



Λοιμώξεις σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση



Αν. Καθηγητής Γιώργος Θ. Δημόπουλος
Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος

Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

gdimop@med.uoa.gr





Εγκύκλιος ΕΟΦ 81867/19.11.2012

Δήλωση συμφερόντων (2017-2018)



I. Advisory Boards

- MERCK USA, CARDEAS USA, CEMPRA USA, NABRIVA USA, TETRAPHASE USA
- MSD Europe, BAYER Europe, VIROGATES Denmark
- CLINGIER UK, GILEAD UK, GSK UK

II. Lectures fees

- PFIZER Asian Pacific, PFIZER USA, PFIZER Korea, PFIZER Taiwan, PFIZER Australia,
- MEDIA- HEALTH New Delhi –India, GLENMARK India
- ASTELLAS UK, ASTELLAS Japan, ASTELLAS Thailand
- BAXTER France
- INFECTOPHARM Germany

III. Research Grants

- EU-FP₇ Project
- EU-Horizon FP₈ Project

IV. Societies

- ESICM, ERS, ESCMID
- International Society of Chemotherapy
- Asian-Pacific Society of Infectious Diseases
- WHO



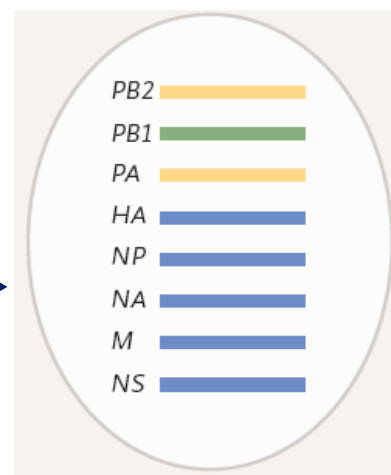
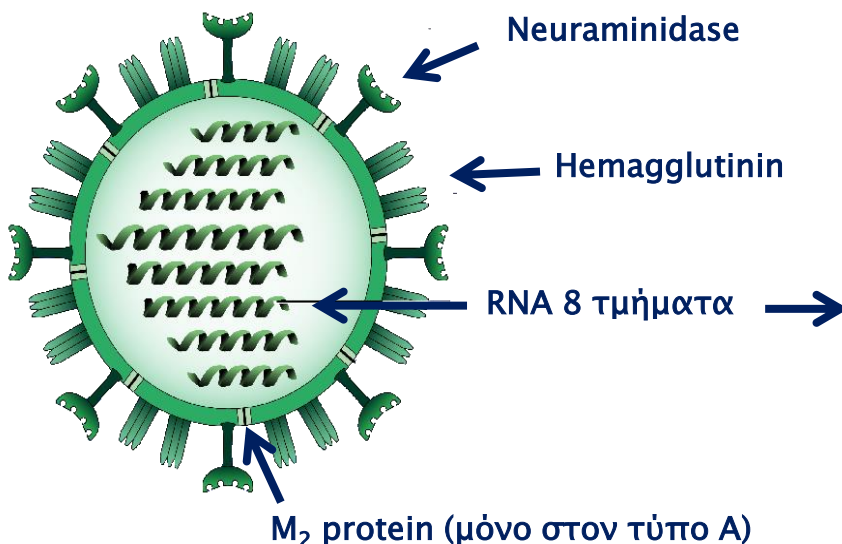
Ροή της παρουσίας

- Γρίπη
- Διηθητική Πνευμονιοκοκκική νόσος (ΔΠΝ)
- Λοιμώξεις αιματικής ροής
- Σχιστοσωμίαση
- HIV



Ιός γρίπης

- Οικογένεια *Orthomyxoviridae* (Ορθομυξοϊοί)
 - RNA ιοί με διάφορα αντιγονικά χαρακτηριστικά
 - Ταξινομούνται σε 3 κύριους τύπους : **A, B, και C**
 - Οι επιδημίες οφείλονται κυρίως στους τύπους **A και B**
 - **Ο τύπος C** είναι υπεύθυνος για σποραδικές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

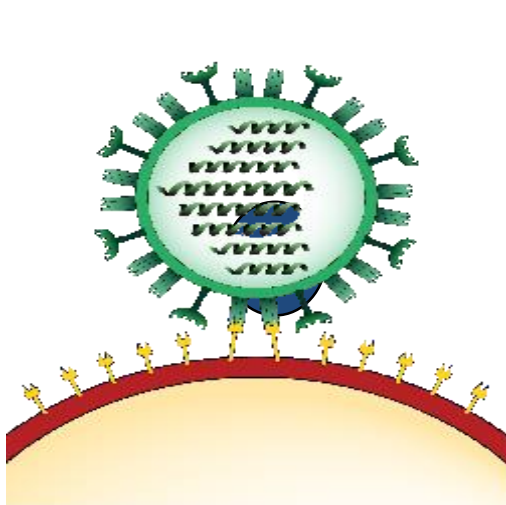


HA: Hemagglutinin gene,
M: M protein gene,
NA: Neuraminidase gene,
NP: Nucleoprotein gene,
NS: Non-structural protein gene
PA: Polymerase PA gene
PB1: Polymerase PB1 gene
PB2: Polymerase PB2 gene.

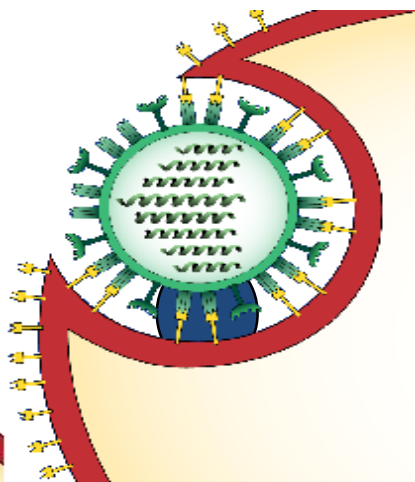


Παθογένεση λοίμωξης από γρίπη

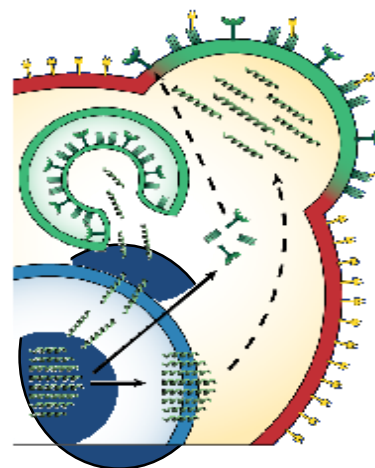
A. Πρόσδεση με
σιαλικό οξύ



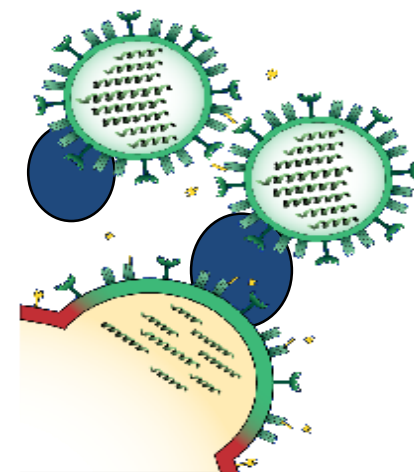
B. Είσοδος στα
επιθηλιακά κύτταρα



C. Αντιγραφή



D. Απελευθέρωση
από κύτταρα



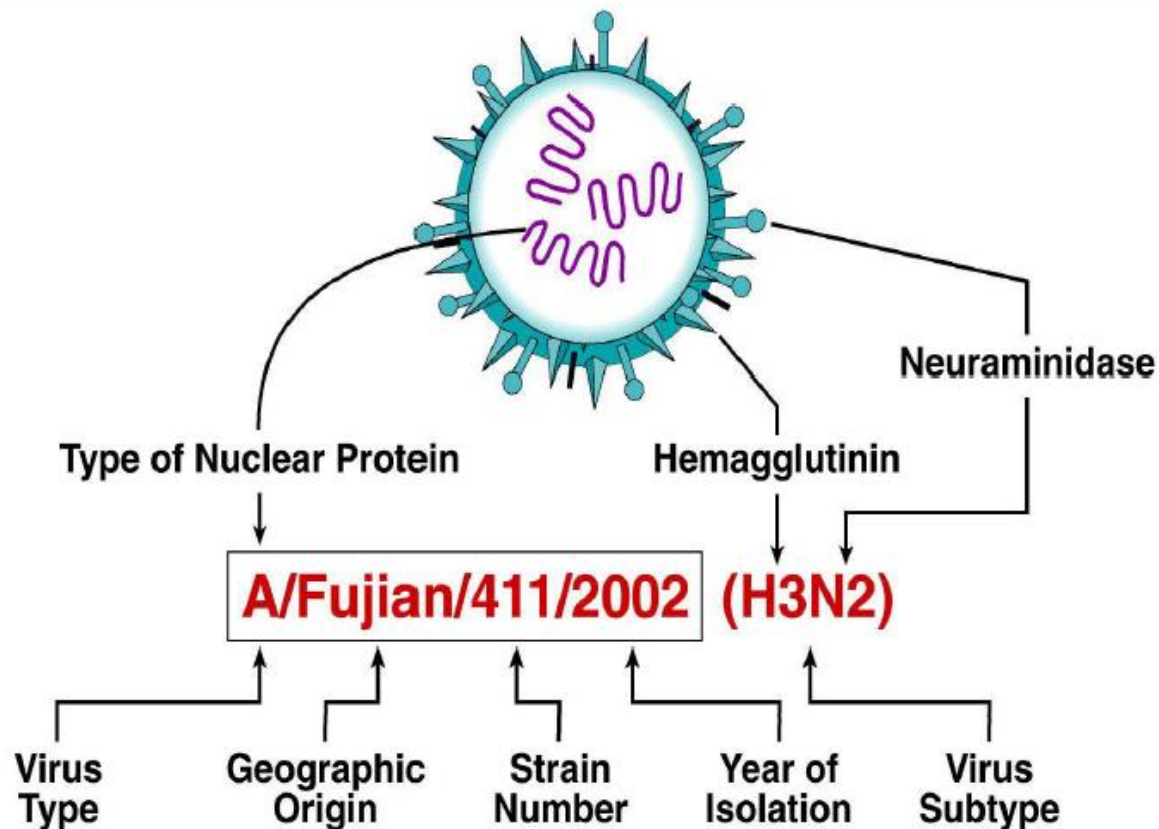
Δράσεις Νευραμινιδάσης (NA)



- “Αποσχίζει” (**cleaves**) τους νέους ιούς από κυτταρική μεμβράνη
- Προλαμβάνει τη προσκόλληση των νέων ιών μεταξύ τους γεγονός που θα μείωνε τη διασπορά τους
- Προωθεί τη διείσδυση των πλούσιων σε σύμπλοκο sialic acid- βλεννίνης ιών στα κύτταρα
 - το σύμπλοκο αυτό επαλείφει το επιθήλιο και προάγει τη διασπορά του ιού



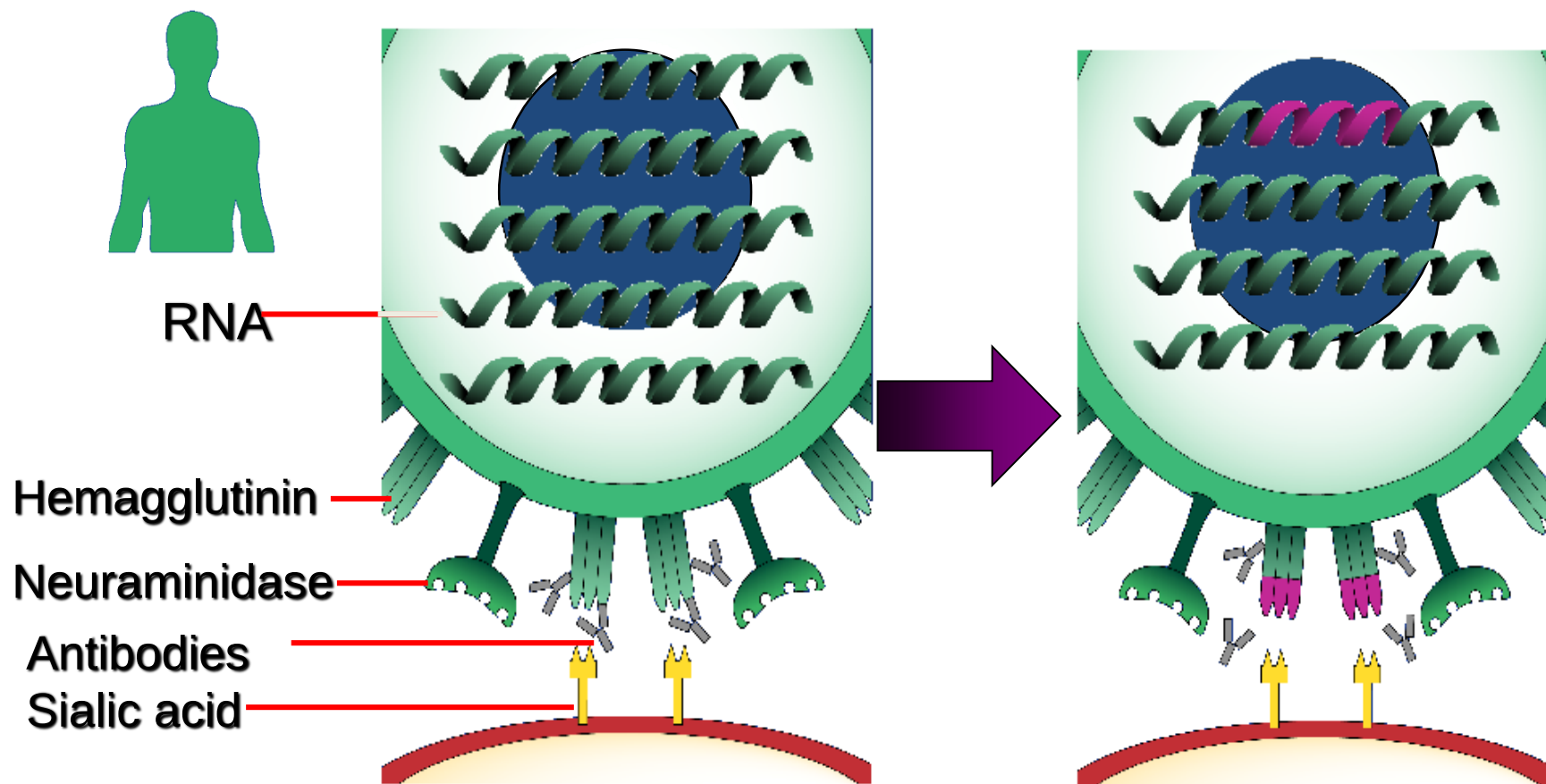
Ονοματολογία ιού γρίπης



Source: Subbarao/Murphy

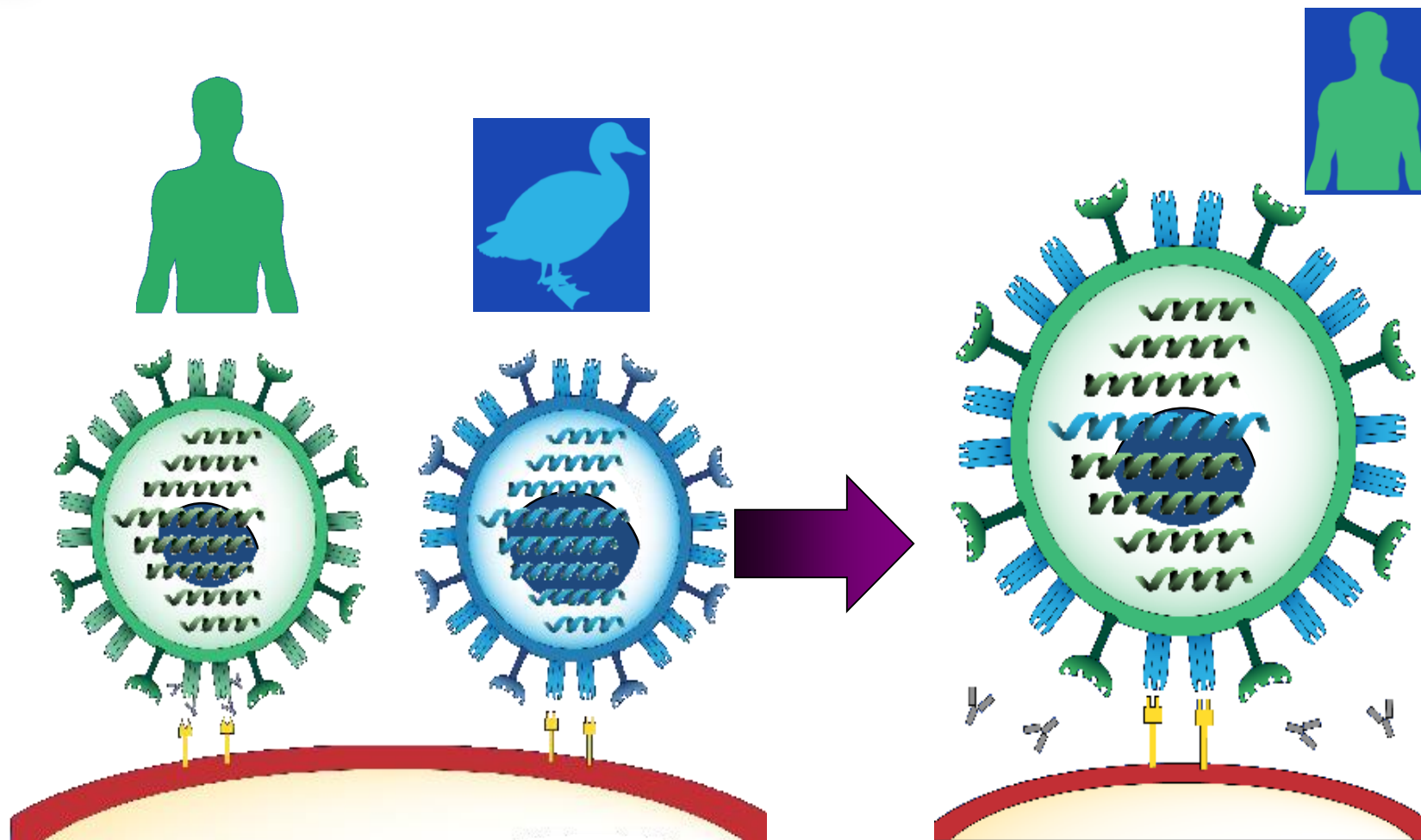


Antigenic Drift (Διολίσθηση)





Antigenic Shift (παρέκκλιση)

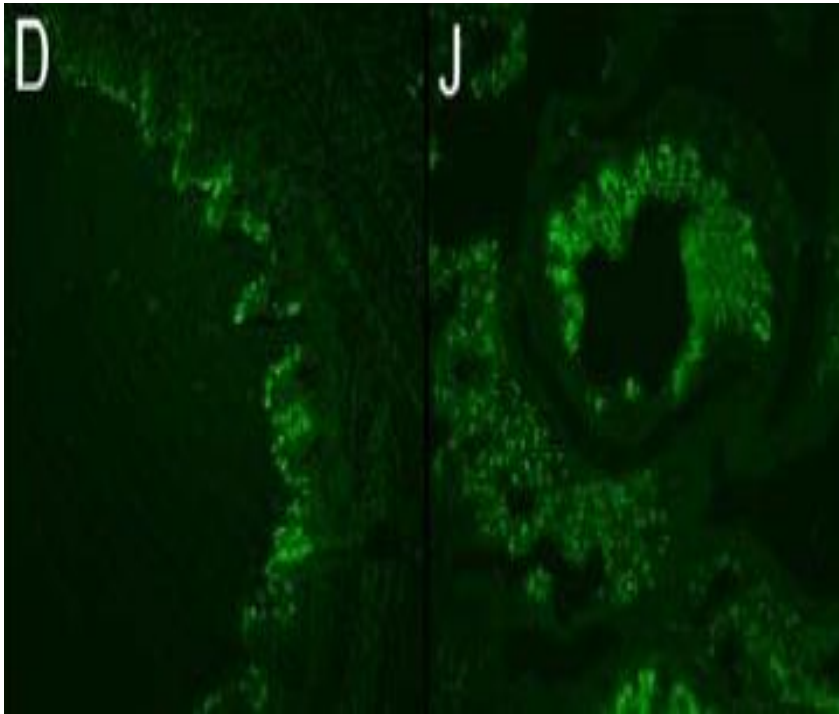




Avian H5N2 vs Swine H1N1 (Pigs)

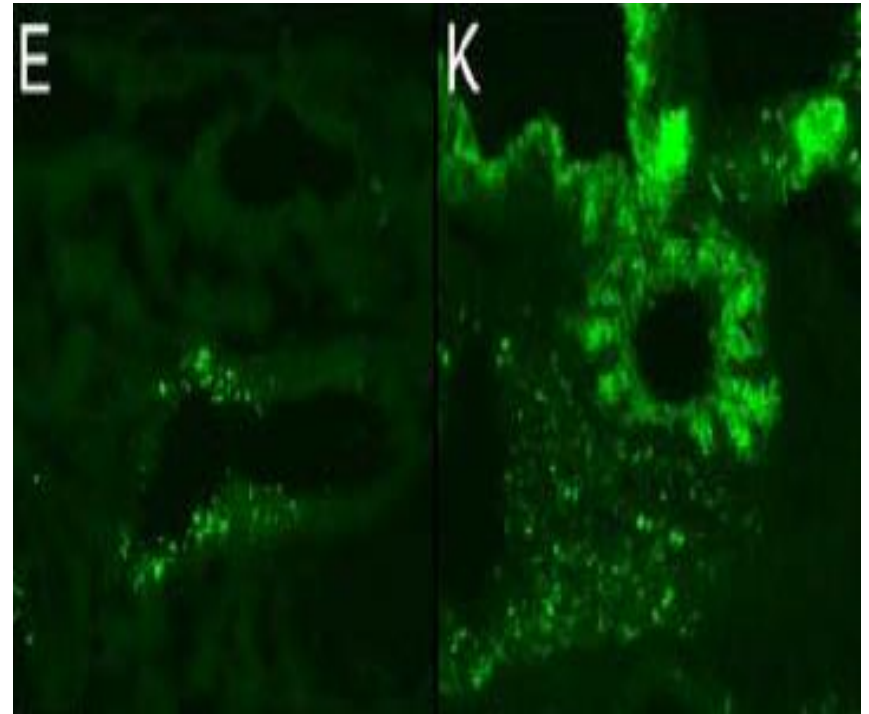
Bronchi

Bronchioles



Avian virus

Swine virus



Avian virus

Swine virus



Πληθυσμοί υψηλού κινδύνου / επιπλοκές

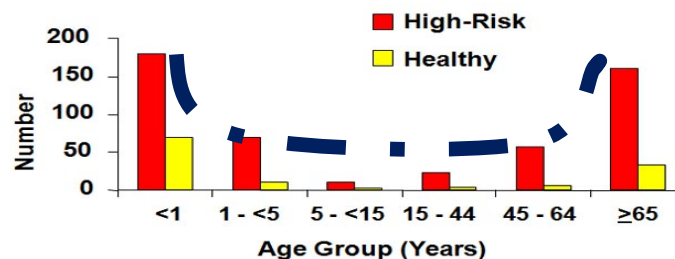
1. Μη εμβολιασμένα βρέφη 12–24 μηνών
2. Χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού
❖ Βρ. Άσθμα, ΧΑΠ, κυστική ίνωση κλπ
3. Σοβαρή καρδιακή νόσος, ΧΝΑ
4. Χρόνια μεταβολική νόσος
5. Ασθενείς με ανοσοκαταστολή
❖ Κακοήθεια, θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, HIV-ασθενείς, μεσογειακή αναιμία και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες
6. Ηλικία >65 ετών
7. Ασθενείς με αδυναμία αποβολής εκκρίσεων
❖ Νευρομυϊκά νοσήματα, επιληψία/σπασμοί κλπ
8. Ατομα που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας και άλλα ιδρύματα παροχής υπηρεσιών υγείας
9. Κύηση

Επιπλοκές από γρίπη

- a. Πρωτοπαθής ιογενής πνευμονία
- b. Δευτεροπαθής πνευμονία (βακτήρια)
- c. Επιπλοκές εκτός αναπνευστικού συστήματος
 1. Μυοκαρδίτις, περικαρδίτις
 2. Μυοσίτις, ραβδομύολυσις
 3. Μυοσφαιρινουρία
 4. Guillain–Barré
 5. Εγκεφαλίτις
 6. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια,
 7. Reye syndrome

Καμπύλη U

Estimated Influenza-associated Hospitalizations per 10,000 Persons by 6 Age Groups and by Risk.





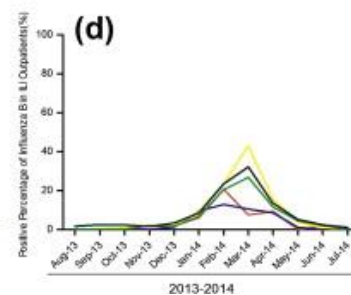
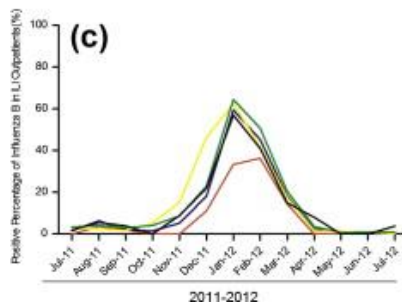
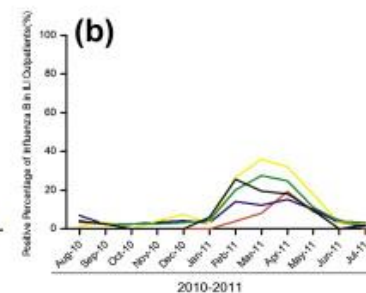
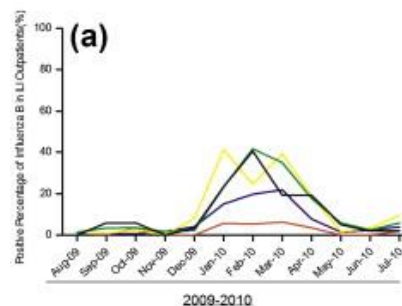
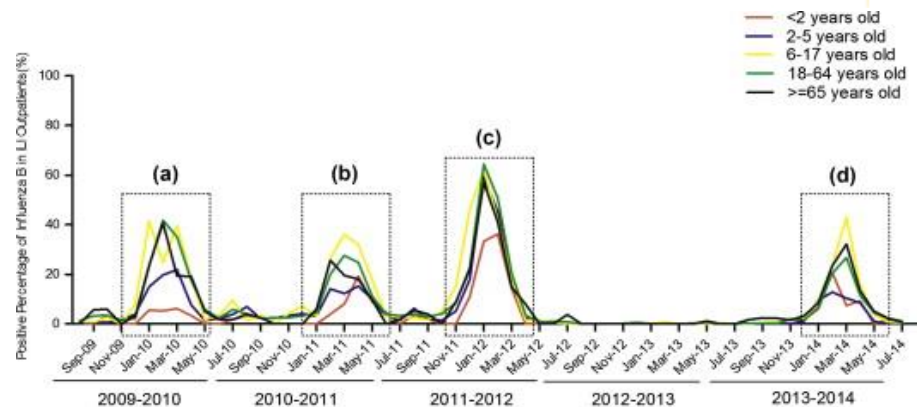
Διάγνωση της γρίπης



1. Κλινικές εκδηλώσεις

2. Εργαστηριακός έλεγχος

- Δοκιμασίες nucleic acid (PCR)
- Kits ταχείας διάγνωσης (influenza viral antigens, αποτελέσματα σε 30 min)
- Κ/α για απομόνωση ιού

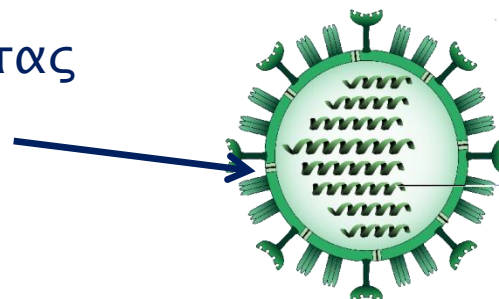




Αντιικά : Θεραπεία και προφύλαξη

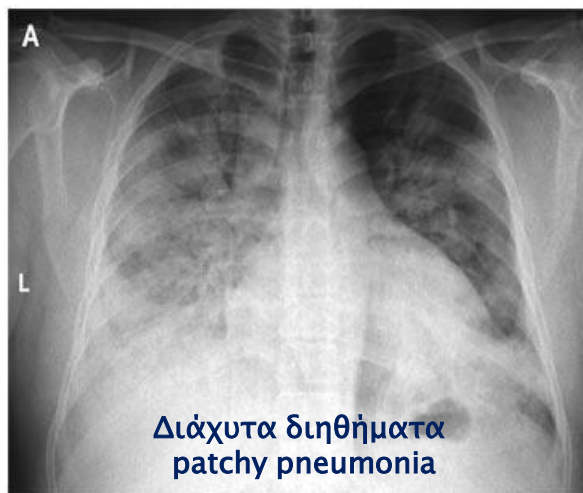
Drug	Formulation	Adult Dose		Common Side Effects
		Treatment	Prophylaxis	
Oseltamivir (Tamiflu, Roche)	75-mg capsule	1 capsule twice a day for 5 days	1 capsule/day	Nausea, vomiting
Zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline)*	5 mg per inhalation (Diskhaler)	2 inhalations twice a day for 5 days	2 inhalations/day	Bronchospasm
Amantadine (Symmetrel, Endo Pharmaceuticals) ^{†‡}	100-mg tablet	1 tablet twice a day for 3–5 days§	1 tablet/day§	Central nervous system effects (e.g., seizures in patients with seizure disorder, insomnia, anorexia)
Rimantadine (Flumadine, Forest Laboratories) [†]	100-mg tablet	1 tablet twice a day for 5 days	1 tablet/day	—
Ribavirin (Virazole, Valeant Pharmaceuticals) [¶]	60 mg/ml in reservoir	Aerosol for 2 hr every 8 hr for 5 days or as indicated	Not applicable	—

- mAbs έναντι πρωτεϊνών ιού εστιάζοντας τις M2 protein (M2e)
- Anti-M2 Abs δεν αναστέλλουν τις HA
- Ερευνητικό στάδιο



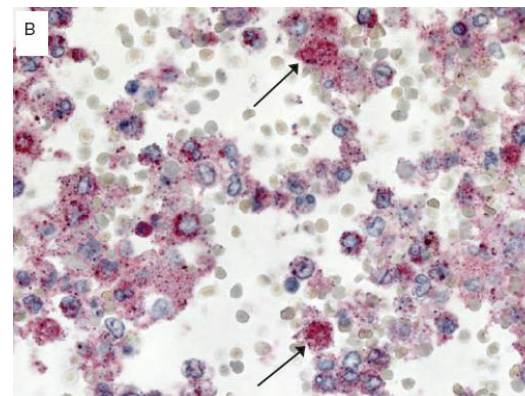


Πνευμονία από H1N1v

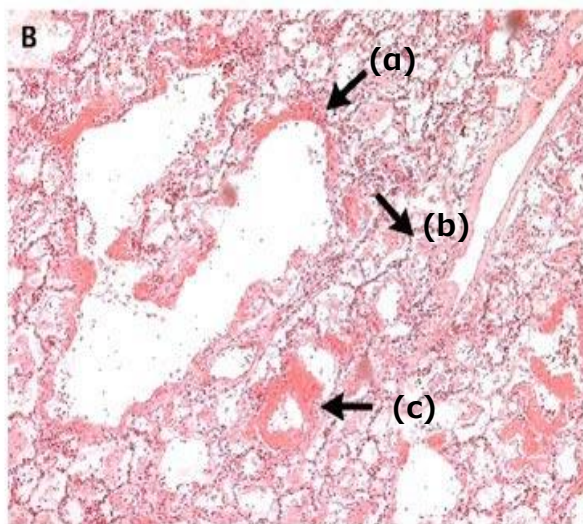


Στη πνευμονία από γρίπη
συνυπάρχει συχνά
συνλοίμωξη από

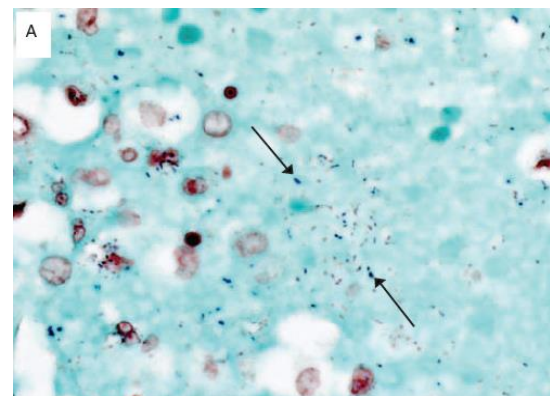
1. *Str. pneumoniae*
2. *Staphylococcus aureus*
3. *Haemophilus infl.*



Immunohistochemical staining of
multiple *S. pneumoniae*



- a. Νέκρωση τοιχώματος
βρογχιολίων
- b. Συγκέντρωση
ουδετεροφίλων
- c. Διάχυτη βλάβη
κυψελίδων και
σχηματισμός υαλίνης
μεμβράνης



Gram-positive cocci with use of
Lillie- Twort Gram stain of lung
tissue



Εμβολιασμός για γρίπη Η καλύτερη προφύλαξη !!!!!!!!!!!

- Ατομα ηλικίας > 50 ετών
- Παιδιά 6 μηνών - 18 ετών
 - τα παιδιά < 6 μηνών προστατεύονται μέσω του εμβολιασμού της μητέρας
- Ατομα 19 - 49 ετών με χρόνια νοσήματα
- Κυοφορούσες γυναίκες
- Επαγγελματίες υγείας



Πως φτιάχνεται το εμβόλιο της γρίπης !!

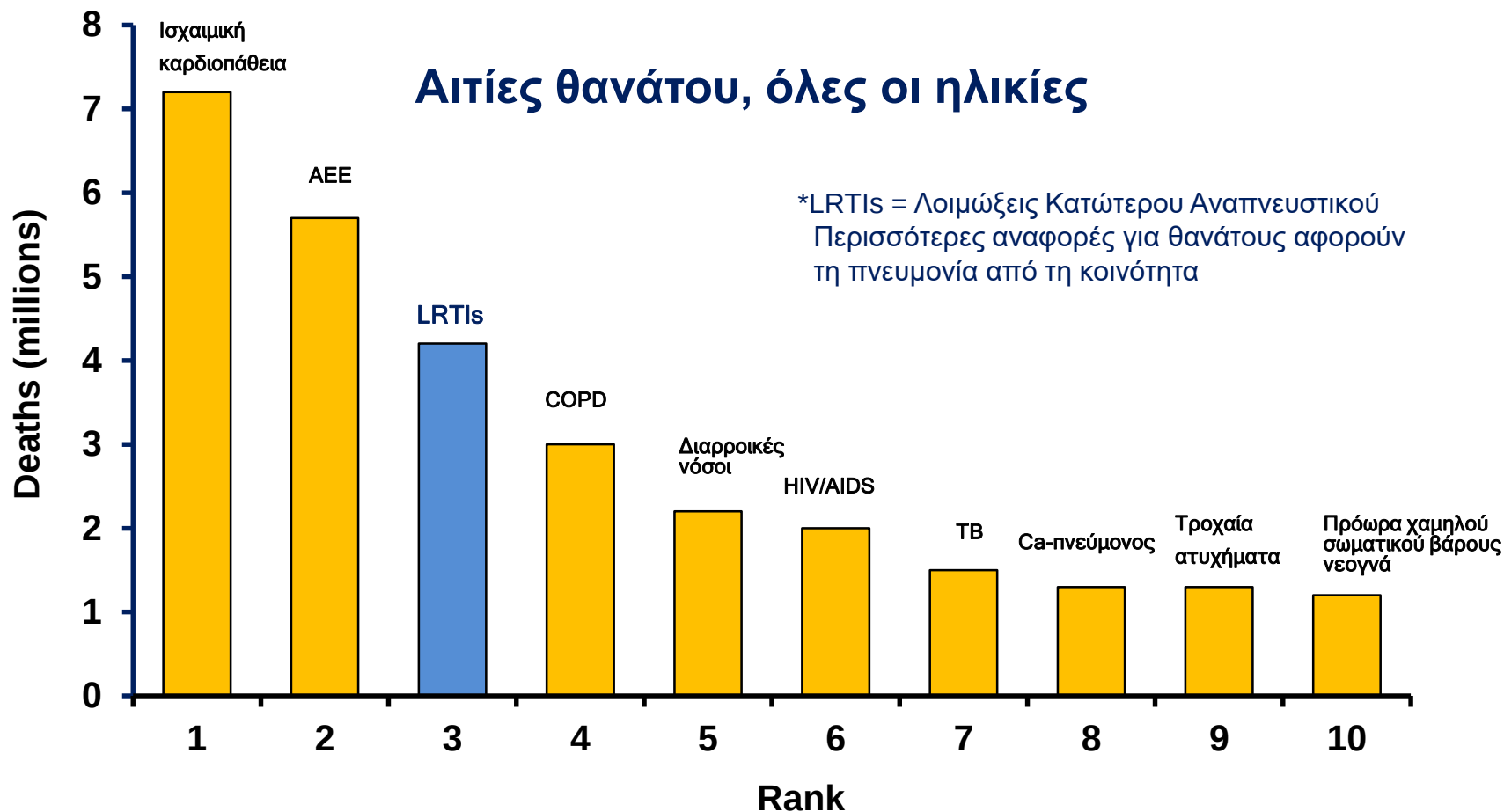
1. **Η formula ενημερώνεται κάθε χρόνο**
2. **Παγκόσμια επιτήρηση/καταγραφή στελεχών από WHO**
3. **Επιλογή αντιγόνων για εμβόλιο**
 - ✓ CDC/FDA επιλέγουν 3 πιο πιθανά στελέχη να προκαλέσουν επιδημίες την επόμενη χρονιά
 - ✓ Επιλογή συνήθως τον Φεβρουάριο-Μάρτιο κάθε έτους
 - ✓ Τα τελευταία 5 χρόνια επιλέγεται ο ιός που ευθύνεται κατά 80% για την εμφάνιση γρίπης
4. **Εμβολιασμός**
 - ✓ εφαρμόζεται πριν από την έναρξη γρίπης
5. **Αντιγονική απάντηση**
 - ✓ απαιτούνται 2 εβδομάδες από εμβολιασμό
 - ✓ Μια δόση 0.5 cc (Οκτώβριο στο Β. Ημισφαίριο και Μαίο στο Νότιο)
6. **Αποτελεσματικότητα**
 - ✓ 70-90%
 - ✓ εάν δεν εμπεριέχεται το αντιγόνο στο εμβόλιο <50%

Εμβόλιο 2016

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus + A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus
+ A B/Brisbane/60/2008-like virus.



Λοιμώξεις Κατώτερου Αναπνευστικού*





Streptococcus pneumoniae

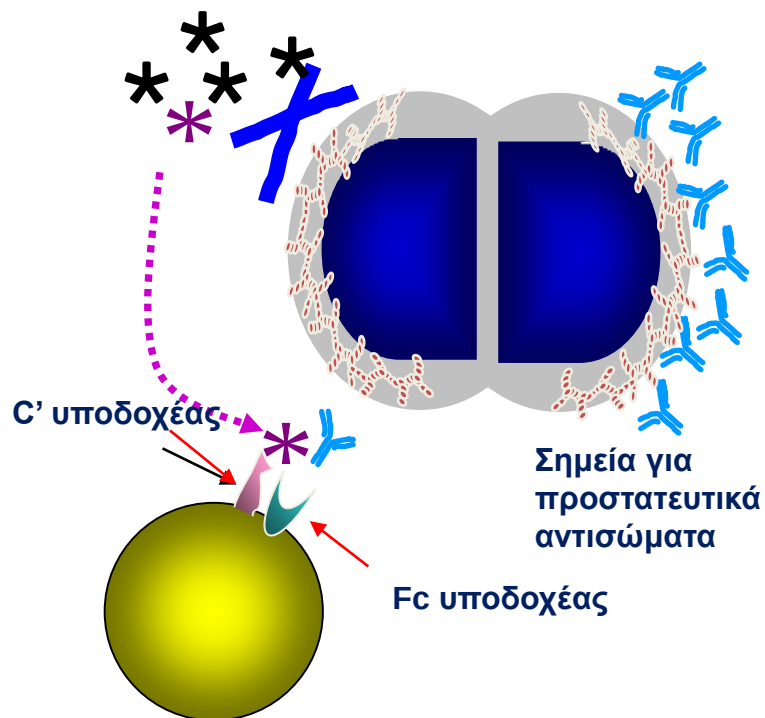
- Gram θετικό βακτήριο
- Πολυσακχαριδική κάψουλα
 - “Λοιμογόνος παράγων” που καθορίζει τους ορότυπους
- > 90 γνωστοί ορότυποι





Η Πολυσακχαριδική κάψουλα

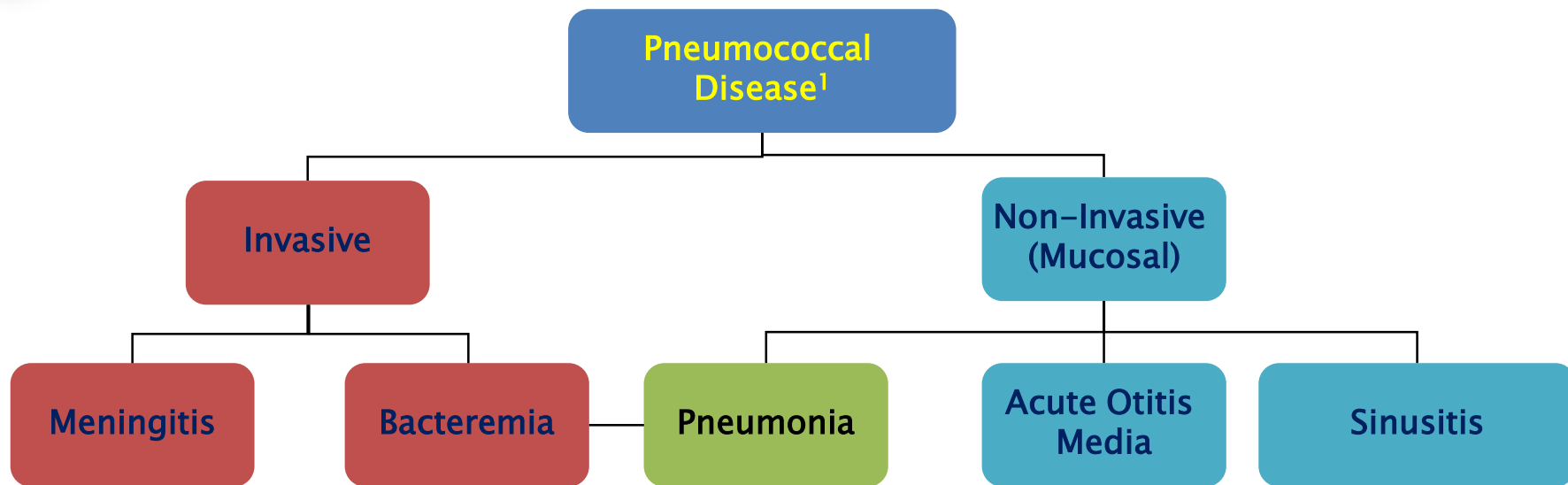
Αναστέλλει τη δράση του συμπληρώματος



- **Κάψουλα = “λοιμογόνος παράγων”**
 - Η πολυσακχαριδική κάψουλα (CPS) είναι έντονα αντιγονική
 - Αναστέλλει το συμπλήρωμα και δρά συνεργικά στην οψωνοποίηση από τα φαγοκύτταρα
- **Διάφοροι ορότυποι = ειδικές CPS**
- **Τα αντισώματα έναντι CPS είναι προστατευτικά**



Διηθητική Πνευμονιοκοκκική Νόσος (ΔΠΝ)



- 20 / 90 ορότυποι ευθύνονται για >70% των περιπτώσεων ΔΠΝ
- Η διάκριση μεταξύ διεισδυτικής και μη- διεισδυτικής νόσου είναι γενική
- Η πνευμονία μπορεί να συμπεριφέρεται και ως διεισδυτική νόσος (πχ. επί συνοδού βακτηριαιμίας)



Streptococcus pneumoniae

Επικρατέστεροι ορότυποι σε ενήλικες

Ορότυποι	1	2	3	4	5	7F	8	9V	14	15	19A	19F
Πορτογαλία (2006–2008) ²	•		•			•			•		•	
Ελλάδα (2001–2009) ³			•			•			•		•	•
Ισπανία (1999–2009) ⁴	•		•		•	•			•			
Γαλλία (2009) ⁵	•		•			•				•	•	
Ολλανδία (2004– 2006) ⁸				•		•	•	•	•			
Ελβετία (2009) ⁹			•	•		•			•		•	



Επίπτωση CAP στην Ευρώπη

Ασθενείς >15 ετών, 60 μελέτες

Συνολική ετήσια επίπτωση CAP: 1,07 (1,04–1,23) / 1000 ανθρωπο-έτη

Ανδρες: 1,22 (1,18 – 1,26)

Γυναίκες: 0,93 (0,89 – 0,96)

Επίπτωση > 65 ετών
14,0 (12,7 – 15,3)



Επίπτωση σε HIV
12,0 (9,9 – 14,0)

Επίπτωση σε ΧΑΠ
22,4 (21,7 – 23,2)



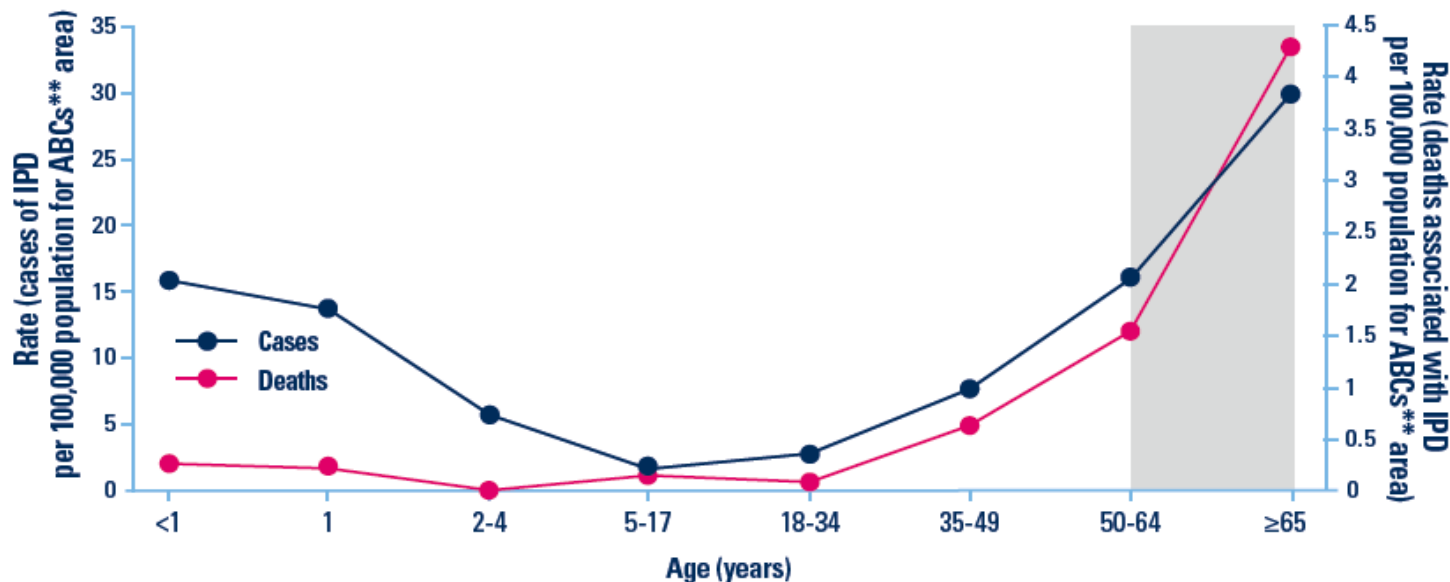
Διηθητική Πνευμονιοκοκκική Νόσος

Επίπτωση και θνητότητα

Advancing age, particularly 50 years and older, increases risk for IPD³

Incidence and death rates of IPD* (USA 2012)³

Adapted from Centers for Disease Control and Prevention, 2013.



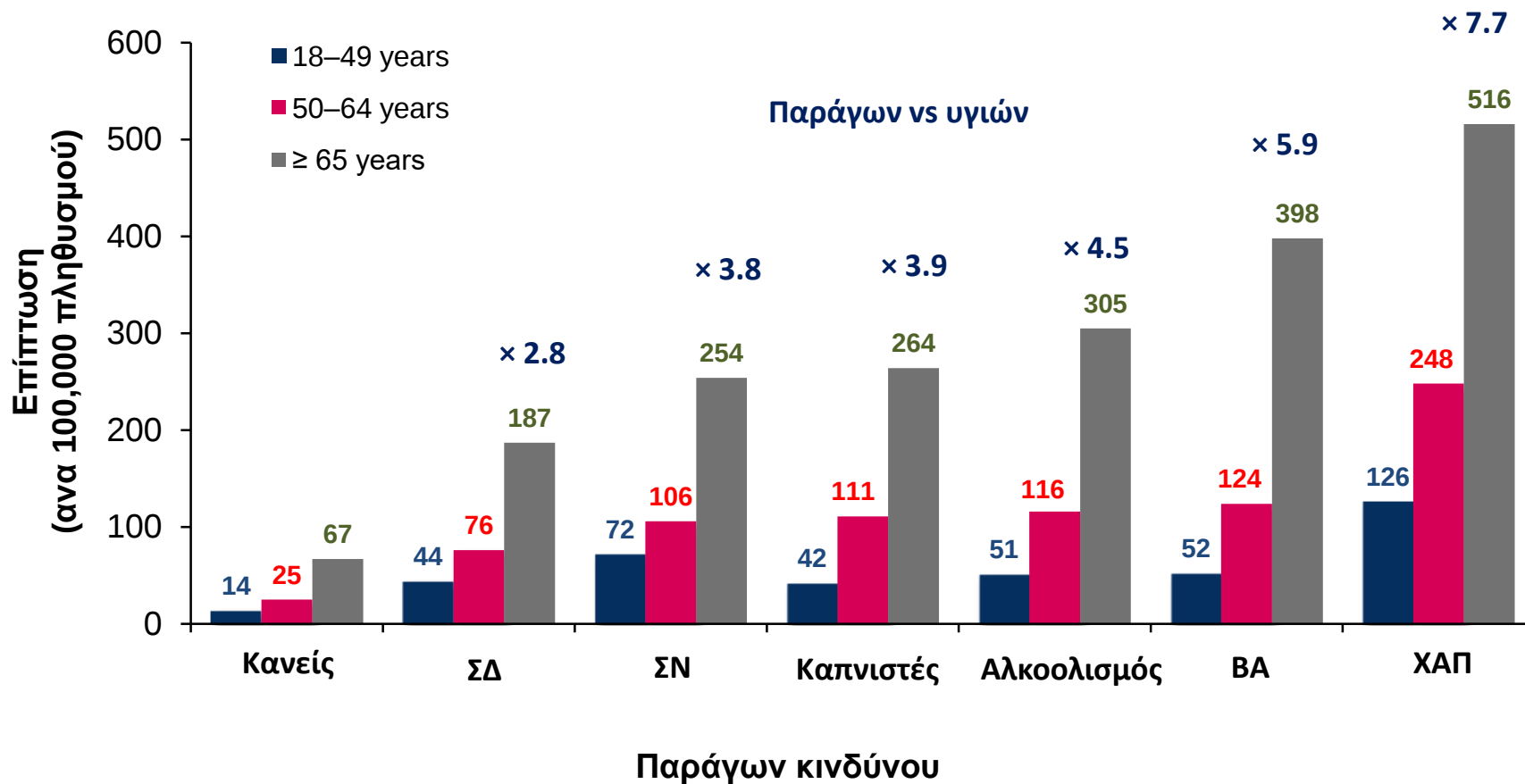
*IPD includes meningitis, bacteraemia without focus, and pneumonia when accompanied by bacteraemia.³

**Active Bacterial Core Surveillance.

Grey regions refer to ages documented in reference 3 showing higher incidences of IPD cases and death rates.



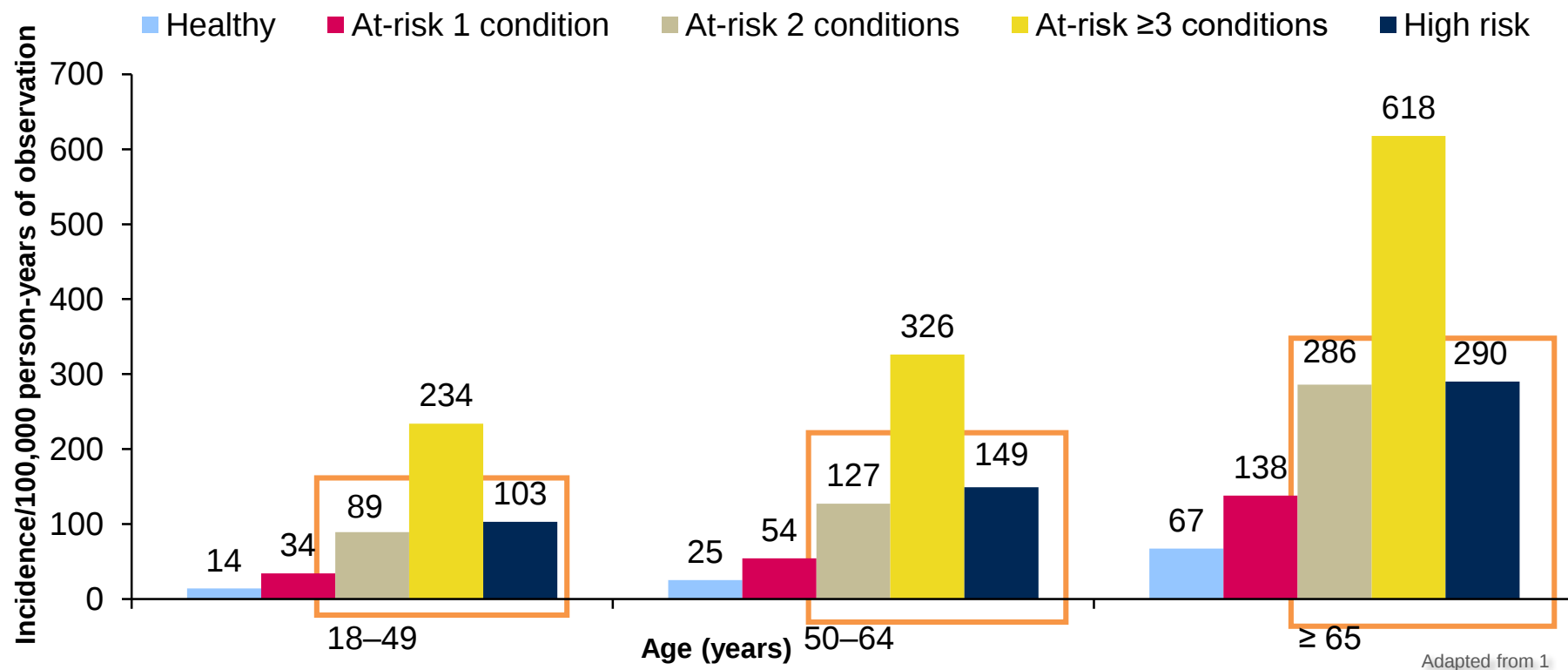
Παράγοντες κινδύνου για CAP





Πολλαπλοί Παράγοντες κινδύνου και ΔΠΝ

Estimated annual incidence of pneumococcal pneumonia
in the United States in adults, by number of comorbidities, 2007–2010*



*Persons aged 18–49 years, 50–64 years, and ≥ 65 years contributed a total of 49.3 million, 30.6 million, and 11.7 million person-years of observation, respectively.

Note: at-risk—immunocompetent with ≥ 1 selected chronic condition, including smoking, alcoholism, asthma, chronic lung disease, chronic heart disease, chronic liver disease, diabetes, neuromuscular/seizure disorders, autoimmune diseases and chronic use of oral steroids.

1. Shea KM, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014; 1(1): ofu024.

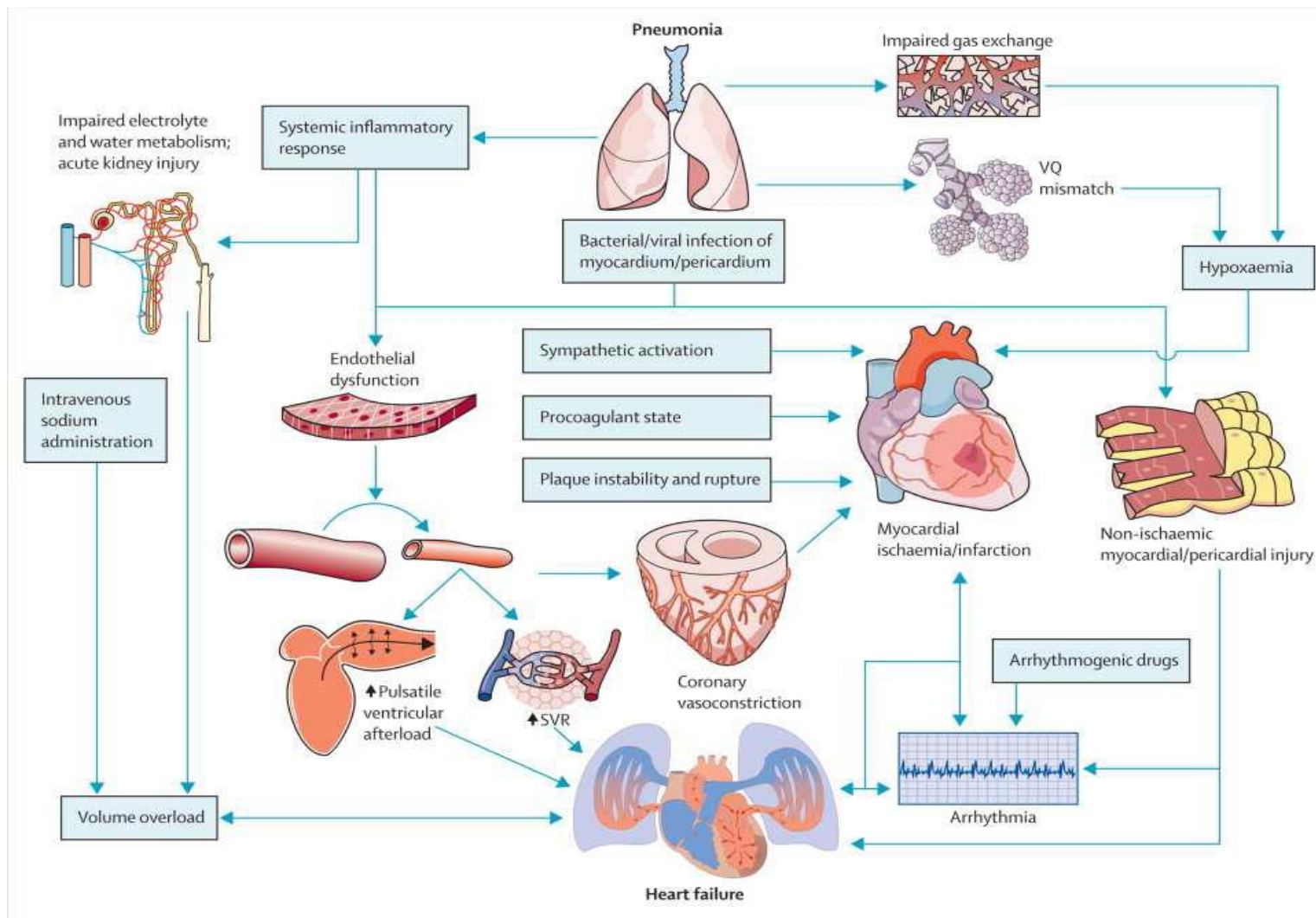


Πνευμονία και OEM

- 500 ασθενείς με πνευμονία από τη κοινότητα
 - OEM 29 ασθενείς (5.8%)
 - Υψηλότερη θνητότητα, νοσηρότητα και διάρκεια νοσηλείας
 - Πιθανές εξηγήσεις
 1. Αποσταθεροποίηση αθηροσκληρυντικής πλάκας λόγω της φλεγμονώδους απάντησης
 2. Ρήξη της αντιρρόπησης αναγκών / προσφοράς σε οξυγόνο



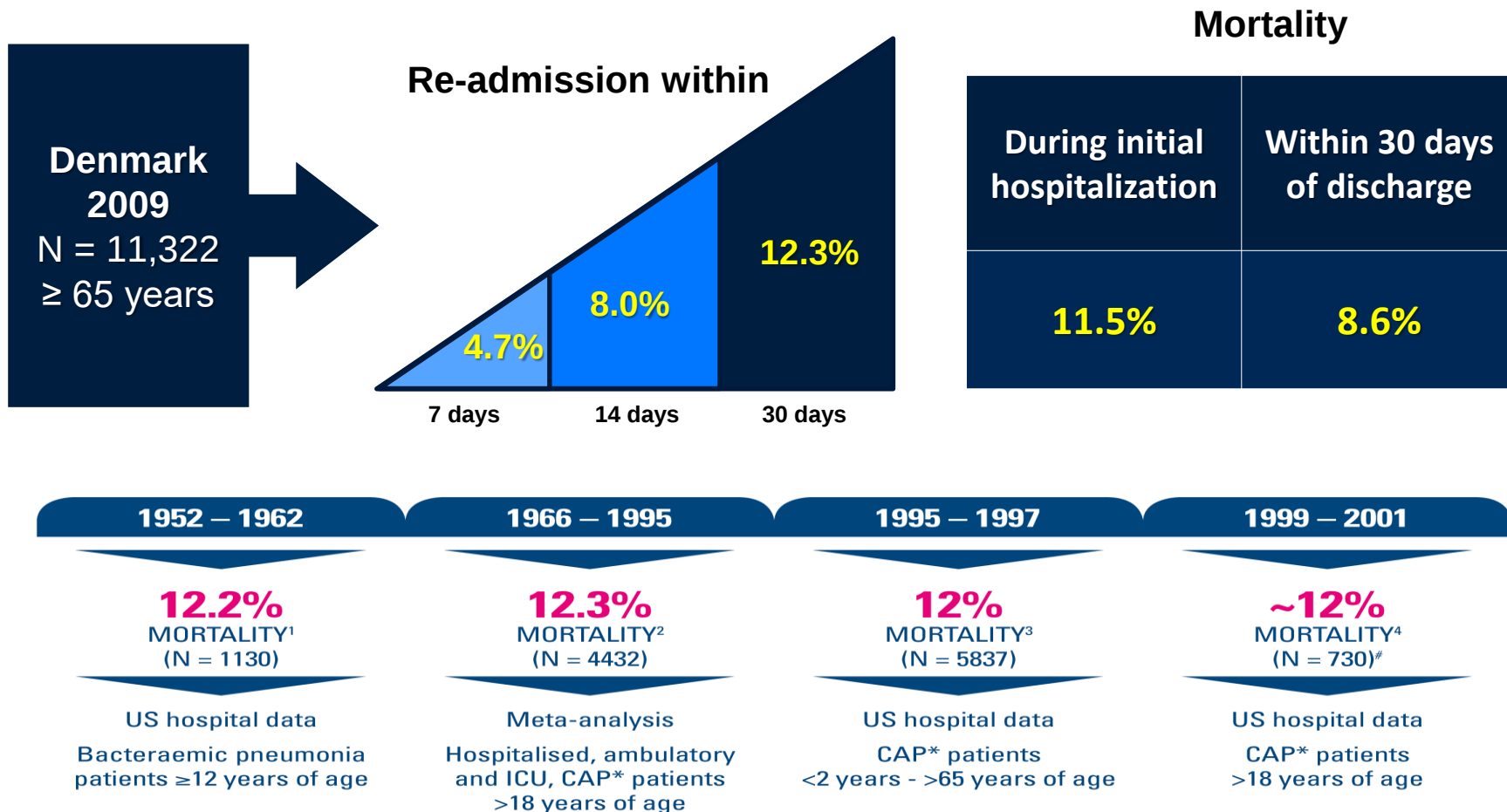
CAP και καρδιακή ανεπάρκεια





ΔΠΝ και θνητότητα

Παραμένει σταθερή!





Ετήσιο κόστος CAP (Ευρώπη)

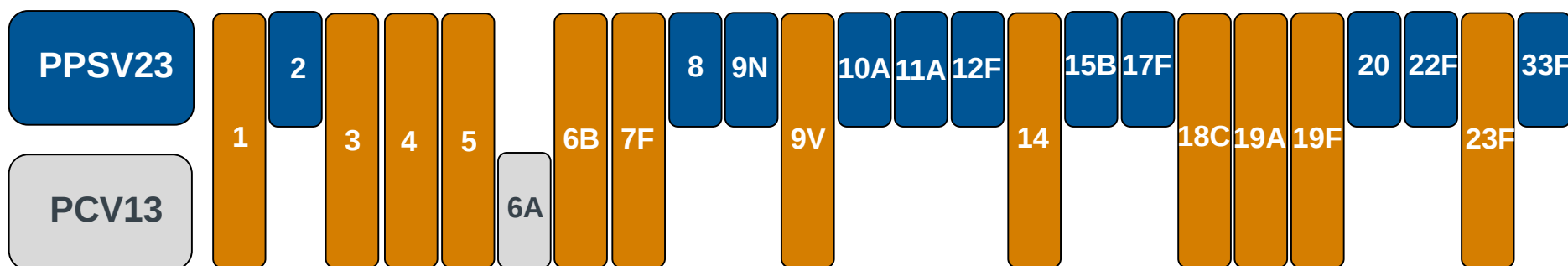


10 δισ. ευρώ!



Διηθητική Πνευμονιοκοκκική Νόσος

Διαθέσιμα εμβόλια



- Serotypes common to both vaccines
- Serotypes unique in PPSV23 → PPSV23 : 11 επιπρόσθετους ορότυπους
- Serotype unique in PCV13 → PCV13: περιέχει και 6A



Αποτελεσματικότητα του PPSV23



- Double-blind
- Other
- Adequate concealment of allocation
- Other



Pneumonia from all causes

All trials

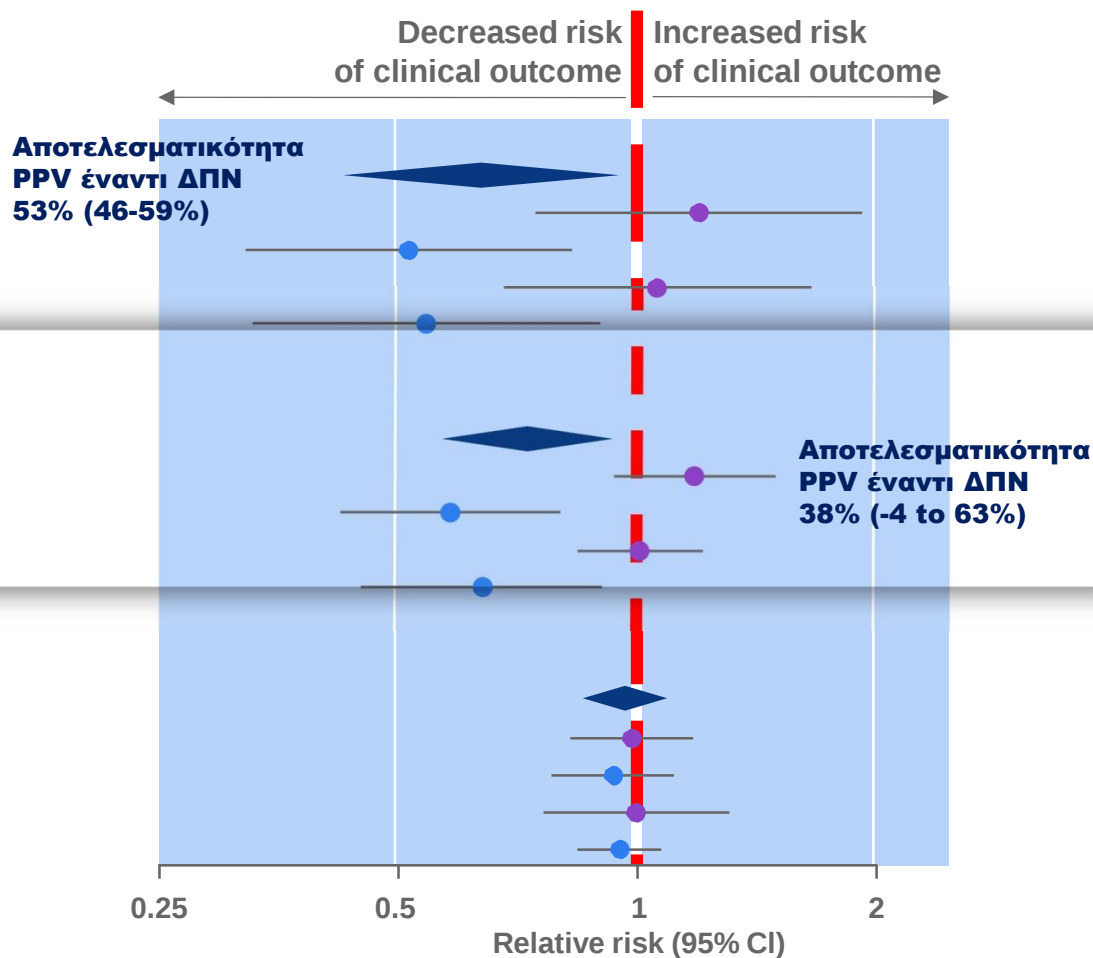
- Double-blind
- Other
- Adequate concealment of allocation
- Other



Death from all causes

All trials

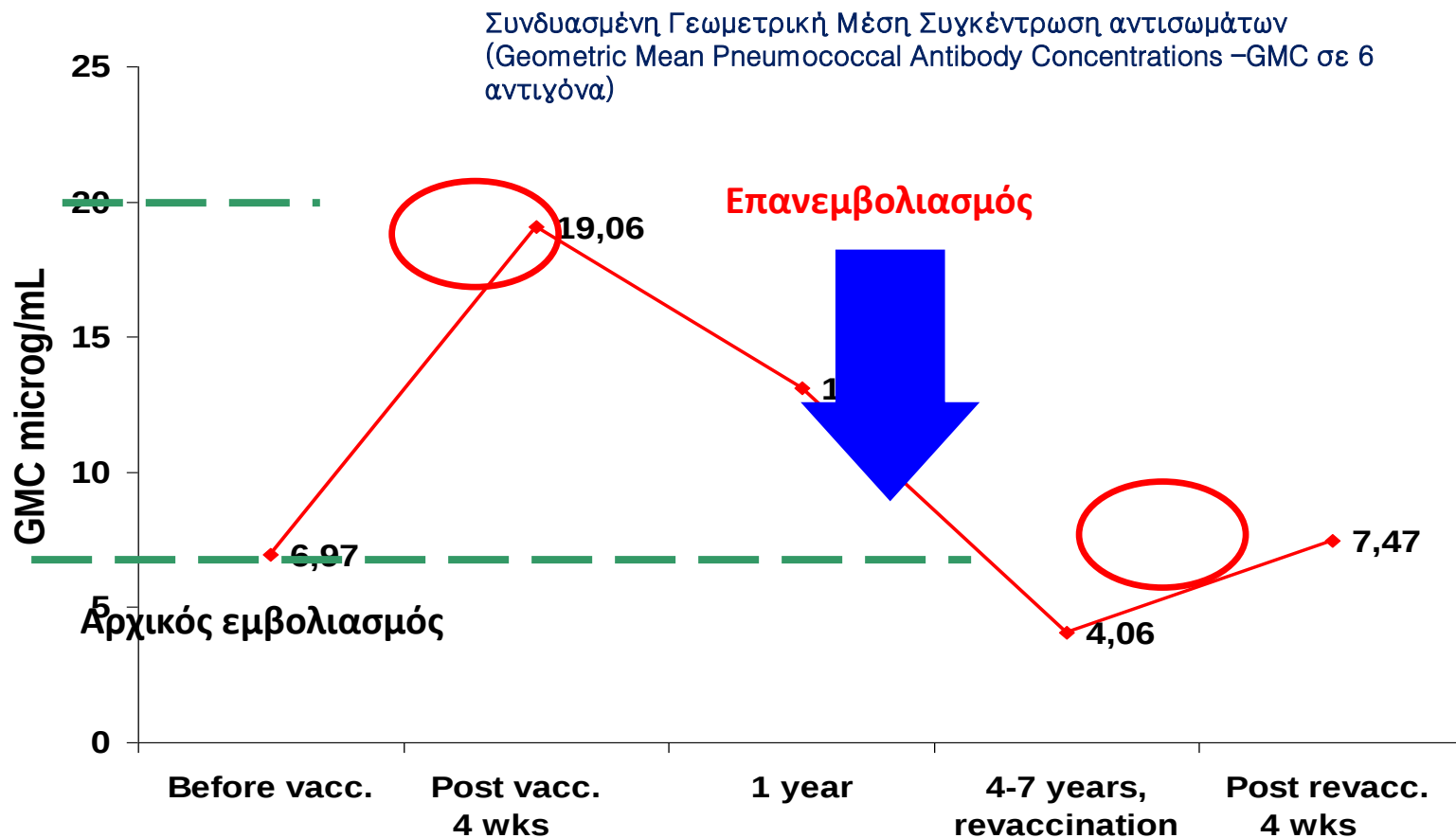
- Double-blind
- Other
- Adequate concealment of allocation
- Other





Πολυσακχαριδικό PPSV23

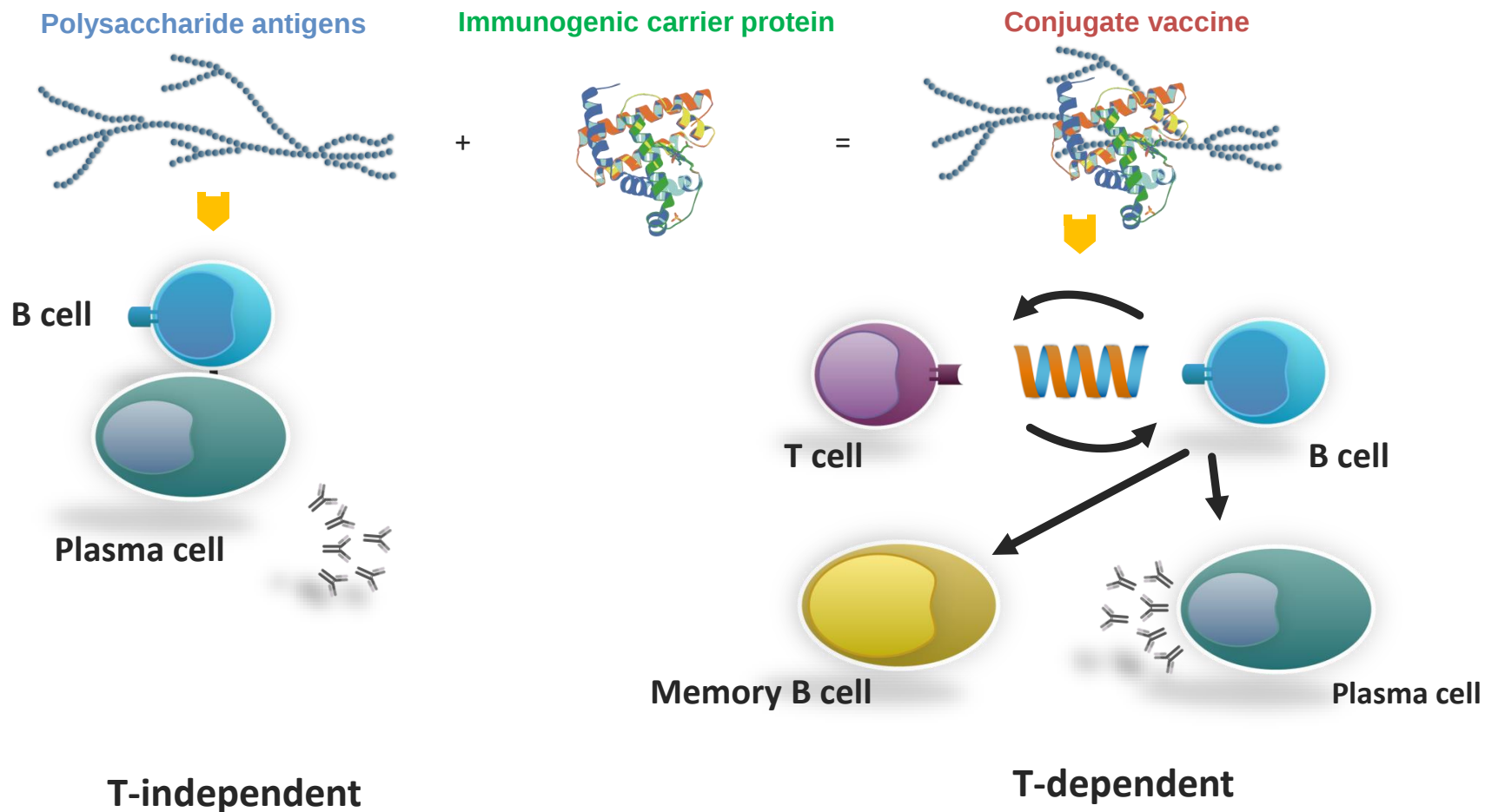
Μειωμένη απάντηση με τη πάροδο του χρόνου



N=61 patients, median age 75

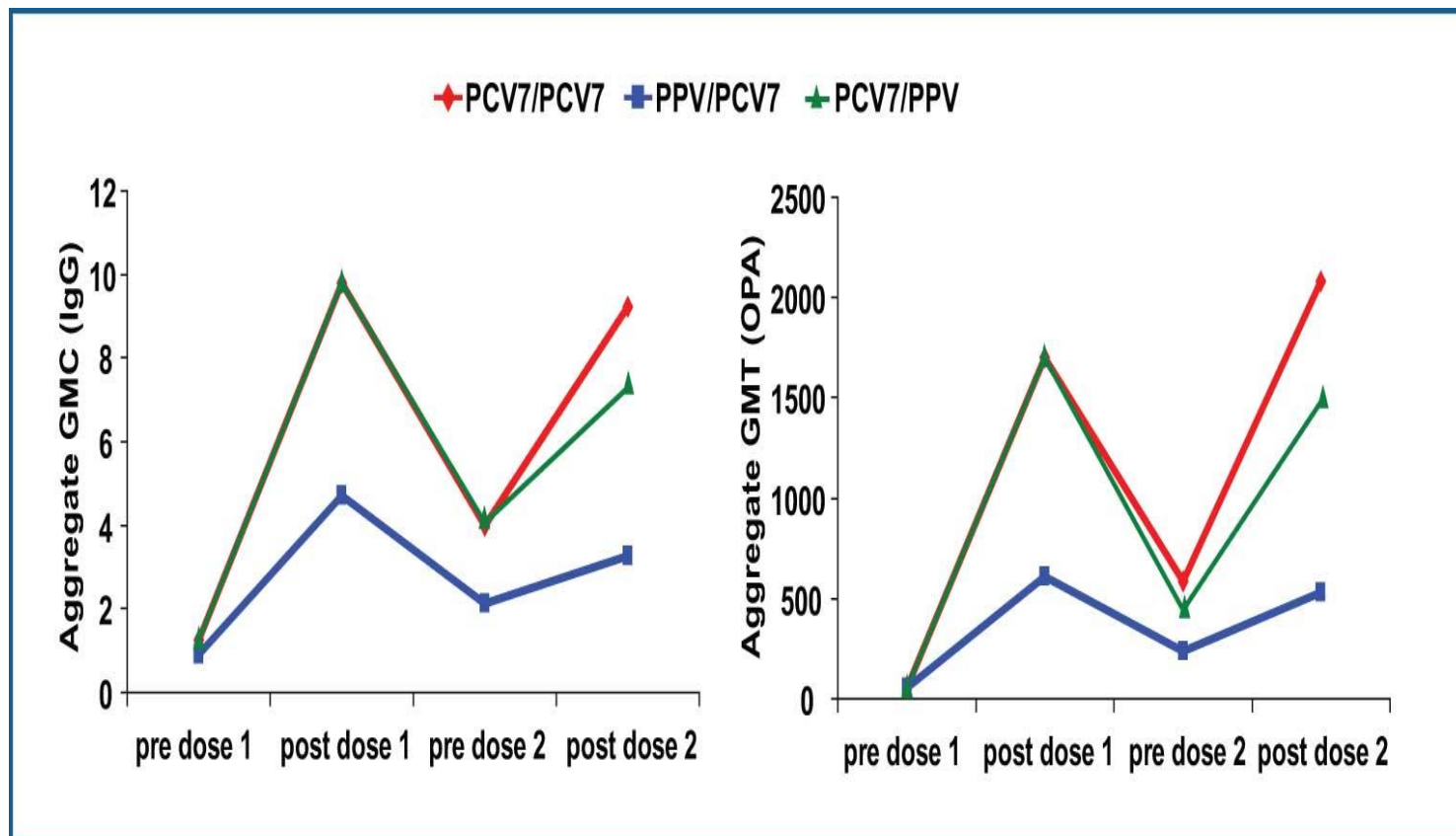


Συζευγμένα εμβόλια





Συζευγμένα εμβόλια και ανοσο-απάντηση

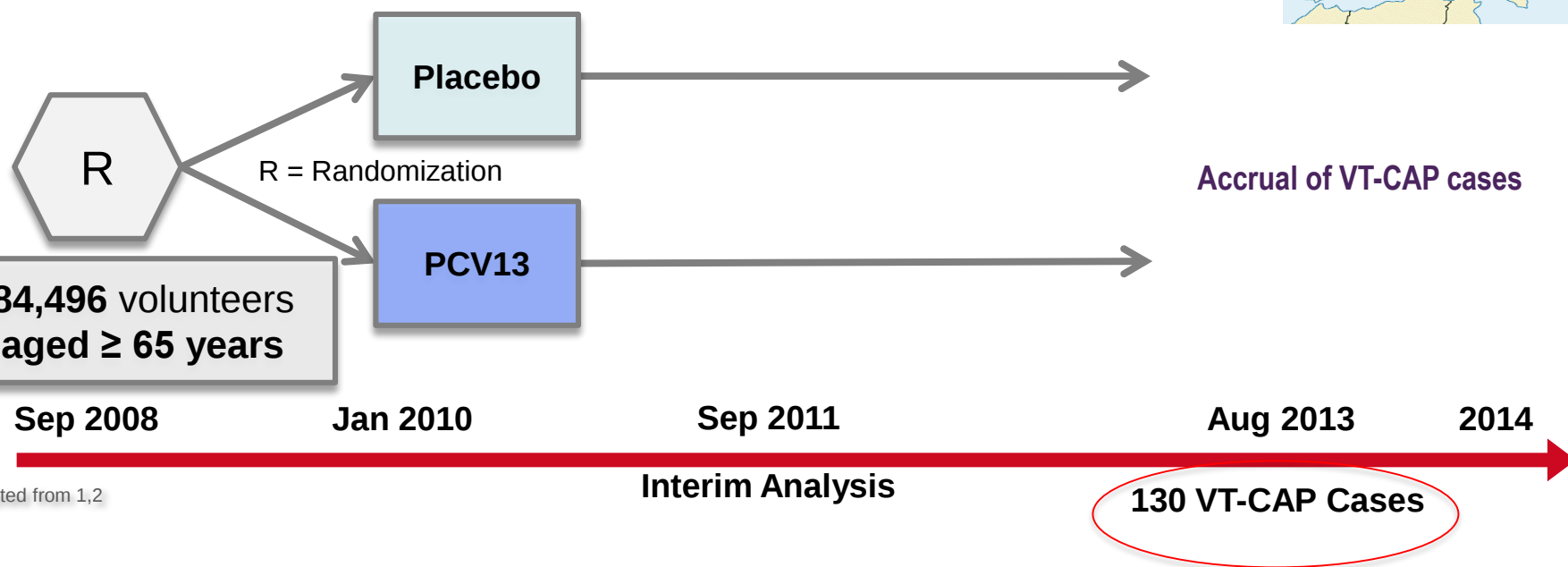
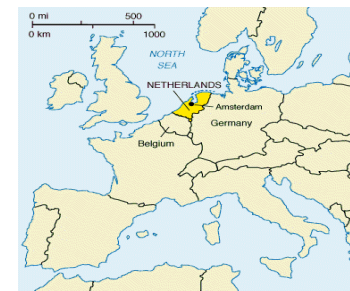




CAPiTA Trial

Is 13valent conjugated pneumococcal vaccine efficacious in the prevention of CAP in adults?

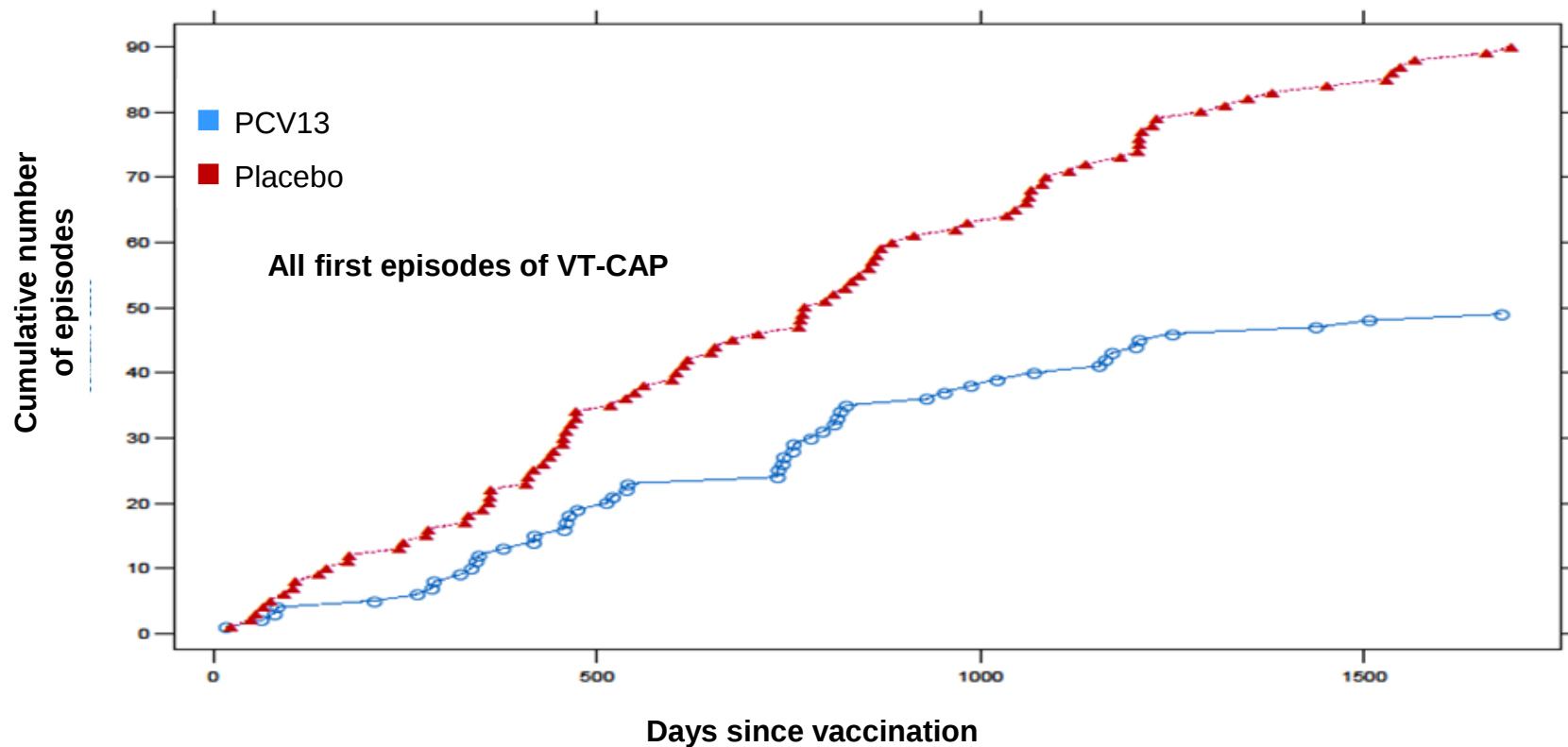
- 75 Primary Care Centers in the Netherlands



Adapted from 1,2



CAPiTA Trial



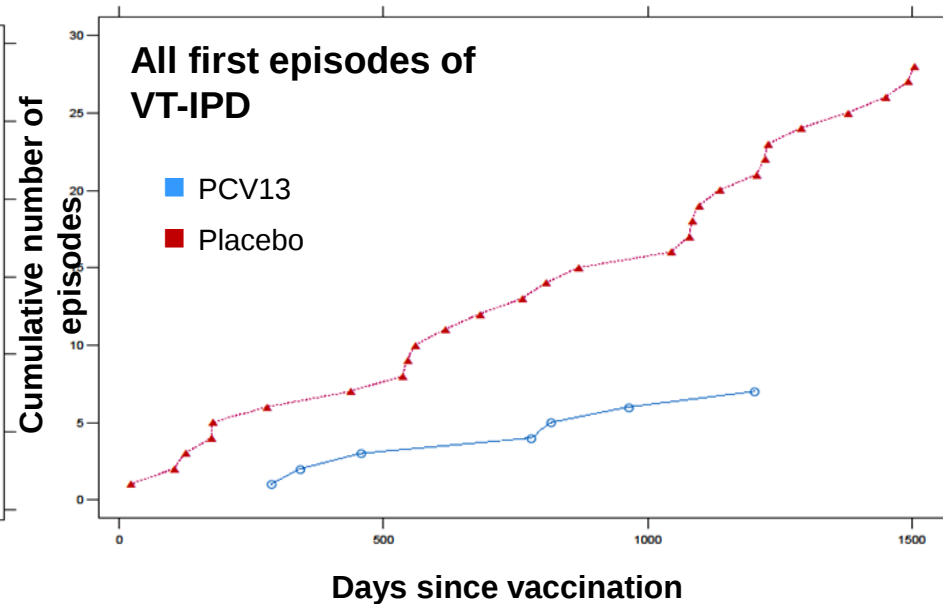
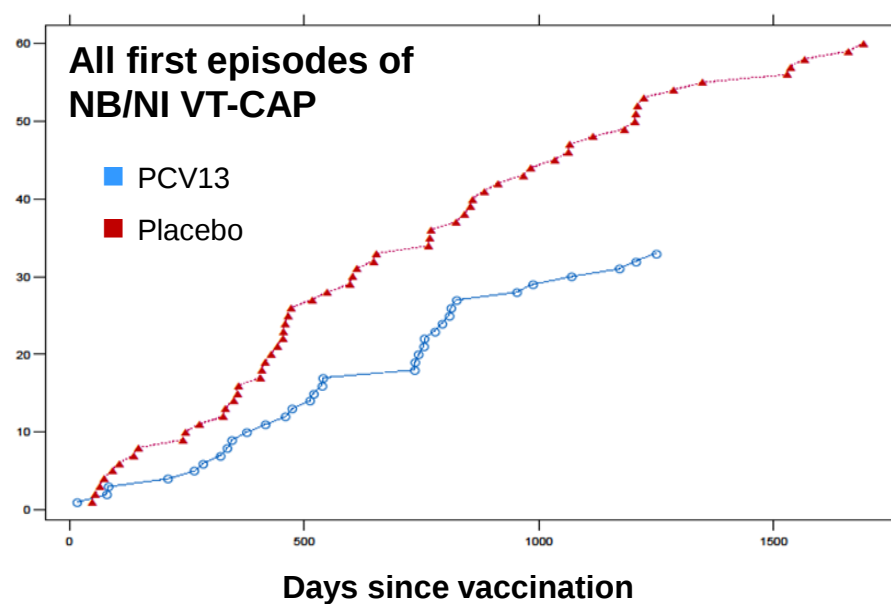
Mean follow-up = 3.97 years

Post hoc ανάλυση.

VT -CAP = Vaccine-Type Community-Acquired Pneumonia.



CAPiTA Trial



Mean follow-up= 3.97 years

Post hoc ανάλυση.

VT = Vaccine-Type; CAP = Community-Acquired Pneumonia;
NB/NI = Nonbacteremic/Noninvasive; IPD = Invasive Pneumococcal Disease.



Οδηγίες GOLD 2017

GOLD 2017¹

Εμβολιασμός για γρίπη

- σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ.

Εμβολιασμός για ΔΠΝ (PCV13/ PPV23)

- σε ασθενείς με ΧΑΠ > 65 ετών.

- PPV23 σε νεότερους ασθενείς με ΧΑΠ και συνοσηρότητες,

GOLD 2016²

Ο εμβολιασμός για γρίπη μπορεί να μειώσει τη σοβαρή νόσο (όπως τις λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού που απαιτούν νοσηλεία) και το θάνατο στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Το πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ > 65 ετών, καθώς και στους νεότερους ασθενείς με ΧΑΠ και σημαντικές συνοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας καρδιακής νόσου.

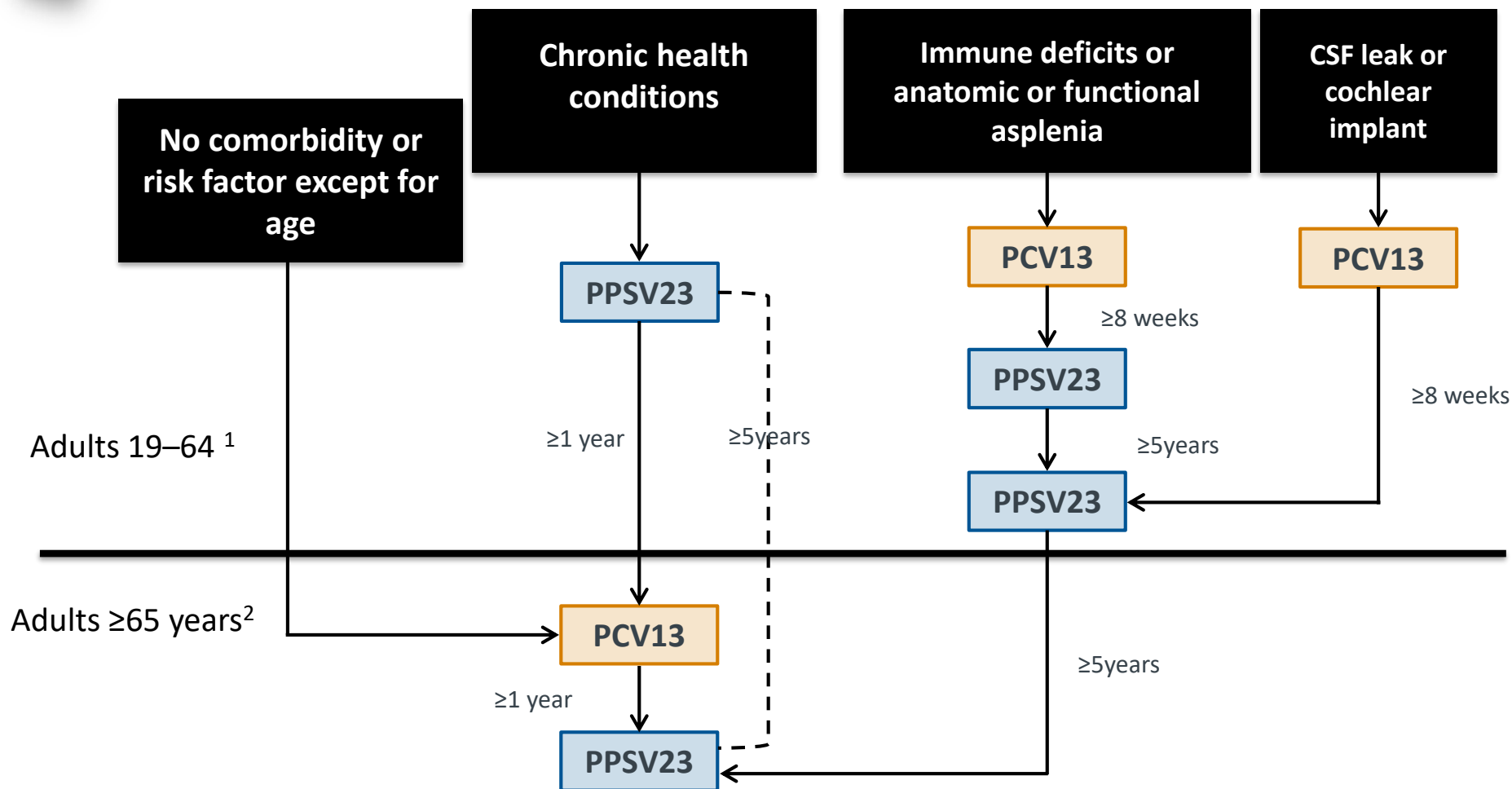
Οι αποφάσεις για εμβολιασμό για γρίπη και πνευμονιόκοκκο στους ασθενείς με ΧΑΠ εξαρτώνται από τις τοπικές πολιτικές, τη διαθεσιμότητα, και την προσιτή τιμή.

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.

2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016.



Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού





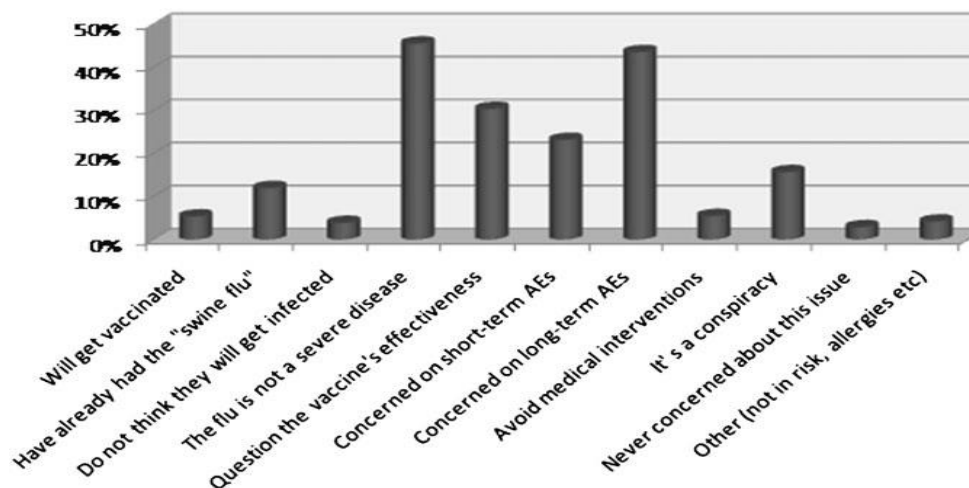
Εμβολιασμός για γρίπη

Φοιτητές της Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Table 1 H1N1v vaccination stratified by school year

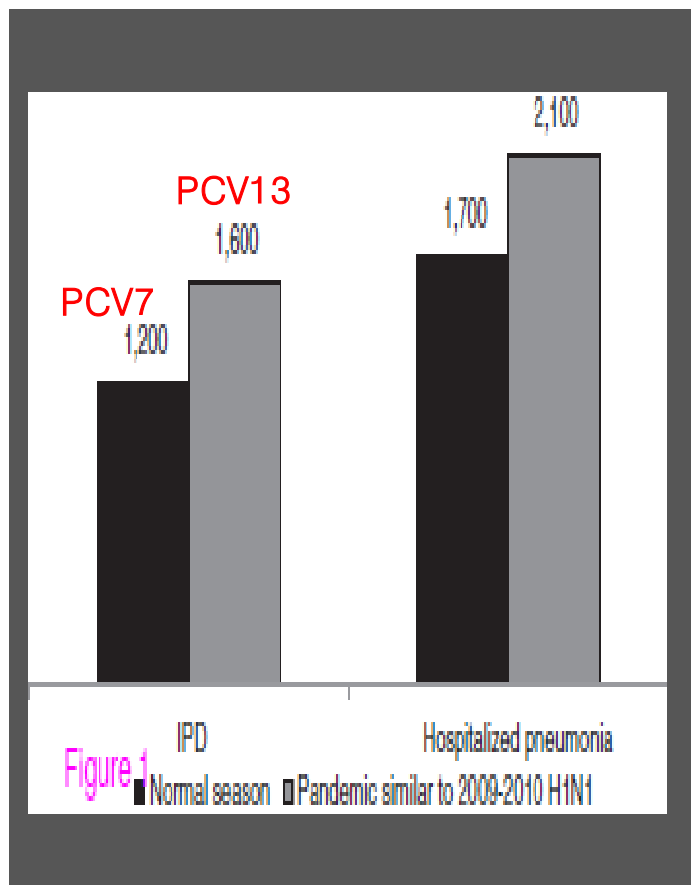
School year	Participants [official records]	Vaccinated (%)	In favour of the vaccine ^a (%)	Neutral (%)	Against the vaccine ^a (%)
1	92 ^b [200]	5 (5)	11 (12)	13 (14)	67 (74)
2	210 ^b [266]	7 (3)	11 (5)	28 (13)	170 (81)
3	110 [275]	6 (6)	10 (9)	8 (7)	92 (84)
4	132 [286]	12 (9)	25 (19)	20 (15)	87 (66)
5	144 [297]	7 (5)	20 (14)	22 (15)	102 (71)
6	234 [376]	37 (16)	75 (32)	36 (15)	123 (53)
Total	922 [1700]	74 (8)	152 (17)	127 (14)	641 (67)

Numbers in parentheses indicate the percentage in the participants/ group





PCV13 σε περιόδους γρίππης



**Θάνατοι από ΔΠΝ που απέτρεψε
ο εμβολιασμός με PCV13**

Decision-analytic model

⇒ Επίπτωση και θνητότητα ΔΠΝ

- ❖ σε «φυσιολογική» περίοδο γρίππης (10%)
- ❖ σε πανδημία (2009-2010 H1N1) (20%)

⇒ Σε φυσιολογική περίοδο γρίππης

- ❖ PCV13 πρόλαβε
 - 13,400 περιπτώσεις ΔΠΝ
 - 399,000 πνευμονίες
 - 2,900 θανάτους
 - Κέρδος \$472 M

⇒ Σε περίοδο πανδημίας

- ❖ PCV13 θα προλάβει
 - 22,800 περιπτώσεις ΔΠΝ,
 - 872,000 πνευμονίες
 - 3,700 θανάτους
 - Κέρδος \$1.0 B



Δηλώσεις γιατρών κατά των εμβολίων

Εμβόλια: Μπροστά στο ολοκληρωτικό «θεραπευτικό» κράτος

Πρώτη καταχώρηση: Δευτέρα, 18 Δεκεμβρίου 2017, 13:51



Οι «Μεγάλοι Απολυμαντές»
ένα Μεσαίωνα στον άλλον

ΔΗΛΩΣΗ

διευκρινιστική και «αποκαταστατικής»,
όπως θα ήθελαν οι πολίτες – και
με το αζημίωτο των φρονεσ

ΟΙ «ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΑΠΟΛΥΜΑΝΣΗΣ»
ΣΤΑΖΟΥΝ ΕΝΑ ΜΕΣΑΙΩΝΑ ΣΤΟΝ ΑΛΛΟΝ

1 «Ο φασισμός θα έλθει δεν θα
λέγετε φασισμός».

2 Θα είναι ολοκληρωτικό
«θεραπευτικό» κράτος

ΛΕΓΕΙ Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΤΗΝ
«ΚΑΤΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Εάν ένα εκατομμύριο άνθρωποι αρρωστήσουν με ιλαρά
στην Ευρώπη του 2014, τότε:

- 200 θα πεθάνουν.
- 100.000 θα χρειαστούν νοσηλεία στο νοσοκομείο.
- 90.000 θα εμφανίσουν μέση ωτίτιδα.
- 80.000 θα εμφανίσουν γαστρεντερίτιδα.
- 50.000 θα εμφανίσουν είτε ιογενή (πρωτοπαθή) είτε βακτηριακή (δευτεροπαθή) πνευμονία.
- 5.000 θα εμφανίσουν πυρετικούς σπασμούς.
- 1.000 θα εμφανίσουν εγκεφαλίτιδα (**ADEM** ή **SPEE**) από τους οποίους οι 100 θα πεθάνουν και άλλοι 2-300 θα αποκτήσουν μόνιμη εγκεφαλική βλάβη.
- 1.000 θα εμφανίσουν διάφορα άλλα προβλήματα, μεταξύ των οποίων ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα, θρομβοκυττοπενία ή αποβολή, αν νοσήσει έγκυος.



Εμβολιασμός έναντι γρίππης και πνευμονιοκόκκου



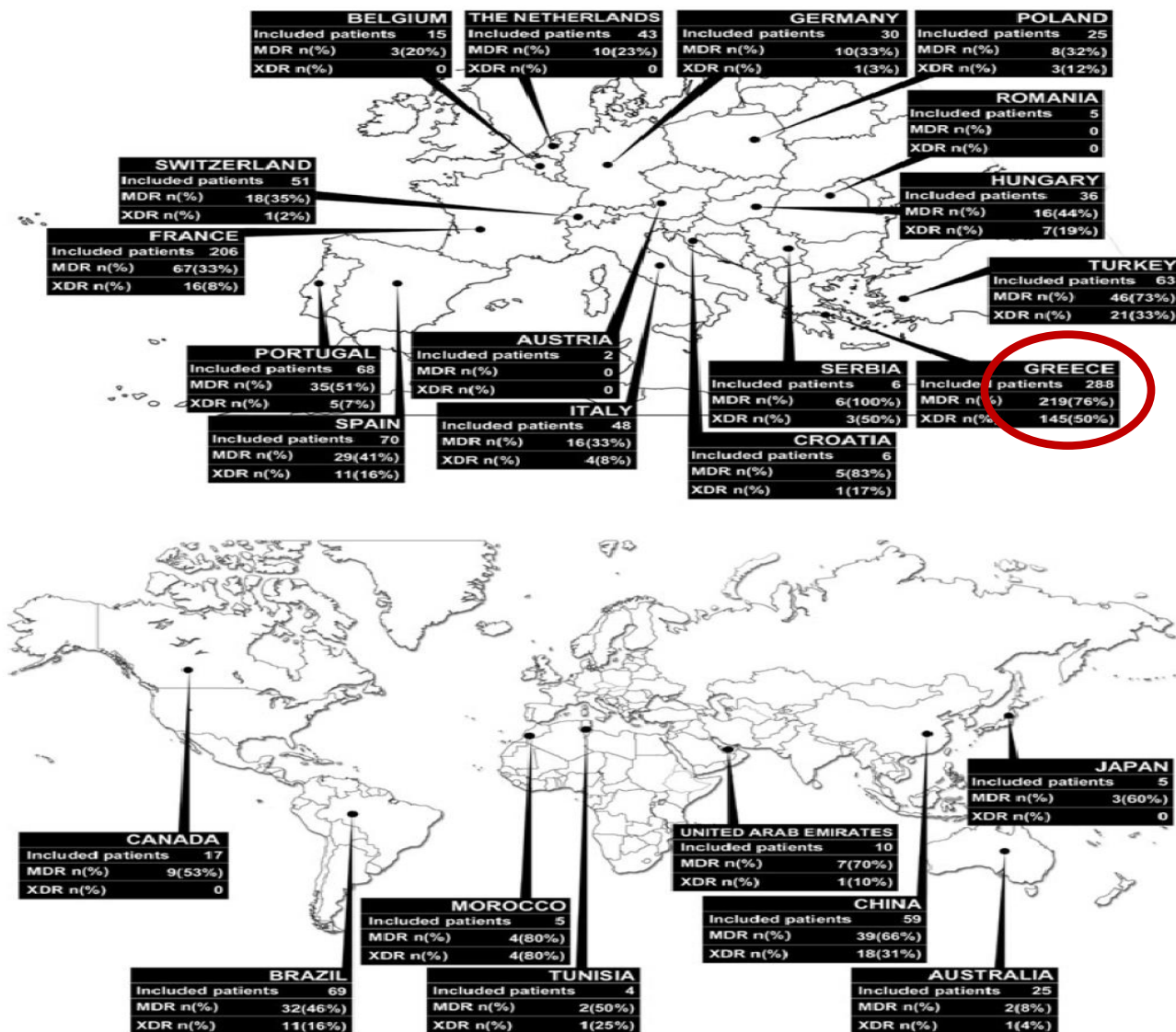
Εμβόλια



Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study

Alexis Tabah
Despoina Koulenti
Kevin Laupland
Benoît Misset
Jordi Valles
Frederico Bruzzi de Carvalho
José Artur Paiva
Nahit Çakar
Xiaochun Ma
Philippe Eggimann
Massimo Antonelli
Marc J. M. Bonten
Akos Csomos
Wolfgang A. Krueger
Adam Mikstacki
Jeffrey Lipman
Pieter Depuydt
Aurélien Vesin
Maité Garrouste-Orgeas
Jean-Ralph Zahar
Stijn Blot
Jean Carlet
Christian Brun-Buisson
Claude Martin
Jordi Rello
Georges Dimopoulos
Jean-François Timsit

1. Επιδημιολογία λοιμώξεων αιματικής ροής στη ΜΕΘ
 2. Επίδραση της αντοχής στα αντιβιοτικά στην έκβαση ασθενών με λοιμώξεις αιματικής ροής.
 3. Χαρακτηριστικά ασθενών
- ☐ Προοπτική, πολυκεντρική κοορτή
 - ☐ 162 ΜΕΘ από 24 χώρες





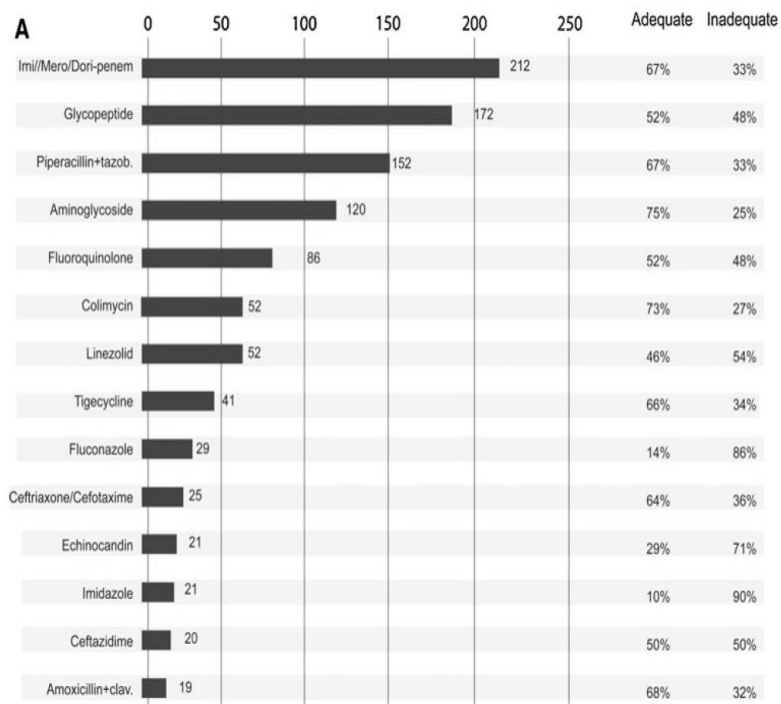
Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study

- 1,156 ασθενείς, ηλικίας 59.5 ± 17.7 έτη
 - **76 % στη ΜΕΘ** - SAPS score 50 ± 17
- Χρόνος διάγνωσης : 14 ημέρες από την εισαγωγή
- *Μονομικροβιακές 88%, Πολυμικροβιακές 12%*
 - 58.3 % Gram (-), 32.8% Gram (+), 7.8% μυκητιακές, 1.2% αναερόβια
 - 629 (47.8 %) MDR, 270 (20.5 %) XDR, 5(0.4 %) PDR
- Κατανομή παθογόνων και MDR : ανάλογα με τη χώρα
- Θνητότητα 28 ημερών : **36 %**
- Ανεξάρτητοι παράγοντες για θνητότητα 28 ημερών
 - **MDR** OR 1.49, 95 %CI 1.07–2.06
 - **Μη ελεγχόμενη εστία λοίμωξης** OR, 5.86; 95 %CI, 2.5–13.9
 - **Εγκαιρη έναρξη θεραπείας** OR 0.38; 95 %CI, 0.23–0.63

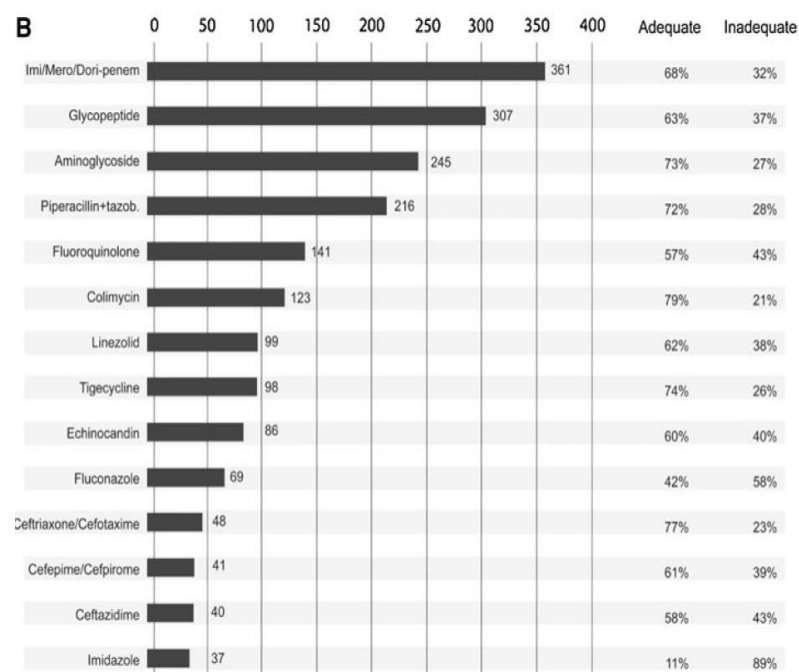


Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-012-2695-9



Πιο συχνή εμπειρική θεραπεία πριν από τη διάγνωση (12 h πριν έως και 24 h μετά)



Θεραπεία μετά από τη διάγνωση .
“Adequate” και “inadequate”



Λοιμώξεις αιματικής ροής και έκβαση στη ΜΕΘ

TABLE I.—Demographic and baseline characteristics of patients enrolled in the study.

	Total cohort (N.=288)	Gram negative (N.=184)	Gram positive (N.=46)	Fungemia/ anaerobes* (N.=21)	Mixed/ polymicrobial** (N.=37)	P value#
Age (years; mean±SD)	59.5 (17.9)	59.7 (18.5)	62 (15.4)	59.5 (18.8)	55.5 (17.1)	0.40
Gender (N., %)						0.50
Female	102 (35.4)	64 (34.8)	19 (41.3)	9 (42.9)	10 (27)	
Male	186 (64.6)	120 (65.2)	27 (58.7)	12 (57.1)	27 (73)	
SOFA	8.3 (3.8)	8.1 (3.9)	7.8 (3.5)	10.7 (3.7)	8.6 (3.3)	0.030
SAPS II	48.1 (14.1)	48.1 (14.1)	46.7 (13)	56.6 (14.2)	45.1 (14.3)	0.030
Charlson comorbidity index						0.50
0	105 (36.5)	70 (38)	17 (37)	3 (14.3)	15 (40.5)	
1-2	118 (41)	73 (39.7)	20 (43.5)	12 (57.1)	13 (35.1)	
3+	65 (22.6)	41 (22.3)	9 (19.6)	6 (28.6)	9 (24.3)	
Knauss chronic illness scale						
Respiratory	32 (11.1)	16 (8.7)	10 (21.7)	2 (9.5)	4 (10.8)	0.080
Cardiovascular	38 (13.2)	22 (12)	6 (13)	3 (14.3)	7 (18.9)	0.70
Renal	12 (4.2)	5 (2.7)	3 (6.7)	1 (4.8)	3 (8.1)	0.40
Hepatic	5 (1.7)	4 (2.2)	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	Nocomp
Immunosuppression	21 (7.3)	17 (9.2)	0 (0)	2 (9.5)	2 (5.4)	Nocomp
Primary causes of ICU admission						0.11
Medical	148 (51.4)	93 (50.5)	20 (43.5)	15 (71.4)	20 (54.1)	
Surgical elective	31 (10.8)	16 (8.7)	7 (15.2)	2 (9.5)	6 (16.2)	
Surgical emergency	61 (21.2)	36 (19.6)	13 (28.3)	3 (14.3)	9 (24.3)	
Trauma/Burns	48 (16.7)	39 (21.2)	6 (13)	1 (4.8)	2 (5.4)	
Main organ dysfunction leading to ICU Admission						
Hemodynamic instability	167 (58)	109 (59.2)	23 (50)	12 (57.1)	23 (62.2)	0.70
Neurologic dysfunction	121 (42)	71 (38.6)	21 (45.7)	10 (47.6)	19 (51.4)	0.50
Acute respiratory failure	261 (90.6)	167 (90.8)	39 (84.8)	21 (100)	34 (91.9)	Nocomp
Renal failure	40 (13.9)	27 (14.7)	3 (6.5)	5 (23.8)	5 (13.5)	0.30
Need for monitoring	14 (4.9)	9 (4.9)	4 (8.7)	0 (0)	1 (2.7)	Nocomp
D28 mortality	96 (33.3)	62 (33.7)	14 (30.4)	13 (61.9)	7 (18.9)	0.010
Length of ICU stay (days) (median [IQR])	28 (15; 44)	28 (18.5; 43.5)	27 (20.5; 42.5)	15 (10; 23)	37 (25; 51)	0.13

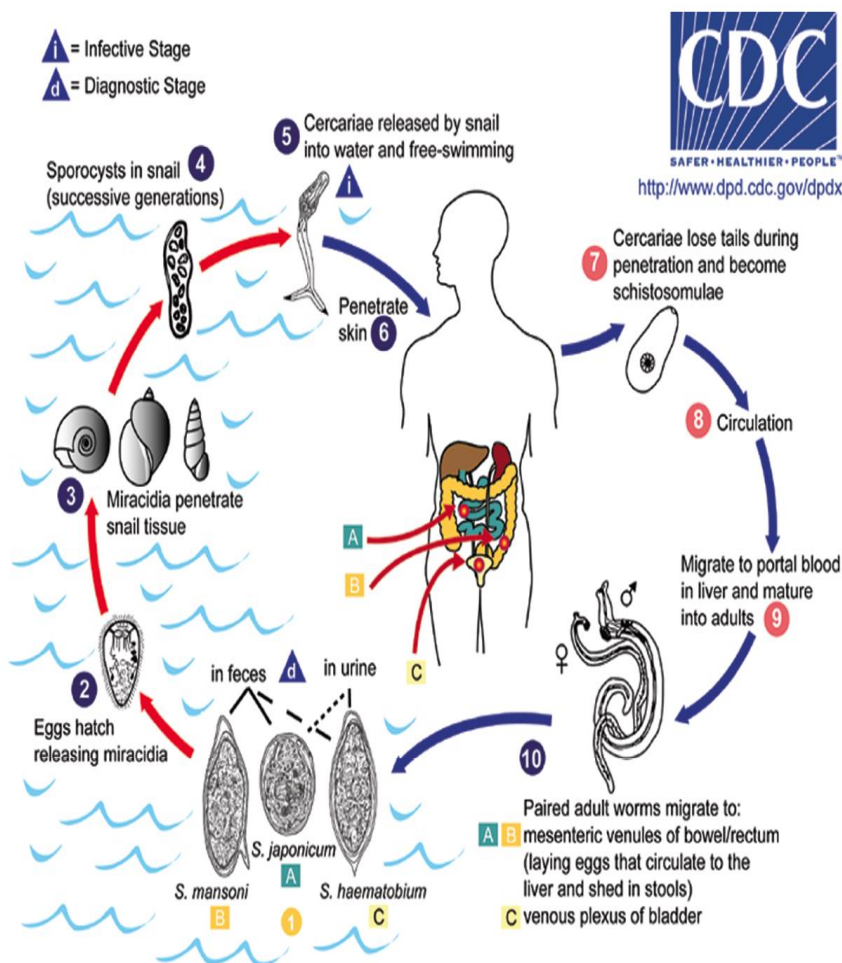
EUROBACT study
- Mortality 36%

Secondary analysis

- 29 Greek ICUs
- 288 BSIs
(higher enrollment rate)
- Mortality 33.3%



Πνευμονική Υπέρταση και Σχιστοσωμίαση



Schistosomiasis ή bilharzia – *Schistosoma* spp
24 *Schistosoma* spp (*S. mansoni*, *S. japonicum*)

2^η πιο ενδημική παρασιτική νόσος παγκοσμίως

Οξεία μορφή = αυτοπεριοριζόμενη

Χρόνια Μορφή

- Ηπατοσπληνική μορφή : 25%
- Ίνωτική βλάβη ήπατος
- Πυλαία υπέρταση
- Μετανάστευση παρασίτου (αυγά) στους πνεύμονες → PH → ΔΚΑ

Η Sch-PH αποτελεί κύρια αιτία θανάτου σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος

ΒΑ και Ευρώπη → «ταξιδιωτική νόσος» ή νόσος μεταναστών

Πηγή : Στάσιμα ή αργά μετακινούμενα ύδατα

Είσοδος στον άνθρωπο → 6 εβδομάδες αργότερα εισβάλλουν σε αγγεία και διαμέσου αυτών σε ιστούς

Επίπτωση PH σε ασθενείς με Sch : 6.1%



Πνευμονική Υπέρταση και Σχιστοσωμίαση - Παθοφυσιολογία



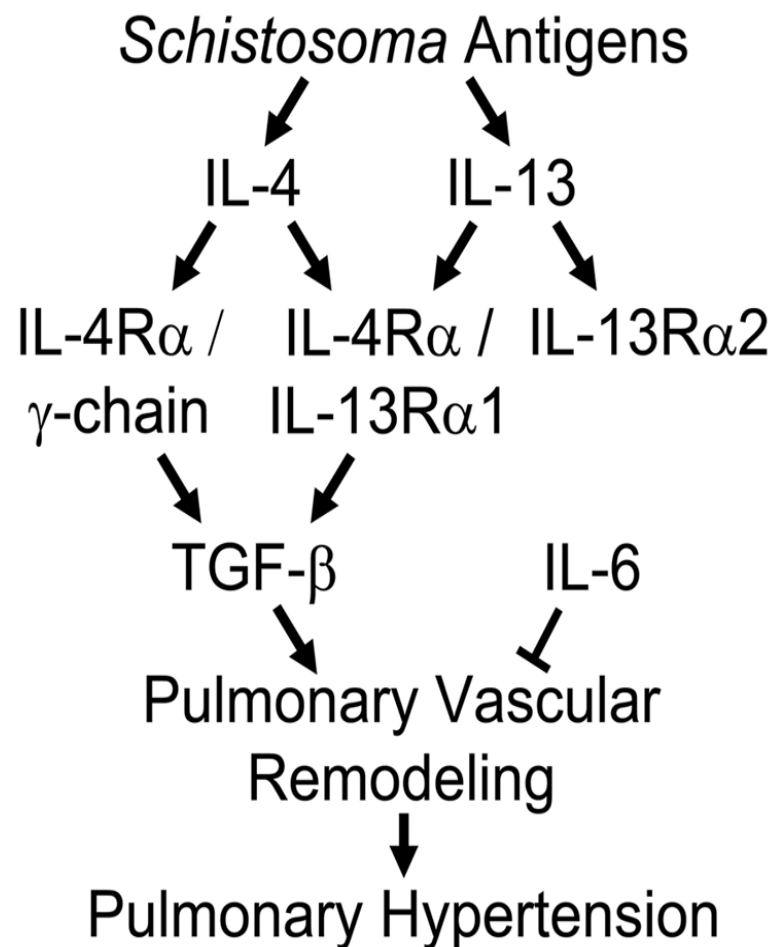
Shunt στη πυλαία κυκλοφορία →
σημαντικός μηχανισμός γιατί προάγει
την
εναπόθεση «αυγών» στους πνεύμονες
και
την εμφάνιση κοκκιωματωδών βλαβών

Ρόλος στη φλεγμονή

- IL-13
- TGF-B (Transforming growth Factor-B)

**Παρά τη θεραπεία με Praziquantel και
τον έλεγχο της λοίμωξης**

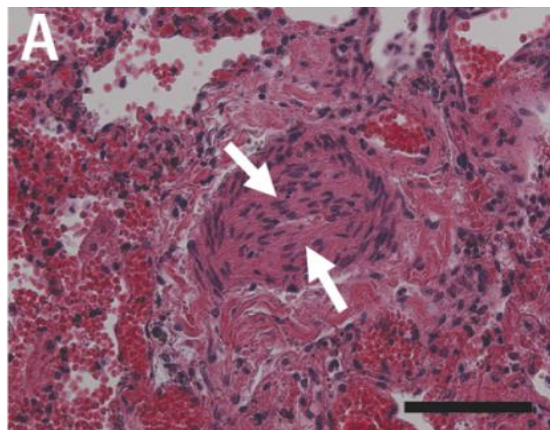
- τα “αυγά” καταλείπουν λοιμώδεις φορτίο,
άρα αντιγονικό ερέθισμα ?



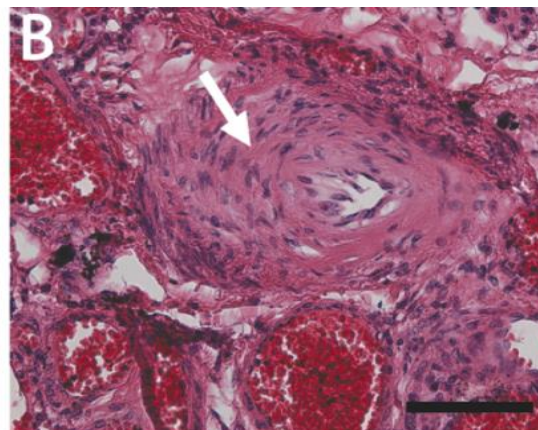


Πνευμονική Υπέρταση και Σχιστοσωμίαση- Ιστολογικές βλάβες

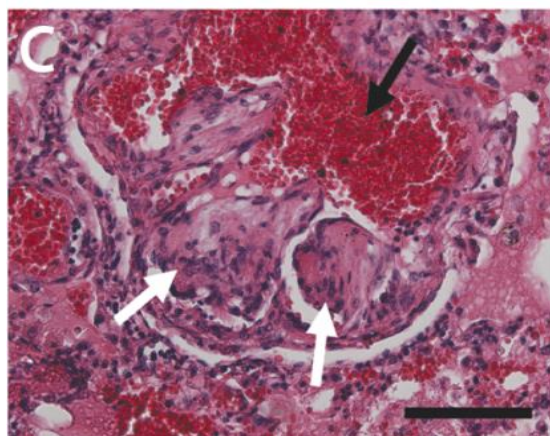
Concentric
intimal lesion
(white arrows)



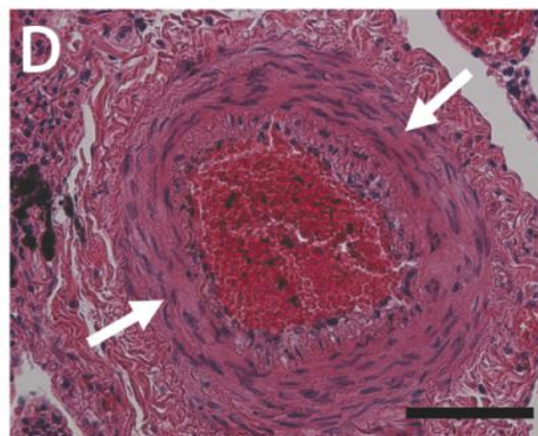
eccentric intimal
lesion (white arrow)



plexiform lesions
(white arrows)
adjacent
to an angiomatoid
(or dilated) lesion
(black arrow)



medial
thickening (white arrows).



All specimens were stained with hematoxylin
and eosin. Scale bars: 100 μ m.



Πνευμονική Υπέρταση και Σχιστοσωμίαση - Κλινικές εκδηλώσεις

Ενδιάμεση μορφή → Sch-Δερματίτις

- Οξεία, κνησμώδης, κηλιδοβλατιδώδης βλάβη στο σημείο διείσδυσης του παράσιτου στο δέρμα → εμφανίζεται 24 ώρες αργότερα
- Δαρκεί 2 ημέρες

Οξεία μορφή → Katayama fever

- Τοξικό σύνδρομο 6-8 εβδ. από επαφή, συνήθης σε ταξιδιώτες (όχι ενδημική)
- Μη ειδικά συμπτώματα
κεφαλαλγία, μυαλγία, αρθραλγία, κοιλιακό άλγος στο ΔΑ τεταρτημόριο, αιματηρές διάρροιες, πυρετός, κόπωση, ηωσινοφιλία και αν. ανεπάρκεια (S. mansoni)
- Μηνιγγοεγκεφαλίτις, περικαρδίτις, μυοκαρδίτις

Χρόνια Μορφή

- Εξαρτάται από διάρκεια λοίμωξης και από Sch. Spr
- Ηπατοσπληνική (με ή χωρίς PAH)
- Περιπυλαία ίνωσις
- Προσβολή εντέρου / ουροποιογεννητικού
- Προσβολή μυοκαρδίου



Πνευμονική Υπέρταση και Σχιστοσωμίαση- Θεραπεία και έκβαση

Praziquantel = αντιελμινθικό

- Πολύ δραστικό έναντι ωρίμων παρασίτων – *μια δόση*
- Μη δραστικό έναντι ανώριμων μορφών ή σε άτομα πρόσφατα μολυνθέντα
- Στην οξεία μορφή της νόσου – *δύο δόσεις*
- Μετά από τη πρώτη δόση → πιθανά πυρετός λόγω απελευθέρωσης αντιγόνων
→ βραχύ σχήμα κορτικοειδών

Artemether = σκεύασμα έναντι της ελονοσίας

- Δραστικό έναντι νεαρών μορφών αλλά όχι έναντι ωρίμων

Κορτικοειδή

- Σε προσβολή εγκεφάλου, ΣΣ

Εκβαση

- PAH από Schistosomiasis : 95% το 1^ο έτος, 95% σε 2 έτη και 86% σε 3 έτη
- IPAH : 95%, 86% και 82%



ΗIV και μη-λοιμώδης προσβολή του αναπνευστικού

Κακοήθειες

Karosi sarcoma, NHL

Καρκίνος πνεύμονος

Άλλες διαταραχές

Βρογχεκτασίες, εμφύσημα

Δάμεση πνευμονία (Λεμφοκυτταρική, μη ειδική, COP)

Πνευμονική Υπέρταση

IRIS





Πνευμονική Υπέρταση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

- ✓ Ασθενείς με HIV : 0.46%
 - Παράγοντες κινδύνου
 - ❖ Κυρίως άνδρες, χρήστες IV ουσιών, Χρόνια ηπατίτις C, θεραπεία με Ritonavir, υψηλό HIV-RNA φορτίο
 - ❖
- ✓ Σε πρώιμα και όψιμα στάδια της νόσου
 - Δεν σχετίζεται με βαρύτητα ανοσολογικής ανεπάρκειας και με αριθμό CD4 T- λεμφοκυττάρων
- ✓ Ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για θνητότητα



Πνευμονική Υπέρταση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη - Παθογένεση

- Η απευθείας προσβολή του πνευμονικού ενδοθηλίου από τον ιό δεν είναι πιθανή γιατί ο HIV-1 RNA ή DNA δεν ανιχνεύεται στο πνευμονικό ενδοθήλιο
- Το πνευμονικό ενδοθήλιο αποτελεί θέση παρουσίασης αντιγόνων που απευθείας ενεργοποιούνται : παθολογική απόπτωση, ινωτικές βλάβες και αποδόμηση (proliferation)
- Πρωτείνες : Glycoprotein 120 (gp120), Nef, Tat
 - ❖ gp120 : βοηθά την είσοδο του ιού στα κύτταρα
 - ❖ Tat : υπεύθυνη για την αντιγραφή του ιού
 - Προάγουν το οξειδωτικό stress
 - Απελευθέρωση IL-6, IL-1β, TNF-α, MIP-1α, MIP-1β μέσω ενεργοποίησης NF-κβ
 - Ενεργοποιούν T-κύτταρα, καταστέλλουν υποδοχείς CD4, προάγουν την αντιγραφή του ιού



Πνευμονική Υπέρταση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη – Σημεία Κλειδιά



1. Πρωτείνες που σχετίζονται με τον ιό και η φλεγμονή εμπλέκονται ισχυρά στην εμφάνιση HIV-PAH (ο κίνδυνος είναι 1000 – 2500 φορές πιο ισχυρός απότι στον γενικό πληθυσμό)
2. Παρουσία ανεξήγητης δύσπνοιας
3. Εγκαιρη έναρξη θεραπείας
4. Επίδραση της ART : Δεν είναι ξεκάθαρη
 - Πιθανά να βελτιώνει την PAH και να σταθεροποιεί τον ασθενή
 - Οι PIs (indinavir, saquinavir, particularly ritonavir) μεταβάλλουν τις PKs της sildenafil και αυξάνουν τη συγκέντρωση της στο πλάσμα



Λοιμώξεις και πνευμονική υπέρταση Συμπεράσματα !!!!!



- **Γρίπη**
 - Προφύλαξη με εμβόλιο
- **Διηθητική Πνευμονιοκοκκική νόσος (ΔΠΝ)**
 - Προφύλαξη με εμβόλιο – Θεραπεία με αντιβιοτικά
- **Λοιμώξεις αιματικής ροής**
 - Σωστή υγιεινή και περιποίηση καθετήρων (πρόληψη)
 - Σωστή χορήγηση αντιβιοτικών (θεραπεία)
- **Σχιστοσωμίαση**
 - Σε ενδημικές περιοχές
 - Αντιελμινθική αγωγή – Βελτίωση συμπτωμάτων ΡΑΗ
- **HIV**
 - Σπάνια επιπλοκή – ART