



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ:
Σύγχρονη Διερεύνηση και Αντιμετώπιση Ηπατικών
Νοσημάτων και Συνδρόμων
27-28 Μαΐου 2016 | Ξενοδοχείο **Grand Hotel** Θεσσαλονίκη

Αντιμετώπιση κλινικών
προβλημάτων σε κίρρωτικούς
ασθενείς με...
ΛΟΙΜΩΞΗ

Δρ. Νικόλαος Παπαδόπουλος
παθολόγος-ηπατολόγος
Α' παθολογική 401 Γ.Σ.Ν.Α

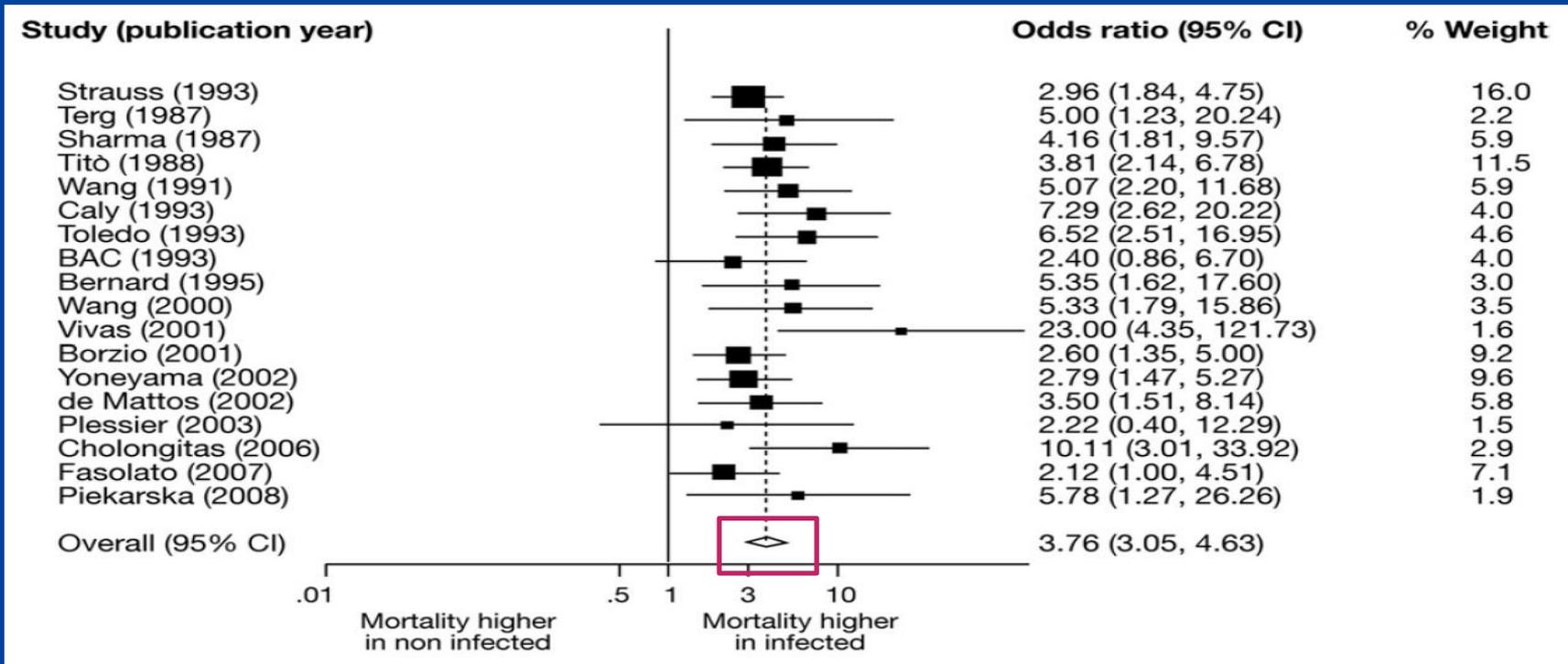
Disclosures:
none

Βακτηριακές λοιμώξεις: επιδημιολογικά δεδομένα

- Επιπολασμός: 32-38% σε νοσηλευόμενους κίρρωτικούς vs 5-7% σε νοσηλευόμενους χωρίς κίρρωση
- Εστία:
 - Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ): 25-31%
 - Ουρολοιμώξεις: 20-25%
 - Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού: 15-21%
 - Βακτηραιμία: 12%
 - Λοιμώξεις μαλακών μορίων: 11%
- Παράγοντες κινδύνου:
 - C/P score C ή MELD score >15
 - Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ
 - Ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης
 - Αιμορραγία πεπτικού

- Borzio M, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis 2001;33:41-8.
- Fagioli S, et al. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference. Dig Liver Dis 2014;46:204-12.
- Caly WR, et al. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993; 18: 353-8.

Λοιμώξεις: επίπτωση στη θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών



Θνητότητα: 38% overall, 30% τον 1^ο μήνα, 63% σε 12 μήνες

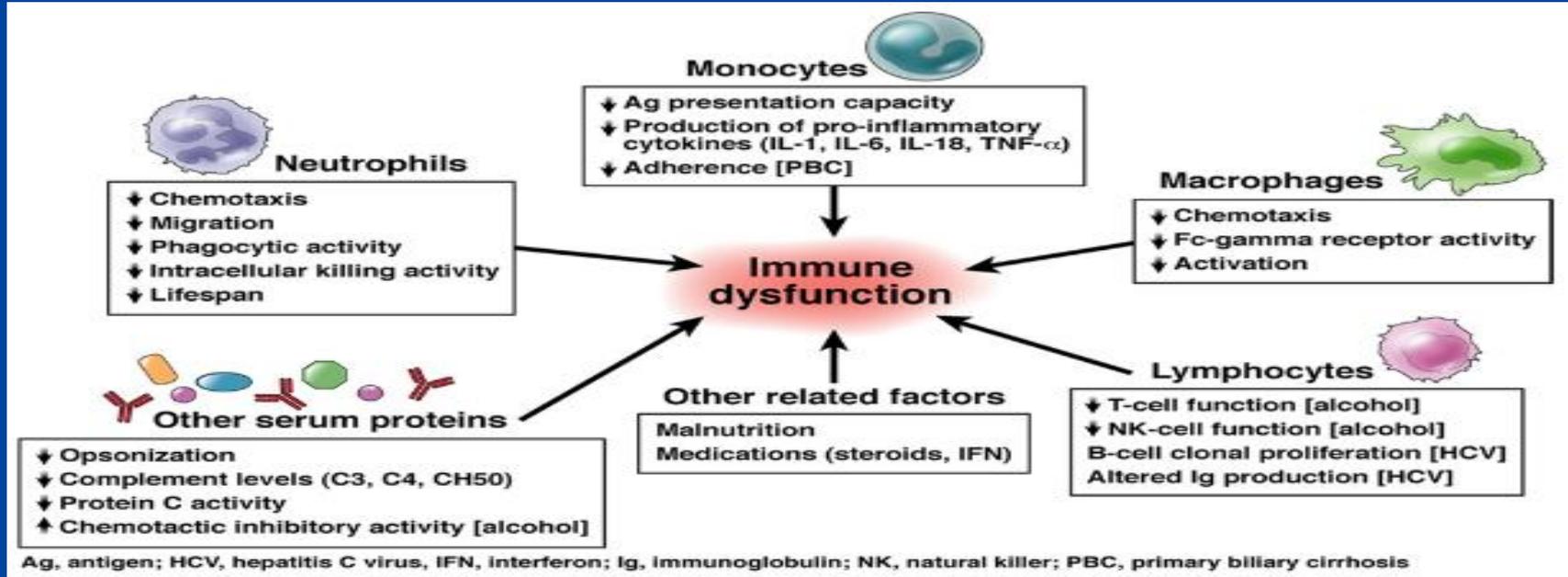
- Arvaniti V, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
- Bajaj JS, et al. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut* 2012;61:1219-25

Λοιμώξεις: άλλες επιπτώσεις σε κίρρωτικούς ασθενείς

- Αποτελούν την κύρια αιτία οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (ACLF)
- Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας (συχνά εμφανίζεται μετά την αποδρομή της λοίμωξης πιθανά λόγω αιμοδυναμικών διαταραχών της τοξιναιμίας)
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Διαταραχές πήκτικού μηχανισμού
- Αιμορραγία κίρσων οισοφάγου
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (RAI)

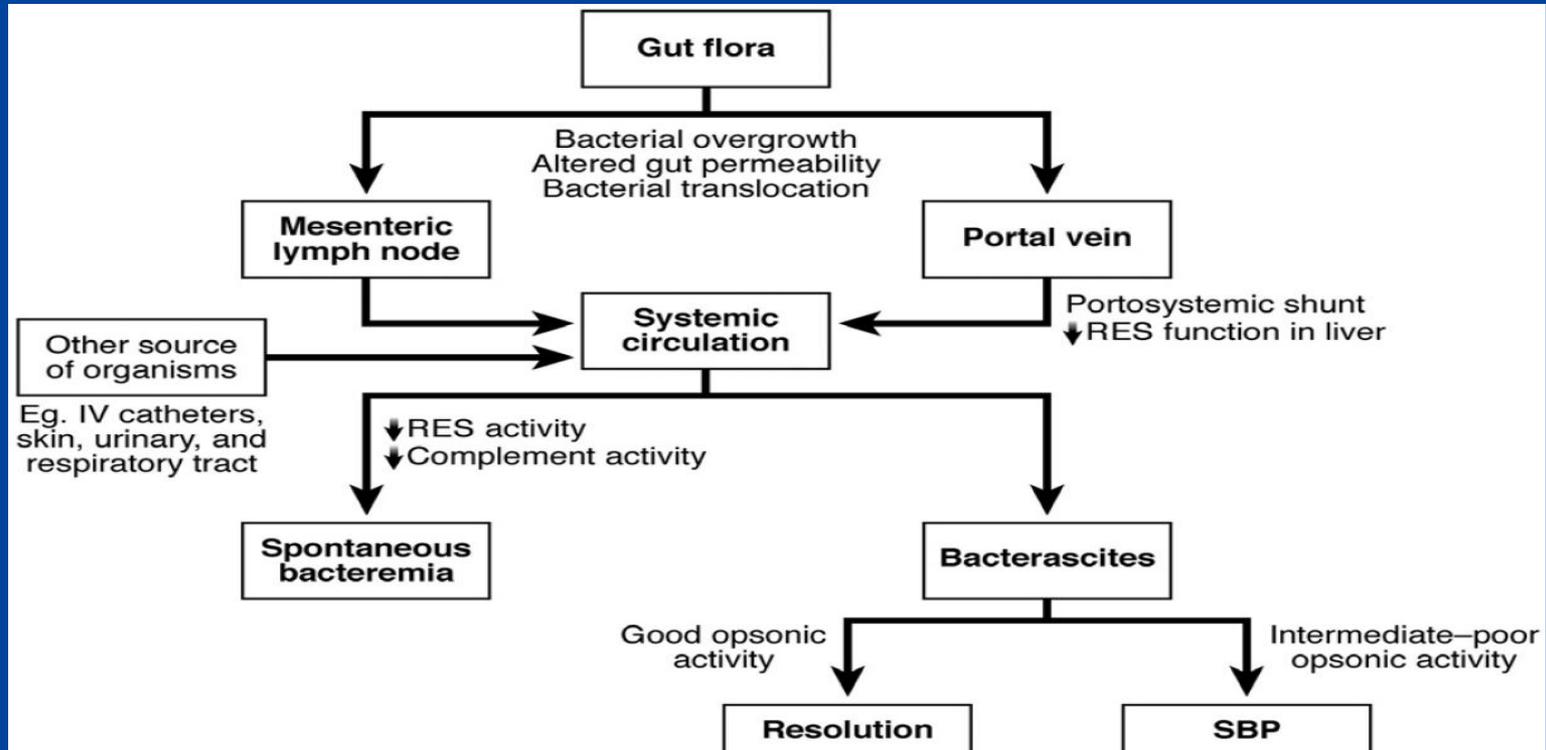
Cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome (CAIDS).

Κίρρωση = Διαταραχή ανοσιακής απάντησης



- Διαταραχή χημειοταξίας και φαγοκυττάρωσης
- Ουδετεροπενία
- Ελάττωση ανοσοσφαιρινών στο ασκитικό υγρό
- Διαταραχή αντιγονο-παρουσιαστικότητας
- Λοιποί παράγοντες (αλκοόλ, διαταραχή θρέψης)

Cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome (CAIDS): ο ρόλος των πυλαιο-συστηματικών αναστομώνσεων



Η βακτηριακή αλλομετάθεση και υπερ-ανάπτυξη σε συνδυασμό με τις πυλαιο-συστηματικές παρακάμψεις (shunts) λόγω πυλαίας υπέρτασης οδηγούν σε ενδοτοξαιμία, βακτηριαιμία και βακτηριασκίτη.

Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα (ΑΒΠ): διάγνωση και κλινική εικόνα

- Διάγνωση ΑΒΠ: PMN >250mm³ χωρίς ενδείξεις 2/θούς περιτονίτιδας
- Το λεύκωμα ασκτικού όταν >1g/dL σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης
- Σημαντικός αριθμός ΑΒΠ(έως και 60%) παραμένει με “αρνητικές” καλλιέργειες (culture-negative ΑΒΠ)
- Αποτυχία μείωσης των PMN< 25% της αρχικής τιμής μετά από δύο ημέρες αντιβιοτικής αγωγής θεωρείται αστοχία και χρήζει αλλαγής αντιβιοτικής αγωγής
- Θνητότητα ΑΒΠ: 44% (37.7% τον 1ο μήνα, 66% σε 12 μήνες)

Fever	50-75%
Abdominal pain	27-72%
Chills	16-29%
Nausea and vomiting	8-21 %
Diarrhea	up to 32%
Ileus	up to 30%
Shock	up to 21%
Encephalopathy	up to 50%
Renal failure	up to 34 %
Asymptomatic	up to 13 %

- Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hep 2014;60:1310-24.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hep 2010;53:397-417.
- Llach J, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992;16:724-27.

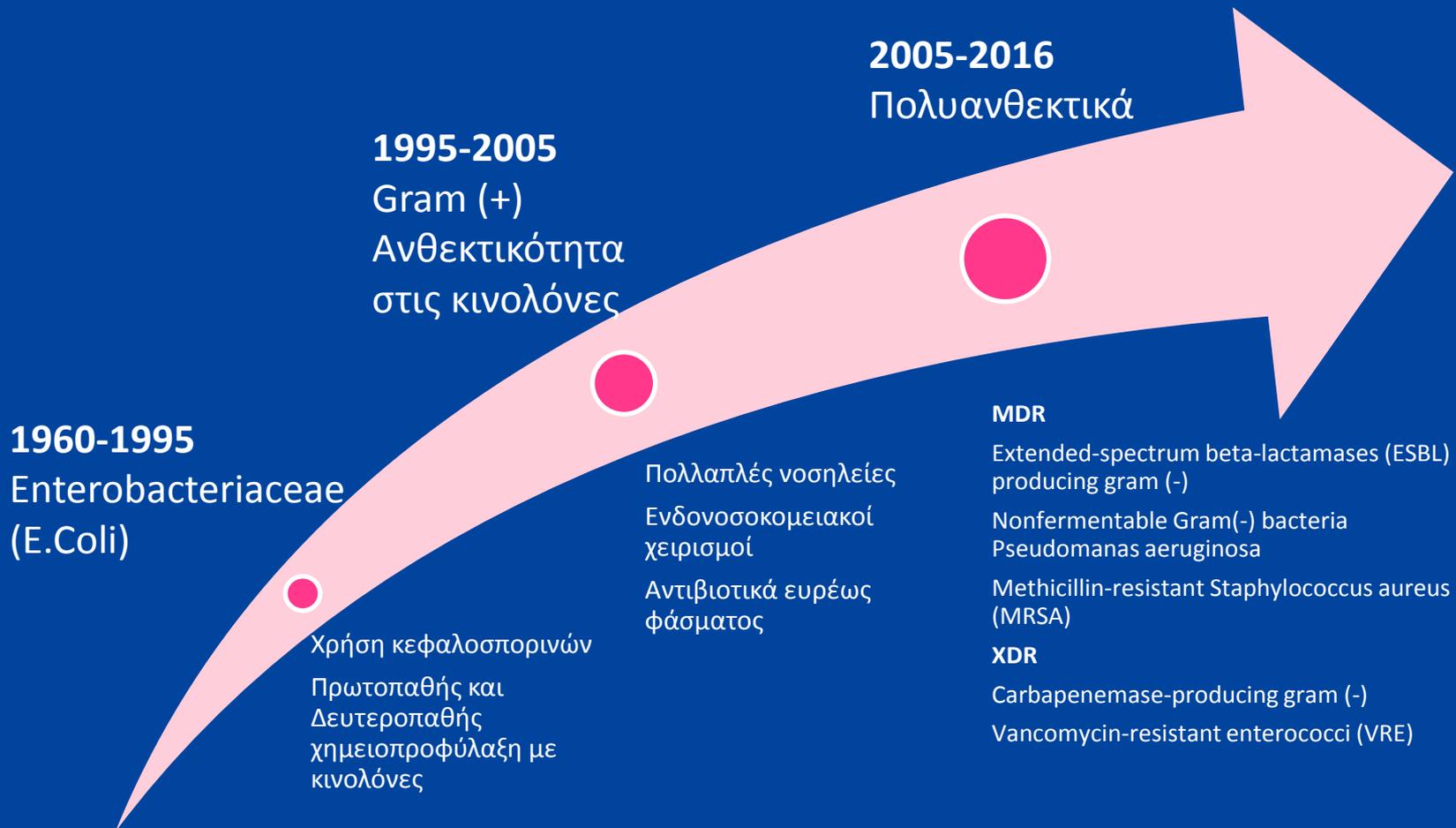
Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα (ΑΒΠ): μικροβιολογία

- Μέχρι πρόσφατα τα βακτήρια εντερικής προέλευσης θεωρούνταν τα υπεύθυνα βακτήρια στην ΑΒΠ
 - Enterobacteriaceae, συχνότερα E.Coli (έως 80%)
 - Streptococcus sp
- Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν σχήματα με τετρακυκλίνη και στρεπτομυκίνη και στη συνέχεια οι κεφαλοσπορίνες λόγω καλύτερης ασφάλειας και υψηλής συγκέντρωσης στο ασκитικό υγρό
- Οι κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς (κεφοταξίμη 6g/day, 5days) θεωρούνται εκλογής
- **Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν τα πολυανθεκτικά βακτήρια ως σημαντικό αίτιο ΑΒΠ**
- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568–80.
- Runyon BA, et al. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1782.
- Felisart J, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
- Fernández J, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012; 55: 1551-61.

Ταξινόμηση μικροβίων ανάλογα με την αντοχή

- **MDR** (multiple drug resistance):
 - Αντοχή σε ≥ 3 ομάδες αντιβιοτικών: Κεφαλοσπορίνες, β-λακτάμες/αναστολείς β-λακταμασών, καρβαπενέμες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες
- **XDR** (extensively drug resistance):
 - Αντοχή σε όλες τις ομάδες των αντιβιοτικών εκτός κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης
- **PDR** (pan drug resistance):
 - Επιπλέον αντοχή σε κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη

Μικροβιολογία ΑΒΠ: εξέλιξη



- Fernandez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–8
- Cholongitas E, et al. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2005;25:57-61.
- Alexopoulou A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World J Gastroenterol* 2016;22:4049-56.

MDR: Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs

- Ένζυμα που υδρολύουν των β λακταμικό δακτύλιο και συνεπώς ευθύνονται για την αντοχή των βακτηριδίων στα β λακταμικά
- Αποτελούν τον κύριο μηχανισμό αντοχής των gram(-) βακτηριδίων έναντι των β-λακταμικών
- Εμφανίστηκαν το 1983 και έχουν παγκόσμια διασπορά
- 1995: Νεότερες ESBLs και σε λοιμώξεις της κοινότητας
- Συχνότερες σε *K. pneumoniae* και *E. coli*
- Υδρολύουν πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες (εκτός κεφεπίμης) και μονοβακτάμες
- Δεν υδρολύουν τις καρβαπενέμες
- Θεραπεία εκλογής: καρβαπενέμες

XDR: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)

- Class A
 - KPC (klebsiella pneumoniae & enterobacteriaceae)
- Class B (metallo-beta-lactamases-MBLs: IMP, VIM, GIM, SPM, SIM)
 - New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): περιγραφή το 2009 σε klebsiella pneumoniae. Ακολούθησαν και άλλα enterobacteriaceae καθώς και acinetobacter baumannii, pseudomonas. Οφείλεται στο γόνο MBL. Στελέχη πιο "επιθετικά" από τα KPC.
- Class D (OXA group)
 - Acinetobacter baumannii & enterobacteriaceae
- Ευαισθησία μόνο σε κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη

MDR/XDR στην ΑΒΠ (ελληνικά δεδομένα)

- Gram (+): 55%
 - Streptococcus spp (38.5%)
 - Enterococcus spp (34.5%)
 - E. faecium (66.5%)
 - Staphylococcus spp (27%)
 - Gram (-): 45%
 - MDR 43%
 - KPC (44.5%)
 - ESBL (33.5%)
 - P. Aeruginosa (22%)
- 

- Gram (+): 48.5%
 - Streptococcus spp (40%)
 - Enterococcus spp (47.5%)
 - E. faecium (24%)
 - E. faecium VRE (3%)
 - Staphylococcus spp (12.5%)
 - Gram (-): 50%
 - MDR (18.5%)
 - ESBL (75%)
 - P. Aeruginosa (25%)
 - XDR (17%)
 - KPC (54.5%)
 - P. Aeruginosa (18%)
 - A. Baumannii (18%)
 - MBL (9.5%)
- 

Alexopoulou A, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. Liver Int 2013;33:975-81

Alexopoulou A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. World J Gastroenterol 2016;22:4049-56

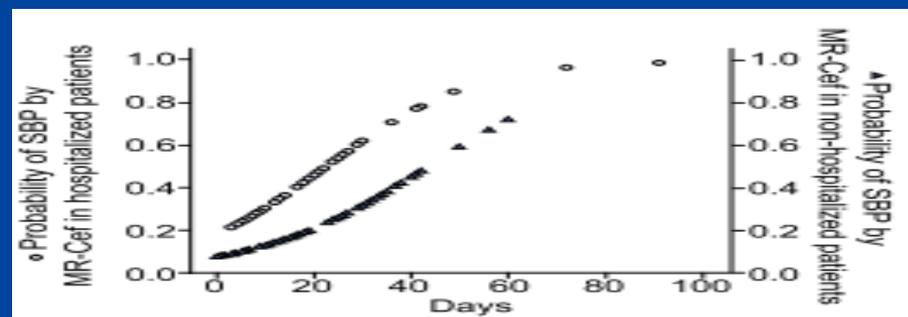
Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη MDR/XDR

	Multiresistant Bacteria* (n = 92)	No Multiresistant Isolation (n = 415)	P Value
Nosocomial infection (%)	69	28	<0.0001
HCA infection† (%)	14	20	0.0900
Recent hospitalization‡ (%)	55	37	0.0020
Recent use of β-lactams‡ (%)	71	33	<0.0001
Long-term norfloxacin prophylaxis (%)	47	29	0.0020
Previous isolation of multiresistant bacteria§ (%)	25	7	<0.0001
Central line insertion (%)	33	14	0.0001
Urinary catheterization (%)	32	10	0.0001
ICU admission (%)	17	7	0.0080
Mechanical ventilation (%)	9	2	0.0020
Female sex (%)	39	38	NS
Ascites at inclusion (%)	79	73	NS
Hepatic encephalopathy at inclusion (%)	59	40	0.0030
MELD score ≥19 points¶ (%)	52	42	0.0900
Active alcoholism (%)	28	24	NS
Diabetes mellitus (%)	24	25	NS

Fernandez J, et al. Prevalence and Risk Factors of Infections by Multiresistant Bacteria in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.

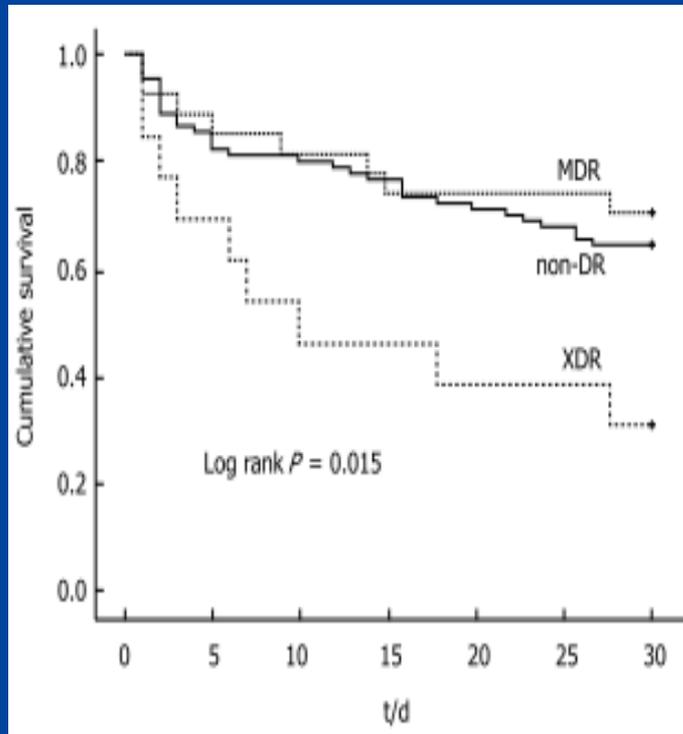
	Multi-resistant infections (64)	Non Multi-resistant infections (60)	P
CAI/ HAI/ HCAI	4 (6.5)/ 34 (53)/ 26 (40)	14 (23)/ 30 (50)/ 16 (27)	0.02
Use of antibiotics in the last 30 days, n (%)	24 (39)	13 (22)	0.04
Antibiotic prophylaxis, n (%)	9 (14.5)	1 (2)	0.01
Hospitalizations in the last 6 months, n (%)	40 (64.5)	38 (63)	n.s.
Infections in the last 12 months, n (%)	25 (40)	25 (42)	n.s.
Failure of empirical antibiotic therapy, n (%)	37 (58)	22 (37)	0.004
Deterioration of Child-Pugh score, n (%)	34 (55)	18 (35)	0.005
Deterioration of MELD score, n (%)	34 (55)	21 (35)	0.01
Deterioration in renal function, n (%)	11 (17)	8 (13)	n.s.
In-hospital mortality, n (%)	19 (30)	11 (18)	n.s.
Hospital stay (from the diagnosis of infection) (days)	20.2 ± 21.6	17.8 ± 13	n.s.

Merli M, et al. The Spread of Multi Drug Resistant Infections Is Leading to an Increase in the Empirical Antibiotic Treatment Failure in Cirrhosis: A Prospective Survey. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127448.



Ariza X, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hep* 2012;56:825-32.

MDR/XDR: επίπτωση στη θνητότητα των κερρωτικών ασθενών



	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	<i>P</i> value	HR (95%CI)	<i>P</i> value
Age (per 1 yr)	1.017 (0.997-1.037)	0.089		
Gender	1.134 (0.833-1.542)	0.425		
Neutrophil-to-Leucocyte ratio	1.026 (0.998-1.055)	0.072		
C-reactive protein	1.004 (0.999-1.008)	0.129		
XDR infections	2.7 (1.310-5.565)	0.007	2.263 (1.005-5.095)	0.049
Total bilirubin	1.051 (1.020-1.082)	0.001		
Creatinine	1.097 (1.006-1.197)	0.036	1.125 (1.024-1.236)	0.015
INR	1.746 (1.271-2.399)	0.001	1.553 (1.106-2.180)	0.011
AST	1.000 (0.999-1.001)	0.442		

XDR: Extensively drug-resistant; INR: International normalized ratio.

Συνολική 30-d-θνητότητα: 37.7%. XDR vs non-XDR: 69.2% vs 34.2%

MDR/XDR: υπάρχει θεραπεία;

Gram (-), (ESBL+)	Gram (-), (MBL+, KPC+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> (carbapenem-resistance)
Ιμιπενέμη 500mg-1grX3-4	Τιγεκυκλίνη 100mg X 1 και 50mg X 2 <ul style="list-style-type: none"> • Όχι σε βακτηραιμία • Προσοχή σε C/P C: δόση συντήρησης 25mg x 2 • Προσοχή σε επίπεδα ινωδογόνου • Έχουν αναφερθεί θάνατοι 	Συνδυασμοί (συνήθως) <ul style="list-style-type: none"> • Κεφταζιδίμη ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη +αμινογλυκοσίδη • Κολιστίνη+καρβαπενέμη • Κολιστίνη+ριφαμπικίνη • Κινολόνη+κεφταζιδίμη ή κεφιπίμη • Αμινογλυκοσίδη+κινολόνη
Μεροπενέμη 1-2grX3 (4ωρη έγχυση)	Κολιστίνη: δόσης φόρτισης 9 -10 MU και δόση συντήρησης μετά από 24 ώρες 4.5 MU q12h [(CrCl/10)+2] <ul style="list-style-type: none"> • Νεφροτοξικότητα (υπαλβουμιναιμία) 	
Ερταπενέμη 1grX1 / Ντοριπενέμη 500mgX3	Συνδυασμοί <ul style="list-style-type: none"> • Καρβαπενέμες σε υψηλή δόση+τιγεκυκλίνη ή κολιστίνη • Κολιστίνη+τιγεκυκλίνη 	

- Pournaras S, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:244
- Walsh TR, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306

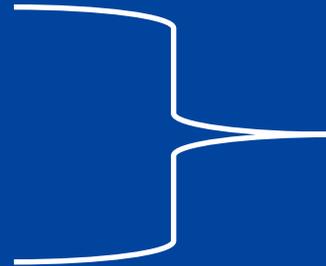
Κολιστίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

Είναι εξ ορισμού δραστική in vitro έναντι:

Εντεροβακτηριακών

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter spp.



**Περιλαμβάνονται
MDR και XDR
στελέχη**

Δεν είναι δραστική in vitro έναντι:

Σταφυλοκόκκων

Στρεπτοκόκκων

Αναερόβιων

Εντεροκόκκων

Τα επίπεδα στο αίμα μετά την α' δόση (3εκ IU) πολύ χαμηλά ($\leq 0,6\mu\text{g/ml}$) γεγονός που οδηγεί σε θεραπευτική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής, αφού τα όρια ευαισθησίας είναι $2\mu\text{g/ml}$ ή ακόμα και τα $4\mu\text{g/ml}$

- Plachouras D, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. AAC 2009;53:3430-6.
- Daikos GL, et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. J Chemother 2010;22:175-8.

Τιγκεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

Ευρέως φάσματος δραστικότητα
in vitro:

Αερόβια

- Escherichia coli
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp
- Acinetobacter spp
- Staphylococcus spp
- Enterococcus spp
- Streptococcus pneumoniae

Αναερόβια

- Bacteroides fragilis

Επιπλέον Δραστική *in vitro* έναντι
πολυανθεκτικών βακτηρίων:

- ESBL (+) E. coli και Klebsiella spp
- Acinetobacter ανθεκτικά στις Καρβαπενέμες
- Klebsiella pneumoniae που παράγει Καρβαπενεμάσες
- MRSA
- VRE εντερόκοκκοι
- Δεν είναι δραστική στην Pseudomonas aeruginosa και στα στελέχη Proteus-Providencia spp.
- Χαμηλά επίπεδα στον ορό: Όχι σε μικροβιαμία

Λοιμώξεις από στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάσες: μονοθεραπεία ή συνδυασμοί δραστικών φαρμάκων;

Ποσοστά αποτυχίας σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα

Μονοθεραπεία με κολιστίνη: **47.2%**

Μονοθεραπεία με τιγκεκυκλίνη: **35.7%**

Μονοθεραπεία με καρβαπενέμη (MIC>8): **71%**

Μονοθεραπεία με καρβαπενέμη (MIC ≤4μg/ml): **25%**

Συνδυασμός 2 δραστικών in vitro αντιβιοτικών χωρίς καρβαπενέμη: **29%**

Συνδυασμός 2 δραστικών in vitro αντιβιοτικών που περιλαμβάνει καρβαπενέμη με MIC ≤4μg/ml: **8.3%**

- GL Daikos et al. Prospective Observational Study of the Impact of VIM-1 Metallo- Lactamase on the Outcome of Patients with Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868-73
- GL Daikos et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1135-41.
- Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682-707.

Συνδυασμοί έναντι στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες: Ποιοι και πότε;

Στελέχη με MIC στις
καρβαπενέμες $\leq 8\mu\text{g/ml}$

Συνδυασμός
καρβαπενέμης με
άλλο δραστικό in
vitro αντιβιοτικό
(τιγκεκυκλίνη ή
κολιστίνη)

Στελέχη με MIC στις
καρβαπενέμες $> 8\mu\text{g/ml}$

Απαγορευτική η
χορήγηση
καρβαπενέμης
Συνδυασμός δύο
άλλων δραστικών in
vitro αντιβιοτικών
και όχι
μονοθεραπεία

- Γιαμαρέλλου Ε. Πολυανθεκτικά μικρόβια 2014: Θεραπευτική προσέγγιση. Φθινοπωρινές Ημέρες Παθολογίας 2014.
- Daikos GL, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:1393-404.

Θεραπεία ΑΒΠ κοινότητας: EASL 2013

Position Paper



 EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013

Rajiv Jalan¹, Javier Fernandez², Reiner Wiest³, Bernd Schnabl⁴, Richard Moreau⁵, Paolo Angeli⁶, Vanessa Stadlbauer⁷, Thierry Gustot⁸, Mauro Bernardi⁹, Rafael Canton¹⁰, Agustin Albillos¹¹, Frank Lammert¹², Alexander Wilmer¹³, Rajeshwar Mookerjee¹, Jordi Vila¹⁴, Rita Garcia-Martinez², Julia Wendon¹⁵, José Such¹⁶, Juan Cordoba¹⁷, Arun Sanyal¹⁸, Guadalupe Garcia-Tsao¹⁹, Vicente Arroyo², Andrew Burroughs²⁰, Pere Ginès^{2,*}

- Πρώιμη διάγνωση και έναρξη αντιβιοτικής αγωγής (παρακέντηση - καλλιέργεια ασκτικού)
- Ιστορικό (προηγούμενες νοσηλείες, χημειοπροφύλαξη, προηγούμενα αντιβιοτικά σχήματα, ιατρικοί χειρισμοί όπως καθετήρες)
- Τοπικές αντοχές μικροβίων
- Οι κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς παραμένουν φάρμακα 1^{ης} επιλογής σε ασθενείς με λοιμώξεις κοινότητας
- Διάρκεια θεραπείας 5 ημέρες

Όμως...

- Σε Ελληνική μελέτη, η υποομάδα των ασθενών με ΑΒΠ κοινότητας που δεν ελάμβαναν ούτε χημειοπροφύλαξη με κινολόνη, παρουσίαζαν ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς 47%
 - Gram (+): 82.5%
 - Εντερόκοκκοι: 29.4% (ανθεκτικοί στις κεφαλοσπορίνες)
- Η ΑΒΠ από εντερόκοκκο έχει συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση

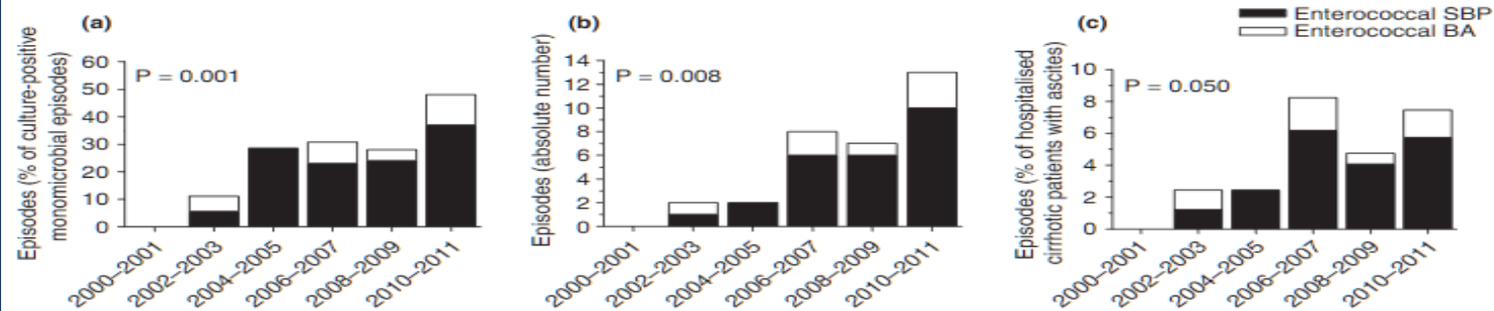
- Alexopoulou A, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2013;33:975-81.
- Friedrich K, et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec 17. doi: 10.1111/jgh.13266.

Ο ρόλος των εντεροκόκκων στην ΑΒΠ κοινότητας

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Emergence of spontaneous bacterial peritonitis due to enterococci – risk factors and outcome in a 12-year retrospective study

P. A. Reuken^{**†}, M. W. Pletz^{**†}, M. Baier[‡], W. Pfister[‡], A. Stallmach^{**†} & T. Bruns^{**†}



	2000–2003 (N = 29)	2004–2007 (N = 33)	2008–2011 (N = 53)	P value
Episodes with TGC-resistance	2 (7%)	11 (33%)	23 (43%)	0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	2	10	20	
ESBL-producing Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	3	
Episodes with Quinolone-resistance*	2 (7%)	7 (21%)	11 (21%)	0.137
<i>Enterococcus</i> spp.	1	6	8	
Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	3	
Episodes with Ampicillin-resistance	1 (3%)	5 (15%)	18 (34%)	0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	1	4	15	
ESBL-producing Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	3	
Episodes with Vancomycin-resistance	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)	0.048
<i>Enterococcus</i> spp.	0	0	4	

Άρα η χρήση κεφ. γ΄ ως εμπειρικής αγωγής έχει το μειονέκτημα της δεδομένης θεραπευτικής αποτυχίας λόγω της ενδογενούς ανθεκτικότητας του εντεροκόκκου

Θα είχαμε όφελος από την αντικατάσταση της κεφ. γ' από β-λακτάμη με αναστολέα των β-λακταμασών στην ΑΒΠ της κοινότητας;

Σε πρόσφατη μελέτη η ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς σε κίρρωτικούς με ΑΒΠ κοινότητας ήταν 26%. Οι ερευνητές προτείνουν χορήγηση πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης αντί κεφαλοσπορίνης γ' γενιάς στην ΑΒΠ της κοινότητας

Antibiotic	OX	AMC	MEM	CTX	FEP	TGC	VA	CT	CIP	SXT
Gram-positive bacteria (63)										
Resistance	34/63	22/63	25/63	27/63	26/63	0/63	2/63	51/63	38/63	24/63
<i>S. aureus</i> (8)	0/8	5/8	8/8	8/8	8/8	0/8	0/8	8/8	2/8	0/8
<i>Streptococcus spp.</i> (23)	3/22	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	11/23	11/23	0/23
<i>S. pneumoniae</i> (2)	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2
<i>E. faecalis</i> (13)	12/13	0/13	0/8	2/13	1/13	0/13	0/13	13/13	6/13	7/13
<i>E. faecium</i> (15)	15/15	15/15	15/15	15/15	15/15	0/15	0/15	15/15	15/15	15/15
<i>E. faecium</i> VRE (2)	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2

Επιπλέον 13/30 (43%) επιτυχία στους εντεροκόκκους
Επιπλέον 5/63 (8%) συνολική επιτυχία στα Gram (+)

Η επιτυχία της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην ΑΒΠ της κοινότητας ήταν 92.5% [47.8% gram (+), εντερόκοκκοι 26.1%]

Άρα ίσως υπάρχει όφελος από την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη στην ΑΒΠ κοινότητας

- Lutz P, et al. Frequency of resistance to commonly used antibiotics among a German cohort of patients with spontaneous bacterial peritonitis challenges current treatment recommendations. EASL 2016, SAT-030. J Hep 2016;64:S664.
- Alexopoulou A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. World J Gastroenterol 2016;22:4049-5.
- Friedrich K, et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec 17. doi: 10.1111/jgh.13266.

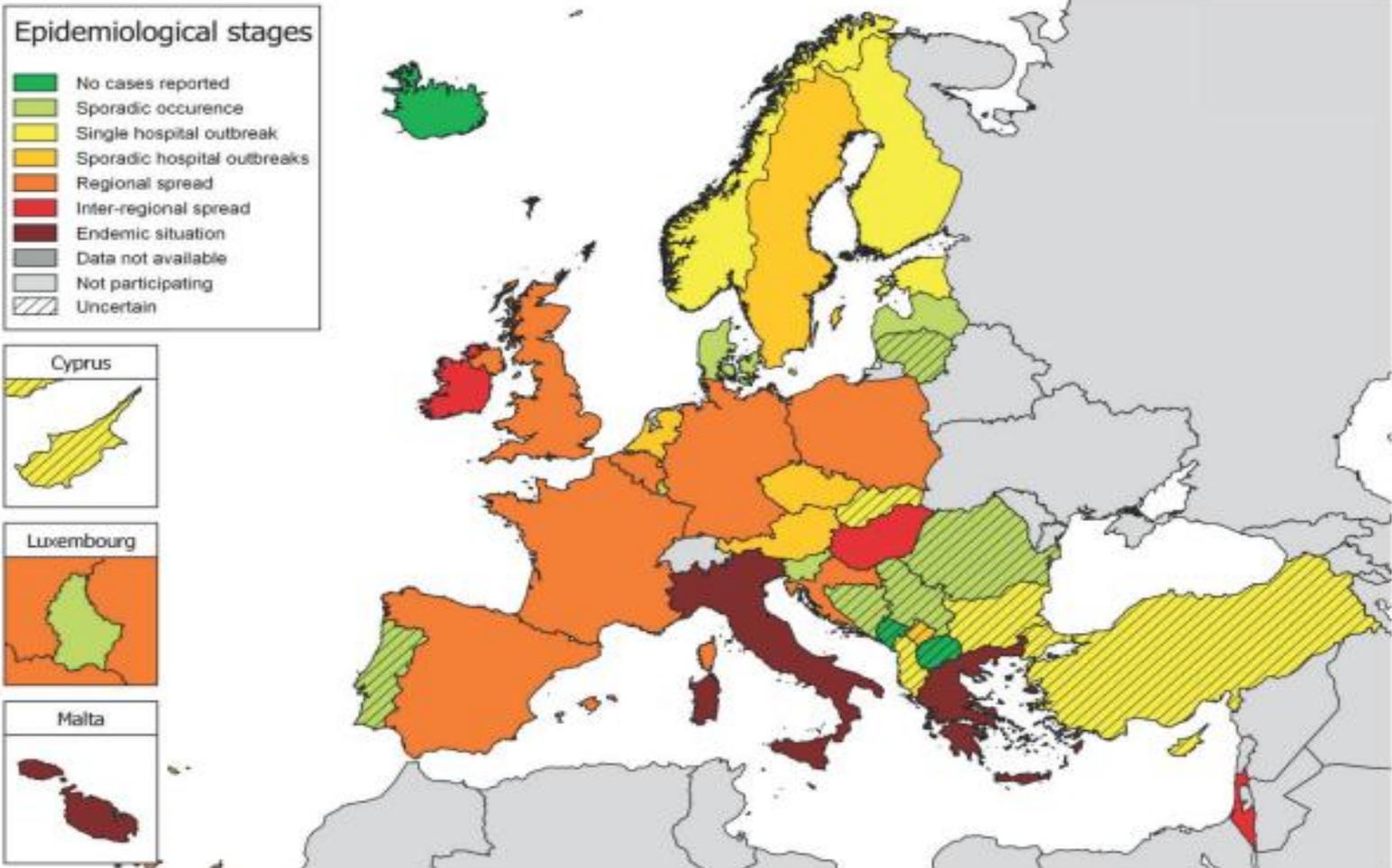
Θεραπεία νοσοκομειακής ΑΒΠ: EASL 2013

- Για νοσοκομειακές λοιμώξεις ή σχετιζόμενες με προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή / χημειοπροφύλαξη / πρόσφατη νοσηλεία / παρεμβατική πράξη ή αστοχία εμπειρικής αγωγής με κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς (κίνδυνος MDR):
 - Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή μεροπενέμη ± γλυκοπεπτίδιο (π.χ βανκομυκίνη)
- Τονίζεται η σημασία των τοπικών επιδημιολογικών δεδομένων

By contrast, the empirical treatment of nosocomial and health-care associated infections should be tailored according to the local epidemiological pattern of MR bacteria (Table 4) [1,138].

Τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα για CRE

Figure 3 Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in 38 European countries based on self-assessment by the national experts, March 2013



Συνδυαστική ή μονοθεραπεία στην νοσοκομειακή ΑΒΠ;

HEPATOLOGY, VOL. 63, NO. 5, 2016

LIVER FAILURE/CIRRHOSIS/PORTAL HYPERTENSION

An Empirical Broad Spectrum Antibiotic Therapy in Health-Care-Associated Infections Improves Survival in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial

Manuela Merli,¹ Cristina Lucidi,¹ Vincenza Di Gregorio,¹ Barbara Lattanzi,¹ Valerio Giannelli,¹ Michela Giusto,¹ Alessio Farcomeni,² Giancarlo Ceccarelli,² Marco Falcone,² Oliviero Riggio,¹ and Mario Venditti²

	Κεφτοαξίμη 6g/d	Ιμπενέμη 2gr/d + Βανκομυκίνη 2gr/d
Αστοχία (overall)	51%	18% (p=0.001)
Αστοχία (ΑΒΠ)	40%	20%
Culture-positive	56%	19% (p=0.0002)
Culture-negative	63%	20% (p=0.0007)
Νοσηλεία	18±15 ημέρες	12.3 ±7 ημέρες (p=0.03)
Θνητότητα (overall)	25%	6% (p=0.01)
Θνητότητα (ΑΒΠ)	33%	11%

Συνδυαστική ή μονοθεραπεία στην νοσοκομειακή ΑΒΠ;

HEPATOLOGY, VOL. 63, NO. 4, 2016

LIVER FAILURE/CIRRHOSIS/PORTAL HYPERTENSION

The Empirical Antibiotic Treatment of Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis: Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial

Salvatore Piano,^{1,2} Silvano Fasolato,^{1,2} Freddy Salinas,³ Antonietta Romano,² Marta Tonon,^{1,2} Filippo Morando,² Marta Cavallin,² Elisabetta Gola,² Antonietta Sticca,² Arianna Loregian,⁴ Giorgio Palù,⁴ Giacomo Zanus,⁵ Marco Senzolo,⁶ Patrizia Burra,⁶ Umberto Cillo,⁵ and Paolo Angeli^{1,2}

	Κεφταζιδίμη 6g/d	Μεροπενέμη 3gr/d + Δαπτομυκίνη 6mg/Kg/d
Αστοχία (ΑΒΠ)	75%	13.3% (p<0.001)
Επιτυχία αγωγής διάσωσης		90%
Θνητότητα (ΑΒΠ)	25%	13.3% (p=NS)
Διάστημα ελεύθερο μεταμόσχευσης (90)	68.8%	79.4% (p=NS)

Η επιβίωση (90d) ήταν σημαντικά υψηλότερη (93.8% vs 50%, p=0.004) στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην **αρχική** αγωγή

Αυτόματη Μυκητιασική Περιτονίτιδα (ΑΜΠ): νέος κίνδυνος;

- 6.7% από Ελληνικά στοιχεία (Candida sp, 100%)
 - Υψηλότερη θνητότητα (30d) σε σχέση με την ΑΒΠ (57.9% vs 28.9%, $p=0.001$)
- 3.6% σε μελέτη από την Κορέα (Candida sp, 66.5%)
 - Υψηλότερη θνητότητα (30d) σε σχέση με την ΑΒΠ (73.3% vs 28.7%, $p=0.0007$)
- Παράγοντες κινδύνου
 - Προχωρημένη ηπατική νόσος (C/P score, MELD score)
 - Προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή
 - Παρουσία ηπατονεφρικού συνδρόμου

- Alexopoulou A, et al. Fungal infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 2015;63:1043-5.
- Hwang S.Y, et al. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:259 – 64.
- Hassan EA, et al. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion. Int J Infect Dis 2014;23:69-74.

Συμπέρασμα για τα Ελληνικά δεδομένα

- **ΑΒΠ κοινότητας**
 - Έναρξη
 - Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη;)
 - Μη ανταπόκριση
 - Προσθήκη βανκομυκίνης
 - Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη+βανκομυκίνη
- **Νοσοκομειακή ΑΒΠ**
 - Έναρξη
 - καρβαπενέμη + βανκομυκίνη
 - Μη ανταπόκριση
 - καρβαπενέμη (προσοχή στην MIC) + βανκομυκίνη + κολιστίνη
 - καρβαπενέμη (προσοχή στην MIC) + τιγκεκυκλίνη
 - άλλος συνδυασμός (κολιστίνη + τιγκεκυκλίνη) σε στελέχη με MIC ≥ 8 στις καρβαπενέμες ή επί σοβαρών ενδείξεων MDR σε culture-negative ΑΒΠ
 - Μύκητες; (έναρξη εμπειρικής αντι-μυκητιασικής αγωγής; Κασποφουγκίνη; Φλουκοναζόλη; Δοσολογία; Διάρκεια;)

Εκτίμηση-συζήτηση με Λοιμωξιολόγο!

Περιορισμός χρήσης αντιβιοτικών: ενδείξεις χημειοπροφύλαξης στην ΑΒΠ

- Αιμορραγία πεπτικού
 - Επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων: 25-65%. Αυξάνει με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
 - Η χημειοπροφύλαξη σε αιμορραγία σχετίζεται με βελτίωση της θνητότητας και πρέπει να ξεκινά άμεσα
 - Κεφτριαξόνη (πιθανώς καλύτερα αποτελέσματα) ή νορφλοξασίνη
- Προηγούμενο επεισόδιο ΑΒΠ (δευτερογενής προφύλαξη)
 - Η χορήγηση νορφλοξασίνης 400mg/d σχετίζεται με μείωση της θνητότητας (68→20%) και της επανεμφάνισης ΑΒΠ από gram (-) (60→3%) όταν χορηγήθηκε για 6 μήνες
 - Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και με σιπροφλοξασίνη 750mg εβδομαδιαίως
- Πρωτογενής προφύλαξη (ενδείκνυται αν λεύκωμα ασκίτικου <1.5g/L και ένα)
 - C/P score ≥ 9 με χολερυθρίνη $\geq 3\text{mg/dl}$
 - Κρεατινίνη $\geq 1.2\text{mg/dl}$
 - Να ορού $\leq 130\text{mEq/L}$
 - Είδος αντιβιοτικών: όπως στη δευτερογενή
 - Διάρκεια:?

- Fagioli S, et al. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference. Dig Liver Dis. 2014;46:204-12.
- H.J. Yim, et al. Comparison of daily norfloxacin versus weekly ciprofloxacin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. EASL 2016, PS017. J Hep 2016;64:S144.
- Fernández J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Hepatology. 2015 Nov 3. doi: 10.1002/hep.28330.

Περιορισμός χρήσης αντιβιοτικών: Νεώτεροι χειρισμοί στην ΑΒΠ

- Ριφαξιμίνη
 - Θεωρητικά πλεονεκτήματα
 - Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα [gram (+), gram (-)]
 - Δεν απορροφάται: όχι μικροβιακή αντοχή, όχι ΑΕ
 - Ελαττώνει τη φλεγμονή και την ενδοτοξιναιμία
 - Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη
 - Νορφλοξασίνη: επιτυχής προφύλαξη στο 77%
 - Νορφλοξασίνη/ριφαξιμίνη: 91%
 - Ριφαξιμίνη: 87.5%
- Μη εκλεκτικοί β-αναστολείς (NSBBs)
 - Θεωρητικές δράσεις
 - Μείωση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (ευεργετική επίδραση στην κινητικότητα του εντέρου και μείωση της βακτηριακής αλλομετάθεσης)
 - Σε πρόσφατη μελέτη
 - Ασφάλεια χορήγησης
 - Βελτίωση επιβίωσης αυτοί που συνέχισαν (28d, 37.2% vs 13%, $p < 0.0005$) σε σχέση με αυτούς που σταμάτησαν
- ΡΡΙ's: Μόνο σε όσους τα χρειάζονται
 - Λαμβάνονται από ~50% των μη αντιρροπούμενων κίρρωτικών
 - Προδιαθέτουν σε σοβαρές λοιμώξεις όπως ΑΒΠ ή λοίμωξη από *C. difficile*
 - Ασαφής μηχανισμός δράσης (ίσως ενέχονται και μηχανισμοί ανοσοκαταστολής)
- Kalambokis GN, et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World JGastroenterol* 2012;18:1700–02.
- Assem M, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepato Int* 2016;10:377-85.
- Mookerjee RP, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574-82.
- Bajaj J.S, et al. Proton Pump Inhibitors are Associated With a High Rate of Serious Infections in Veterans With Decompensated Cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:866-874.

SAY NO TO
ANTIBIOTIC-RESISTANT
SUPERBUGS

Ευχαριστώ