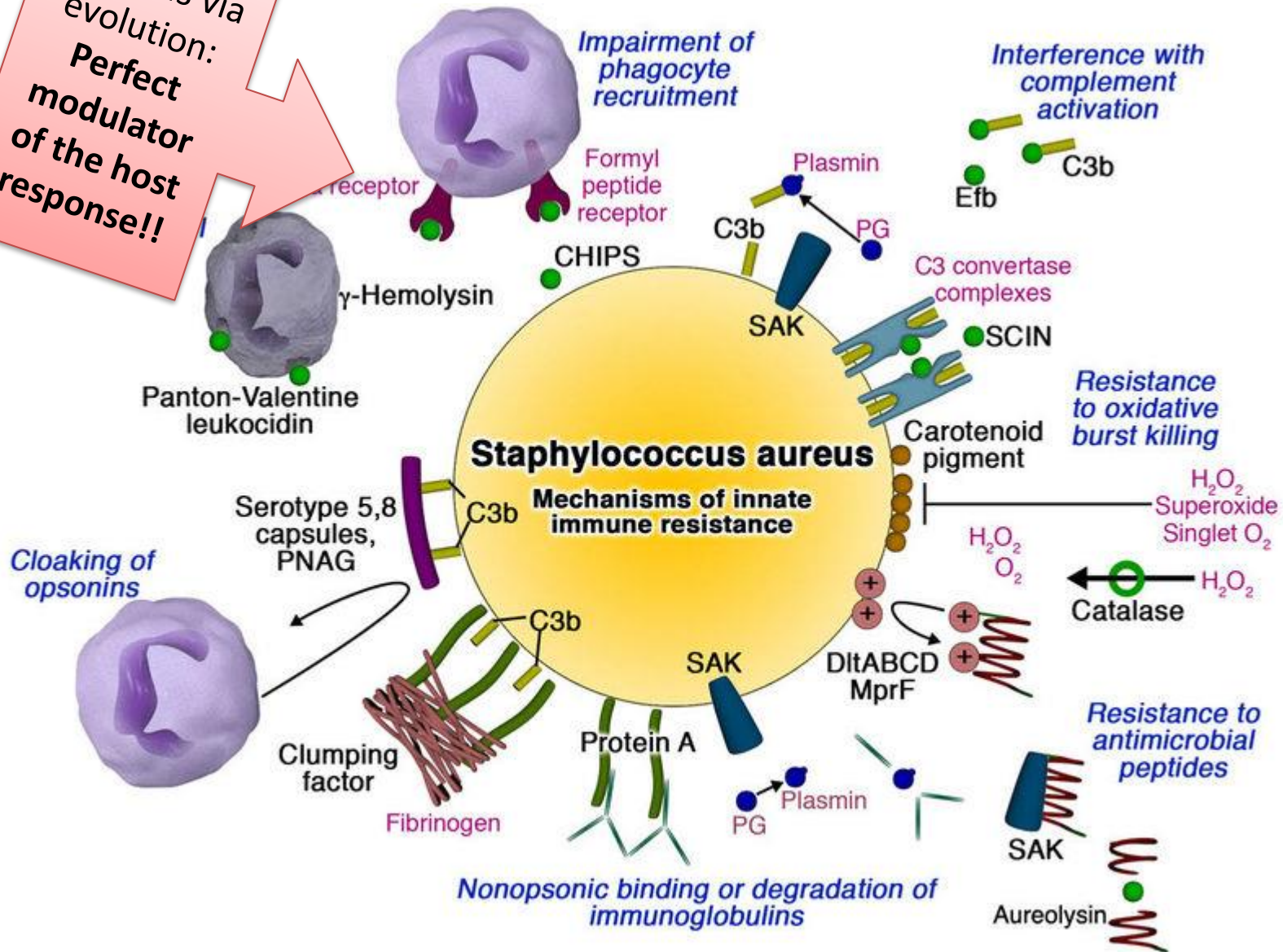
- Πυογόνος, τοξινογόνος
- 20-40% αποικισμός υγιών.
- Επιπολής (δέρμα, μαλακά μόρια)
- Εν τω βάθει (αποστήματα)
- Κοινότητα (CA), Νοσοκομείο (HCA)
- **1^ο αίτιο gram+ βακτηριαμίας**
- Ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα
- TSST-1, Σήψη
- Λοιμώξεις εμφυτευμάτων
- Αντοχή! MRSA. Επίσης, CLINDA, SMP/TMX, FQ, RIFA, FA

Ιδιότητες παθογόνου

- Gram +, κοαγκουλάση κόκκος
- Παραγωγή exfoliating toxin ETA/ETB, endotoxin B,C
- MGES (multiple mobile genetic –exogenous-elements)
- SNPs
- SCC *mec* cassette
- Small colony variants (SCV)
- Clonal complex (CC)
- Gram staining
- Conventional cultures
- Rapid molecular detection

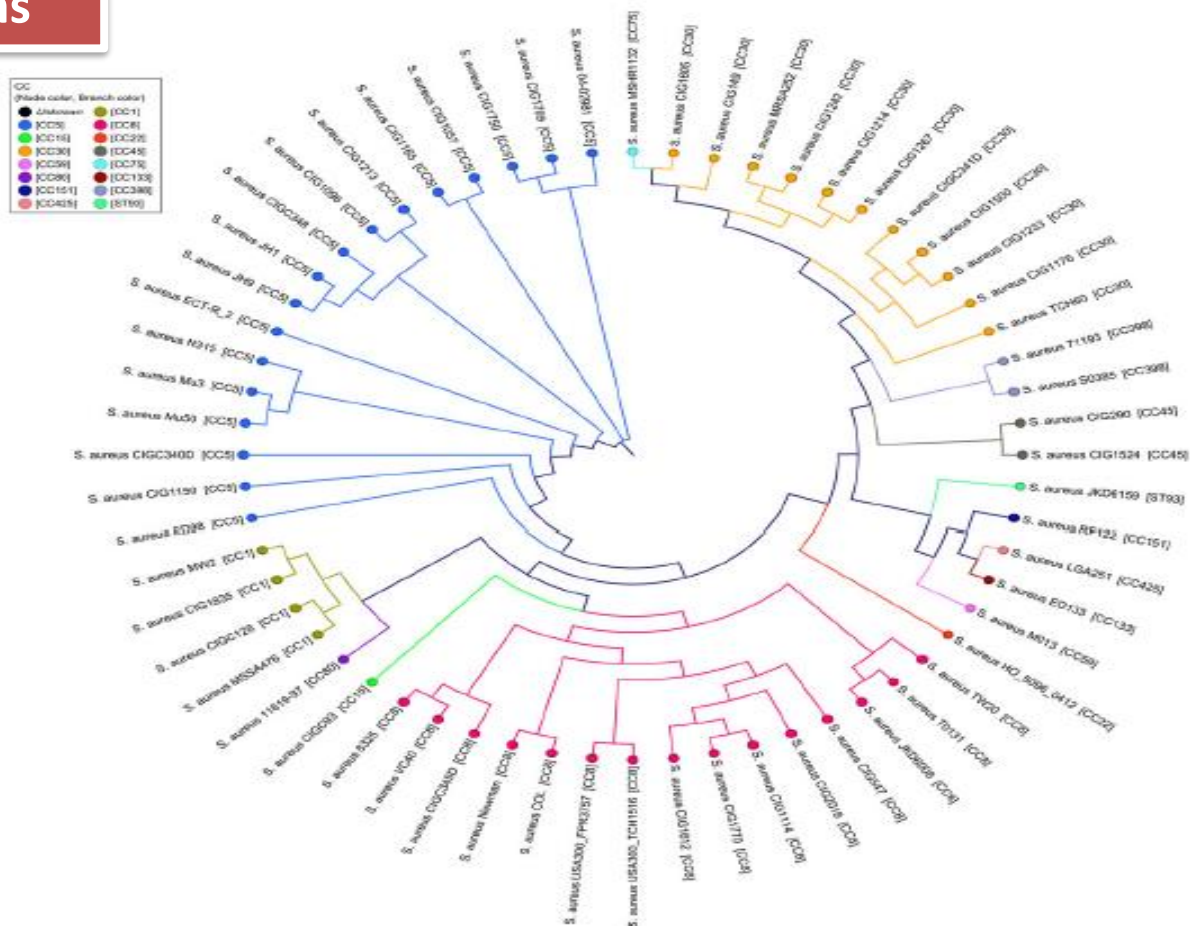
Staphylococcus aureus

S. aureus via evolution: Perfect modulator of the host response!!

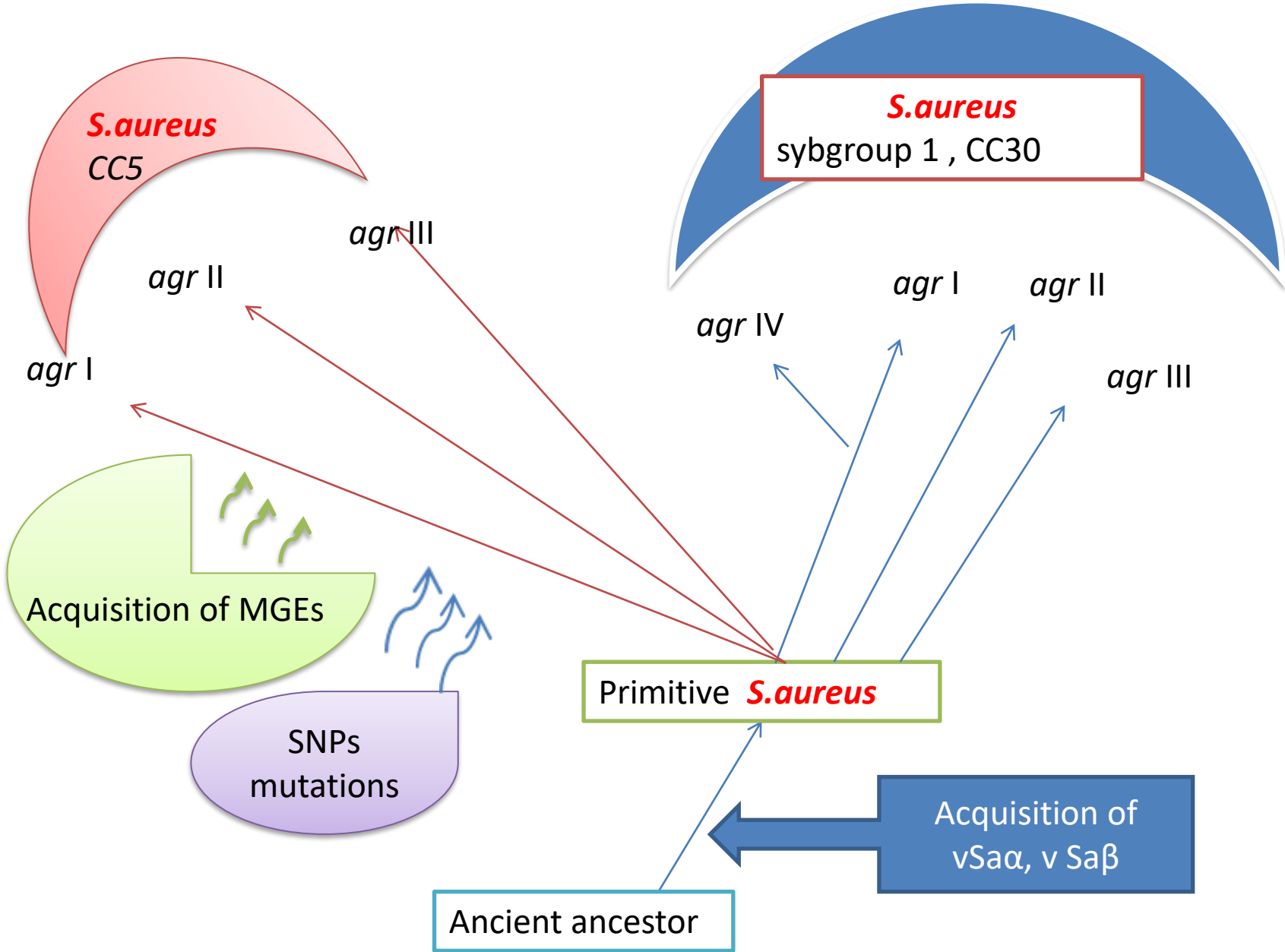


...And Pathogen's Single Nucleotide Polymorphisms

Sharma-Kuinkel, Open forum Infectious Diseases 2014



CC₃₀ analysis of *S.aureus* transcriptome revealed 25 unique proteins; among them SNPs for protein A *agrC* and SNPs partly explaining persistent infection into tissue (bone & valves)



Adapted from FEMS Microbiol Rev 2008;32:23-37
8th Mandell eds 2015

- Φυλογενετική ανάλυση και καλλιέργεια διαδοχικών στελεχών MRSA από ασθενή με εμμένουσα βακτηριαιμία. Ανάπτυξη αντοχής σε χορηγούμενα αντιβιοτικά! *Chen et al Front Microbiol 2020*

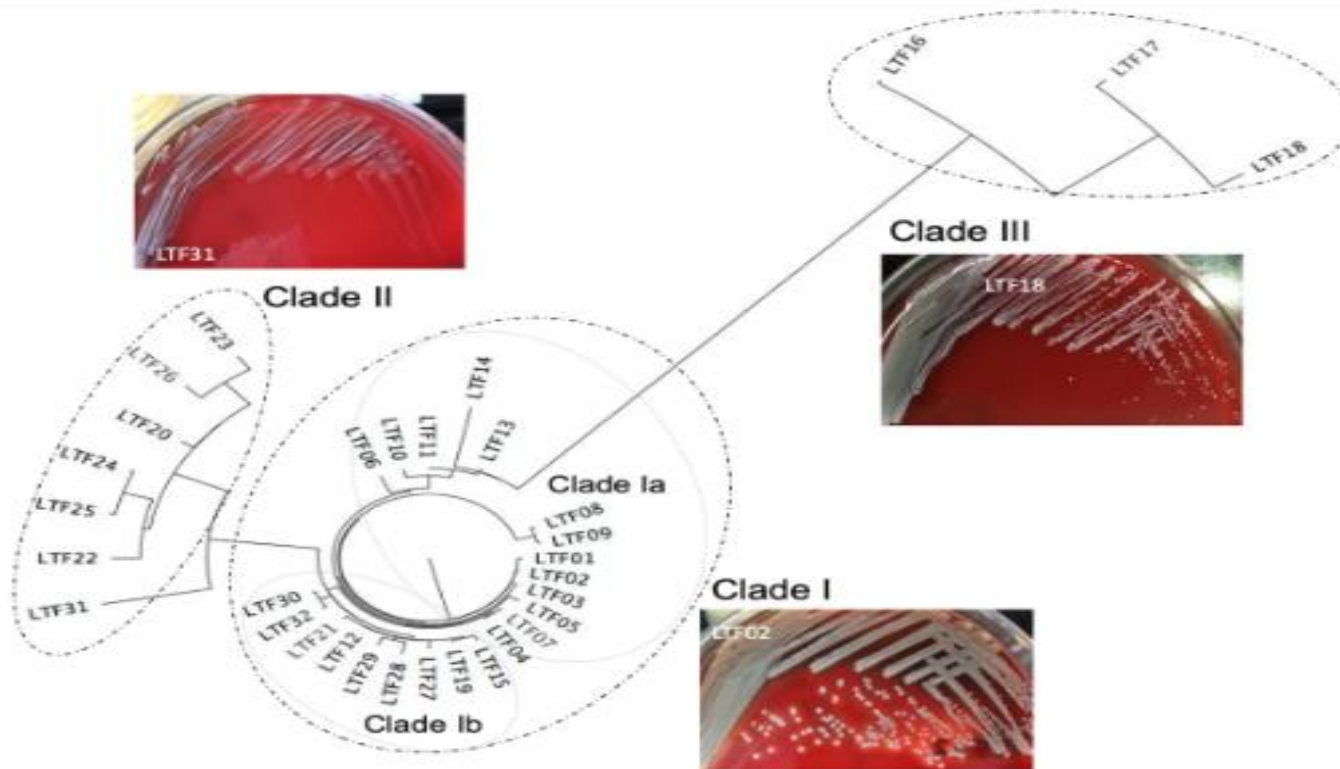
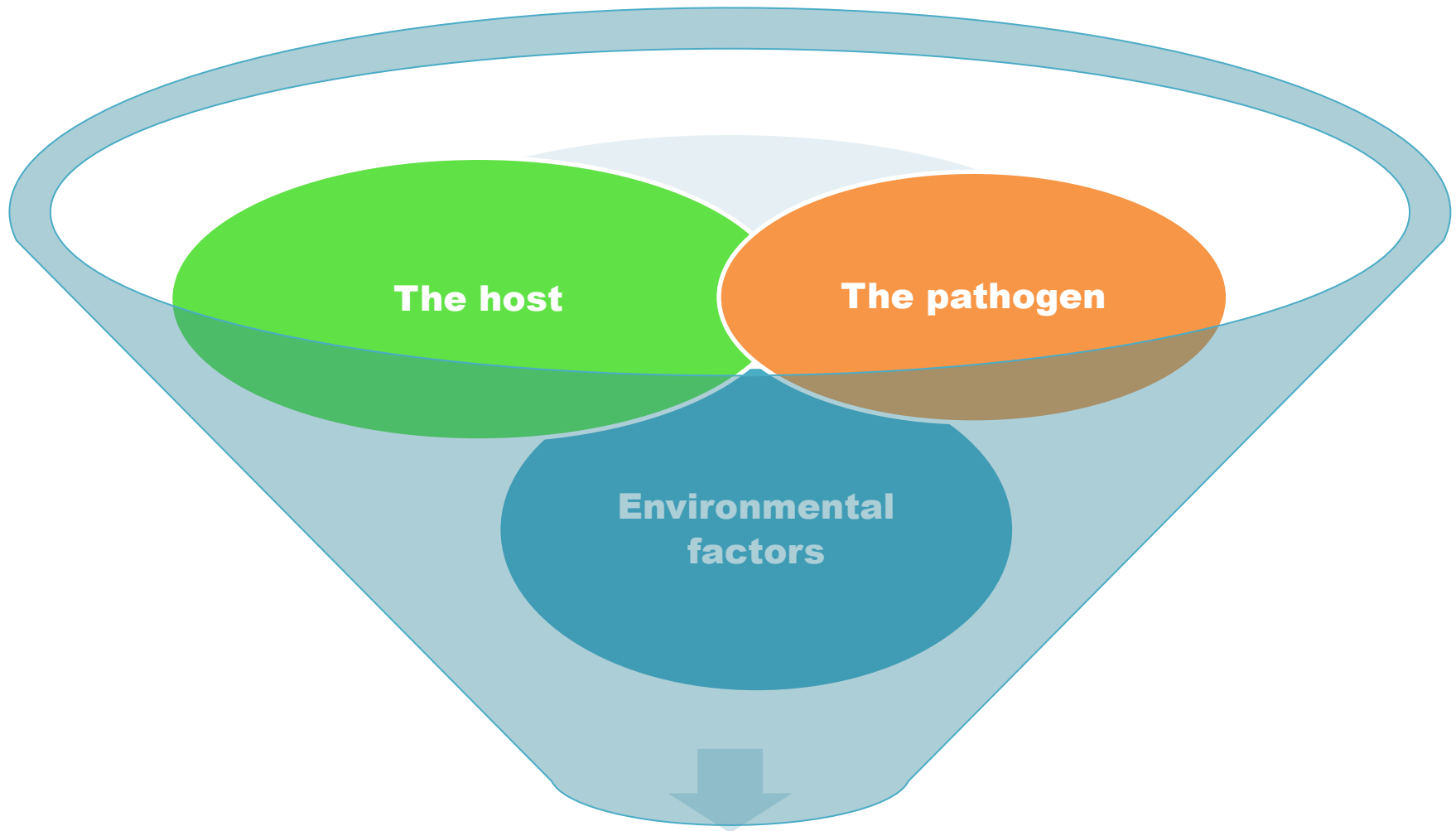


FIGURE 2 | Core genome based phylogenetic analysis of 32 ST5 MRSA strains from a patient with persistent bacteremia. The successive bacteremic strains were belonged to three major genetic clades with two subclades, Ia and Ib, in Clade I. The bacterial colonies of representative strains on blood agar plates were shown for each clade. The colonies of Clade II strains were at significantly smaller size and whiter color when compared to the strains of Clade I.

Διαδοχικά στελέχη *S.aureus* επί εμμένουσας βακτηριαιμίας

<i>Staphylococcus aureus</i> Ευαισθησίες (MIC mg/l)	MRSA 1 ΗΜΕΡΑ 1η		MRSA 2 Ημέρα 7η	
Oxacillin	> 2	R	>2	R
Rifampicin	0.5	S	0.5	S
Gentamicin	4	S	>8	R
Levofloxacin	>4	R	>4	R
Fusidic acid	>32	R	>32	R
Cotrimoxazole	<2/38	S	<2/38	S
Clindamycin	>2	R	>2	R
Minocycline	-		4	S
Linezolid	2	S	2	S
Vancomycin	1	S	2	S
Daptomycin	0.25	S	1	S
Teicoplanin	1	S	2	S
Mupirocin	>2	R	> 2	R



Clinically relevant infection

Περίπτωση ασθενούς

- Την 13^η ημέρα μετά την επέμβαση και ενώ ο ασθενής ελάμβανε αντιβιοτικά και ήταν κλινικοεργαστηριακά βελτιωμένος, εμφανίζει εμπύρετο ως 38,3°C χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.




- Καλλιέργειες αίματος από Κεντρικό φλεβικό καθετήρα



- ***Staphylococcus epidermidis* MRSE**

- ??

Περίπτωση ασθενούς

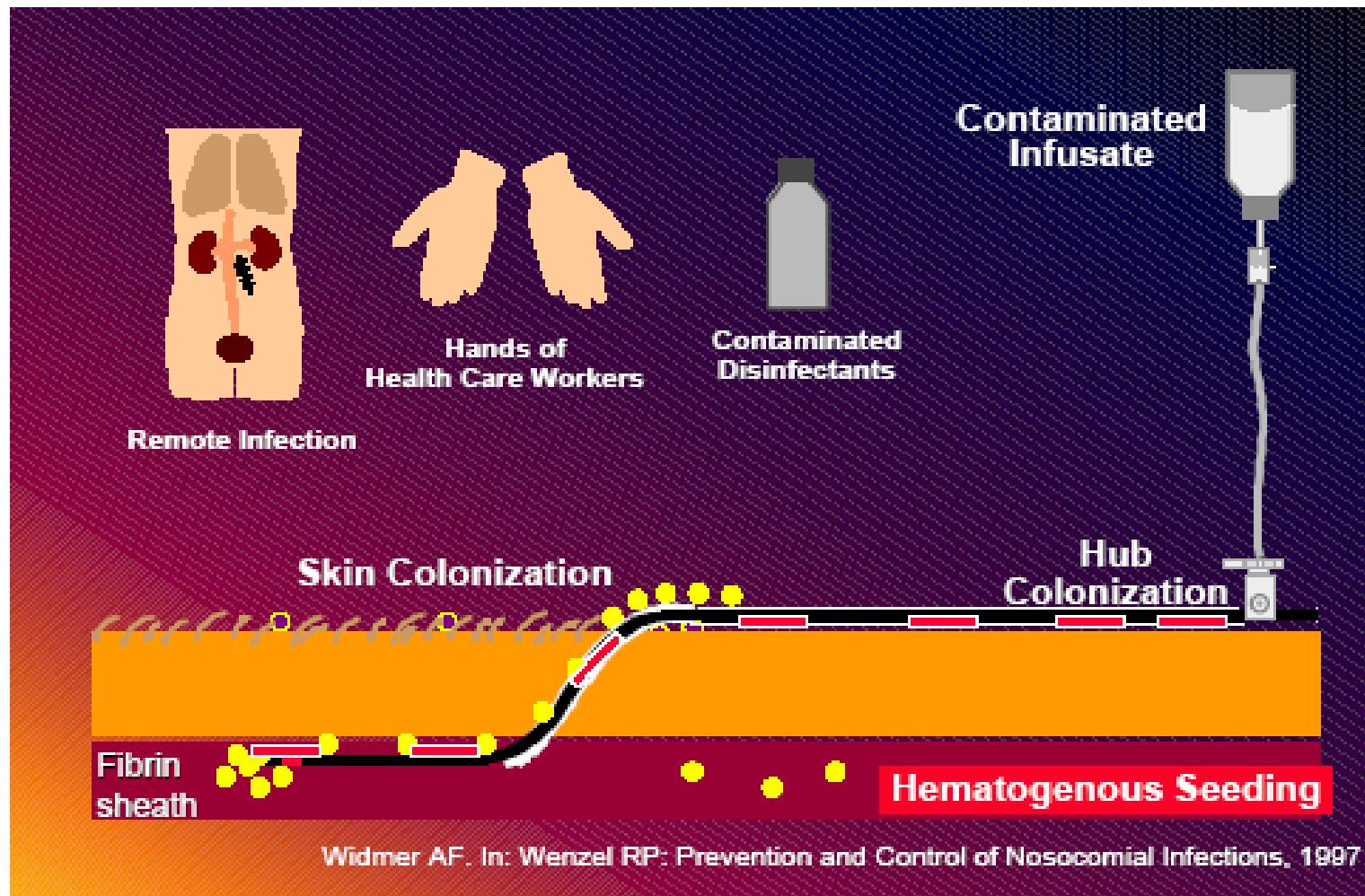
- Αιμοκαλλιέργεια θετική από *Staphylococcus epidermidis*
 - Αληθώς παθογόνο ή επιμόλυνση;;;
 - **Λαμβάνουμε πάντα >1 σετ αιμοκαλλιιεργειών!!**
 - **Ο αριθμός των θετικών αιμοκαλλιιεργειών ΕΝΤΟΣ 24ωρου στο σύνολο των καλλιιεργειών που ελήφθησαν**
- 
- 2/2 θετικές, PPV 98%
 - 2/3 θετικές , PPV 90%

Βακτηραιμία Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα

Ανασκόπηση

- Κλινική κατάσταση ασθενούς
- Υπαρξη ΚΦΚ
- Πρωτόκολλα διαχείρισης ΚΦΚ
- Υπαρξη εμφυτεύματος!
- Πρωτόκολλα λήψης αιμοκαλλιέργειας
- **Για να τεκμηριωθεί βακτηραιμία αποδιδόμενη στον κεντρικό φλεβοκαθετήρα (CLABSI-central line associated blood stream infection), χρειάζονται δύο θετικές αιμοκαλλιέργειες με το ίδιο παθογόνο που να έχουν ληφθεί ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ από την ΚΦΚ και την περιφερική φλέβα (γρηγορότερα θετικοποιείται η πρώτη- time to positivity).Κ/α άκρου καθετήρα όταν αφαιρείται**

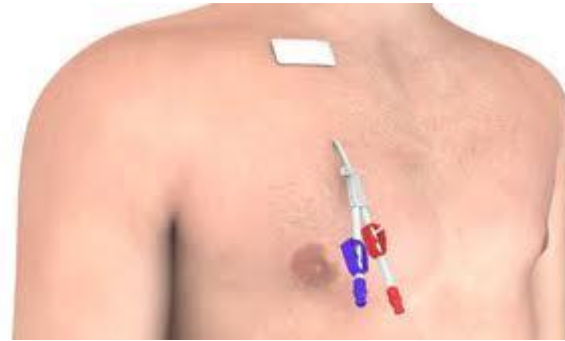
Ελεγχος-πρόληψη λοιμώξεων ΚΦΚ





!!MOO!!

ΣΩΣΤΟ !!



Πρόληψη λοιμώξεων

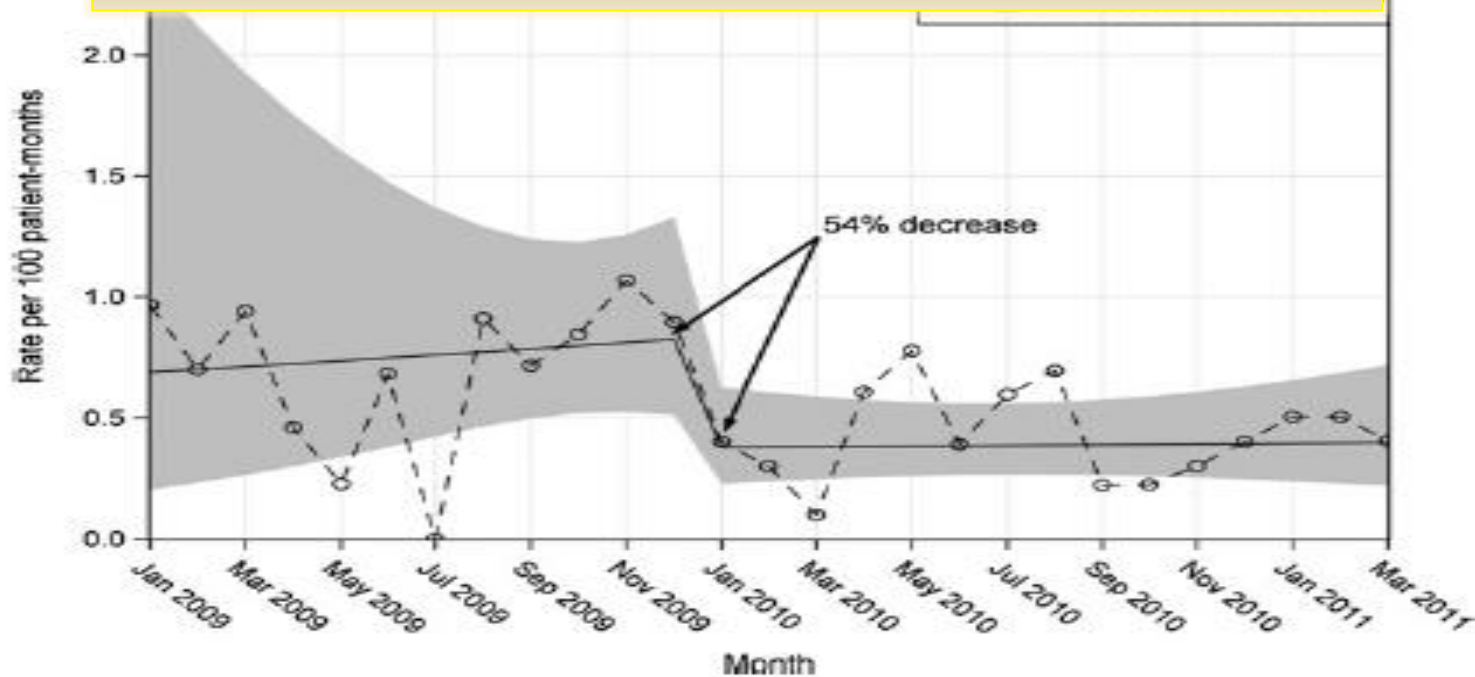
**STOP
NOSOCOMIAL
INFECTIONS**

*Always wash
your hands or
use an alcohol-
based hand
sanitizer
before and
after touching
a patient.*

Μείωση επίπτωσης βακτηριαμιών σε αιμοκαθαιρόμενους στο Ηνωμένο Βασίλειο



Access-related BSI	OR (CI95%)
2009	2.46 (1.43-3.94)
2011	1.30 (0.60-2.48)



Με ποιόν τρόπο;; Με εφαρμογή πολιτικών ελέγχου λοιμώξεων -Infection control

Implementation of a bundle of measures aiming to reduce/eliminate MRSA, NHS-UK Results from Renal Registry

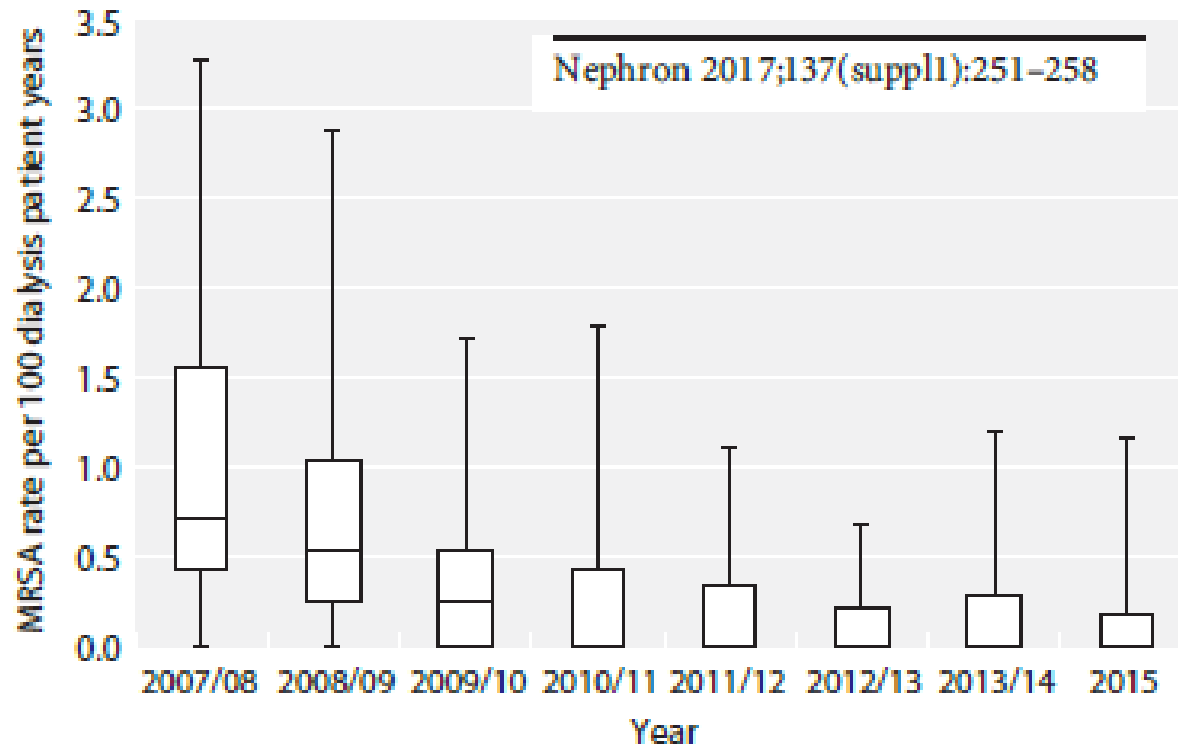


Fig. 10.1. Box and whisker plot of MRSA rates by renal centre per 100 dialysis patient years, by reporting year



Article

Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome

Efthymia Giannitsioti ^{1,2,*}, Christina Louka ³, Vasiliki Mamali ³, Elisavet Kousouli ⁴, Lemonia Velentza ^{1,5}, Vaia Papadouli ³, Georgios Loizos ^{1,6}, Panagiotis Mavroudis ^{1,6}, Georgios Kranidiotis ¹, Nektaria Rekleiti ³, Alexandra Stamati ¹, Ioannis Speggos ^{1,6}, Ioannis Daniil ³, Panagiotis Kouvatsos ¹, Chrysanthi Sidiropoulou ^{1,6}, Garifallia Linardaki ^{1,6}, Styliani Gerakari ^{1,5}, Georgios Chrysos ^{1,4,6}, Katina Themeli-Digalaki ^{3,4} and Olympia Zarkotou ^{3,4}

Η σημασία του ελέγχου λοιμώξεων -βακτηριακών στην εποχή COVID

Variables	Discharge Home n = 54 (67.5%)	Adverse Outcome n = 26 (32.5%)	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate Adjusted OR (CI 95%)	P
Bacteremia	16 (29.6)	24 (92.3)	28.500 (6.011–135.121)	<0.001	19.512 (3.672–103.668)	<0.001
Severe SARS-CoV-2 pneumonia	21 (38.9)	26 (100)	2.238 (1.628–3.076)	<0.001		



Non-ICU COVID-19 bacteremias

- *S.aureus* 100% MRSA!
- Enterococci: VRE (19% vs 8.3% in non-COVID department)
- COVID-19 patients with bacteremia: more unvaccinated for SARS-CoV-2
- Central venous catheter, multiple comorbidities
- Double rates of mechanical ventilation and length of hospital stay
- Bloodstream infection: Independent factor for in-hospital mortality

Εν κατακλείδι

Ασθενής με Gram + βακτηριαίμια

- Σηπτικός vs όχι
- Αληθώς παθογόνο vs επιμόλυνση
- Υπαρξη εμφυτεύματος ή ΚΦΚ
- Έλεγχος εστίας λοίμωξης (πρωτοπαθής-μεταστατική)
“source control”
- Αγωγή βάσει αντιβιογράμματος (MIC) και
φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων
- Διάρκεια αγωγής ανάλογα με την εστία λοίμωξης
- Λήψη αιμοκαλλιεργείων υπό αγωγή- προσοχή σε
εμμένουσα βακτηριαίμια!



Mr
Staphylococcus.....

