

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις

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»



Chairman: European Sepsis Alliance
Board member: Global Sepsis Alliance
Past-President: European Shock Society

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

CONFLICT OF INTEREST

Παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών την τελευταία διετία:

- Abbott CH, InflaRx Germany, GSK, Menarini, Swedish Orphan Biovitrum

Ομιλητής σε συνέδρια την τελευταία διετία:

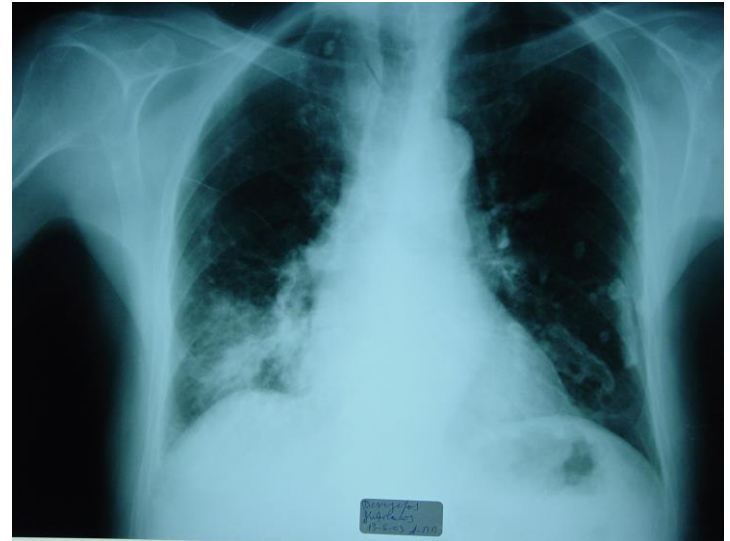
- Abbott CH, ThermoFisher Brahms GmbH, Pfizer Ελλάς, Swedish Orphan Biovitrum

Ερευνητική χρηματοδότηση την τελευταία διετία:

- Abbvie, Abbott CH, Novartis, UCB, ThermoFischer Scientific BRAHMS GmbH Germany, Swedish Orphan Biovitrum
- Marie-Curie Horizon 2020 European Sepsis Academy
- Horizon 2020 RISKinCOVID
- Horizon 2020 ImmunoSep
- Horizon Europe EPIC-CROWN-2

ΤΙ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΕΤΕ ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ ΣΕ ΑΥΤΟΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ;

- Άνδρας, 70 ετών
- Θ: 39°C
- 35 αναπνοές/min
- Ουρία: 80 mg/dl
- pO_2 : 60 mmHg



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ

Μικροοργανισμός

- Πιθανά παθογόνα # ιστορικό εμβολιασμού
- Πιθανότητα αντοχής των παθογόνων στα αντιβιοτικά
- Αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν εμπειρικά το τελευταίο τρίμηνο

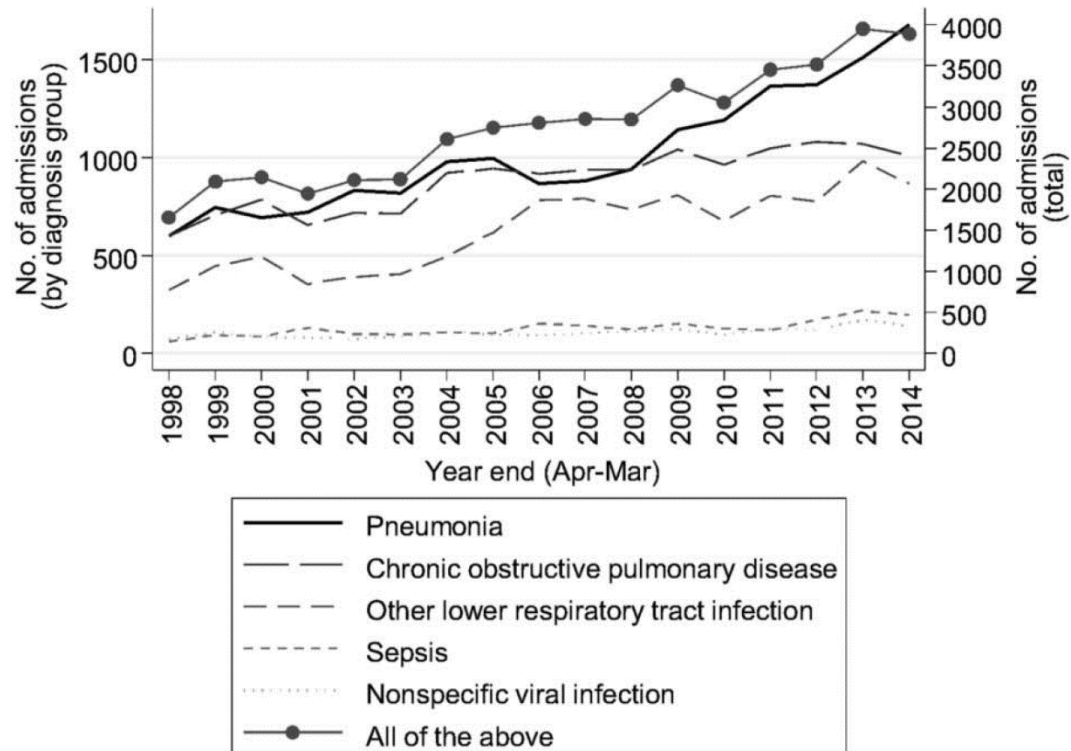
Παράγοντες του ξενιστή

- Βαρύτητα του ασθενούς (# κίνδυνος θανάτου, ανάγκη νοσηλείας)
- Ανοσοεπάρκεια
- Συνυπάρχοντα νοσήματα

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ:

ΚΥΡΙΟΤΕΡΟ ΑΙΤΙΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΟ ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ (Quan TP, et al. *Thorax* 2016, 71: 535)

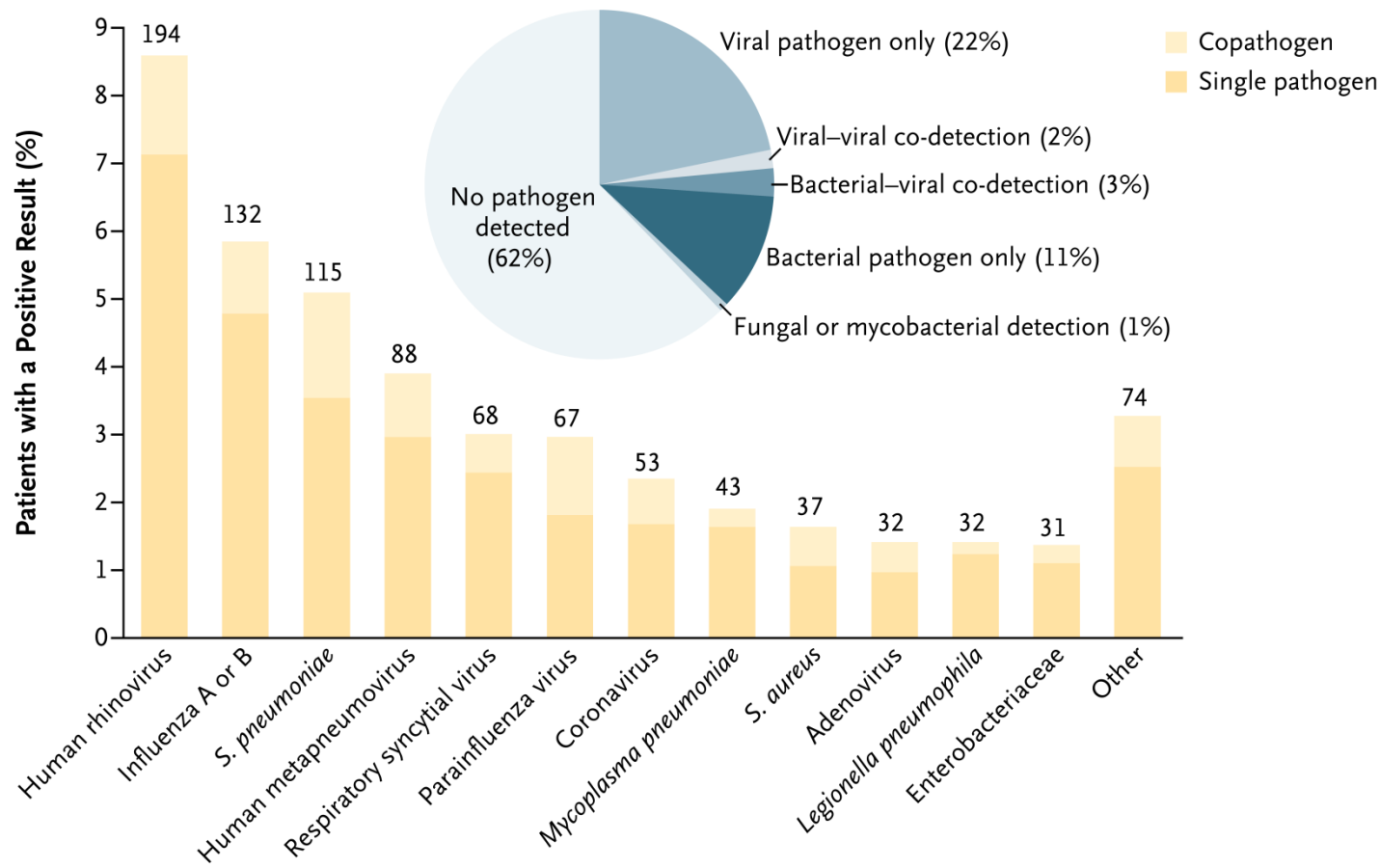
- Απρίλιος 1998-Μάρτιος 2014: 407.774 εισαγωγές με ανάγκη μικροβιολογικής διερεύνησης
- 4 νοσοκομεία Trust Oxfordshire



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΙΣ ΗΠΑ: ΜΕΛΕΤΗ ΕΡΙC

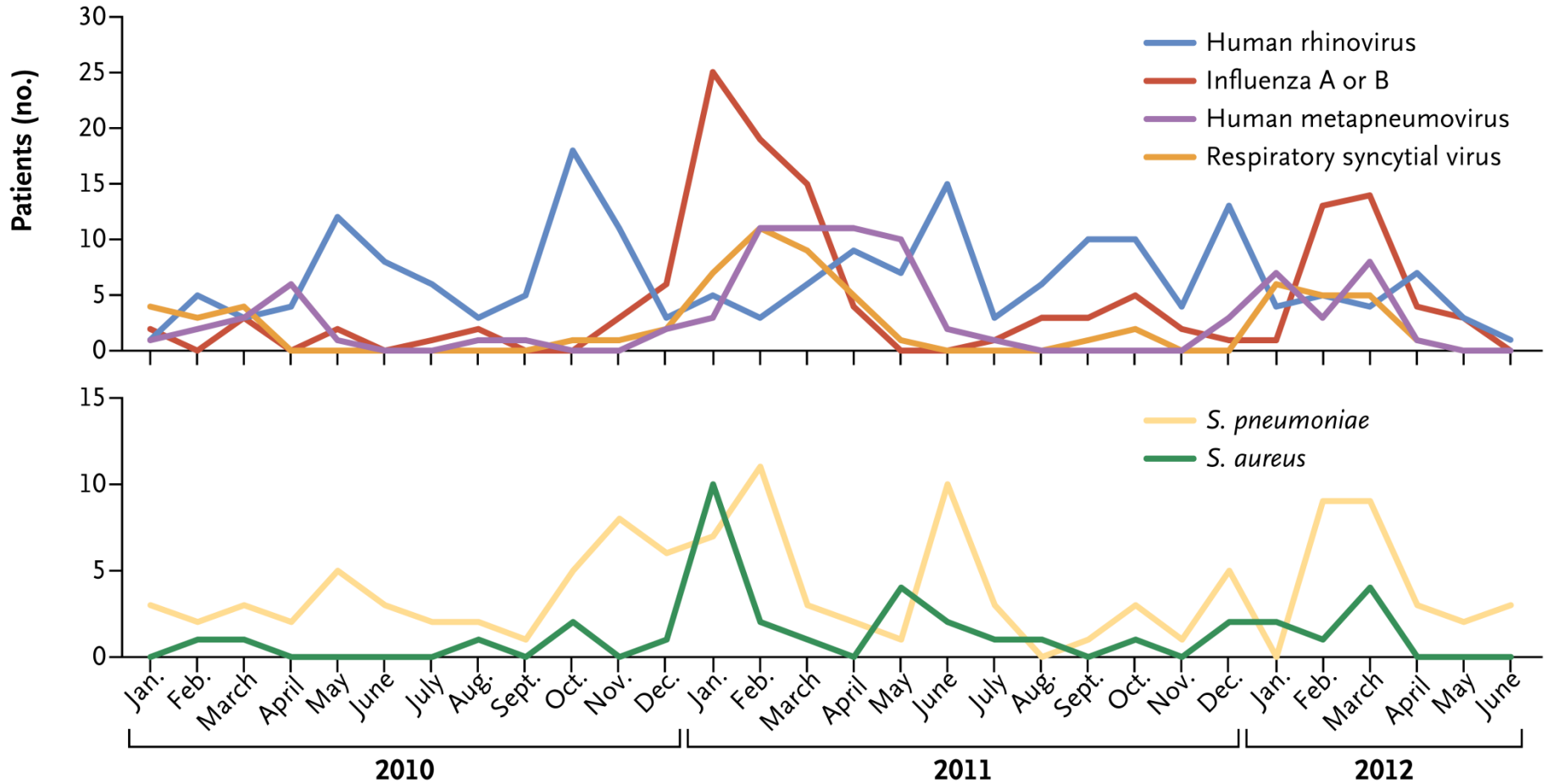
(Jain S, et al. *N Engl J Med* 2015, 373: 415)

- Ιανουάριος 2010-Ιούνιος 2012: 2259 ασθενείς
- 3 νοσοκομεία Σικάγο, 2 νοσοκομεία Nashville



ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

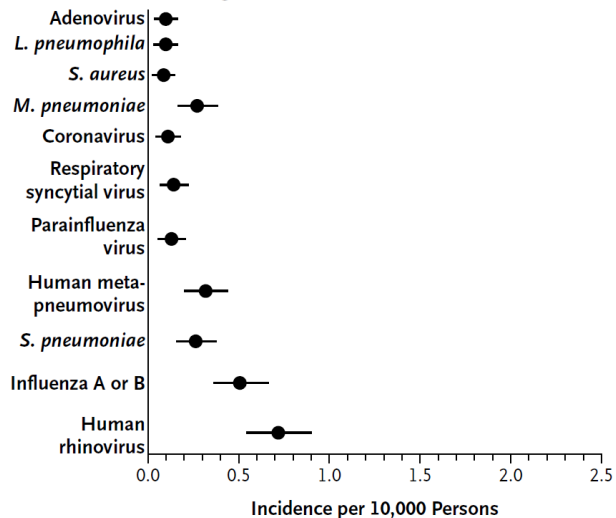
(Jain S, et al. *N Engl J Med* 2015, 373: 415)



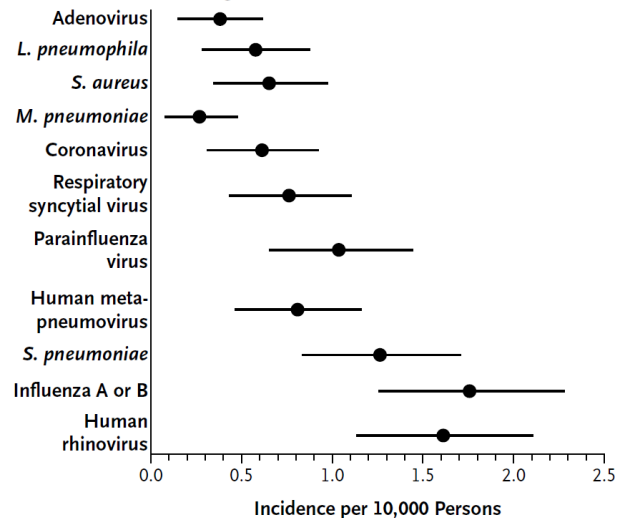
ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

(Jain S, et al. *N Engl J Med* 2015, 373: 415)

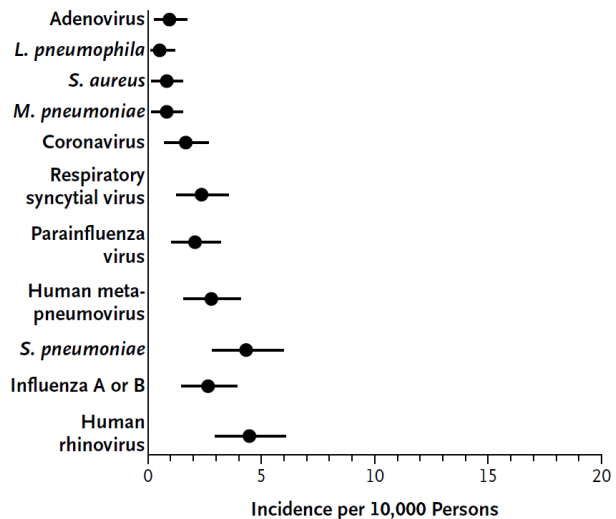
A Persons 18–49 Yr of Age



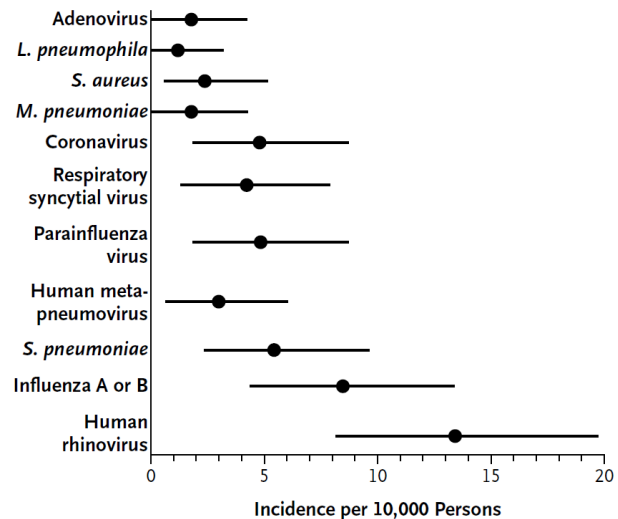
B Persons 50–64 Yr of Age



C Persons 65–79 Yr of Age



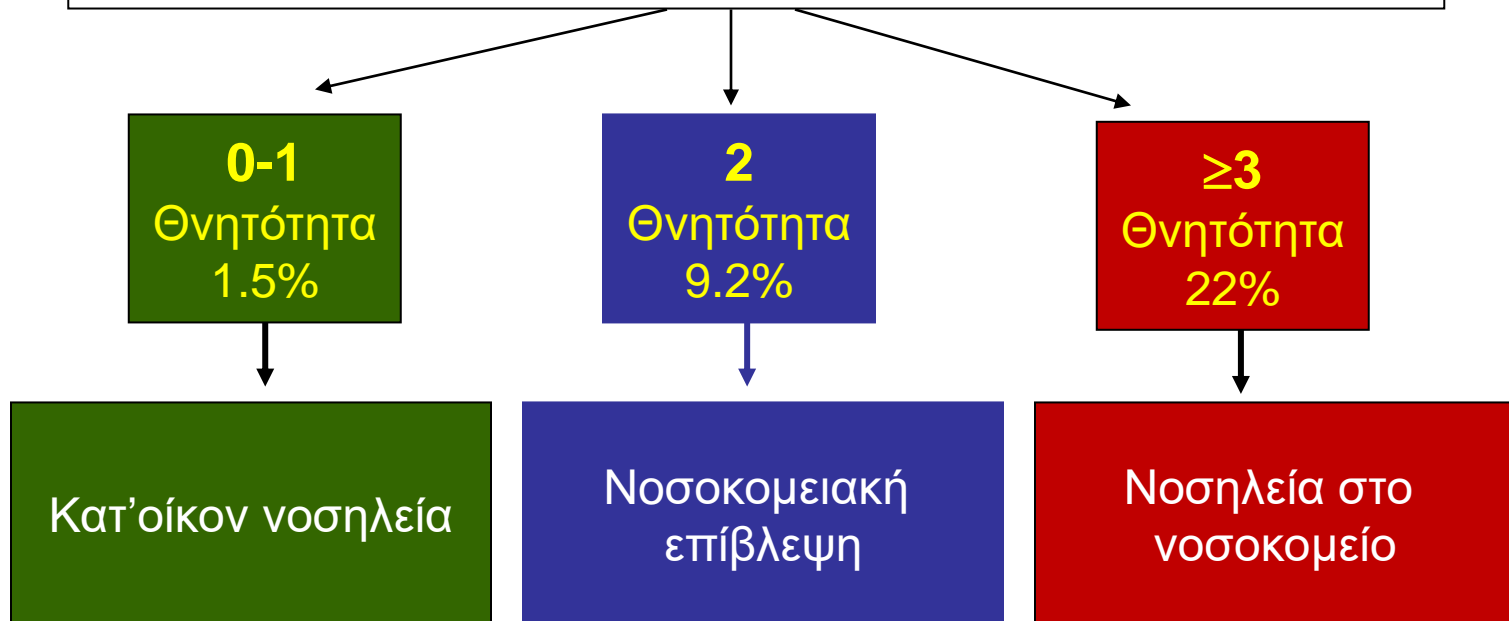
D Persons ≥80 Yr of Age



ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ CURB65

(Lim WS, et al. *Thorax* 2003, 58: 377)

- Σύγχυση (**C**onfusion)
 - Ουρία (**U**rea) >40mg/dl
 - Αριθμός αναπνοών (**R**espiratory rate) ≥ 30 /λεπτό
 - Αρτηριακή πίεση (**B**lood pressure) (συστολική <90mmHg ή διαστολική ≤ 60 mmHg)
 - Ηλικία ≥ 65 years
- 1 βαθμός για έκαστο



ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ PSI

(Garnacho-Montero J, et al. *Exp Rev Anti-Infect Ther* 2018, 16: 667)

Βαθμοί

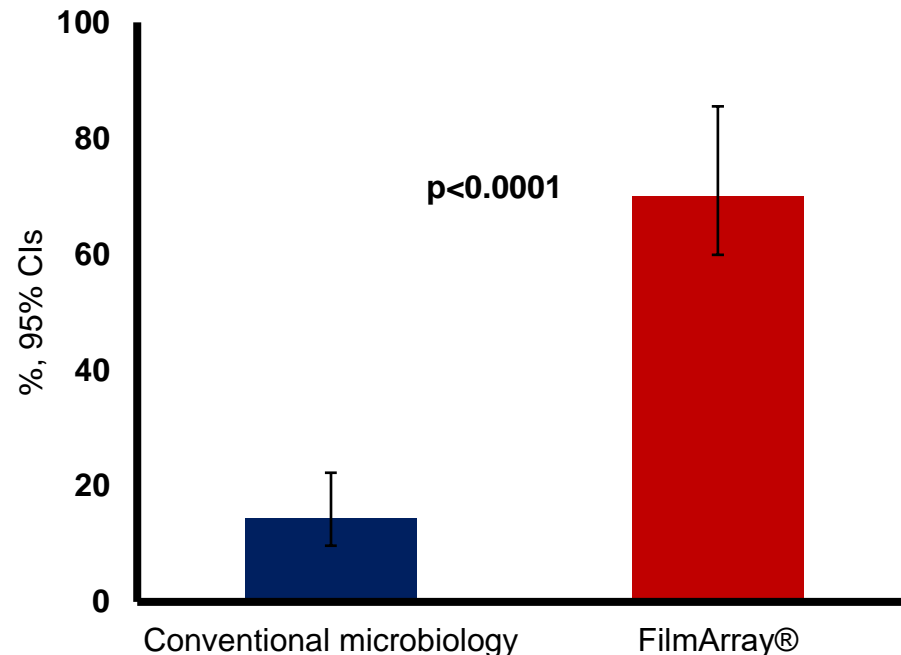
Άνδρας	Ώση η ηλικία
Γυναίκα	Ώση η ηλικία -10
Παραμονή σε οίκο φροντίδας	+10
Νεοπλασία	+30
Ηπατοπάθεια	+20
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	+10
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	+10
Νεφρική νόσος	+10
Πτώση επιπέδου συνείδησης	+20
Σφύξεις ≥ 125 /min	+20
Αναπνοές ≥ 30 /min	+20
Συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg	+15
Θερμοκρασία $< 35^{\circ}\text{C}$ ή $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+10
pH αρτηριακού αίματος < 7.35	+30
Ουρία ≥ 30 mg/dl (ή 9mmol/l)	+20
Νάτριο < 130 mmol/l	+20
Γλυκόζη ≥ 250 mg/dl (14mmol/l)	+10
Αιματοκρίτης $< 30\%$	+10
Μερική πίεση οξυγόνου < 60 mmHg	+10
Πλευρίτιδα	+10

I	≤ 50
II	51-70
III	71-90
IV	91-130
V	> 130

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ

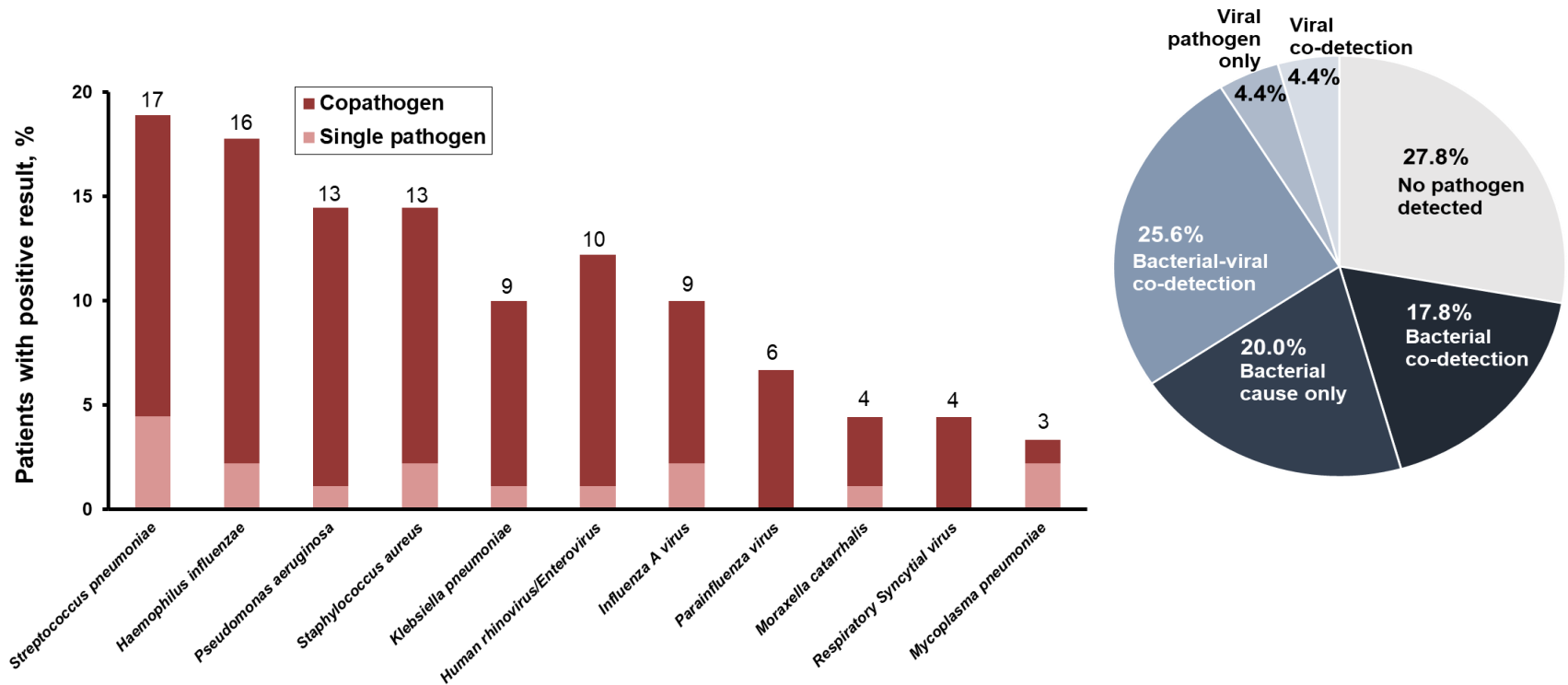
(Kyriazopoulou E, et al. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1437)

- Ασθενείς με CAP και σήψη (Sepsis-3 definitions) 2017-2019 (n=90)
- Εκτεταμένη αναζήτηση παθογόνου= καλλιέργειες (αίμα, πτύελα, πλευριτικό υγρό) + αντιγόνο ούρων για *Legionella* και *S.pneumoniae* + BIOFIRE® FILMARRAY® στα πτύελα
- Συλλογή 24 ώρες προ έναρξης αντιβιοτικών



ΚΥΡΙΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

(Kyriazopoulou E, et al. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1437)



ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ: Η ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

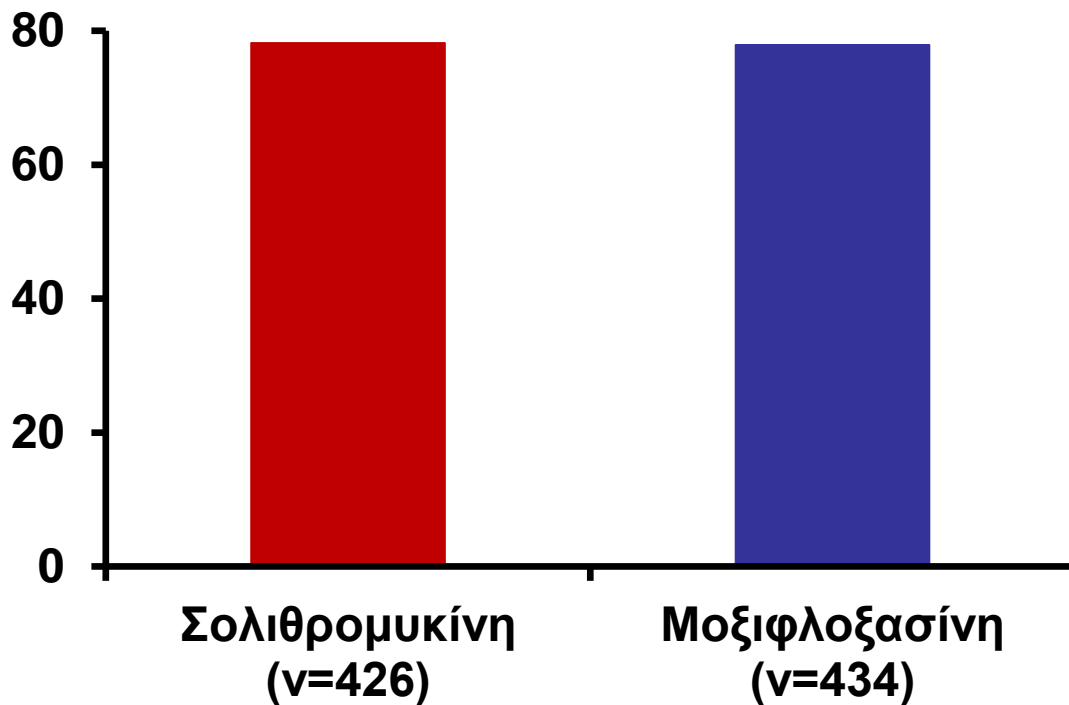
(Garnacho-Montero J, et al. *Exp Rev Anti-Infect Ther* 2018, 16: 667)

	Absent (score=0)	Mild (score=1)	Moderate (score=2)	Severe (score=3)
Cough	No cough or resolution (to pre-CAP levels)	Cough present but it does not interfere with subject's usual daily activities	Cough present, frequent and it does interfere with some of the subject's usual daily activities	Cough is present throughout the day and night; it limits most of the subjects' usual daily activities and sleep patterns
Chst pain	No chest pain or resolution of chest pain related to CAP	Chest pain present occasionally with deep breathing but it does not interfere with subject's usual daily activities	Chest pain is present with normal breaths and it does interfere with the subject's usual daily activities	Chest pain is present at rest and/or with shallow breathing; it limits most of the subject's usual daily activities
Shortness of breath (dyspnea)	No shortness of breath or resolution (to pre-CAP Baseline)	Shortness of breath with strenuous activities only but it does not interfere with subject's usual daily activities	Shortness of breath with usual activities and it does interfere with the subject's usual daily activities	Shortness of breath with minimal exertion or at rest; it limits most of the subject's usual daily activities
Sputum	No coughing up of phlegm/sputum or resolution (to pre-CAP Baseline)	Subject coughs up a small amount of phlegm/sputum	Subject coughs up a moderate amount of phlegm/sputum	Subject coughs up a large amount of phlegm/sputum

FDA 2014: ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΩΝ

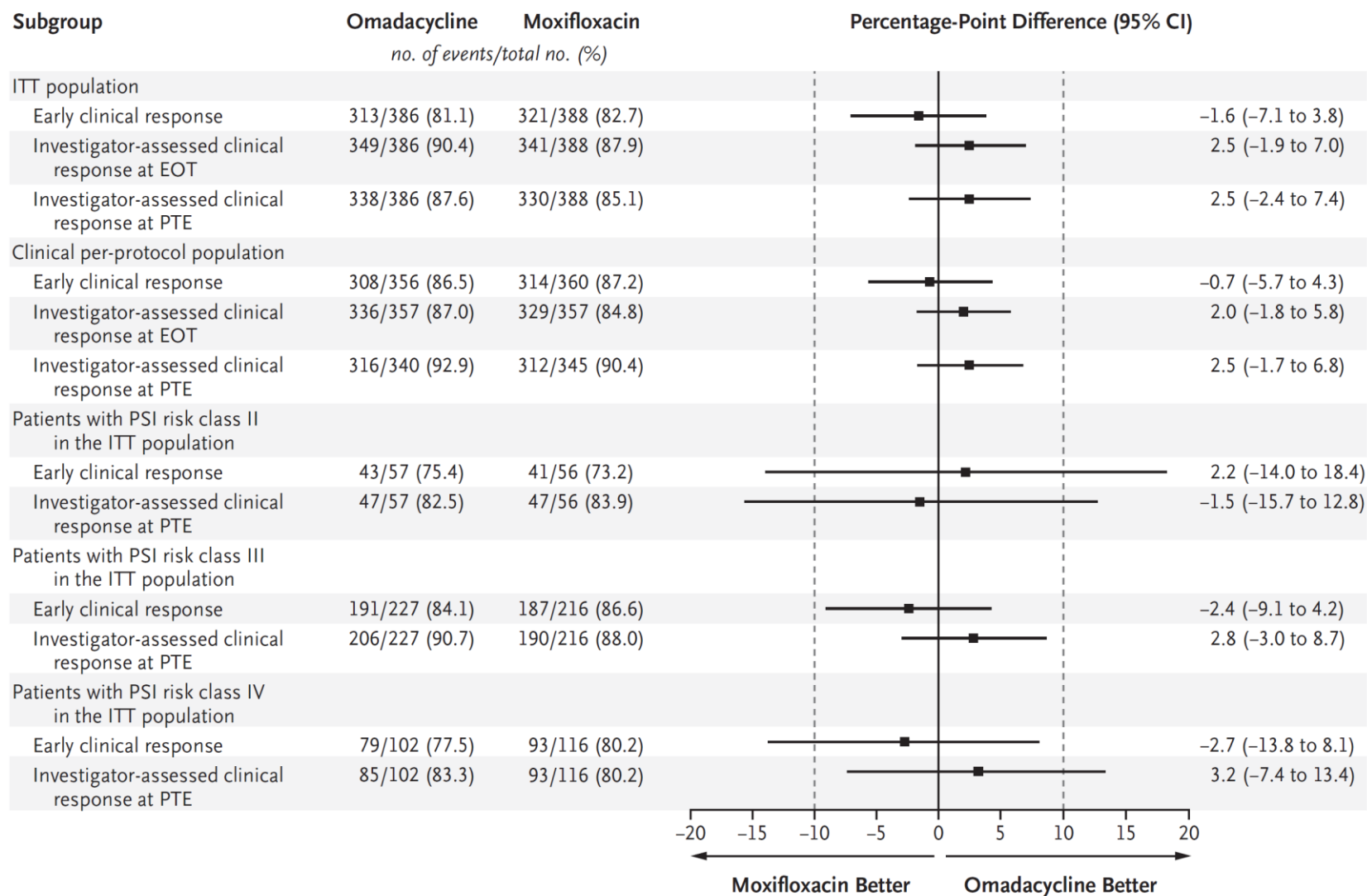
(Barrera CM, et al. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 421)

- Πρώιμη κλινική ανταπόκριση: Βελτίωση ≥ 2 συμπτώματα (βήχας, πνευμονία, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια) εντός των πρώτων 72 ωρών
- Μελέτη μη-κατωτερότητας



ΟΜΑΔΑΚΥΚΛΙΝΗ: ΕΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

(Stets R, et al. *N Engl J Med* 2019, 380: 517)



ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

(Stets R, et al. *N Engl J Med* 2019, 380: 517)

Pathogen Detected at Baseline	Omadacycline (N = 204)		Moxifloxacin (N = 182)	
	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Gram-positive aerobic bacteria	61	52 (85)	56	49 (88)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †	43	37 (86)	34	31 (91)
Penicillin-susceptible	26	23 (88)	22	21 (95)
Macrolide-resistant	10	10 (100)	5	5 (100)
Tetracycline-resistant	16	14 (88)	17	13 (76)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	11	8 (73)	11	9 (82)
Gram-negative aerobic bacteria	79	67 (85)	69	56 (81)
<i>Haemophilus influenzae</i>	32	26 (81)	16	16 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>	18	15 (83)	17	13 (76)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	10 (77)	13	11 (85)
Atypical bacteria, SAP definition of positivity§	118	109 (92)	106	97 (92)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¶	70	66 (94)	57	50 (88)
<i>Legionella pneumophila</i>	37	35 (95)	37	36 (97)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¶	28	25 (89)	28	25 (89)
Atypical bacteria, conservative definition of positivity**	73	66 (90)	64	58 (91)
<i>M. pneumoniae</i> ¶	35	31 (89)	29	25 (86)
<i>L. pneumophila</i>	29	27 (93)	28	27 (96)
<i>C. pneumoniae</i> ¶	15	14 (93)	14	13 (93)

ΜΙΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ...

- ↓PCT και απουσία συμπτωμάτων= απουσία λοίμωξης
- PCT ↓, αν ήταν αυξημένη= βελτίωση
- PCT αμετάβλητη, εφόσον δεν ήταν αυξημένη= βελτίωση

PCT ΥΠΟΔΕΙΚΝΥΕΙ ΑΝΑΓΚΗ:

- Έναρξη αντιμικροβιακών
- Αλλαγή αντιμικροβιακών

ΕΝΑΣ ΙΔΙΟΤΥΠΟΣ ΚΑΝΟΝΑΣ: ΠΟΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ;

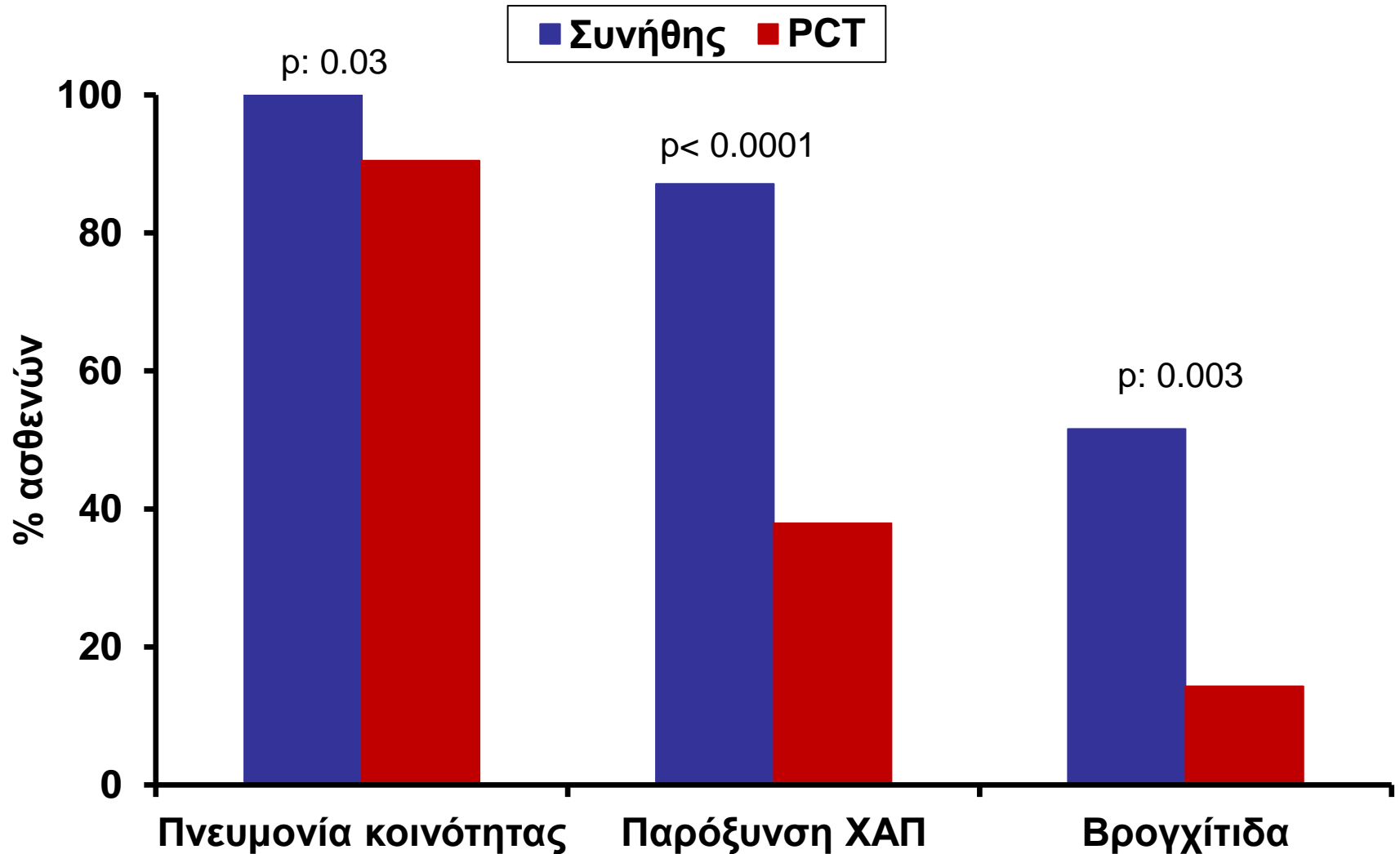
ΙΣΤΟΡΙΚΟ + ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

+/-

- PCT <0.10 ng/ml = ΟΧΙ
- PCT $0.10-0.25$ ng/ml = ΔΕΝ ΠΡΟΤΙΝΟΝΤΑΙ
- PCT $0.25-0.50$ ng/ml = ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ
- PCT >0.50 ng/ml = ΕΠΙΒΑΛΛΟΝΤΑΙ

ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

(Christ-Crain M, et al. *Lancet* 2004, 363: 600)



ΧΡΗΣΗ PCT ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΣΕ «ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ» ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Βιβλ.	Λοίμωξη	Τυχαιοποίηση	Επίδραση στα αντιμικροβιακά	Μεταβολή θνητότητας
1	Πνευμονία κοινότητας	Συνήθης (n= 151) PCT (n= 151)	↓ κατανάλωσης	Καμμία
2	Έξαρση ΧΑΠ	Συνήθης (n= 106) PCT (n= 102)	↓ κατανάλωσης	Καμμία
3	Έξαρση ΧΑΠ	Συνήθης (n= 226) PCT (n= 232)	↓ κατανάλωσης	Καμμία

1. Christ-Crain M, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174: 84
2. Stolz D, et al. *Chest* 2007; 131: 9
3. Briel M, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000

ΤΟ «ΑΙΩΝΙΟ» ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΟΤΑΝ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΒΕΛΤΙΩΝΕΤΑΙ



Αν «ΥΠΟ-
θεραπευτεί»;

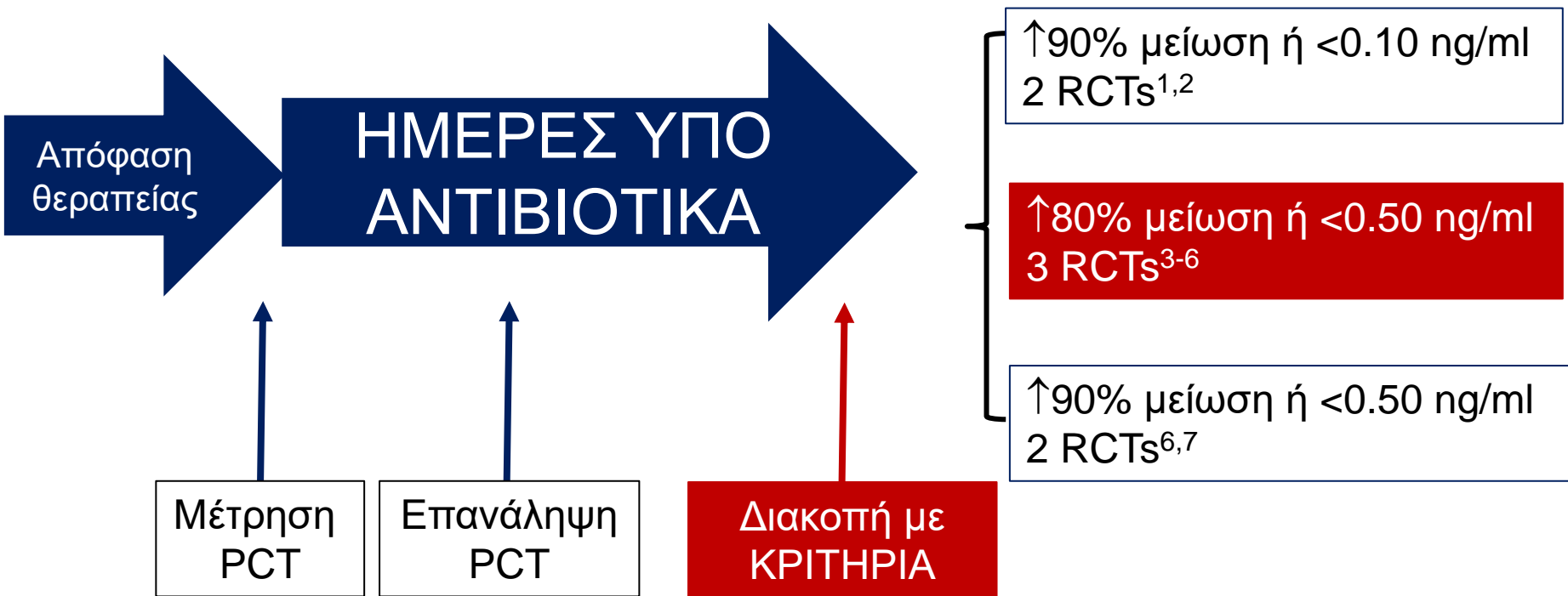
Αν
υποτροπιάσει;

Πρέπει να
διακόψω τα
αντιβιοτικά;



- ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΤΕ ένα βιοδείκτη
- “Διαβάζει” την απάντηση του ασθενούς στη θεραπεία

ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ PCT;



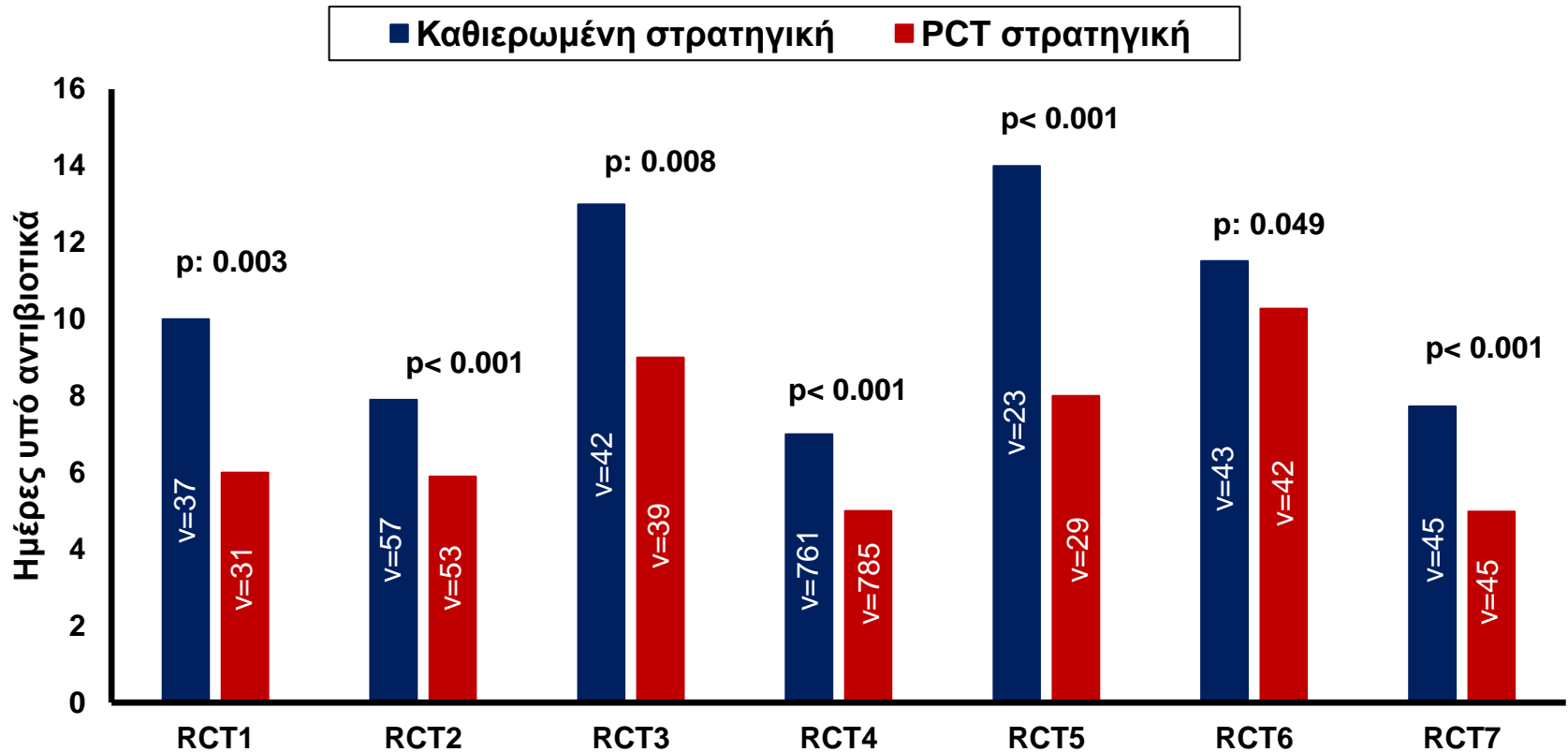
↑: more than

PCT: προκαλσιτονίνη

RCT: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

1. Oliveira CF, et al. *Crit Care Med* 2013; 41: 2336
2. Shehabi Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1102
3. de Jong E, et al. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819
4. Chomba RN, et al. *S Afr J Surg* 2020; 5: 143
5. Z Mazlan M, et al. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2021; 53: 207
6. Kyriazopoulou E, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2021; 203: 202
7. Deliberato RO, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 266
8. Jeon K, et al. *J Korean Med Sci* 2019; 34: e110

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ



1. Nobre V, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498
2. Hochreiter M, et al. *Crit Care* 2009; 13: R83
3. Deliberato RO, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 266
4. de Jong E, et al. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819
5. Jeon K, et al. *J Korean Med Sci* 2019; 34: e110
6. Z Mazlan M, et al. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2021; 53: 207
7. Vishalashi SG, et al. *Indian J Crit Care Med* 2021; 25: 507

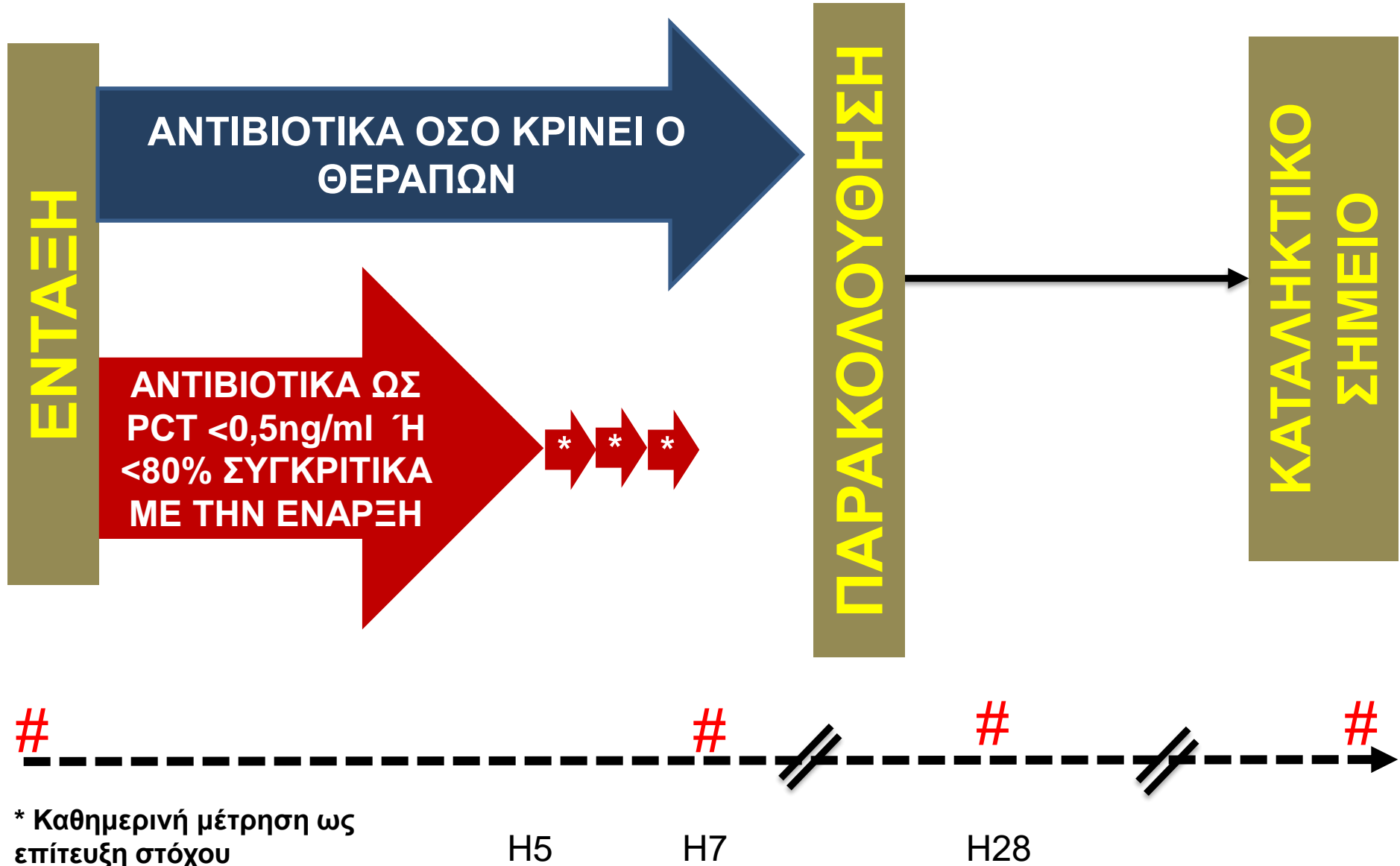
PCT: προκαλιτονίνη
RCT: τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή
v: αριθμός ασθενών

ΑΠΟΦΑΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ 26 ΜΕΛΕΤΩΝ (Schuetz P, et al. *Lancet Infect Dis* 2018, 18: 95)

	Διακοπή κατά την κρίση των θεράπόντων (v= 3372)	Διακοπή ανάλογα με τη μεταβολή της PCT* (v= 3336)	p
Θνητότητα μετά 30 ημέρες	10,0% (336)	8,6% (286)	0,037
Διάμεση χορήγηση αντιμικροβιακών (ημέρες)	8,1	5,7	<0,001
Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιβιοτικών	22,1%	16,3%	<0,001

*όταν η PCT είναι μικρότερη από 80% της τιμής πριν την έναρξη θεραπείας ή αν μετά 5 ημέρες παραμένει μικρότερη από 0,25 ng/ml

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Τουλάχιστον ένα εκ των τριών:

- Κάθε νέα λοίμωξη από *C. difficile*
- Κάθε νέα λοίμωξη από MDRO
- Θάνατος από αρχική λοίμωξη από MDRO ή/και *C. difficile*



ORIGINAL ARTICLE

Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis

A Randomized Trial

Ⓔ Evdoxia Kyriazopoulou¹, Lydia Liaskou-Antoniou¹, George Adamis², Antonia Panagaki¹, Nikolaos Melachroinou¹, Elina Drakou², Konstantinos Marousis², Georgios Chrysos³, Andronikos Spyrou², Nikolaos Alexiou⁴, Styliani Symbardi⁴, Zoi Alexiou⁵, Styliani Lagou⁶, Virginia Kolonia⁷, Theologia Gkavogianni¹, Miltiades Kyprianou¹, Ioannis Anagnostopoulos⁶, Garyfallia Poulakou⁶, Malvina Lada⁷, Anna Makina⁵, Efrosyni Roulia⁵, Marina Koupetori⁴, Vasileios Apostolopoulos⁴, Dimitra Petrou⁴, Thomas Nitsotolis³, Anastasia Antoniadou¹, and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis¹

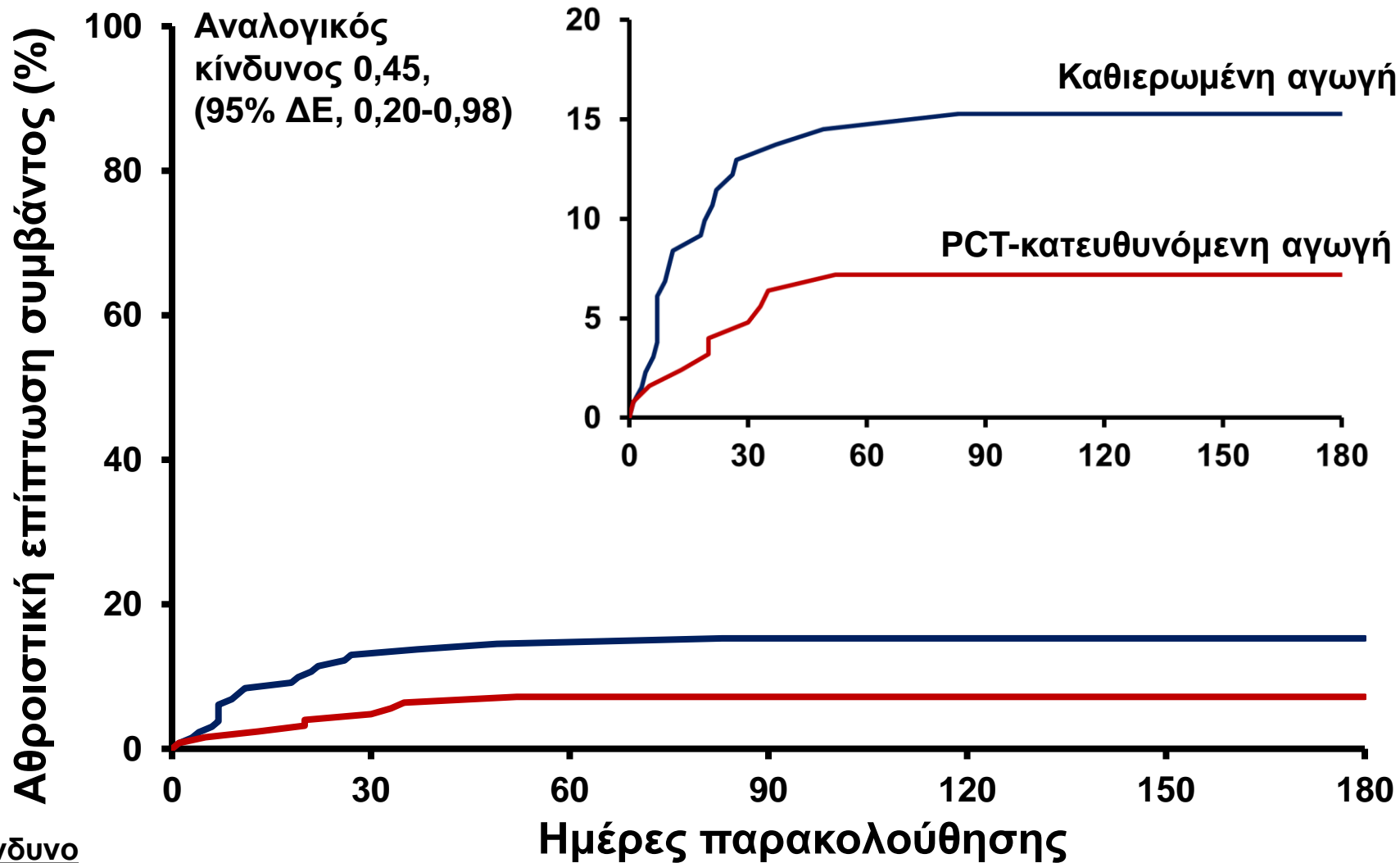
¹Fourth Department of Internal Medicine and ⁶Third Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece; ²First Department of Internal Medicine, G. Gennimatas General Hospital of Athens, Athens, Greece; ³Second Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Athens, Greece; ⁴First Department of Internal Medicine and ⁵Second Department of Internal Medicine, Thrasio General Hospital of Eleusis, Athens, Greece; and ⁷Second Department of Internal Medicine, Sismanogleio General Hospital of Athens, Athens, Greece

ORCID ID: 0000-0003-4713-3911 (E.J.G.-B.).

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 203 Number 2 | January 15 2021

MDRO: multidrug resistant organism

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ



N. σε κίνδυνο

Καθιερωμένη αγωγή

131

87

81

78

77

76

76

RCT-κατευθυν. αγωγή

125

102

87

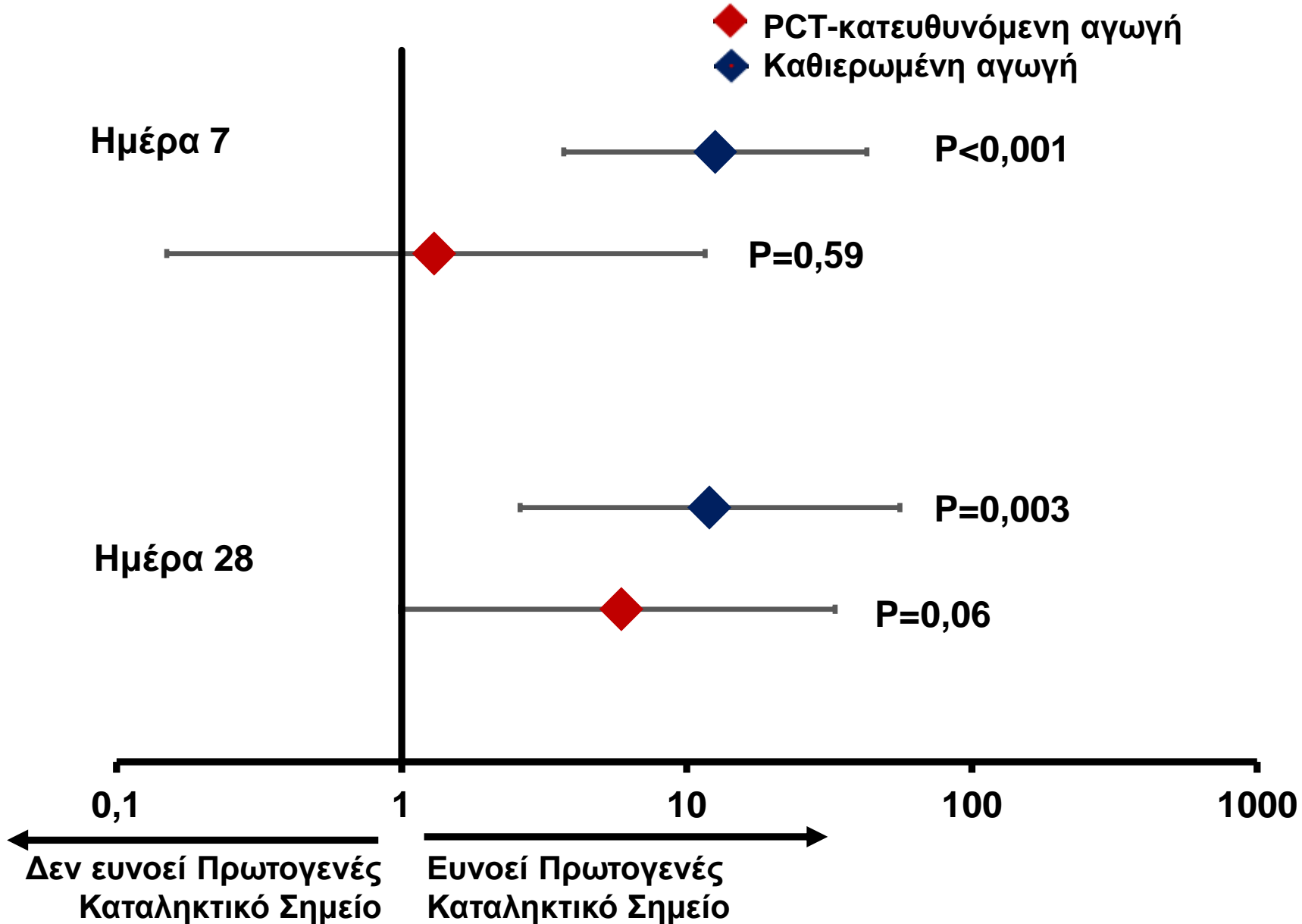
85

84

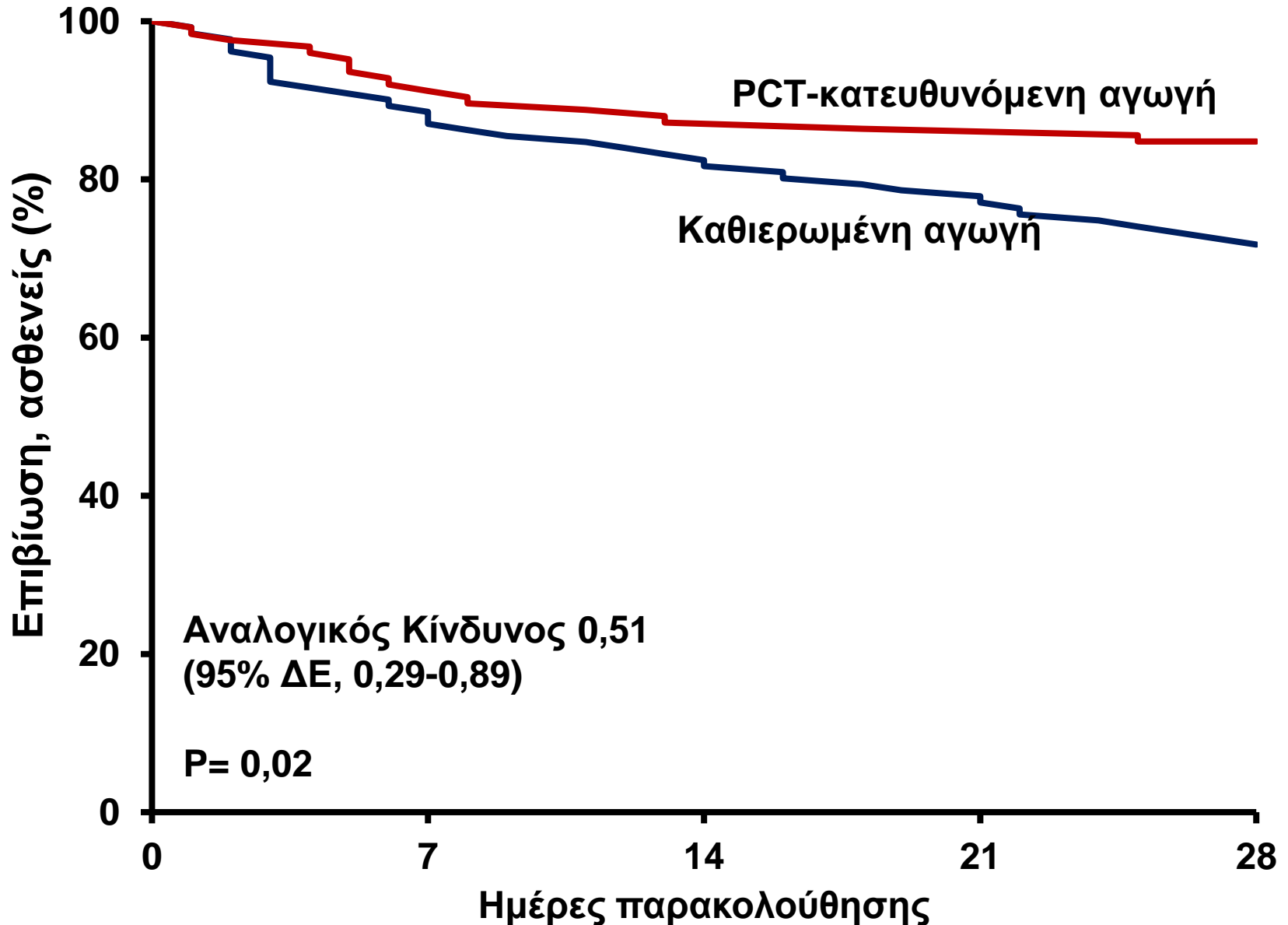
84

83

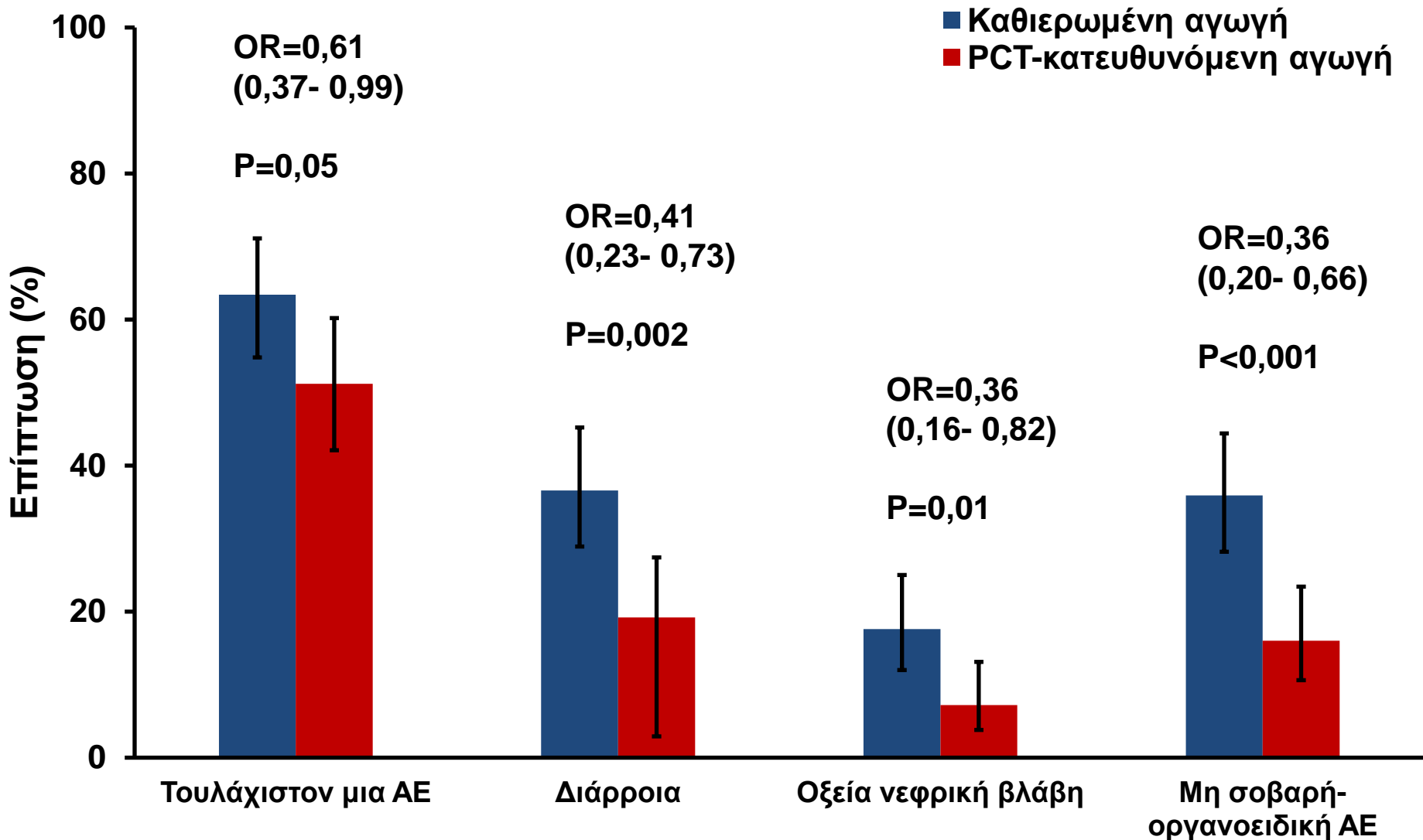
ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΚΟΠΡΑΝΩΝ



ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ: ΕΠΙΒΙΩΣΗ 28 ΗΜΕΡΩΝ



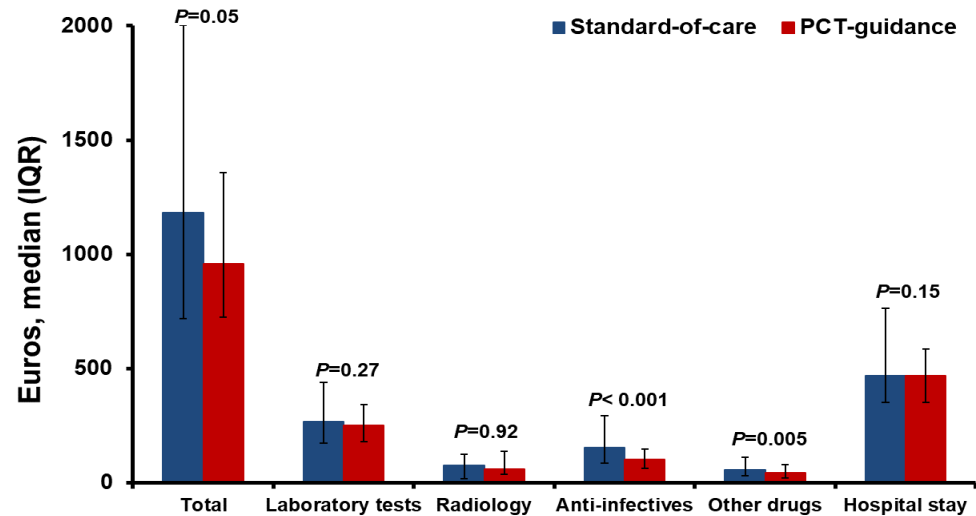
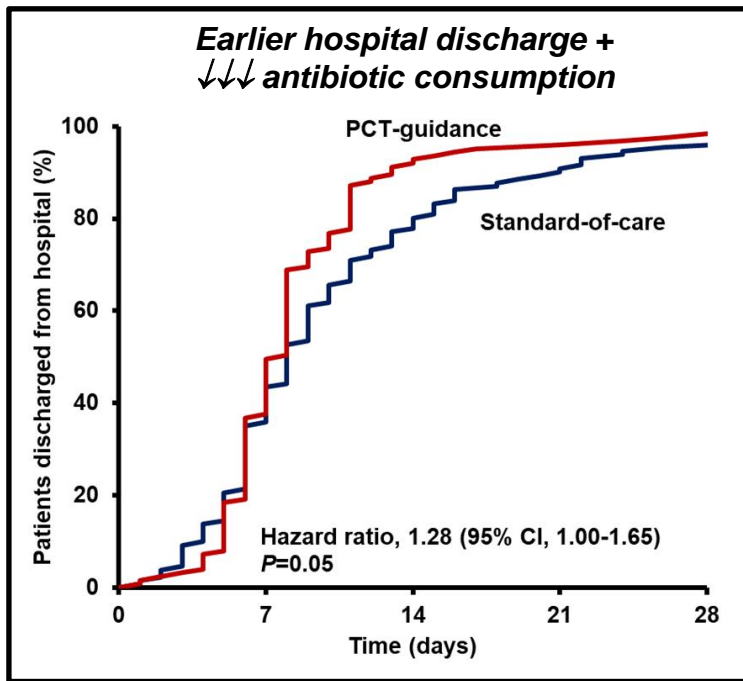
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΑΕ)

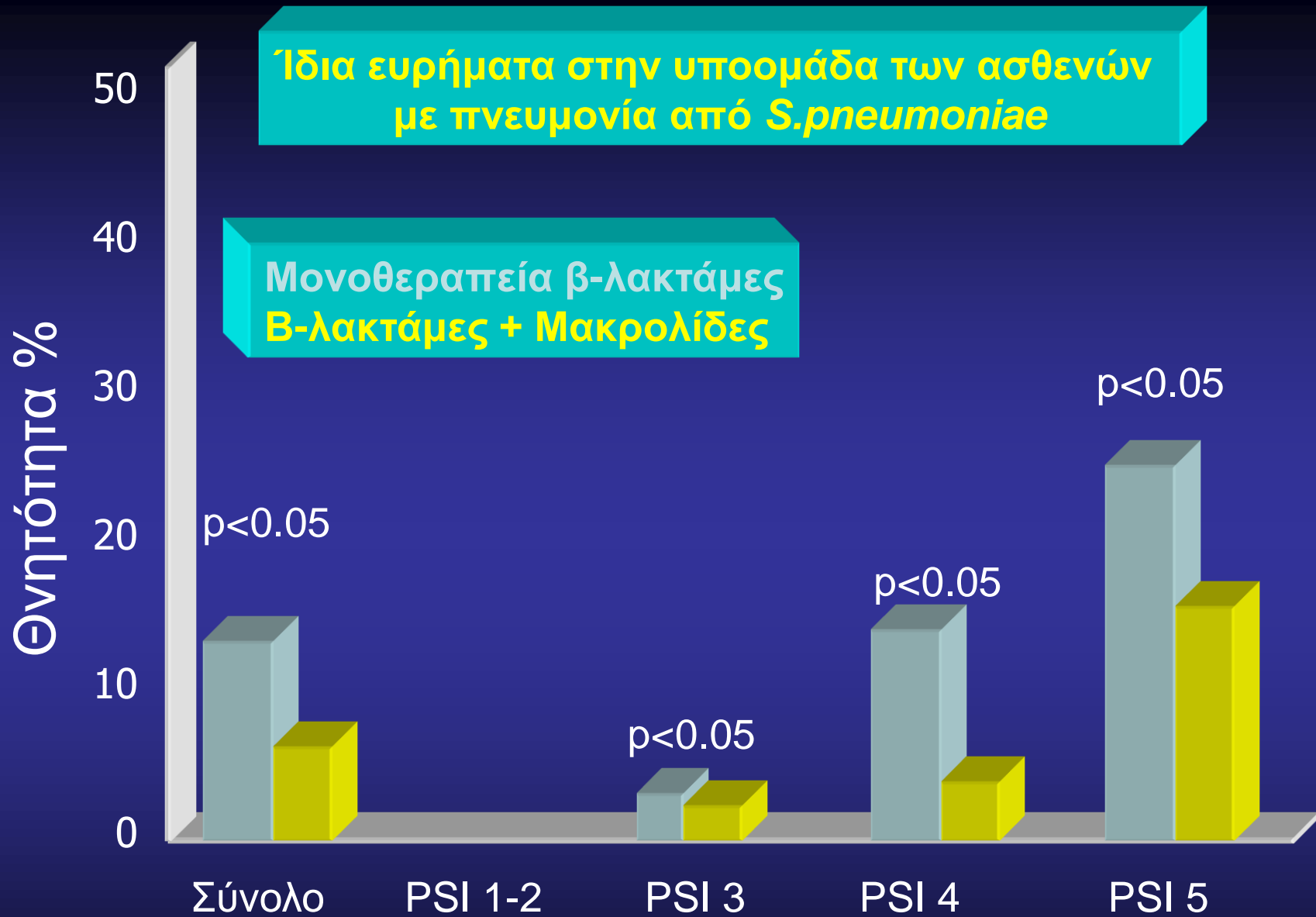


OR: odds ratio

Μη σοβαρές-οργανοειδικές ΑΕ: ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία, αρρυθμίες

ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ PCT





ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

β-λακτάμη + μακρολίδη
(n= 238)

>>>

β-λακτάμη
(n= 171)

↓ΣΚ θανάτου*
2.5 φορές (p: 0.03)

β-λακτάμη
+ μακρολίδη

>>>

Λεβοφλοξασίνη
/μοξιφλοξασίνη

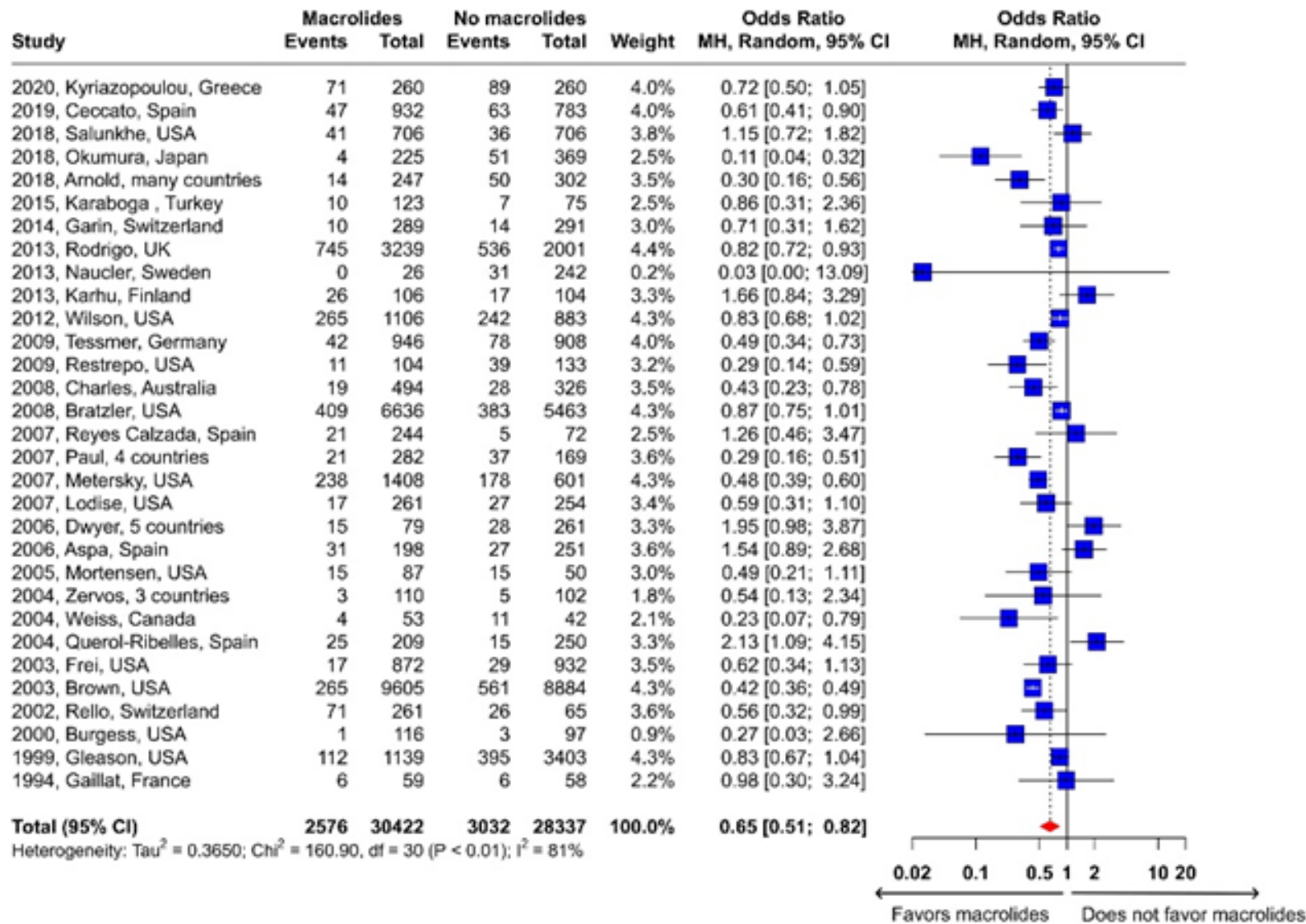
↓ΣΚ θανάτου**
2.94 φορές (p: 0.034)
2209 ασθενείς συνολικά

*Martínez JA, et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389

**Matersky ML, et al. *Chest* 2007; 131: 466

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ: Η ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

(Kyprianou M, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2023, 62: 106942)



ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

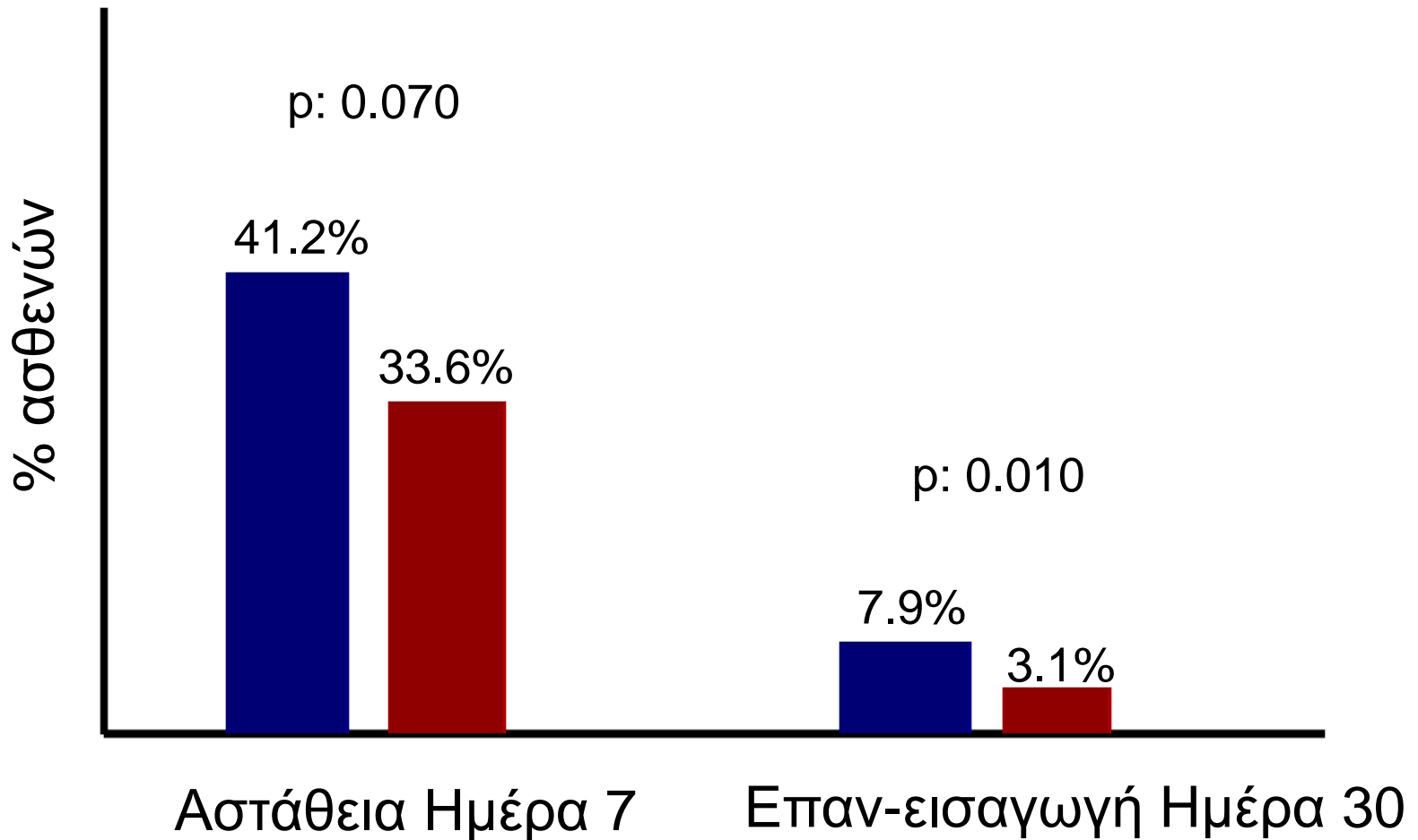
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014, 174: 1894)

- Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 iv ή per os
- Μονοθεραπεία β-λακτάμη vs συνδυασμός β-λακτάμης + κλαριθρομυκίνης
- Πρωτογενές καταπληκτικό σημείο: αδυναμία κλινικής σταθερότητας την ημέρα 7
- Μελέτη μη-κατωτερότητας

Η ΑΝΑΓΚΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014, 174: 1894)

Μονοθεραπεία (n= 291) Συνδυασμός (n= 289)



Patients with documented infection and ≥ 2 SIRS criteria= 6,213

Patients with CAP= 1,396

Excluded= 172

- Did not meet Sepsis-3 definitions= 216
- Lost to follow-up= 6

Patients with CAP and sepsis (Sepsis-3)= 1,174

Clarithromycin group= 136

- Excluded = 6 (no β -lactam intake= 6)

Analyzed= 130

β -lactam group= 529

- Intake of any macrolide=0
- Excluded= 79(Intake of quinolones= 47; intake of ceftazidime= 32)
- Matching for:

APACHE II, SOFA, CCI, PSI, β -lactam

Analyzed= 130

Azithromycin group= 196

- Excluded = 16 (no β -lactam intake= 16)
- Matching for:

APACHE II, SOFA, CCI, PSI, β -lactam intake

Analyzed= 130

**Respiratory
fluoroquinolone group= 162**

- Excluded= 6
(Intake of macrolides=1; intake of antibiotics= 5)
- Matching for: APACHE II, SOFA, PSI, CCI

Analyzed= 130

APPROPRIATENESS OF MATCHING

(Kyriazopoulou E, et al. *Intern J Antimicrob Agents* 2020 , 55: 105836)

	Clarithromycin	Azithromycin	Fluoro-quinolone	β-lactams
Number	130	130	130	130
Male gender (n, %)	76 (58.5)	75 (57.7)	70 (60.8)	68 (52.3)
Age (years)	72.5 ± 15.6	74.1 ± 15.1	72.3 ± 16.0	73.4 ± 15.9
APACHE II	15.2 ± 7.1	15.4 ± 7.1	16.8 ± 7.1	16.1 ± 6.1
SOFA	5.21 ± 3.65	4.76 ± 3.12	5.01 ± 3.18	5.69 ± 3.04
CCI	4.35 ± 2.56	4.35 ± 2.48	4.23 ± 2.62	4.48 ± 2.25
PSI	155.7 ± 46.4	149.9 ± 45.5	158.9 ± 47.3	156.7 ± 40.1

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation

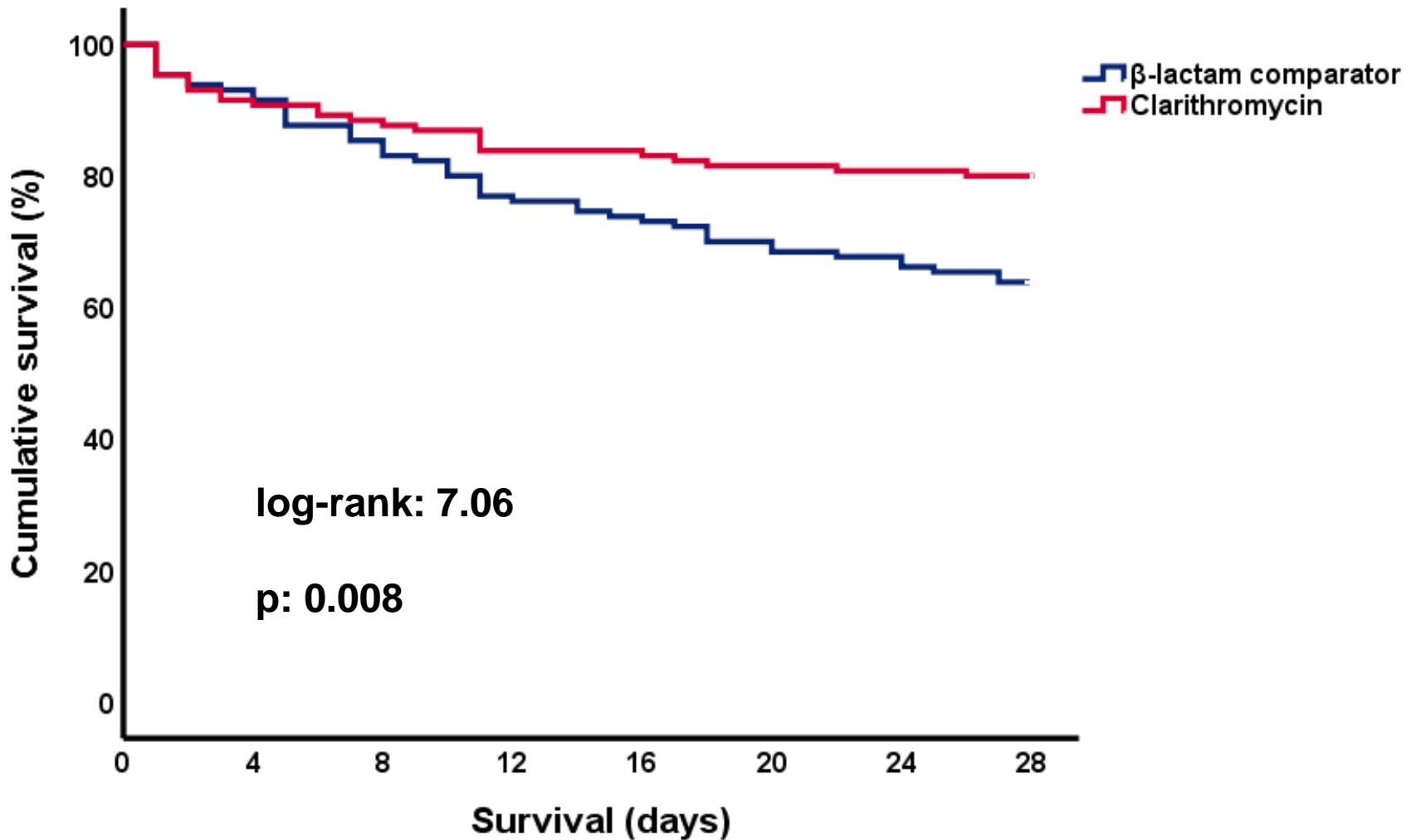
CCI: Charlson Comorbidity Index

PSI: pneumonia severity index

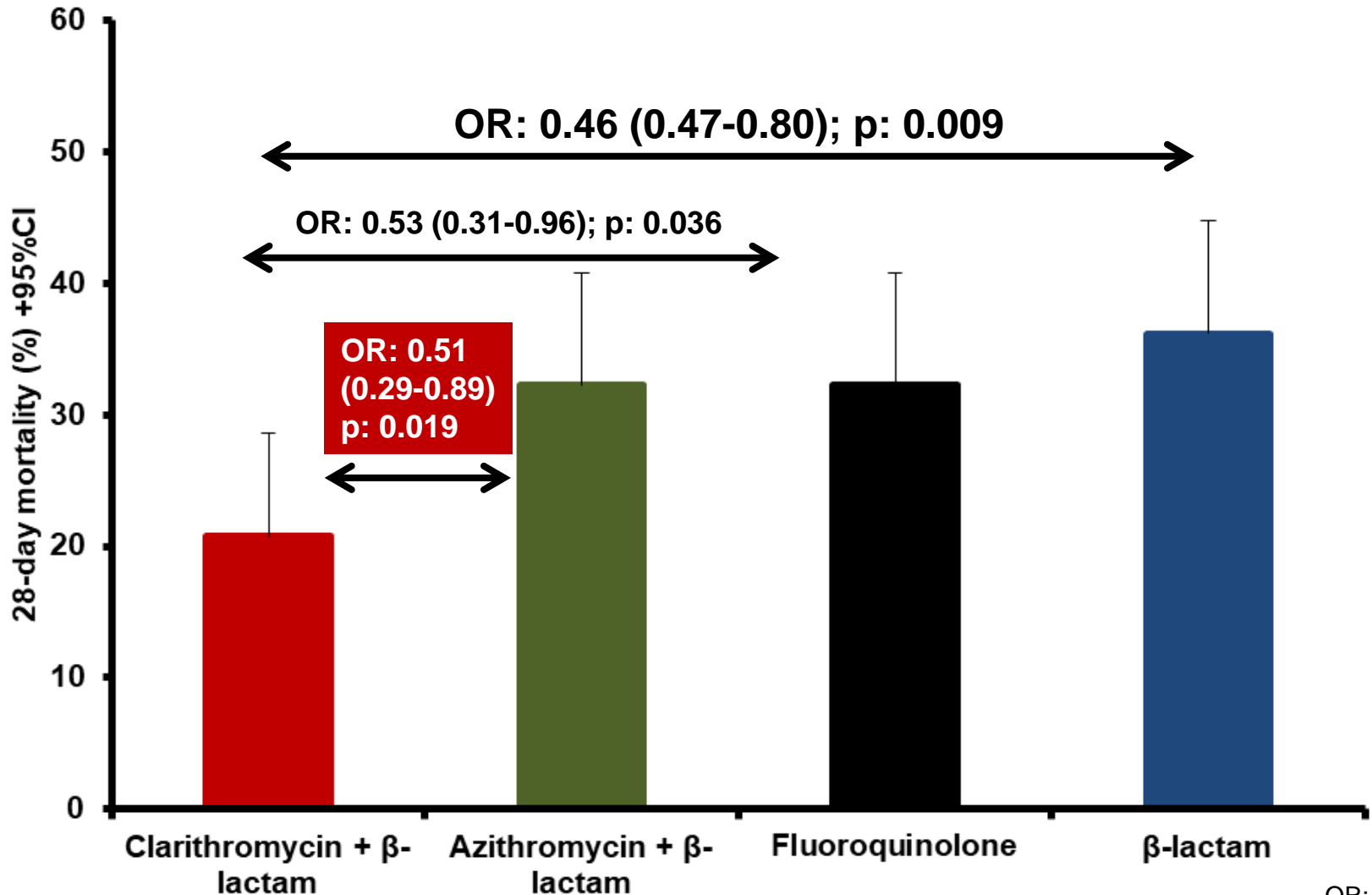
SOFA: sequential organ failure assessment

PRIMARY ENDPOINT 28-DAY MORTALITY CLARITHROMYCIN + β -LACTAMS VS β -LACTAMS

(Kyriazopoulou E, et al. *Intern J Antimicrob Agents* 2020 , 55: 105836)



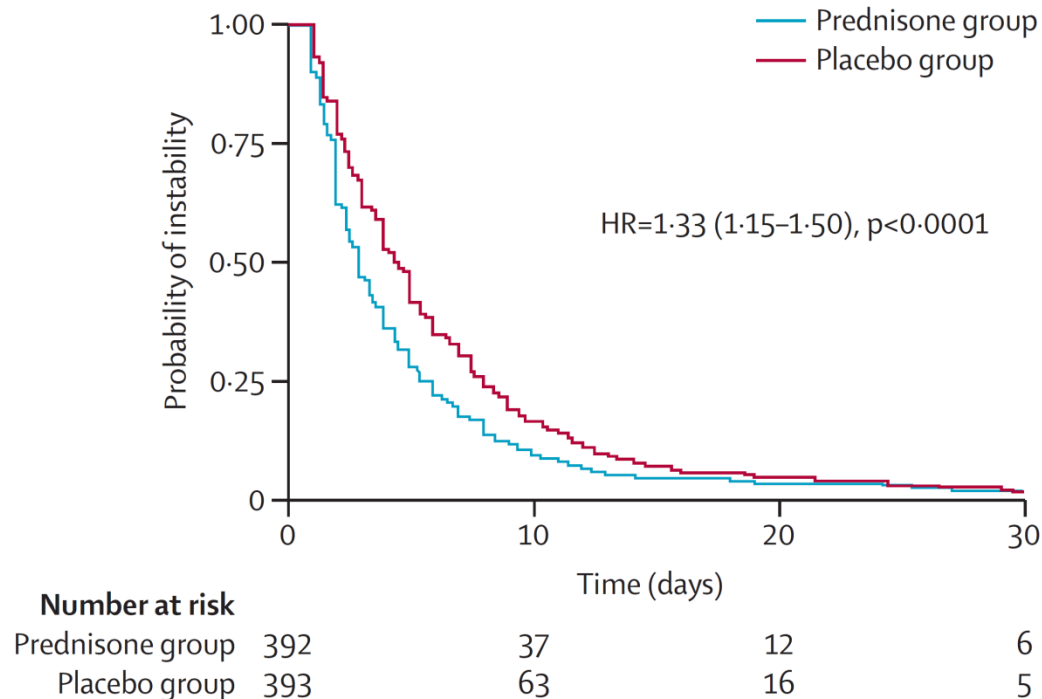
28-DAY MORTALITY: ALL GROUP COMPARISONS



ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

(Blum CA, et al. *Lancet* 2015, 385: 1511)

- Πρεδνιζόνη 50mg x 1 x 7 ημέρες (n=392, μέση PSI= 93)
- Εικονικό x 1 x 7 ημέρες (n=392, μέση PSI= 86)
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: χρόνος ως σταθερά κλινικά σημεία >24 ώρες
- (θερμοκρασία $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$, αναπνοές $\leq 24/\text{λεπτό}$, ΣΑΠ $>100\text{mmHg}$ χωρίς ανάγκη ινοτρόπων, διανοητική επάρκεια, δυνατότητα σίτισης από το στόμα, $\text{pO}_2 >60\text{mmHg}$ ή κορεσμός $>90\%$)



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΠΦΥ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΠΟΥ-ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ 2018

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
Βαθμολογία CURB65 ή PSI

Βαθμολογία 0 ή 1 (PSI I/II)
Θνητότητα <1%
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΤ'ΟΙΚΟΝ

Βαθμολογία 2 ως 4 (PSI III/IV/V)
Θνητότητα 9 ως 20%
ΝΟΣΗΛΕΙΑ

Επί αμφιβολίας: PCT

PCT < 0.10 ng/ml: αντιβιοτικά έντονα ΑΠΟΘΑΡΡΥΝΟΝΤΑΙ
PCT: 0.10 ως 0.25 ng/ml: αντιβιοτικά ΑΠΟΘΑΡΡΥΝΟΝΤΑΙ
PCT: between 0.25 ως 0.50 ng/ml: αντιβιοτικά ΕΝΘΑΡΡΥΝΟΝΤΑΙ
PCT >0.50 ng/ml: αντιβιοτικά έντονα ΕΝΘΑΡΡΥΝΟΝΤΑΙ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΠΦΥ 2018: ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Θεραπεία εκλογής

- Αμοξυκυλλίνη από του στόματος +/- μακρολίδη (κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)

Στην περίπτωση κατανάλωσης αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες

- Αμοξυκυλλίνη από του στόματος + μακρολίδη (καλριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)
- Λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη από του στόματος

Σε αλλεργία στις πενικιλίνες

- Λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη από του στόματος

Συνιστώμενη δοσολογία

- Αμοξυκυλλίνη 1g ανά 6ωρο για 7-10 ημέρες
- Κλαριθρομυκίνη 500mg ανά 12ωρο για 7-10 ημέρες
- Αζιθρομυκίνη 500mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες
- Λεβοφλοξασίνη 750mg άπαξ ημερησίως για 7-10 ημέρες
- Μοξιφλοξασίνη 400mg άπαξ ημερησίως για 7-10 ημέρες

AMERICAN THORACIC SOCIETY 2019: ΑΓΩΓΗ ΚΑΤ'ΟΙΚΟΝ

(Metlay JP, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2019, 200: ee45)

Απουσία συνοσηροτήτων* ή
παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη
από MRSA ή *Pseudomonas
aeruginosa*

Αμοξυκυκλίνη ή δοξυκυκλίνη ή
μακρολίδη (αν η αντοχή είναι
<25%)

Παρουσία συνοσηροτήτων*

Συνδυασμός: αμοξυκυκλίνη/
κλαβουλανικό ή κεφαλοσπορίνη
+ Μακρολίδη ή δοξυκυκλίνη
Ή
Μονοθεραπεία: αναπνευστική
κινολόνη

*χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, χρόνια ηπατοπάθεια,
χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, κακοήθεια, ασπληνία

AMERICAN THORACIC SOCIETY 2019: ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ

(Metlay JP, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2019, 200: ee45)

Όχι σοβαρή πνευμονία

β-λακτάμη + μακρολίδη ή
β-λακτάμη + αναπνευστική κινολόνη

+ εμπειρική θεραπεία για MRSA/*P.aeruginosa*
επί προηγούμενης απομόνωσής τους

Σοβαρή πνευμονία

β-λακτάμη + μακρολίδη ή
β-λακτάμη + αναπνευστική κινολόνη

+ εμπειρική θεραπεία για MRSA/*P.aeruginosa*
επί προηγούμενης απομόνωσής τους

ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ (ΣΠΚ) (1)

(Martin-Loeches I, et al. *Intensive Care Med* 2023, 49: 615)

- Συσταίνεται η προσθήκη των μακρολιδών, και όχι των φθοριοκινολονών, στις β-λακτάμες για τη θεραπεία της ΣΠΚ

Ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης

- Συσταίνεται η χορήγηση της οσελταμιβίρης σε ασθενείς με ΣΚΠ και γρίπη μετά μοριακή τεκμηρίωση

Ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης

- Επί αδυναμίας διενέργειας μοριακής εξέτασης συσταίνεται η χορήγηση της οσελταμιβίρης σε ασθενείς με ΣΚΠ κατά την περίοδο μεγάλης ενδημικότητας

Ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης

ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ (ΣΠΚ) (2)


(Martin-Loeches I, et al. *Intensive Care Med* 2023, 49: 615)

- Συσταίνεται η χρήση της PCT για τον ορισμό της βέλτιστης χρονικής στιγμής διακοπής των αντιβιοτικών
Ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης
- Συσταίνεται η χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΣΠΚ και καταπληξία
Ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα ένδειξης
- Συσταίνεται η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με ΣΠΚ και οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια
Ασθενής σύσταση, πολύ χαμηλή ποιότητα ένδειξης



COMMENTARY

The Role of Macrolides for the Management of Community-Acquired Pneumonia and Pneumonia by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): A Position Paper by Four Medical Societies from Greece

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis  · George L. Daikos ·
Panagiotis Gargalianos · Charalambos Gogos · Marios Lazanas ·
Periklis Panagopoulos · Garyphallia Poulakou · Helen Sambatakou ·
Michael Samarkos

Received: March 13, 2021 / Accepted: May 26, 2021 / Published online: June 16, 2021
© The Author(s) 2021

- Hellenic Society for Infectious Diseases
- Hellenic Society for the Management of AIDS
- Hellenic Society for Chemotherapy
- Hellenic Sepsis Study Group



Define severity and need for hospitalization

- Calculate the CURB65 score
- Calculate the PSI score
- Measure plasma CRP

CURB65: 1 point for each of the following:

- Confusion
- Urea >40 mg/dl
- Respiratory rate ≥ 30 breaths/min
- Blood pressure (systolic <90 mmHg and/or diastolic <60mmHg)
- Age ≥ 65 years

Pneumonia Severity Index (PSI):

- Separate points for age, comorbidities, physical and laboratory findings
- Classes I to V

C-reactive protein (CRP)

- ≤ 150 mg/l
- > 150 mg/l

CURB65 0-1 points and/or PSI I/II and/or CRP ≤ 150 mg/l
discharge and out-patient treatment

- Risk factors* are NOT present: oral amoxicillin
- Risk factors* are present: amoxicillin/clavulanate \pm macrolide** or respiratory fluoroquinolone#

CURB65 ≥ 2 points and/or PSI III/V and/or CRP > 150 mg/l
hospital supervision or in-hospital management

β -lactam + macrolide**
OR
 β -lactam + respiratory fluoroquinolone#

*Risk factors: Chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, chronic liver disease, chronic renal disease, diabetes mellitus, alcoholism, malignancy, asplenia

**Suggested macrolide: azithromycin 500mg once daily for five days or clarithromycin 500mg twice daily for seven days

#Suggested quinolone: moxifloxacin or levofloxacin