

ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων
Δ΄ Παθολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»

European
Sepsis
Alliance



Chairman: European Sepsis Alliance

Board member: Global Sepsis Alliance

Past-President: European Shock Society

ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

(Leone M, et al. *Intensive Care Med* 2003; 19: 1077,
Valesco M, et al. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1127)

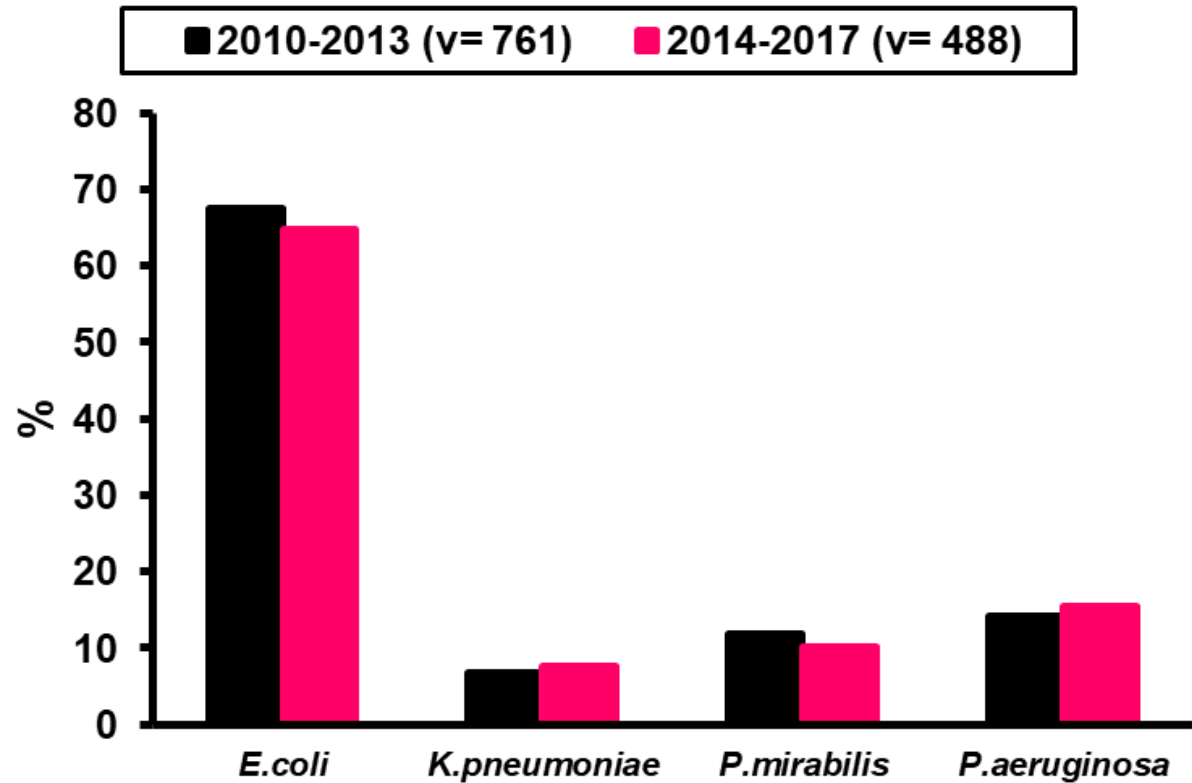
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

- *Escherichia coli* 80%
- *Staphylococcus saprophyticus* 10-20%

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- *Escherichia coli* 39%
- *Pseudomonas aeruginosa* 22%
- *Enterobacter aerogenes* 15%

ΤΑ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ: ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΟΥΡΩΝ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης
Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

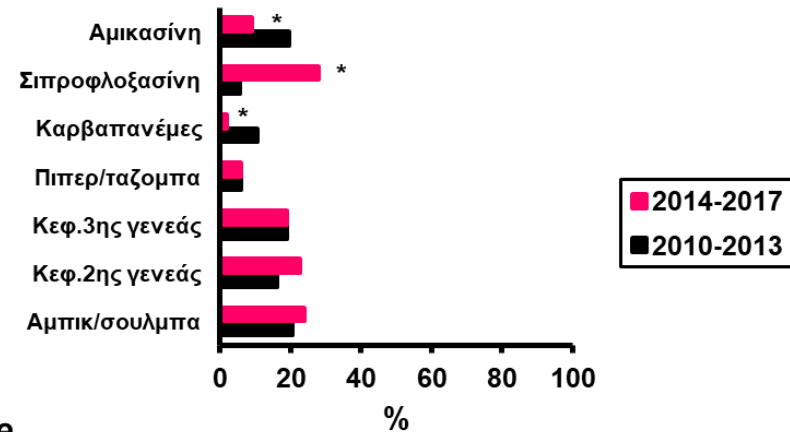
Συντακτική επιτροπή
Σουζάνα Ανίσσoglou
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτσι
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

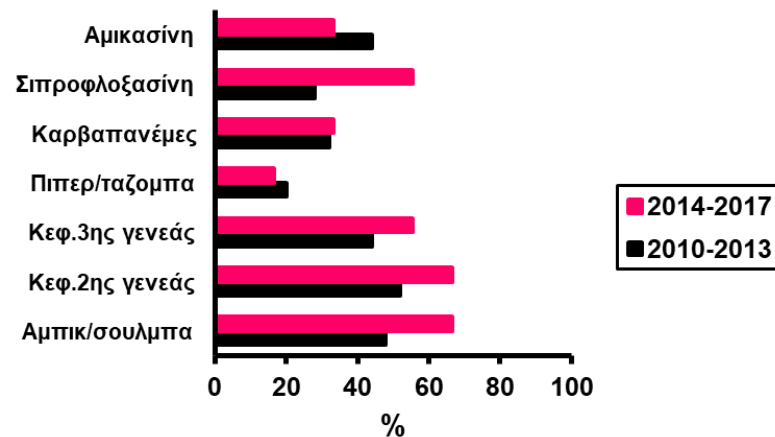
ΑΘΗΝΑ 2017

ΑΝΤΟΧΗ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ: ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΟΥΡΩΝ

Escherichia coli



Klebsiella pneumoniae



* $p < 0.05$ ανάμεσα στις δύο περιόδους

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης
Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή
Σουζάνα Ανίσσολου
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγιάνιδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτσι
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

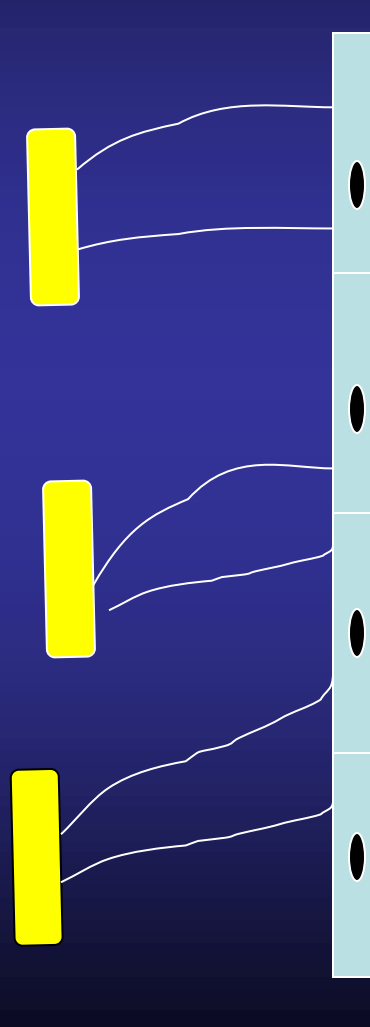
ΑΘΗΝΑ 2017

ΛΟΙΜΟΓΟΝΑ ΣΤΕΛΕΧΗ

(Rocha SPD, et al. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 1
& Yamamoto S. *J Infect Chemother* 2007; 13: 68)

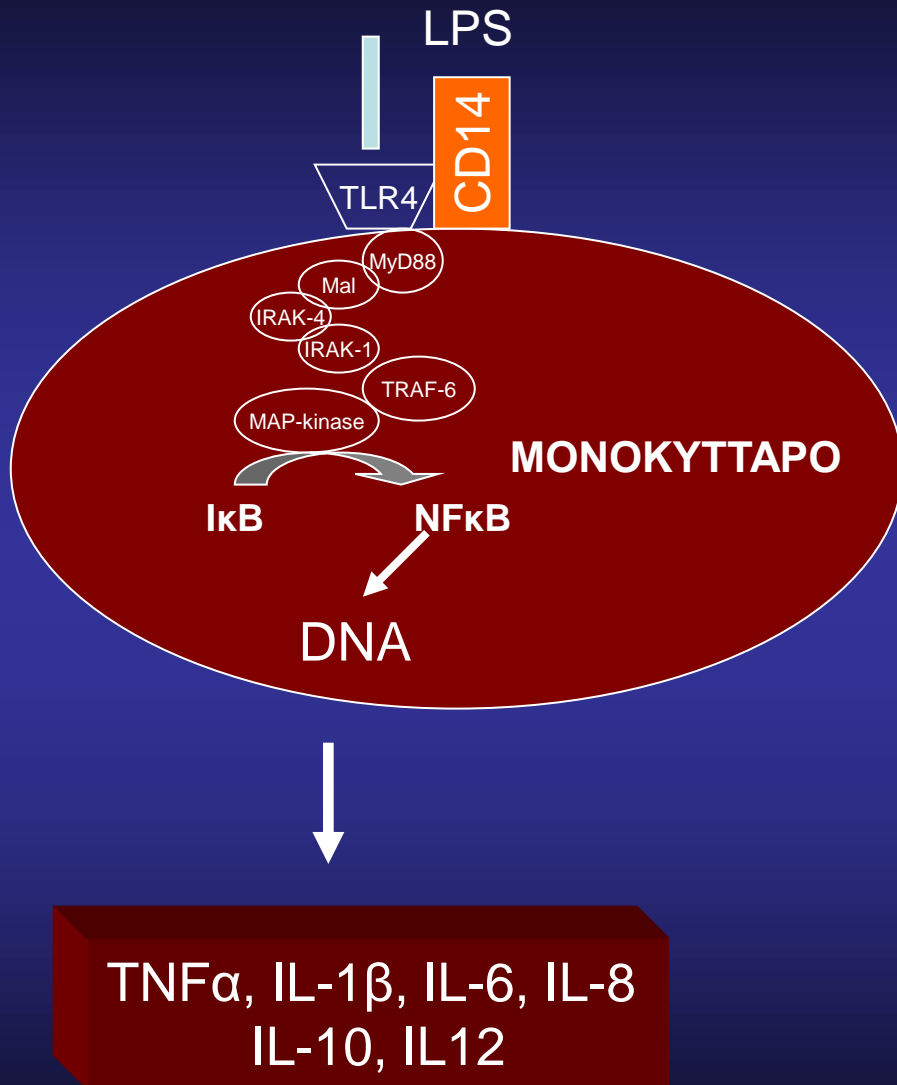
Escherichia coli
Proteus mirabilis
P fimbriae + Pili 1

Escherichia coli
Ουροπαθογόνα#
χλωρίδα παχέος
Ίδια μοριακή δομή

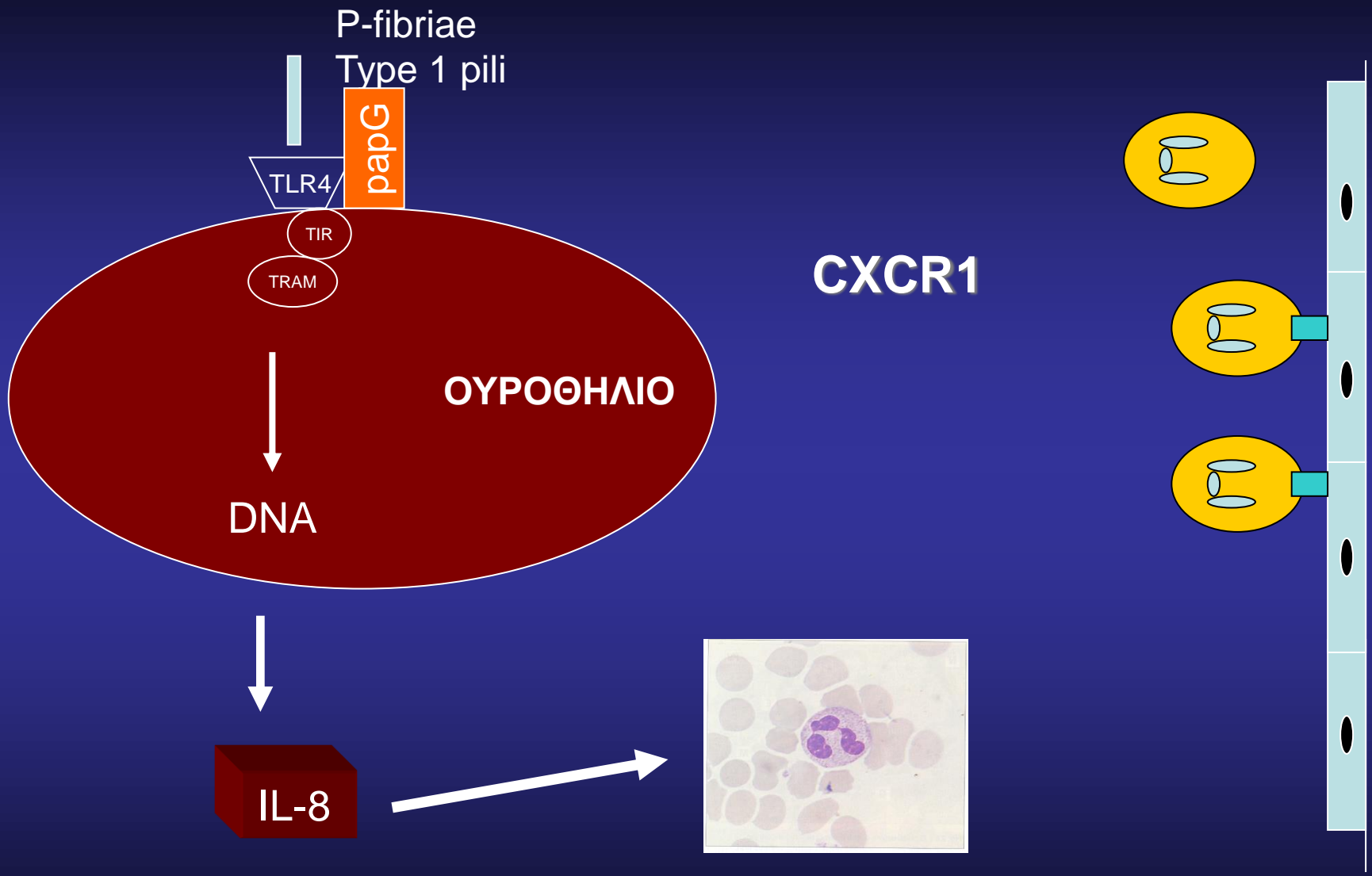


ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΑ
ΚΥΤΤΑΡΑ

Γαλακτόζη
N-ακετύλο-γλυκοζαμίνη



**ΠΩΣ ΓΙΝΕΤΑΙ Η
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ
ΤΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ
ΜΕ ΤΑ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ;**



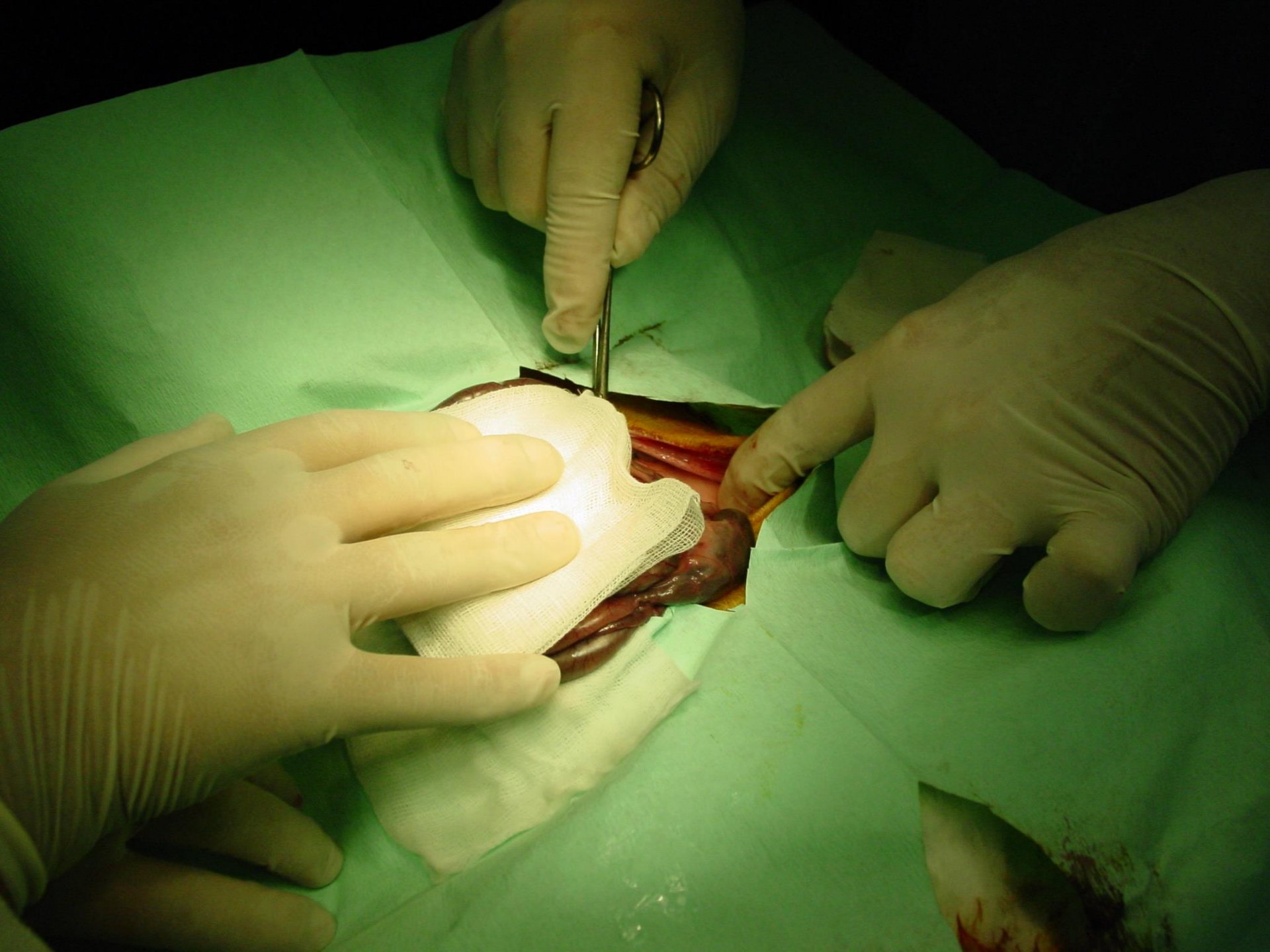
SNPs ΚΑΙ ΕΥΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

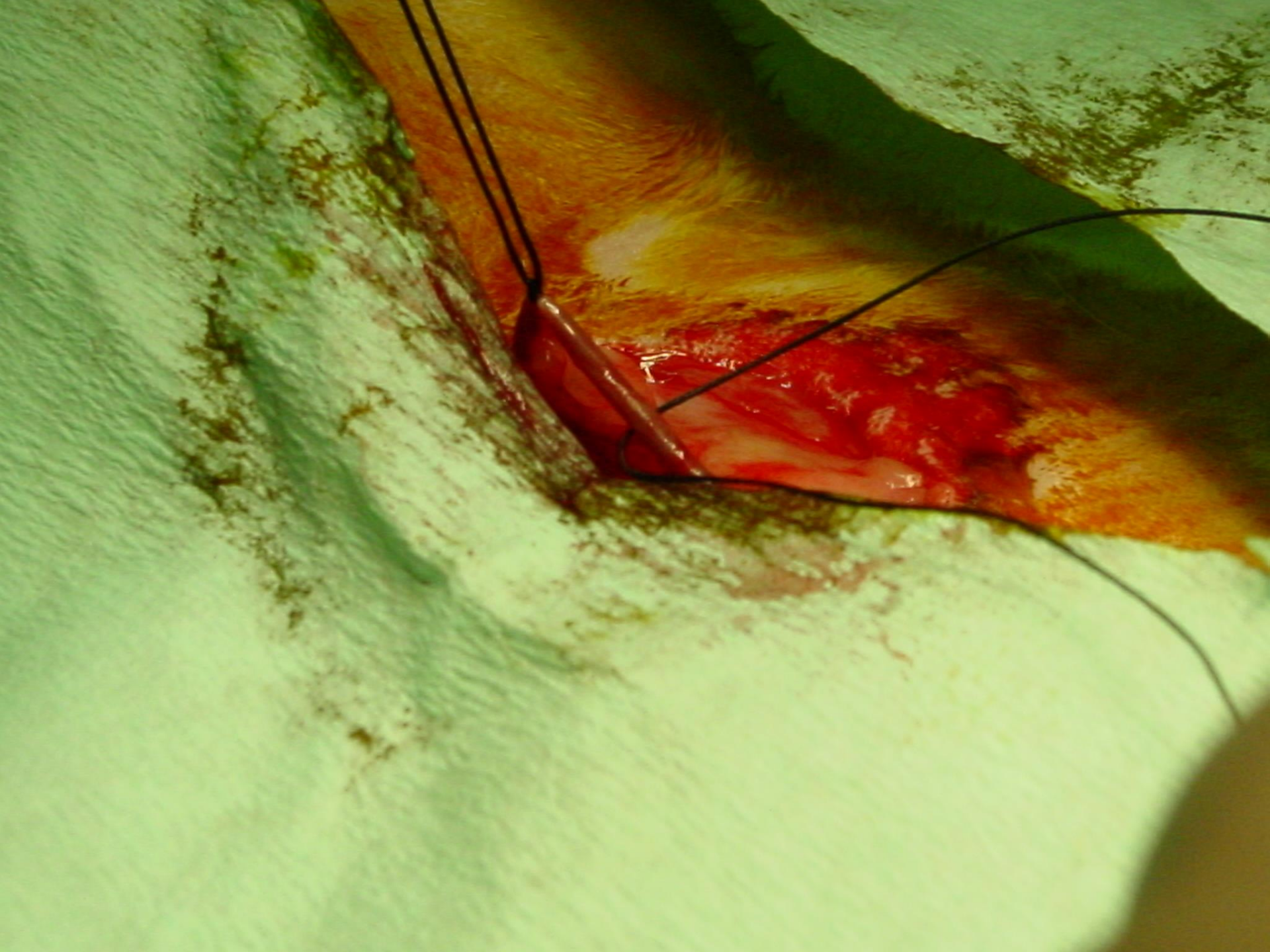
(Artifoni L, et al. *J Urol* 2007; 177: 1102)

	DMSA (+) (n= 173)	DMSA (-) (n= 92)
IL-8 -251 A>T		
AA	19%	17.3%
AT	54.9%	44.5%
TT	26%	38%
IL-8 2767 A>G		
AA	14.4%	15.2%
AG	52%	41.3%
GG	33.5%	43.4%
CXCR1 2607 G>C		
GG	89.5%	94.5%
GC	9.8%	5.4%
CC	0.57%	0%

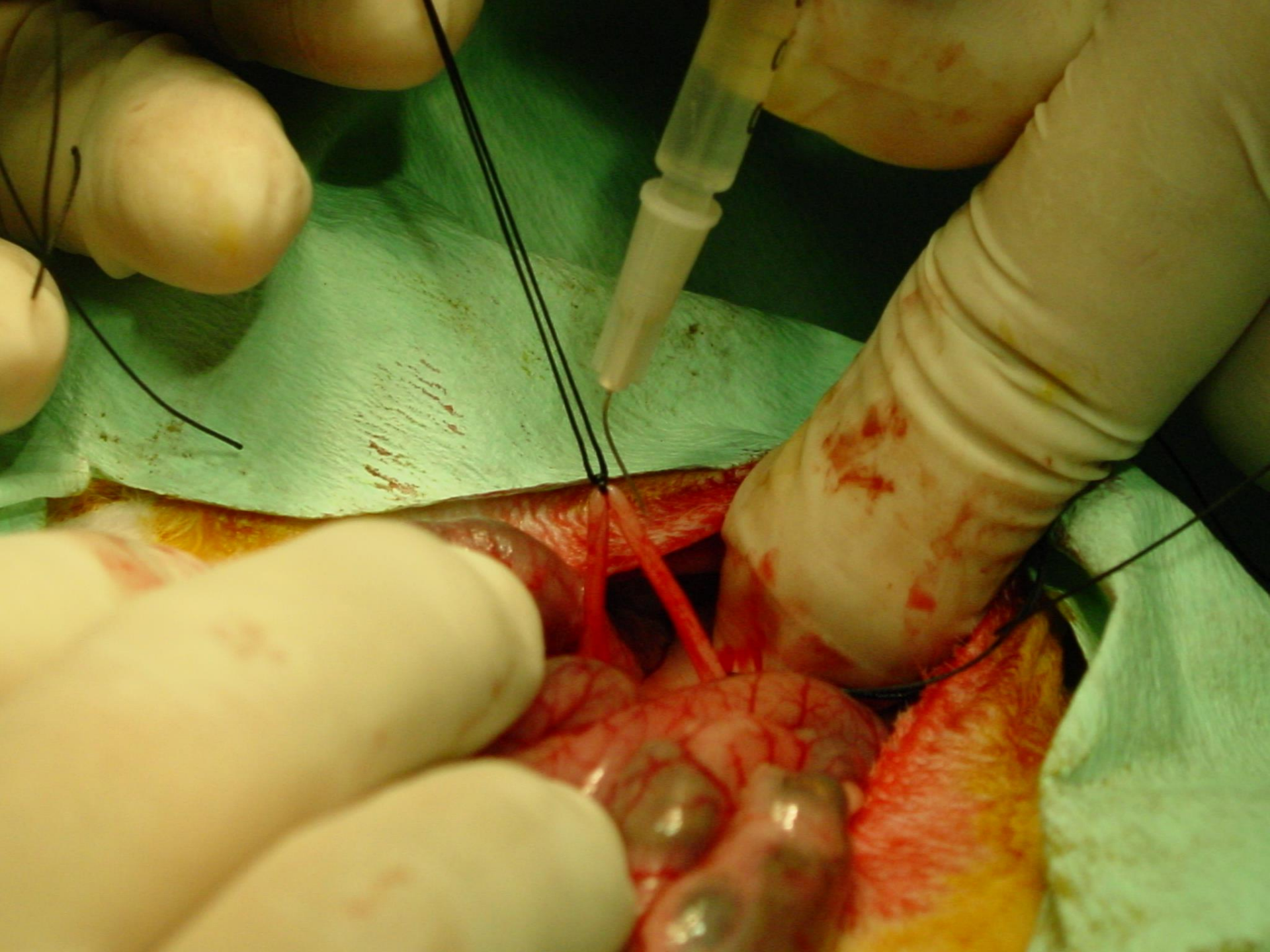


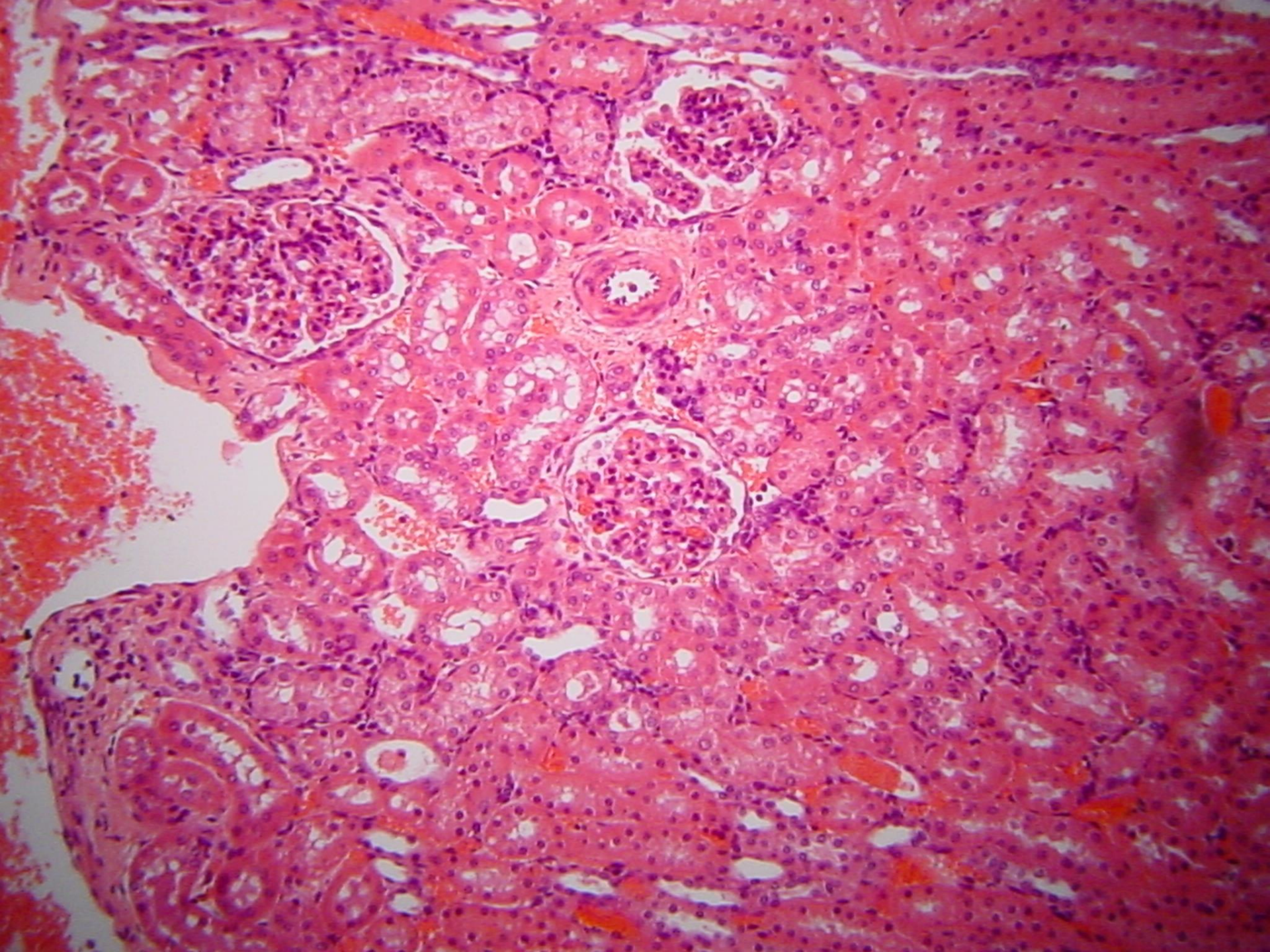












ΟΥΡΟΣΗΨΗ: ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ + ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (SIRS)

- $\Theta > 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
- > 90 σφύξεις/min
- > 20 αναπνοές/min ή $P_{\text{co}_2} < 32\text{mmHg}$
- Λευκά $> 12.000\text{κκχ}$ ή $< 4.000\text{κκχ}$ ή $> 10\%$ βλάστες

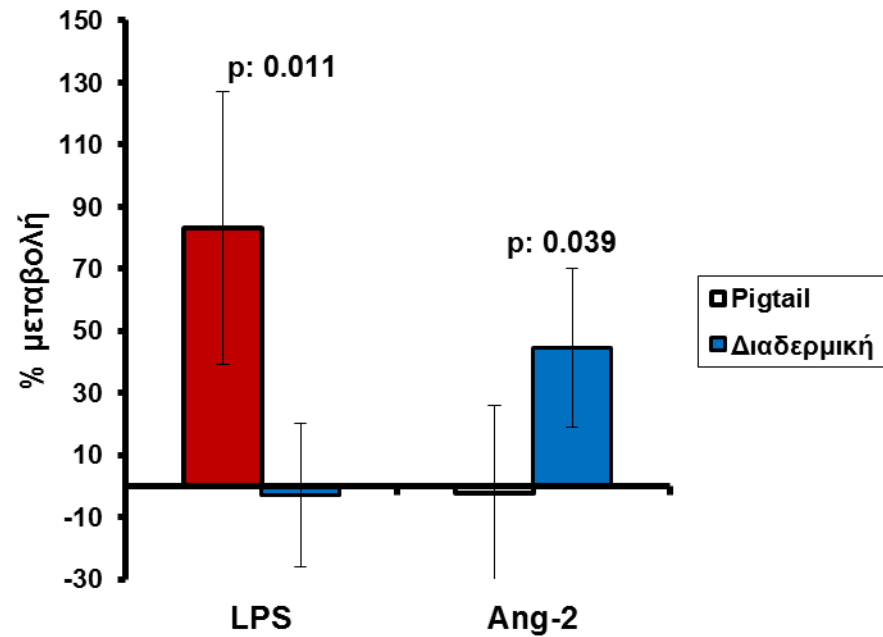
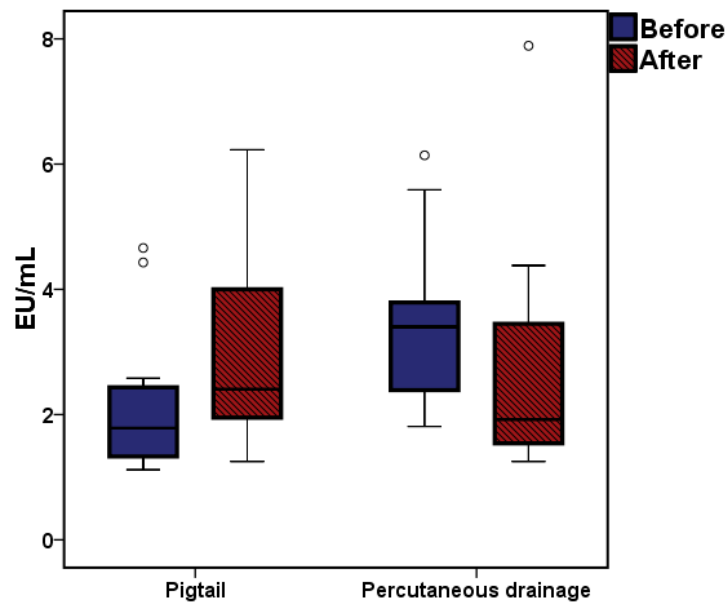
Άνδρας προσέρχεται λόγω υψηλού εμπυρέτου. Στο υπερηχογράφημα διαπιστώνεται υδρονέφρωση AP με παρουσία λίθου στην νεφρική πύελο. Τι θα κάνετε;

1. Θα χορηγήσετε άμεσα ενδοφλέβια αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος και θα περιμένετε
2. Θα εκτιμήσετε τη συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς
3. Διαδερμική νεφροστομία
4. Τοποθέτηση pigtail

ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ & ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

(Safioleas K, et al. *Cytokine* 2016; 81: 28)

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ LPS



ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΕΙΩΣΗ LPS

	Σχετικός κίνδυνος	95%CI	p
Διαδερμική	24.99	10.5-596.21	0.047
Κακοήθεια	0.48	0.04-5.56	0.486
SOFA	0.88	0.35-2.22	0.883

ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

(Rangel-Frausto MS. *Infect Dis Clin Nor Amer* 1999; 13: 299)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Εμπύρετο ($>38^{\circ}\text{C}$) με ρίγος
- Άλγος κατά την πλήξη της νεφρικής χώρας
- Συχνουρικά και δυσουρικά ενοχλήματα: 65%
- Ναυτία, έμετος

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Πυουρία (>10 κοπ φυγοκεντρημένα)
- Νιτρώδη
- $>10^3$ cfu/ml καλλιέργεια ούρων
- 90% θετική καλλιέργεια αίματος

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

(Solomon CG, et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 48)

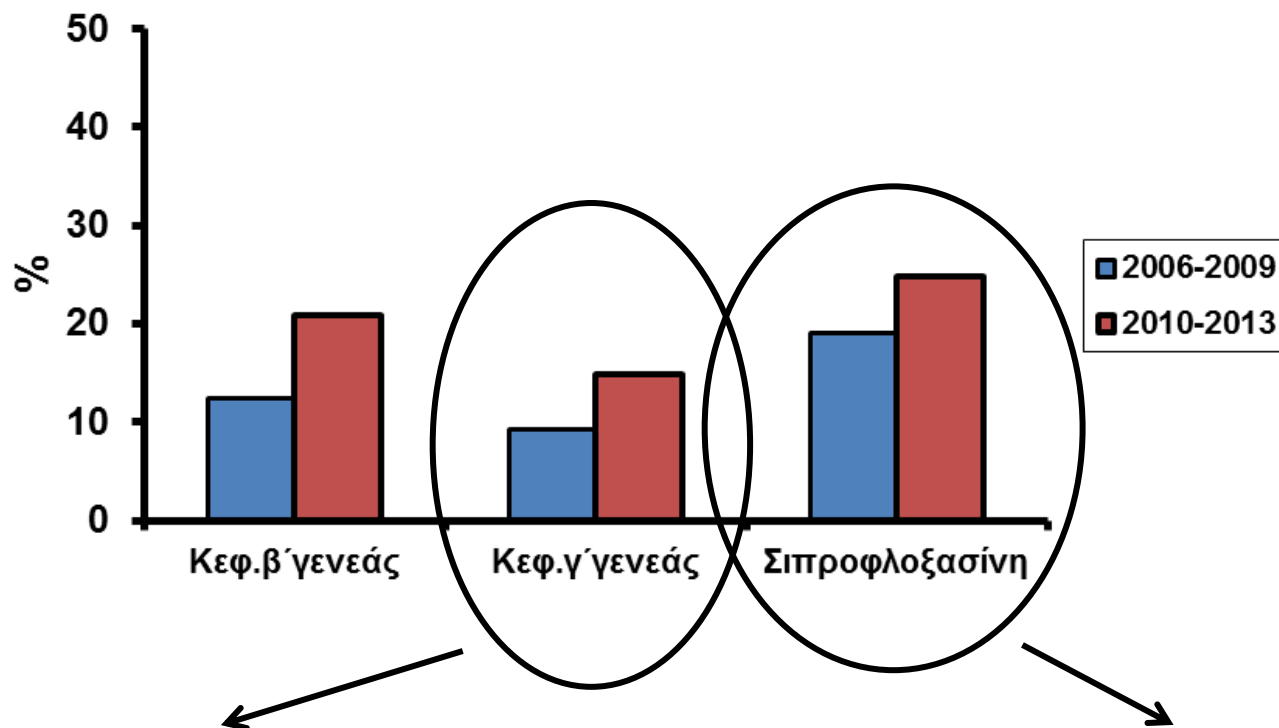
Μικροοργανισμός

- Πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών
- Προηγούμενη λοίμωξη με ανθεκτικά παθογόνα
- Πρόσφατο ταξίδι σε ενδημική περιοχή με ανθεκτικά παθογόνα

Παράγοντες του ξενιστή

- Ηλικία ≥ 65 έτη
- Πρόσφατη νοσηλεία
- Ουρολογικές επεμβάσεις
- Ανοσοεπάρκεια
- Συνυπάρχοντα νοσήματα

ΑΝΤΟΧΗ *E. COLI* ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ



	ΣΚ	p
Παρουσία Σ.Σήψης	0,81	0,666
Συνοσηρότητες*	0,67	0,374
Νεφρολιθίαση	1,15	0,770
Λήψη ≤3 μήνες	3,71	0,003

	ΣΚ	p
Παρουσία Σ.Σήψης	1,66	0,214
Συνοσηρότητες*	1,12	0,781
Νεφρολιθίαση	1,24	0,612
Λήψη ≤3 μήνες	3,79	<0,0001

*ΣΔ2, καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ, ΧΝΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΠΦΥ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΠΟΥ-ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ 2018

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ
Βαθμολογία qSOFA, ηλικία, έμετος

Βαθμολογία 0 ή 1

+

Ηλικία <65 έτη

+

Απουσία εμέτων

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΤ'ΟΙΚΟΝ

Βαθμολογία 2 ή 3

ή

Ηλικία ≥65 έτη

ή

Παρουσία εμέτων

ΝΟΣΗΛΕΙΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΠΦΥ 2018: ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Θεραπεία εκλογής

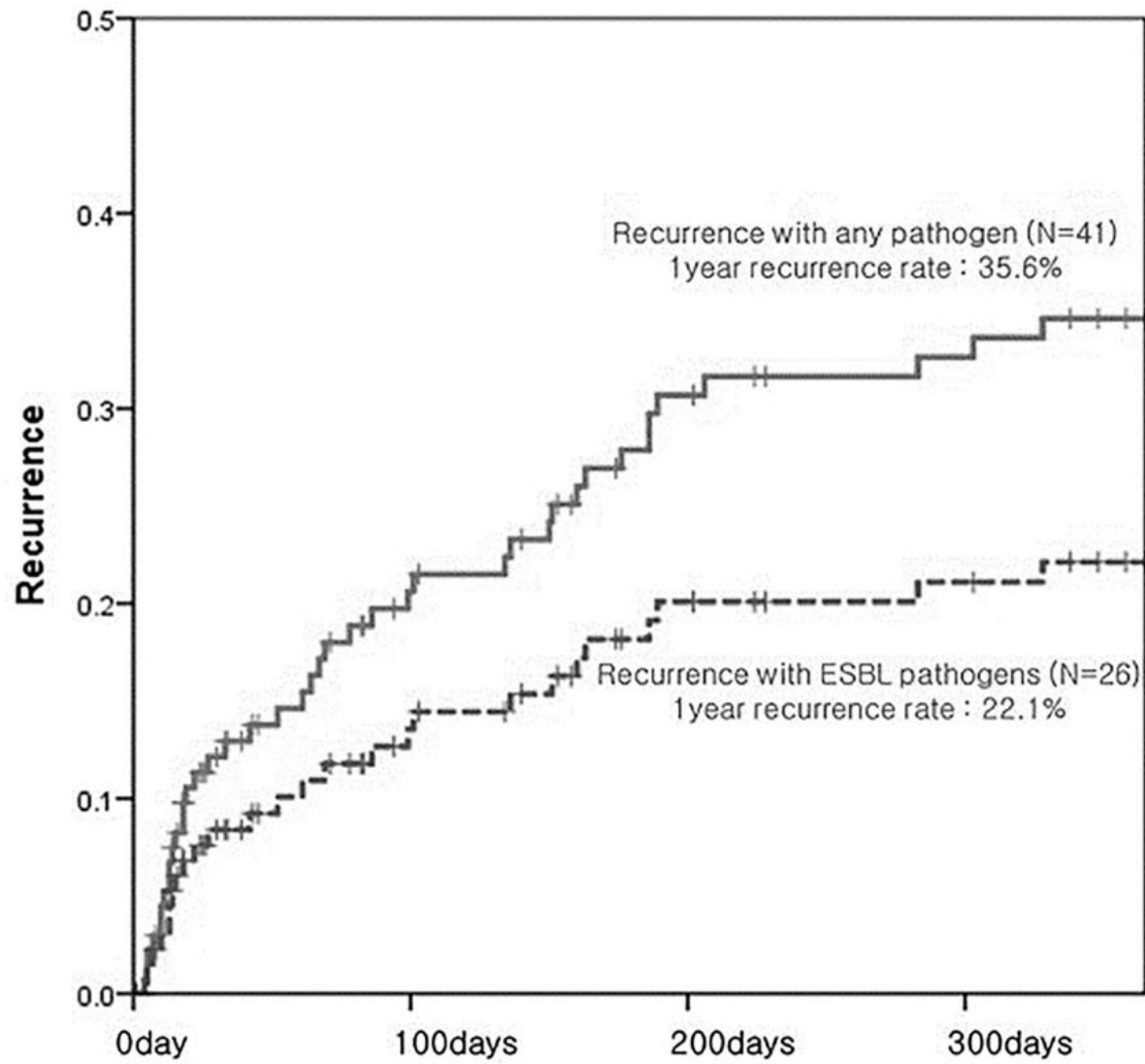
- Σιπροφλοξασίνη από του στόματος x 5-7 ημέρες
- Λεβοφλοξασίνη από του στόματος x 5-7 ημέρες
- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό από του στόματος x 7-10 ημέρες
- Κεφαλοσπορίνη β' ή γ' γενεάς από του στόματος x 7-10 ημέρες

Συνιστώμενη δοσολογία

- Σιπροφλοξασίνη 500mg ανά 12ωρο
- Λεβοφλοξασίνη 500 mg άπαξ ημερησίως
- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό 500/125mg ανά 8ωρο ή 875/125mg ανά 12ωρο
- Κεφουροξίμη 500mg ανά 12ωρο
- Κεφμπροζίλη 500 mg ανά 12ωρο
- Κεφιξίμη 400 mg άπαξ ημερησίως

Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

(Kim SH, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94: 55)



ΜΕΛΕΤΗ ASPECT-cUTI ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΠΕΠΛΕΓΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

(Wagenlehner FW, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 385: 1949)

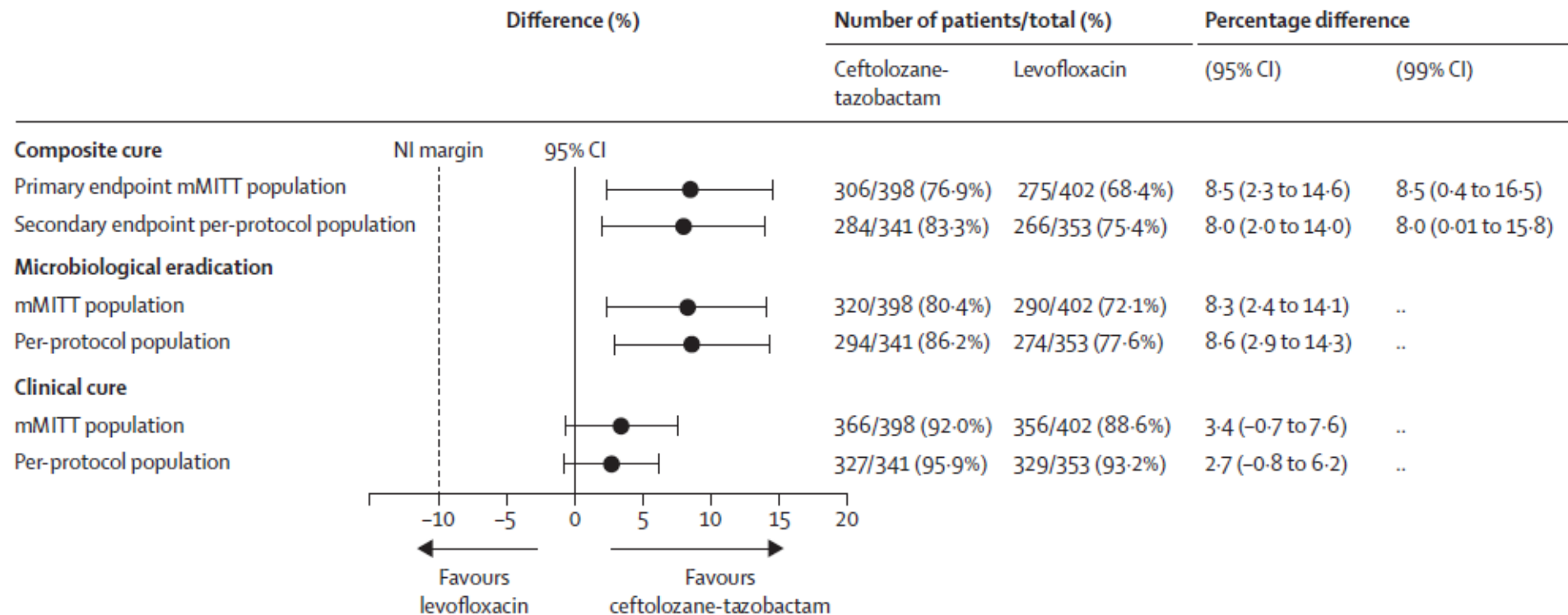
	Κεφτολοζάνη/ Ταζομπακτάμη (n= 398)	Λεβοφλοξασίνη (n=402)
Δόση	1.5g ανά 8ωρο ή 750 mg ανά 8ωρο* x 7 ημέρες	750mg ανά 12ωρο x 7 ημέρες
Φυσιολογική ΝΛ (%)	62,1	98,2
Ήπια ΝΑ (%)	29,1	24,9
Μέτρια ΝΑ (%)	7,8	6,7
Οξεία πνευμονεφρίτιδα (%)	82,4	81,6
Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις (%)	17,6	18,4
Βακτηραιμία (%)	7,3	8,2

*σε Cl_{Cr} 30-<50 ml/min

ΝΑ: νεφρική ανεπάρκεια
ΝΛ: νεφρική λειτουργία

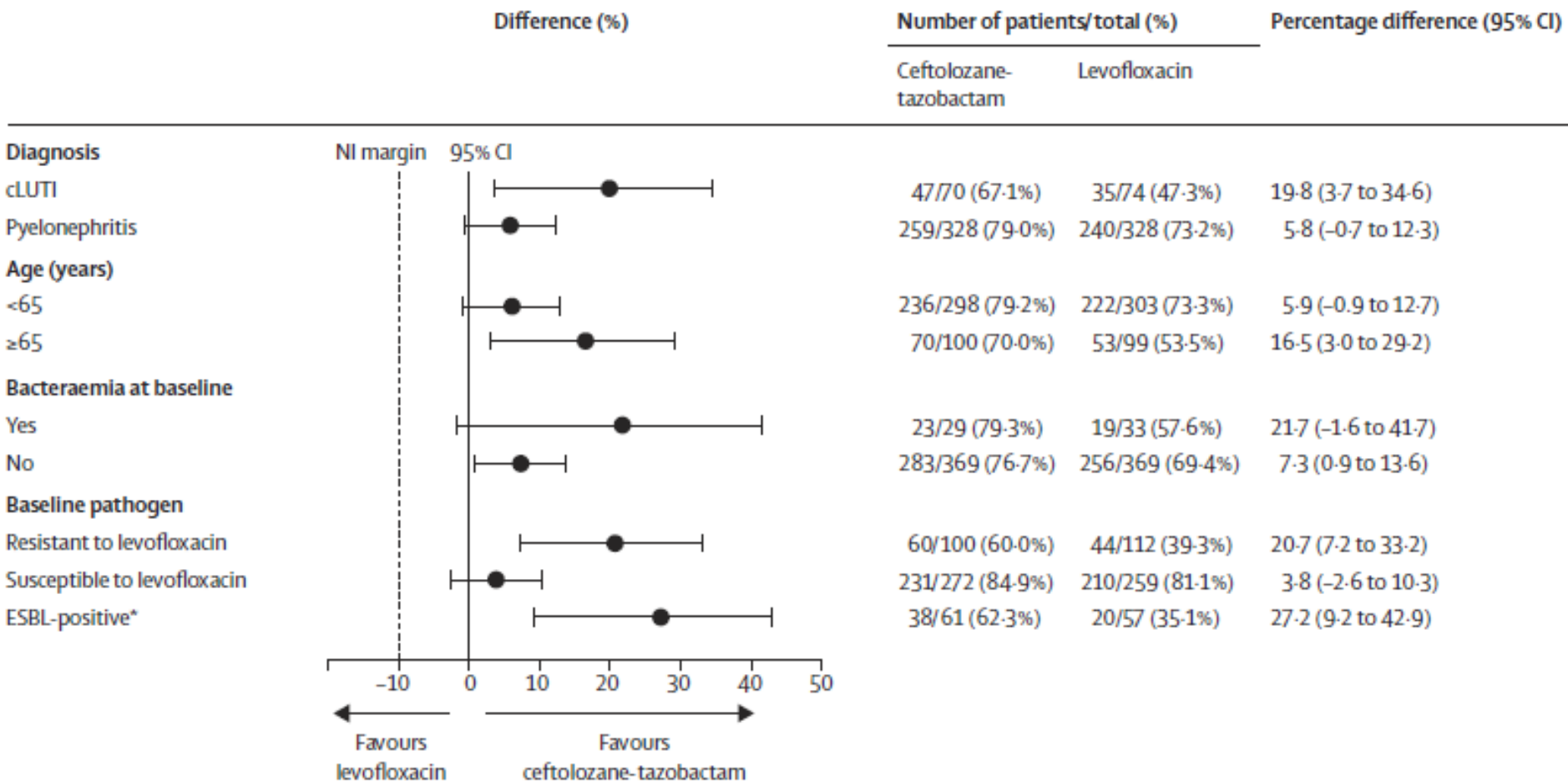
ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

(Wagenlehner FW, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 385: 1949)



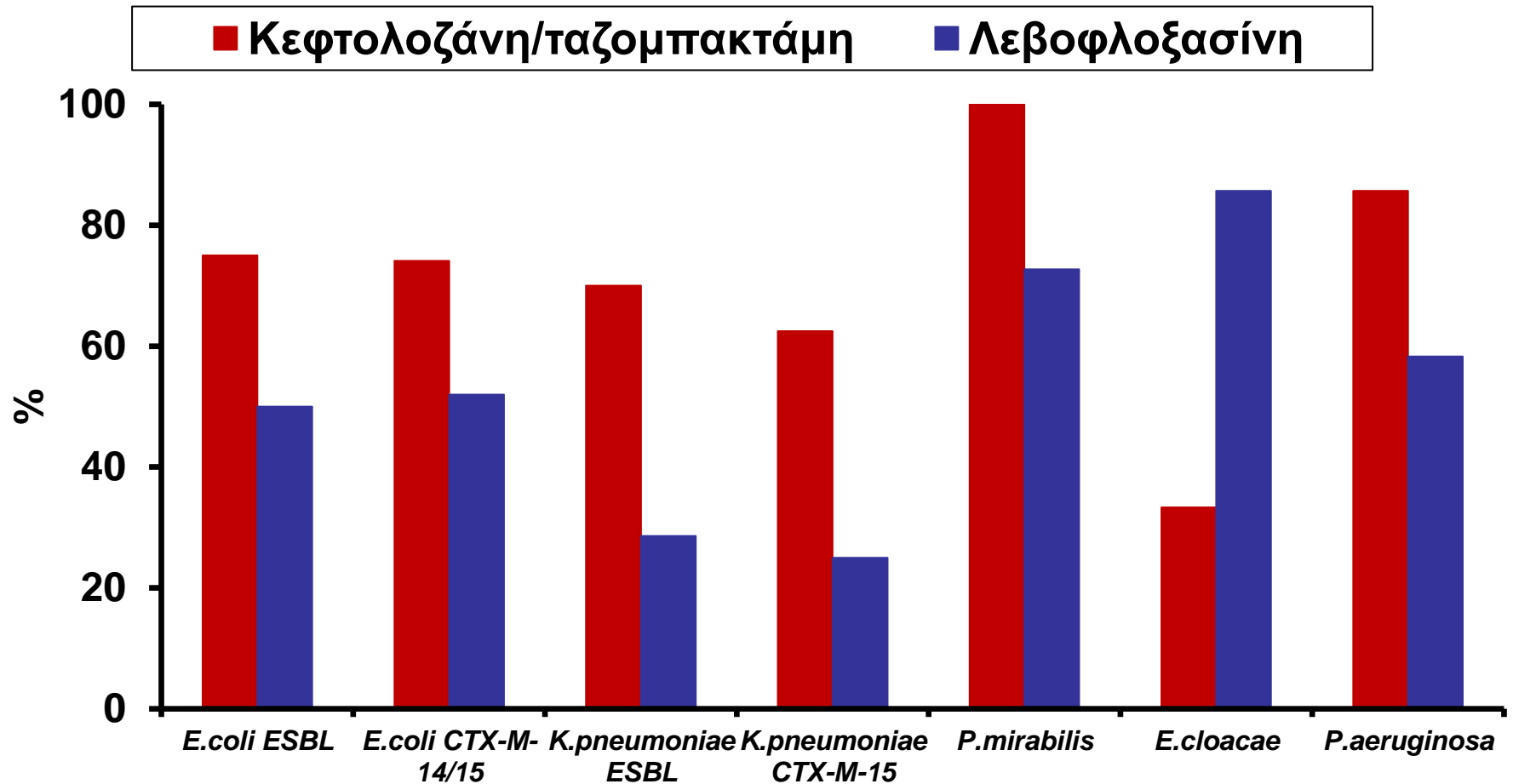
ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΥΠΟ-ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

(Wagenlehner FW, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 385: 1949)



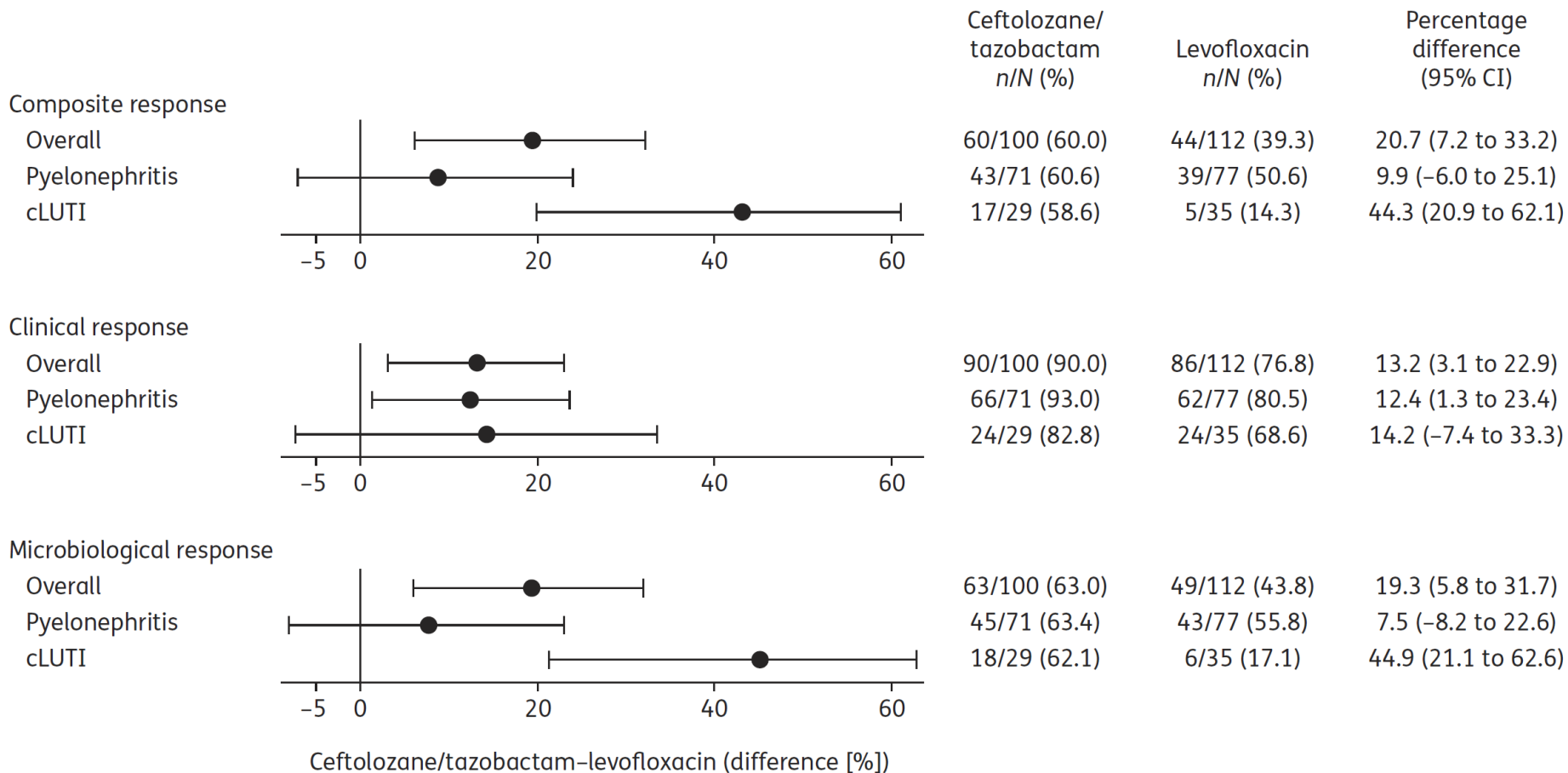
ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΘΟΓΟΝΟ

(Wagenlehner FW, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 385: 1949)



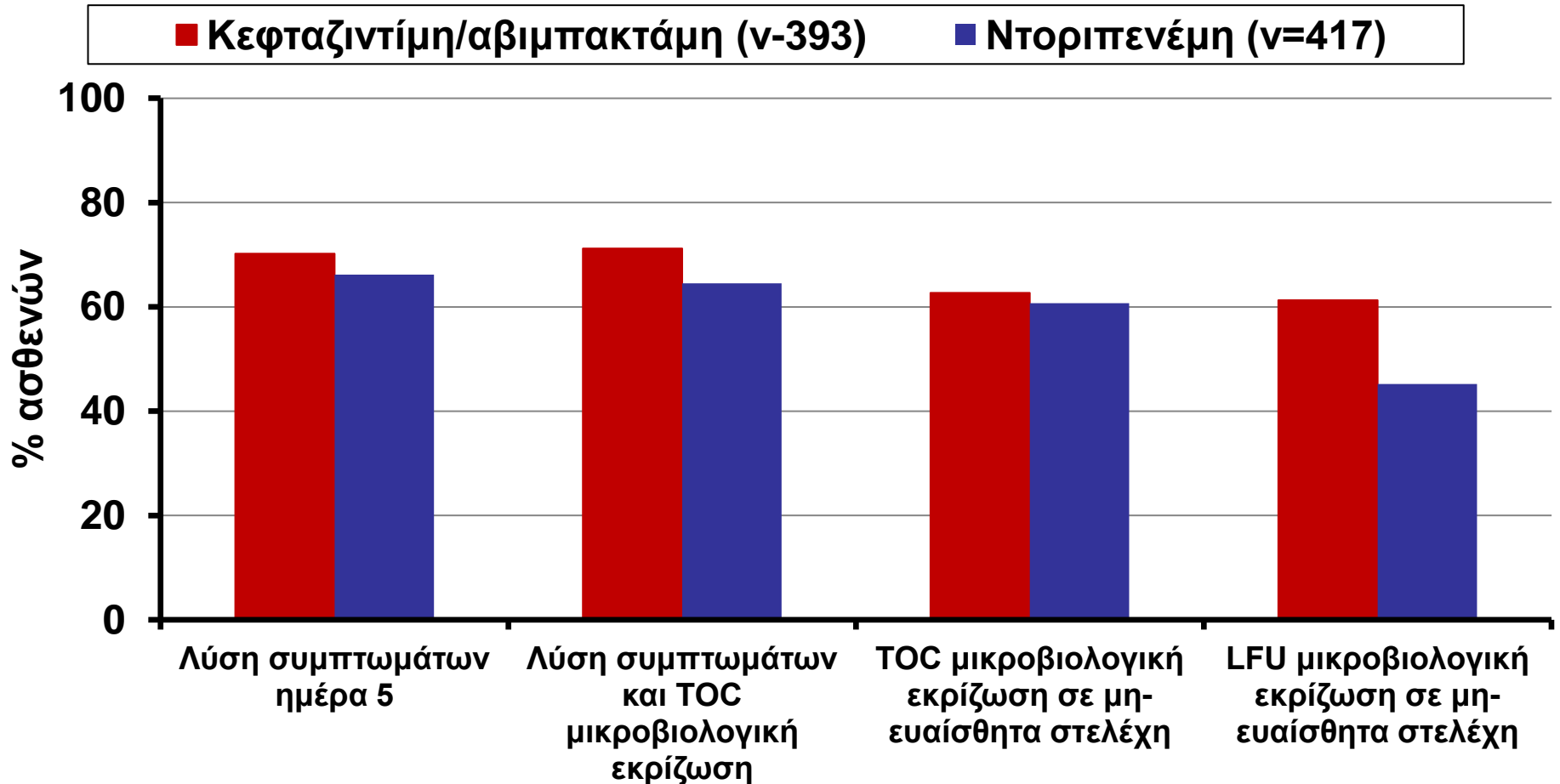
ΥΠΕΡΟΧΗ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΟΥΡΟΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΗ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ

(Huntington JA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2014)



ΜΕΛΕΤΕΣ RECAPTURE ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

(Wagenlehner FM, et al. *Clin Infect Dis* 2016, 63: 754)



Η ευνοϊκή λύση των συμπτωμάτων κρίθηκε με το ερωτηματολόγιο PSAQ

TOC: Test-of-Cure επίσκεψη

LFU: Long-Follow-Up επίσκεψη

Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection

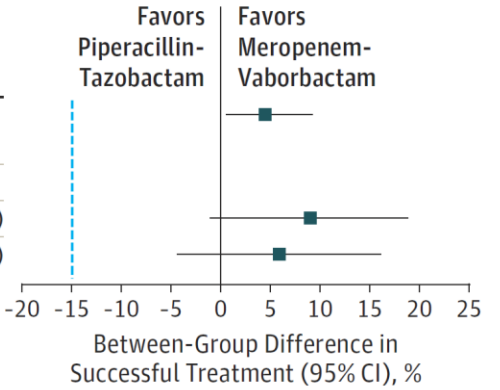
The TANGO I Randomized Clinical Trial

Keith S. Kaye, MD, MPH; Tanaya Bhowmick, MD; Symeon Metallidis, MD; Susan C. Bleasdale, MD; Olexiy S. Sagan, MD; Viktor Stus, MD, PhD; Jose Vazquez, MD; Valerii Zaitsev, PhD; Mohamed Bidair, MD; Erik Chorvat, MD; Petru Octavian Dragoescu, MD; Elena Fedosiuk, MD; Juan P. Horcajada, MD, PhD; Claudia Murta, MD; Yaroslav Sarychev, MD; Ventsislav Stoev, MD; Elizabeth Morgan, BS; Karen Fusaro, BS; David Griffith, BS; Olga Lomovskaya, PhD; Elizabeth L. Alexander, MD; Jeffery Loutit, MBChB; Michael N. Dudley, PharmD; Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

- Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού + οξεία πνευμονεφρίτιδα
- Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη (2g/2g) ανά 8ωρο σε 3 ώρες έγχυση (n=272)
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (4g/0.5g) ανά 8ωρο σε 0.5 ώρα έγχυση (n=273)

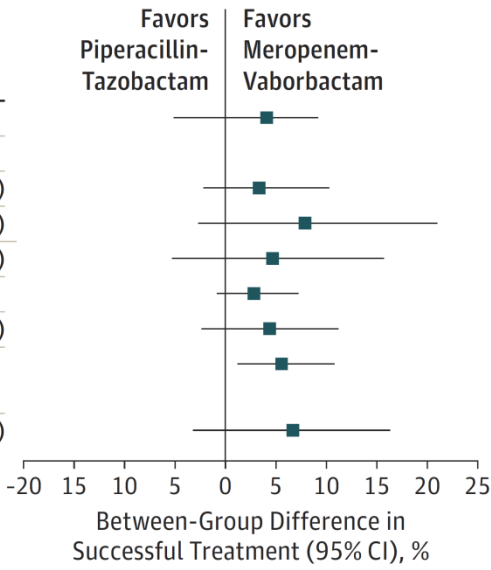
A Primary end points

	No. of Patients Successfully Treated/Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI), %
	Meropenem-Vaborbactam	Piperacillin-Tazobactam	
FDA primary: overall success at end of intravenous treatment (microbiologic MITT analysis) ^{a,b}	189/192 (98.4)	171/182 (94.0)	4.5 (0.7 to 9.1)
EMA primary: microbial eradication at test of cure			
Microbiologic MITT analysis ^b	128/192 (66.7)	105/182 (57.7)	9.0 (-0.9 to 18.7)
Microbiologic evaluable analysis	118/178 (66.3)	102/169 (60.4)	5.9 (-4.2 to 16.0)



B Secondary end points

	No. of Patients Successfully Treated/Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI), %
	Meropenem-Vaborbactam	Piperacillin-Tazobactam	
Overall success at test of cure ^a	143/192 (74.5)	128/182 (70.3)	4.1 (-4.9 to 9.1)
Overall success at end of intravenous treatment ^a			
Acute pyelonephritis	117/120 (97.5)	95/101 (94.1)	3.4 (-2.0 to 10.2)
Complicated UTI, removable infection source ^c	35/35 (100)	35/38 (92.1)	7.9 (-2.5 to 20.9)
Complicated UTI, nonremovable infection source	37/37 (100)	41/43 (95.3)	4.7 (-5.1 to 15.6)
Clinical cure at end of intravenous treatment ^d	189/192 (98.4)	174/182 (95.6)	2.8 (-0.7 to 7.1)
Clinical cure at test of cure	174/192 (90.6)	157/182 (86.3)	4.4 (-2.2 to 11.1)
Microbial eradication at end of intravenous treatment (FDA criteria)	188/192 (97.9)	168/182 (92.3)	5.6 (1.4 to 10.7)
Microbial eradication at test of cure (FDA criteria)	132/192 (68.8)	113/182 (62.1)	6.7 (-3.0 to 16.2)



ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ Β- ΛΑΚΤΑΜΗΣ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ (Lu LC, et al. *Medicine* 2020; 99: e19960)

6 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

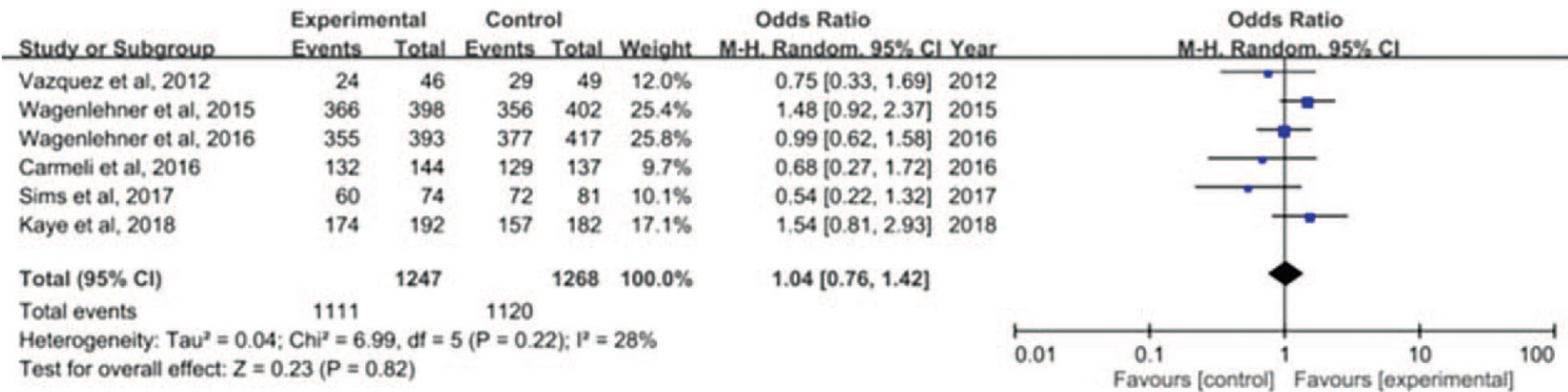


Figure 3. Forest plot of the clinical response rate at the test-of-cure visit among microbiological modified intent-to-treat populations.

ΤΕΒΙΠΕΝΕΜΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

(Eckburg PB, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 1327)

- Τεβιπενέμη 300mg x 3/7-10 ημέρες από του στόματος (n=449)
- Ερταπενέμη 1g x 1/7-10 ημέρες ενδοφλέβια (n=419)
- Επιτεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού/οξεία πνευμονεφρίτιδα

