

**Λοιμώξεις σε αιματολογικούς και
ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
και υποστηρικτική αγωγή**

**Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας**

Κίνδυνος λοίμωξης

Περιβάλλον

- κοινότητα
- νοσοκομείο



Υπόστρωμα ασθενούς

- Συν-νοσηρότητες
- Ανοσοκαταστολή

Λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες

Παράγοντες κινδύνου

- Είδος υποκείμενου νοσήματος
- Αιτιολογία, βαρύτητα και διάρκεια ουδετεροπενίας
 - Από διήθηση του μυελού ή από προηγηθείσα χημειοθεραπεία
- Υπογαμμασφαιριναιμία
- Δυσλειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων
- Βλάβη των βλεννογόνων
- Ύπαρξη ξένων σωμάτων, ενδοπροθέσεων, καθετήρων
- Ασυμπτωματική μικροβιοφορεία
- Στοχευμένες θεραπείες όπως μονοκλωνικά αντισώματα ή αναστολείς κινάσης Bruton ή τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα: εμφάνιση νέων λοιμώξεων (παλιότερα σπάνιες π.χ. CMV επενεργοποίηση)

Υπάρχει λοίμωξη;

- Πρόβλημα η έλλειψη τυπικών συμπτωμάτων και σημείων
- Ο πυρετός μπορεί να είναι σημείο της βασικής νόσου
- Απουσία / ελάττωση φλεγμονώδους αντίδρασης
- Η λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο απόρριψης μοσχεύματος
- Παραπλάνηση από ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

ΟΡΙΣΜΟΙ

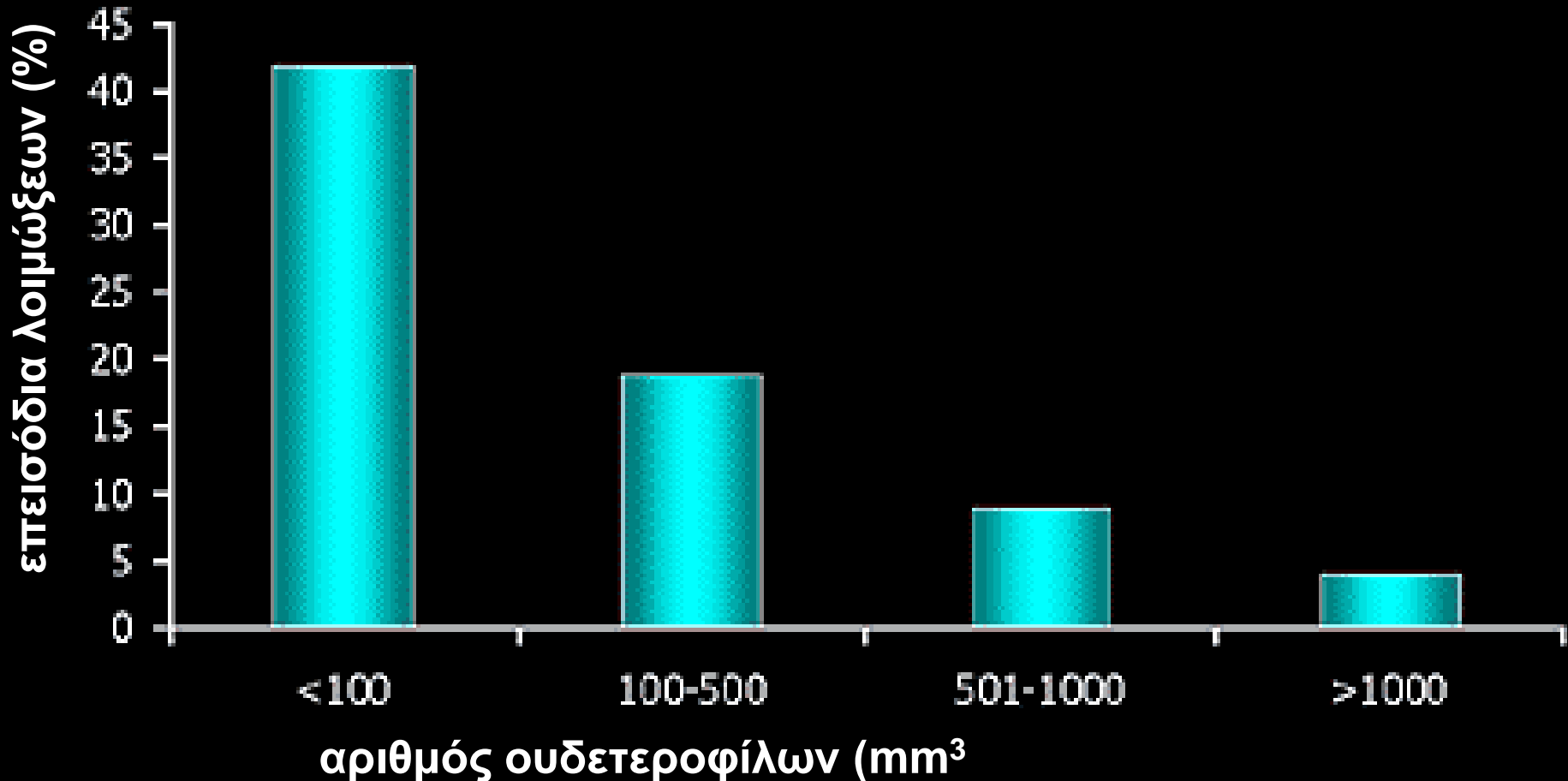
ΠΥΡΕΤΟΣ

- Μία μέτρηση $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
- Εμπύρετο $\geq 38^{\circ}\text{C}$ για τουλάχιστον 1 ώρα
- Όχι θερμοκρασία ορθού
- Ορισμένοι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη πιθανά απύρετοι ή υποθερμικοί

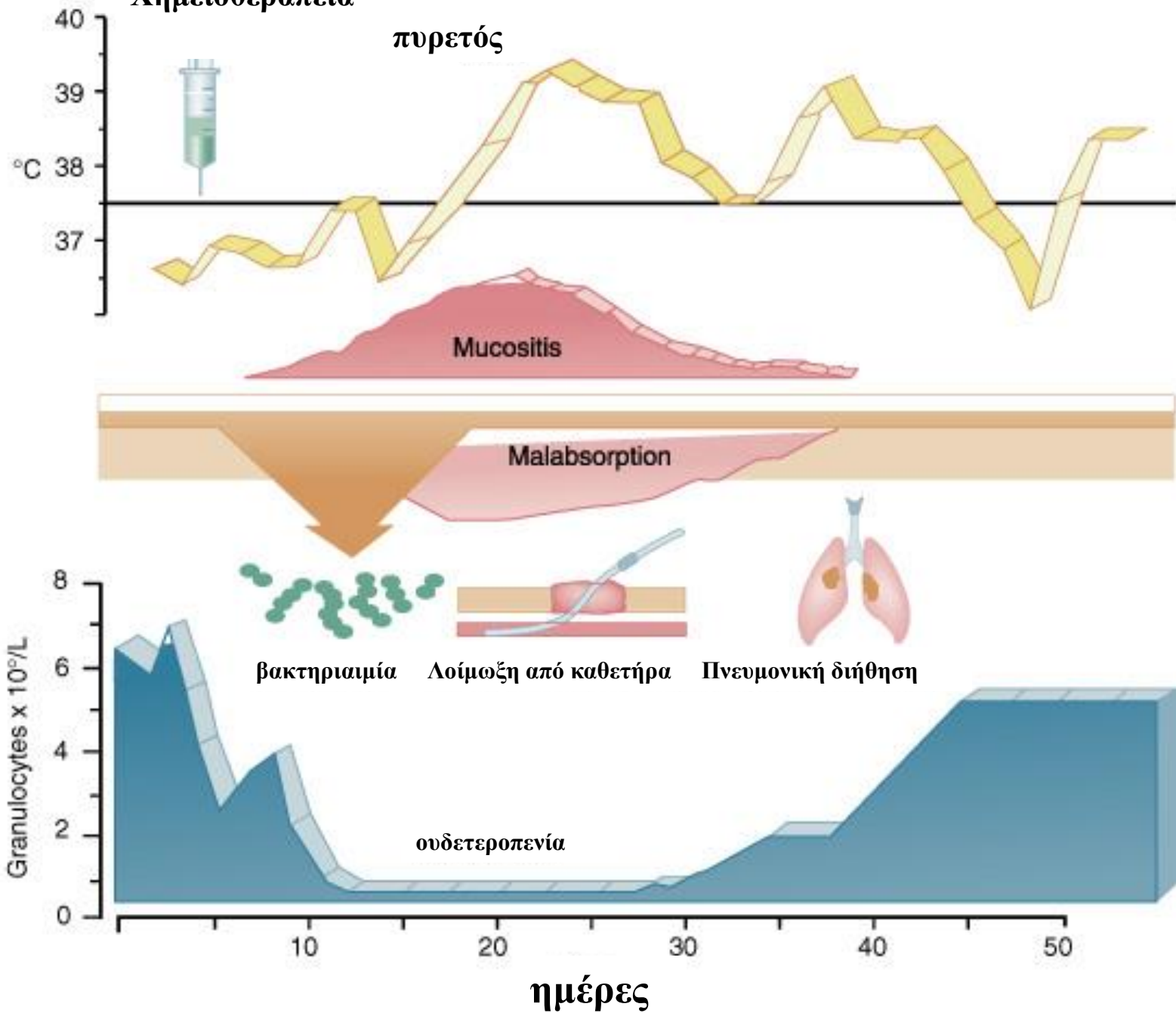
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

- Απόλυτος αριθμός $< 500/\text{mm}^3$ ή
- $< 1000/\text{mm}^3$ με προβλεπόμενη πτώση $< 500/\text{mm}^3$ τις επόμενες 24-48 h
- Η συχνότητα λοιμώξεων και η βαρύτητα αντιστρόφως ανάλογα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων
- Η διάρκεια της ουδετεροπενίας σχετίζεται με τον κίνδυνο λοιμώξεων
- < 100 ουδετερόφιλα $/\text{mm}^3$ X 3 εβδομάδες \rightarrow 100% πιθανότητα λοίμωξης
- Επιπλέον παράγοντες είναι σχεδόν πάντοτε παρόντες και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Αριθμός σοβαρών λοιμώξεων ανάλογα με τον αριθμό των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων



Χημειοθεραπεία



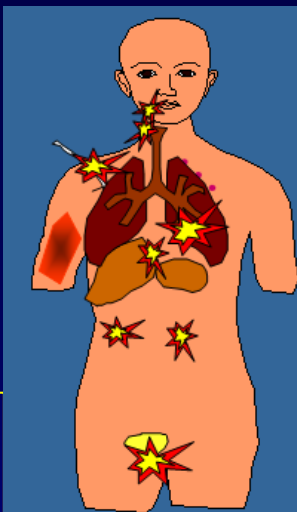
Συνήθεις εστίες λοίμωξης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Site of infection ^A	Frequency range (%)
Respiratory tract ^a	35–40
Bloodstream ^b	15–35
Urinary tract	5–15
Skin and skin structure	5–10
Gastro-intestinal tract ^c	5–10
Other sites	5–10

Περίπου 15-20% των ασθενών θα έχουν ≥ 1 εστίες λοίμωξης (πχ πνευμονία και βακτηραιμία) οι οποίες μπορεί να προκαλούνται από διαφορετικά παθογόνα

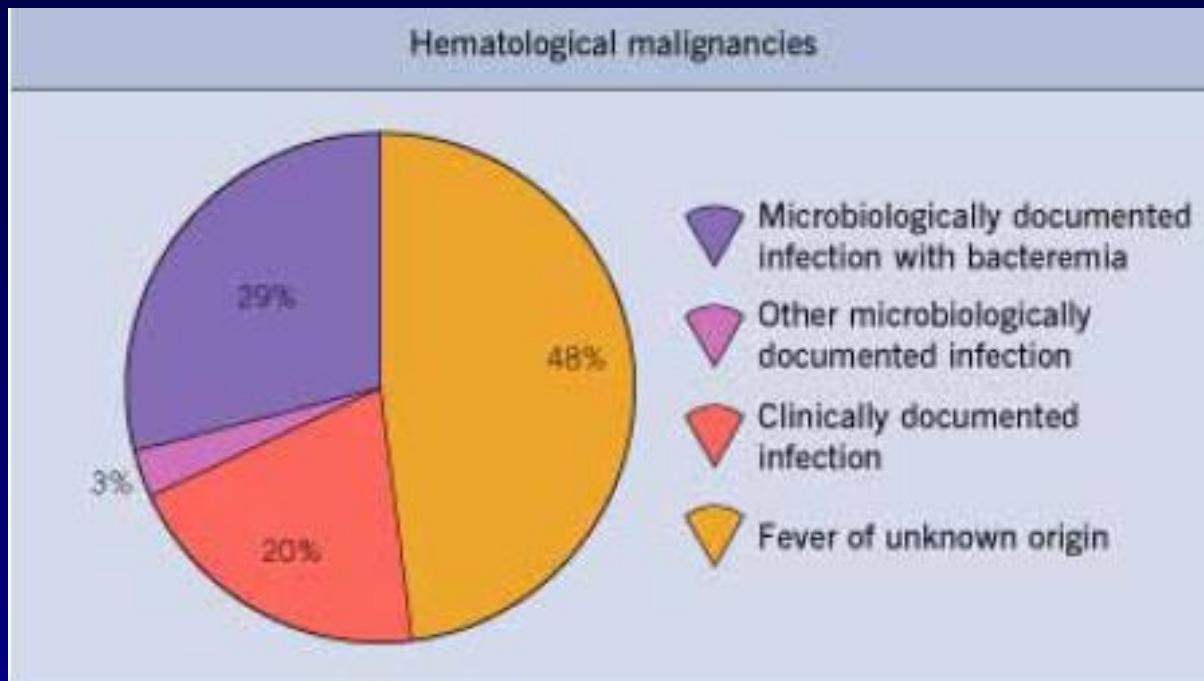
Εστία λοίμωξης

Στις περισσότερες περιπτώσεις η εστία λοίμωξης είναι ασαφής



Τύπος λοίμωξης	No (%) των λοιμώξεων	
	Αιματολογική κακοήθεια	ασθενείς με συμπαγή όγκο
Πνευμονία	93 (38)	99 (26)
Βακτηριαμία	88 (35)	74 (20)
Ουροποιητικού	27 (11)	85 (22)
Δέρματος& μαλακών μορίων	17 (6)	65 (17)
ΓΕΣ	16 (6)	38 (10)
Άλλα	12 (4)	17 (5)
Σύνολο	253 (100)	378 (100)

Αίτια πυρετού σε ουδετεροπενικό ασθενή

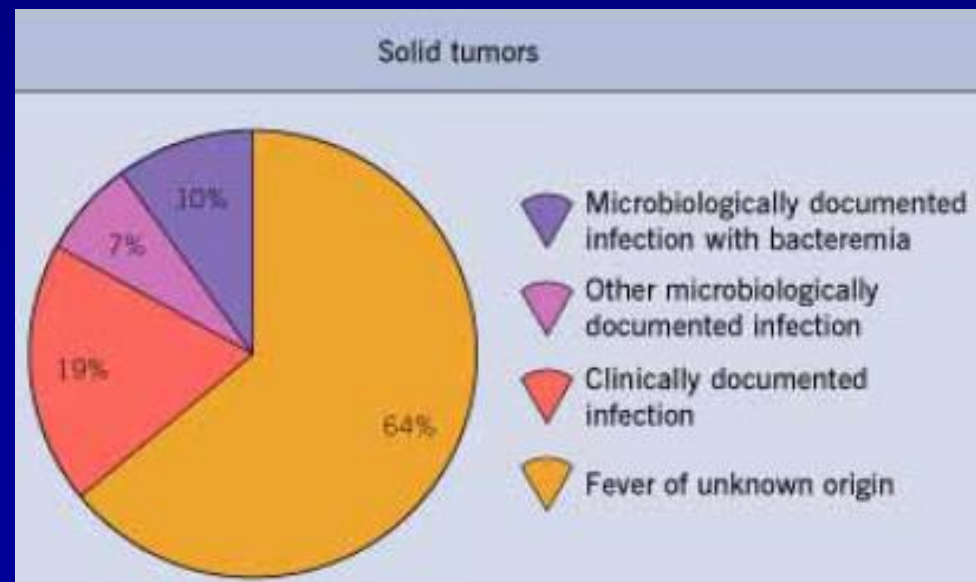


Η αρχική λοίμωξη συνήθως είναι συνήθως βακτηριακή

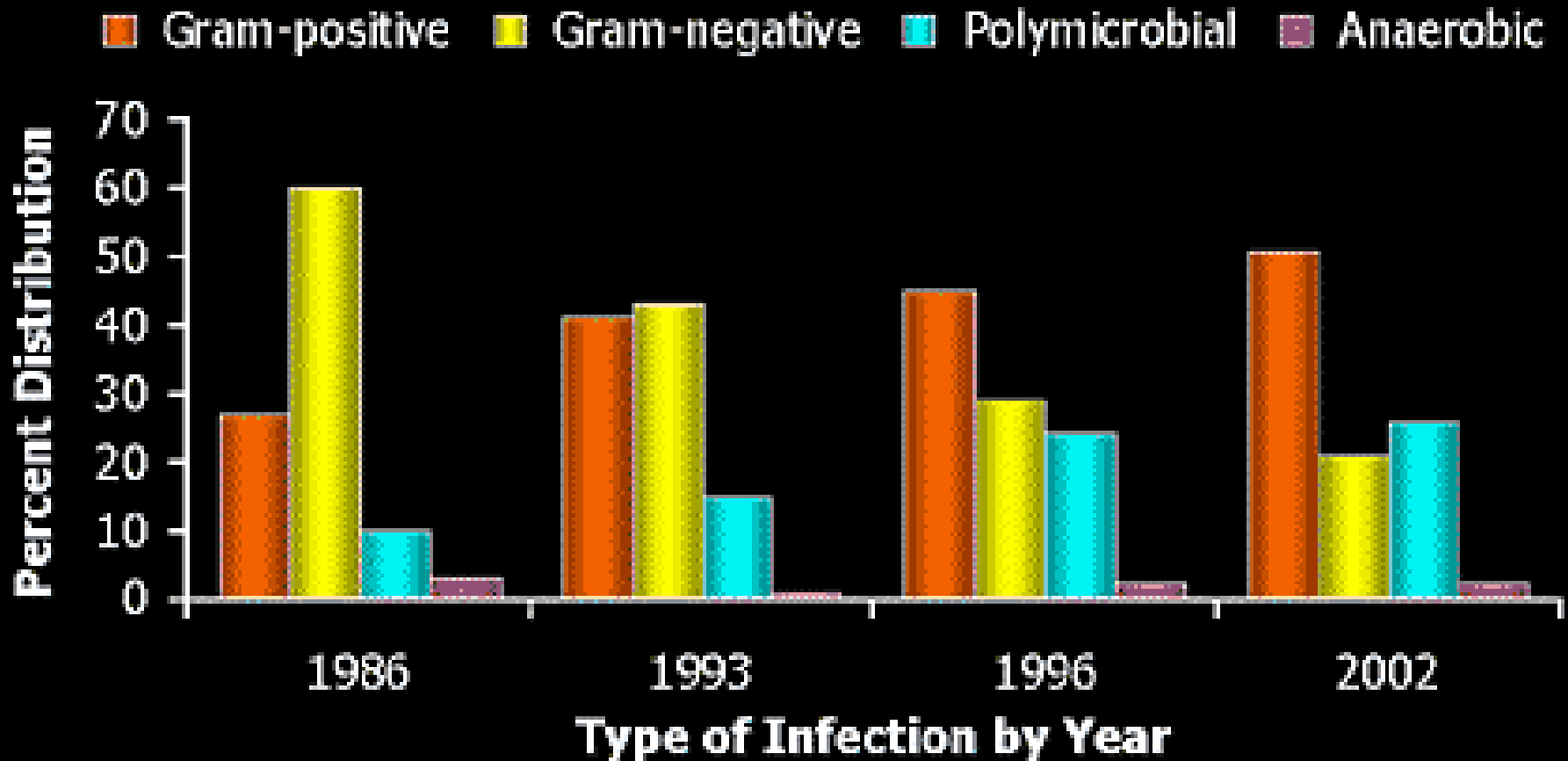
↑ των λοιμώξεων από gram+, ευρύτερο φάσμα gram-,

Σημαντικά προβλήματα αντοχής

Αναερόβια απομονώνονται σπάνια, συχνά όμως σε περιπρωκτικές, ενδοκοιλιακές και λοιμώξεις της πύελου



Αλλαγή επιδημιολογίας των βακτηριακών λοιμώξεων σε αιματολογικές κακοήθειες (1986-2002)



*Approximately 90% of patients studied.

Adapted from Rolston. ECCMID 2003. Glasgow, Scotland. Poster 678.

Gram θετικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- ◆ *Bacillus* spp
- ◆ *Corynebacterium jeikeium*
- ◆ *Listeria monocytogenes*
- ◆ *Micrococcus* spp
- ◆ *Rhodococcus equi*
- ◆ *Stomatococcus* spp
- ◆ 90% vancomycin susceptible
- ◆ Some multidrug resistant
- ◆ Uncommon

MRSA – 31%

VRE – 23%

Gram θετικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- Coagulase αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

MRSE, όχι μεγάλη λοιμογόνο δράση

- *Staphylococcus aureus*

Σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα, MRSA στην κοινότητα

- *Corynebacterium* spp

- *Streptococcus* spp

- Viridans group

- *Streptococcus pneumoniae*

↑ κίνδυνος σε ισχυρή χημειοθεραπεία, βλεννογονίτιδα, προφύλαξη με κινολόνες TMP/SMX,

toxic shock-like syndrome και ARDS,

20-60% αντοχή στην πενικιλίνη

- *Enterococcus* spp

- Άλλοι gram + μικροοργανισμοί

↑ συχνότητας, ↑ αντοχής στην βανκομυκίνη, χρήση λινεζολίδης ασθενείς υψηλού κινδύνου με αποικισμό στο ΓΕΣ → 25-30% βακτηραιμία, χρήσιμη η κ/α κοπράνων

Λοιμώξεις από *Streptococcus Viridans*

- **Πυρετός (83-100% των περιστατικών)**
 - 6.4-9.8 ημ από την έναρξη της ουδετεροπενίας
 - Επιμένει και μετά την αρνητικοποίηση των κ/ων
- **Toxic shock- like syndrome**
 - Σε 25% των ασθενών
 - Σε 2-3 ημέρες, υπόταση και → σε αναπνευστική ανεπάρκεια εντός 48 ωρών → ARDS
 - Εξάνθημα και αποφολίδωση (και στις παλάμες και πέλματα), 8-14 ημέρες από την αρχή της λοίμωξης
 - Η παθογένεια δεν είναι γνωστή
- Σε βακτηριαιμία: θνητότητα 0-18%, σε shock syndrome 60-100%

Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- E. coli
- P. aeruginosa
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp
- Acinetobacter
- Stenotrophomonas maltophilia
- Non-aeruginosa Pseudomonas spp
- Alcaligenes spp

**Αντοχή στις
κινολόνες**

“Big 3”

55-60% των gram(-) λοιμώξεων

**Πολυανθεκτικοί
μικροοργανισμοί**

Πολυμικροβιακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς

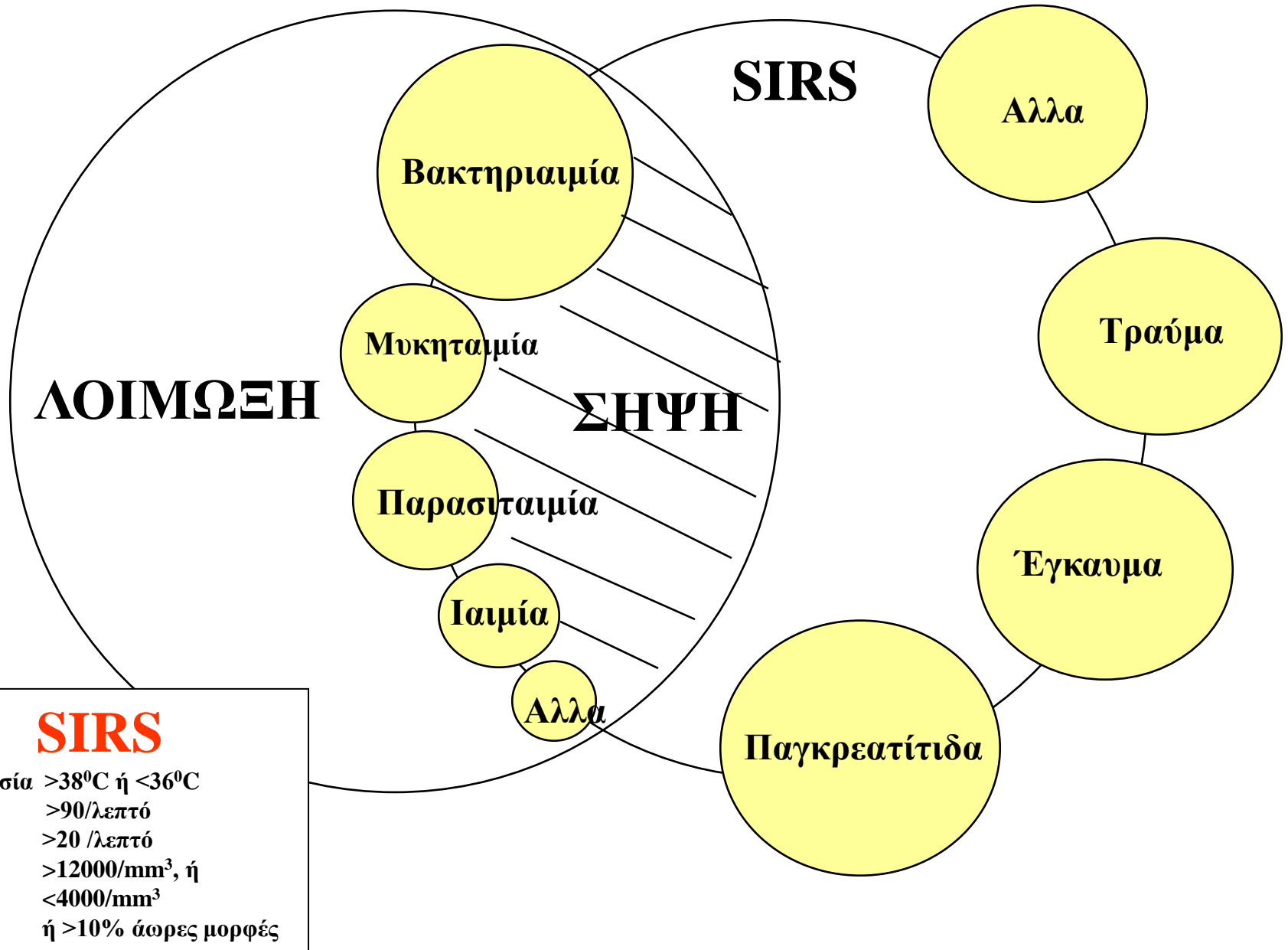
- Μέχρι και 30% των λοιμώξεων
- Εν τω βάθει λοιμώξεις (πνευμονία, εντεροκολίτιδα, περιπρωκτικές)
 - ~ 15-18% των βακτηριαιμιών
 - Σε 80% υπάρχει gram αρνητικός μικροοργανισμός
 - 30-35% \geq 1 gram αρνητικά
 - Σε 45-55% των πολυμικροβιακών λοιμώξεων απομονώνεται *P. aeruginosa*
- ↑ νοσηρότητα και θνητότητα



Neutropenic enterocolitis

Figure 3. Transverse contrast-enhanced CT scan obtained in a 41-year-old neutropenic man with non-Hodgkin lymphoma of the neck treated with chemotherapy. The patient developed abdominal pain, fever, and diarrhea. CT scan demonstrates marked colonic wall thickening (solid arrow) with nodularity, trapping oral contrast material between the thickened folds. Marked mesenteric stranding (open arrow) is present, along with ascitic fluid in the paracolic gutters (arrowheads). Results of stool tests were positive for *C difficile* toxin.

Σχέση μεταξύ Συνδρόμου Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (**SIRS**: **S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**yndrome) και λοίμωξης



Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

- Οξεία διάχυτη φλεγμονώδης αντίδραση των πνευμόνων σε καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν άμεση βλάβη (με εισπνοή) ή έμμεσα
- Κριτήρια
 - Υποξαιμία : PaO_2 (mmHg)/ $FiO_2 < 200$ mmHg
 - Ακτινογραφία θώρακος με διάχυτες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις
 - Απουσία αυξημένης πίεσης στον αριστερό κόλπο (πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών): $PAWP < 15$ mmHg
 - Διαταραγμένη ενδοτικότητα πνευμόνων

IDSA guidelines

- **Ιστορικό**

- Είδος χημειοθεραπείας, λήψη κορτιδων, άλλων ανοσοκατασταλτικών
- Ιστορικό χημειοπροφύλαξης
- Πρόσφατη λοίμωξη –αντιβιογράμμα
- Πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις
- αλλεργίες

- **Φυσική εξέταση**

- Έλεγχος περιοχών που συνήθως ξεχνάμε (Στοματοφάρυγγας, οφθαλμοί, δέρμα με λήψη βιοψίας, σημεία εισόδου καθετήρων, βιοψίας μυελού, όνυχες, περιπρωκτική χώρα κλπ)
- Πιθανή έλλειψη φλεγμονώδους απάντησης λόγω της ανοσοκαταστολής, άτυπη εικόνα

IDSA guidelines

- 2 κ/ες αίματος, περιφερικά και από καθετήρα εάν υπάρχει
- Πλήρης αιμολογικός και βιοχημικός έλεγχος αρχικά και κάθε 2-3 ημέρες
- R/o θώρακος
- Άλλες καλλιέργειες (ούρων, ΕΝΥ, κοπράνων)
- Βιοψία δερματικών βλαβών
- Τοξίνη *clostridium difficile*
- Κ/ες για λόγους επιδημιολογικούς (VRE, MRSA)
- CRP, procalcitonin, IL-6, IL-8 ? ? ?

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Διαστρωμάτωση κινδύνου

Ο ουδετεροπενικός ασθενής
ΔΕΝ είναι πάντοτε ο κίνδυνος ίδιος



Αιματολογική
κακοήθεια
(εκ νόσου ή
χημειοθεραπείας)



Μεταμόσχευση
μυελού οστών
αυτόλογος ή
ετερόλογος



Συμπαγείς όγκοι
εκ
χημειοθεραπείας

- Χαρακτηριστικά ουδετεροπενίας
- Υποκείμενο νόσημα
- Συννοσηρότητες
- Κλινική κατάσταση ασθενούς

MASCC SCORE για την αναγνώριση των ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και χαμηλό κίνδυνο

Χαρακτηριστικό	Βαθμολογία
Έκταση νόσου (ένα από τα ακόλουθα)	
Απουσία συμπτωμάτων	5
Ήπια συμπτώματα	5
μέτριας βαρύτητας συμπτώματα	3
Απουσία υπότασης	5
Απουσία ΧΑΠ	4
Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιασικής λοίμωξης σε αιματολογικό ασθενή	4
Απουσία αφυδάτωσης	3
Εκτός νοσοκομείου κατά την έναρξη του εμπυρέτου	3
Ηλικία < 60	2

Ασθενής
χαμηλού
κινδύνου:
score >21

Εμπύρετη ουδετεροπενία



Αρχική κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση
Διαστρωμάτωση κινδύνου(MASCC SCORE)

Ασθενής χαμηλού
κινδύνου

Ασθενής υψηλού
κινδύνου

Άμεση έναρξη IV αντιμικροβιακής
αγωγής (εντός της πρώτης ώρας από
την διαπίστωση του πυρετού)

Παρακολούθηση για 24 ώρες και
αν ο κίνδυνος επιπλοκών
παραμένει χαμηλός, δυνατότητα
step down σε per os αγωγή εντός
ή εκτός νοσοκομείου (υπό
προυποθέσεις)

Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό ή
μοξιφλοξασίνη από το στόμα

Θεραπεία ανθεκτικών gram-αρνητικών βακτηρίων

XDR

Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
(MBL+)

- Colistin
- ± Aztreonam*
- Fosfomycin ?

ESBL (+)
enterobacteriaceae

S. maltophilia:

Klebsiella
ESBL+.
MBL+, KPC+

- Colistin
- Tigecycline
- ± Gentamicin
- Fosfomycin ?

καρβαπενέμες

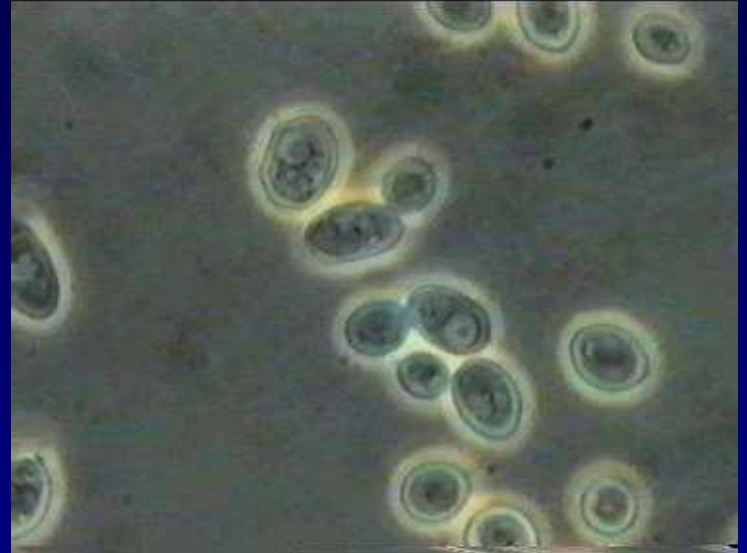
TMP/SMX +β-λακτάμη (TIC/CLA) ± moxifloxacin

Acinetobacter

- Colistin
- Tigecycline

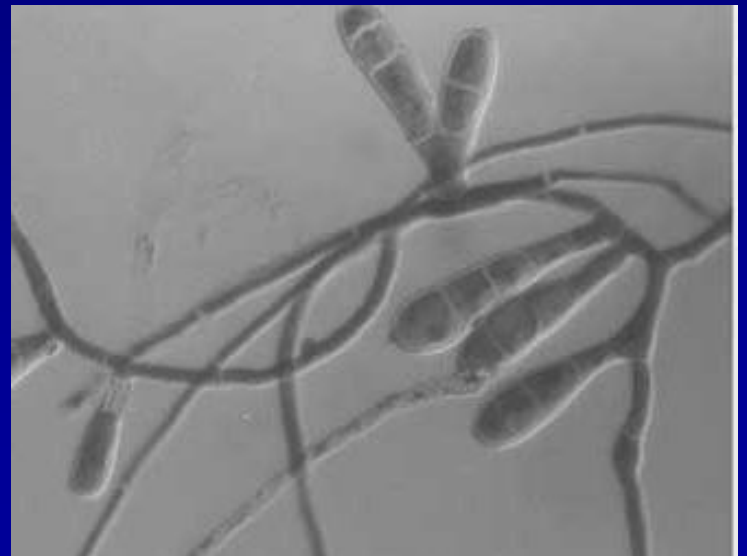
Μυκητολογία

- Yeasts Βλαστομύκητες

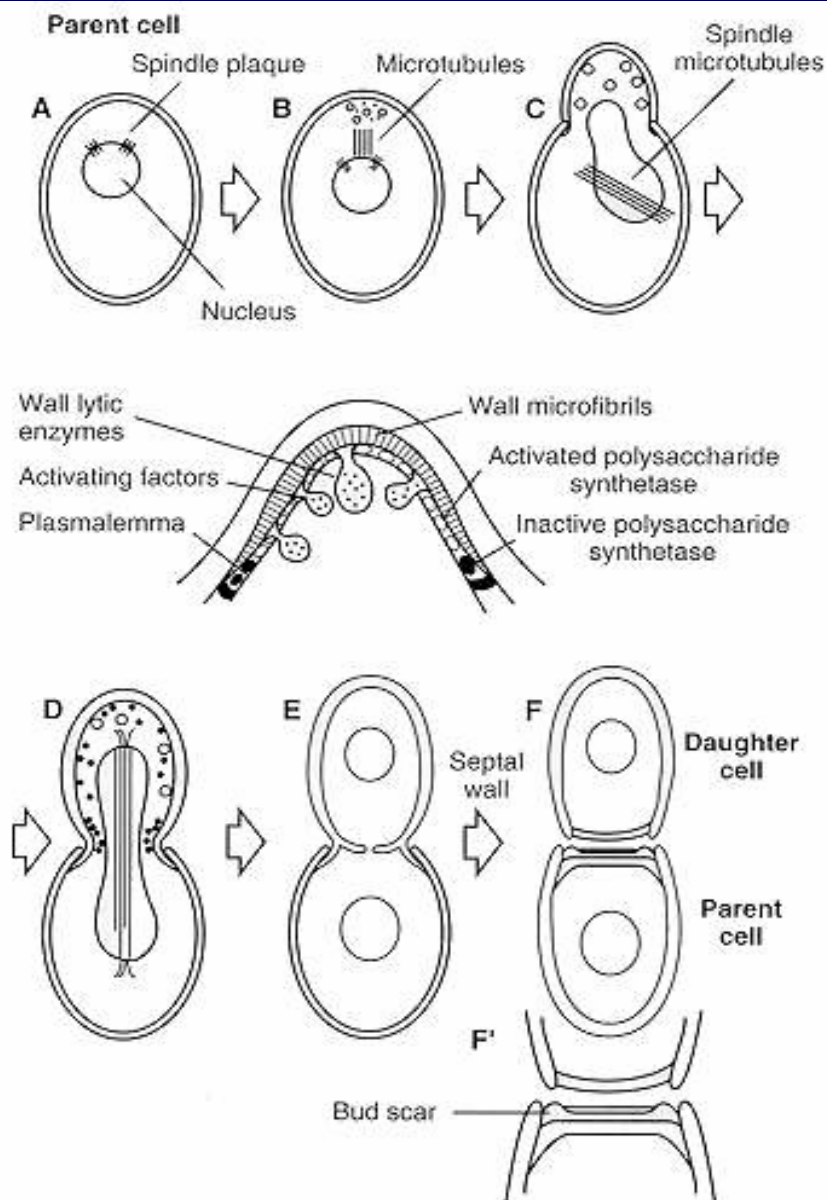


- Molds υφομύκητες

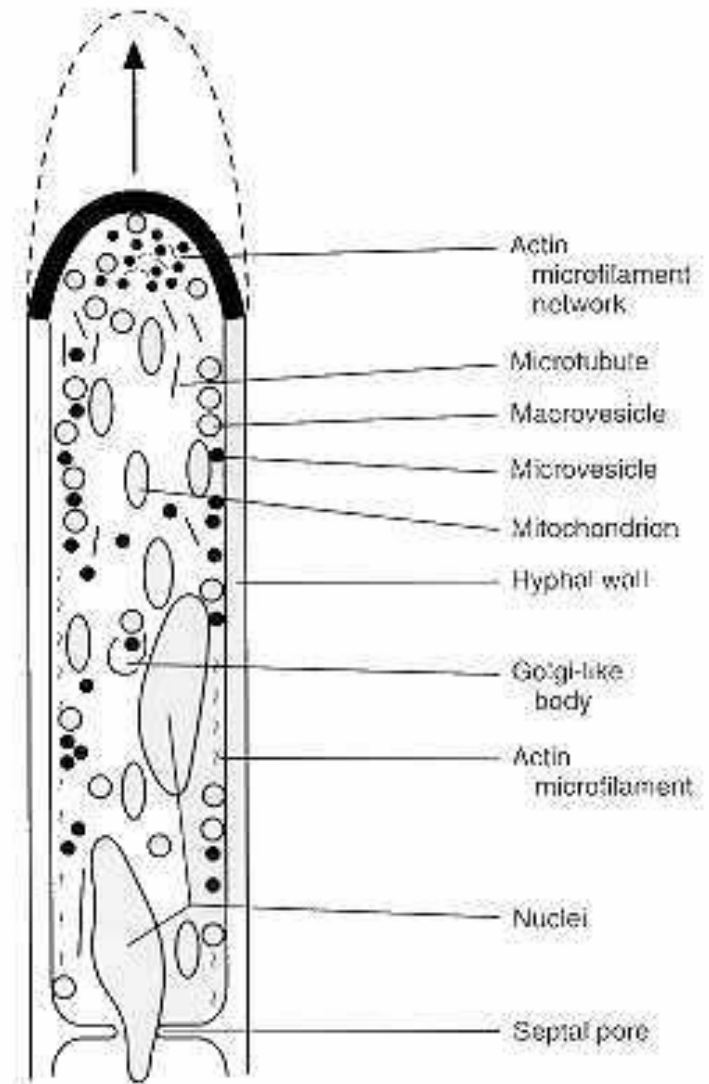
- Δίμορφοι μύκητες



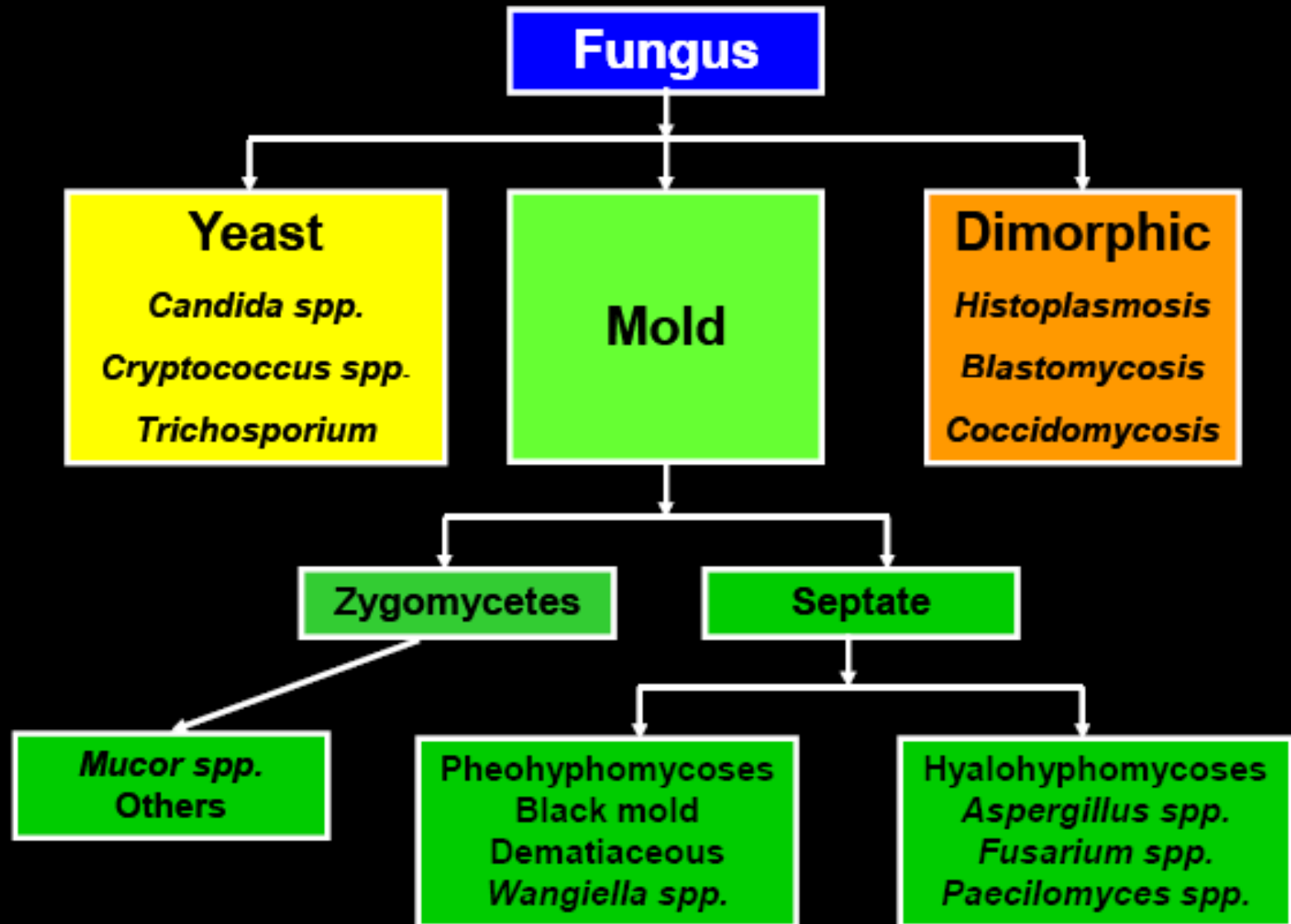
Yeast Bud Formation



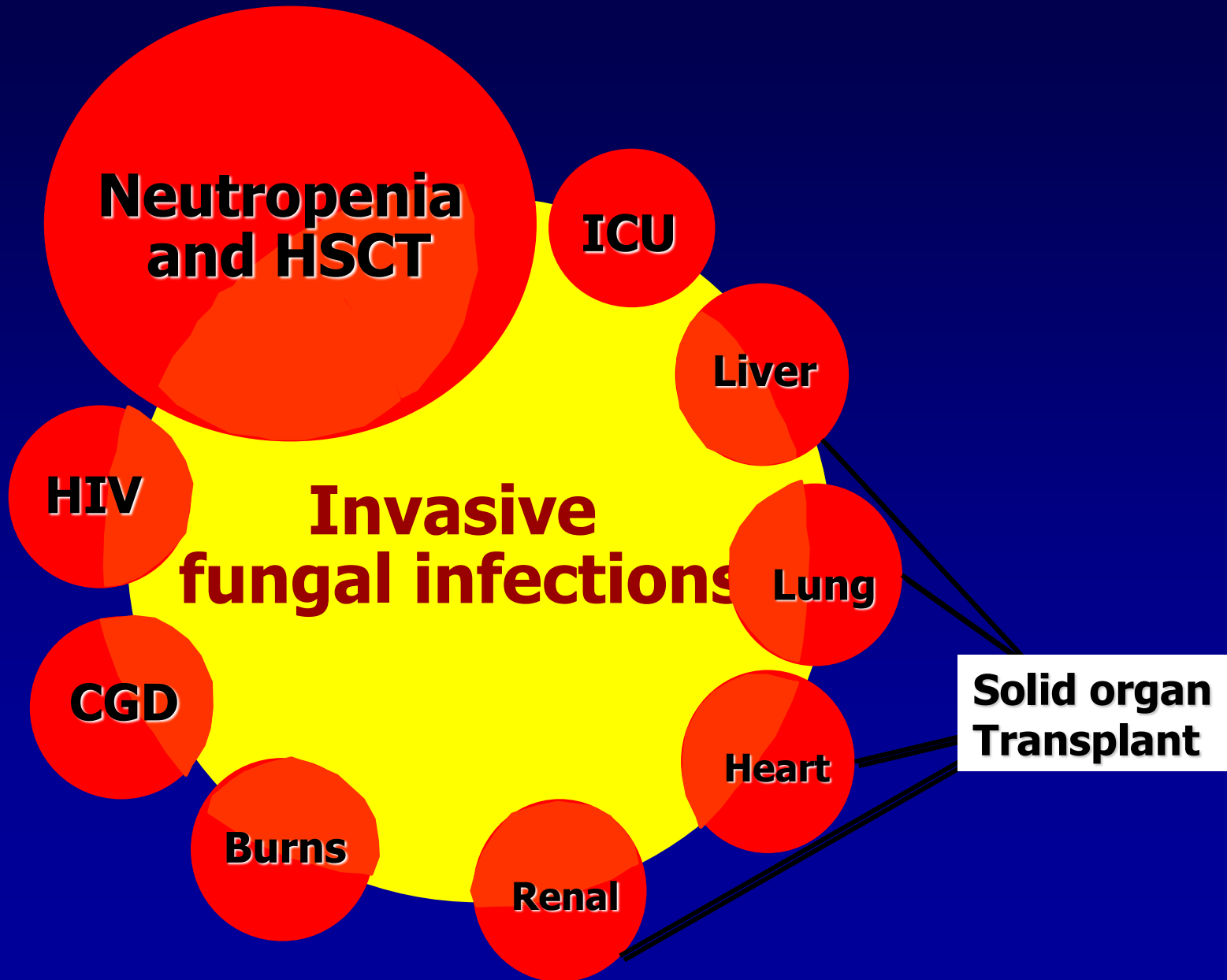
Hyphal Formation



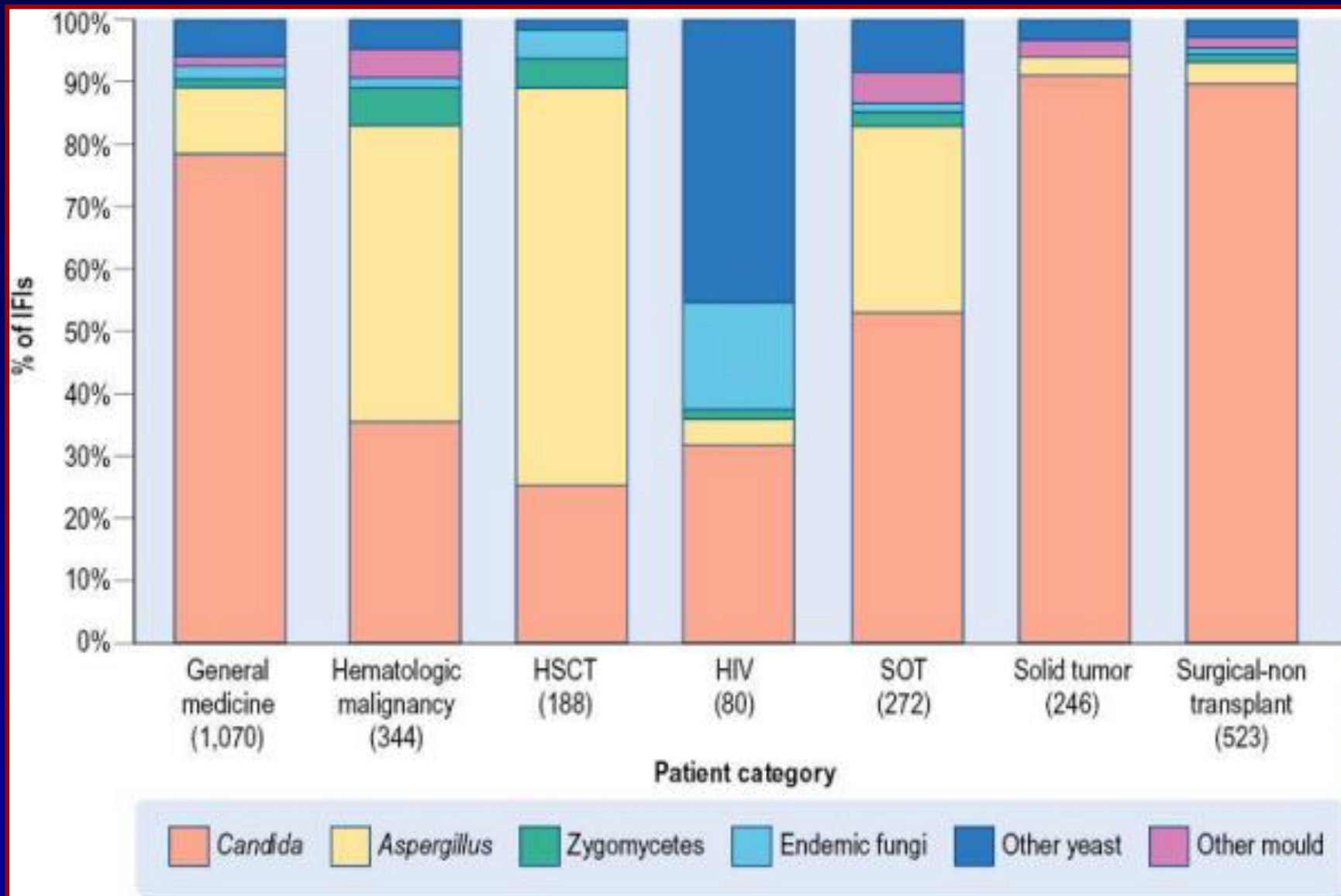
Emerging Fungal Pathogens



Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις – ομάδες κινδύνου



Κατανομή Παθογόνων Μυκήτων



Stratification of hematologic patients in risk categories for IFD

Low risk

- Autologous HSCT
- Hodgkin's lymphoma
- Chronic MP disorders
- Myeloma

Intermediate risk

- ALL
- CLL
- NHL
- MDS

High risk

- AML
- Allogeneic HSCT

IFD διειδυτικές μυκητιακές λοιμώξεις

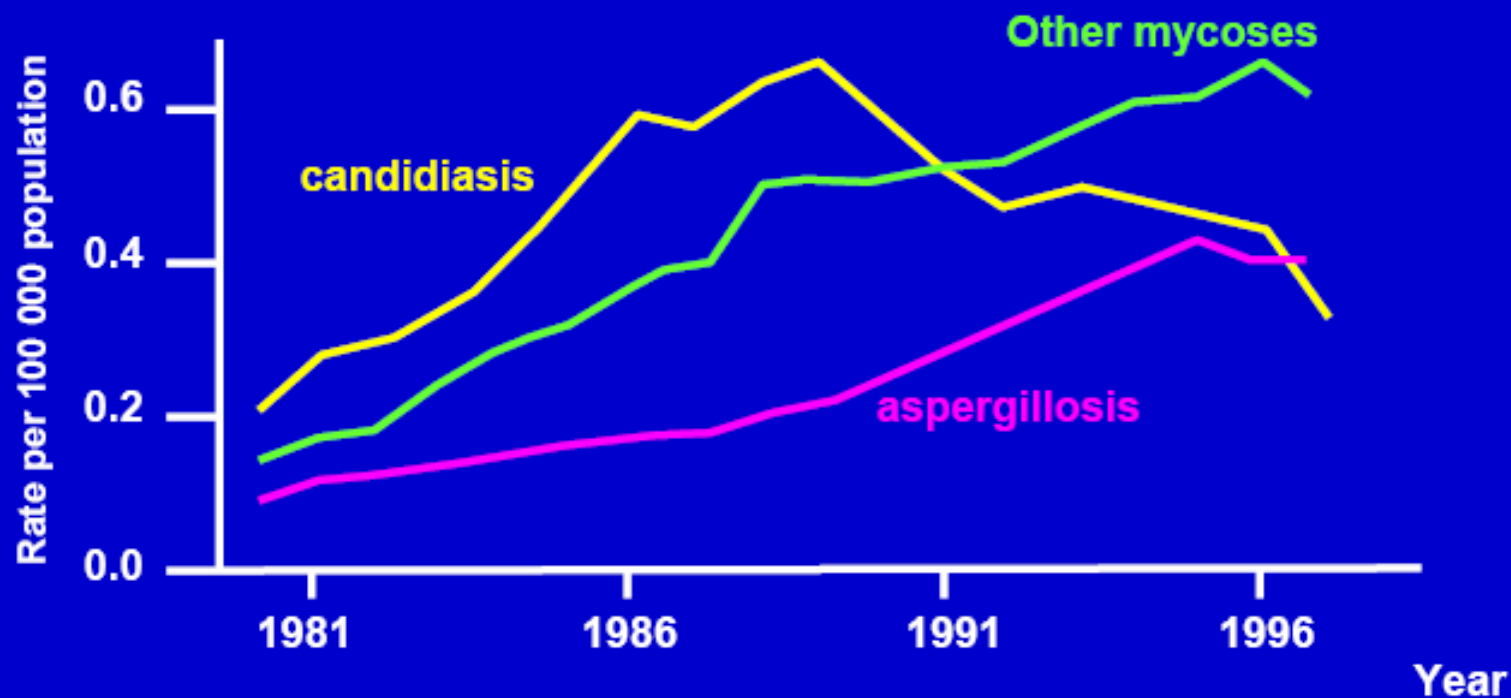
Common risk factors for IFD in hematologic patients (1)

Risk factors	Allogeneic HSCT	Autologous HSCT
Severe neutropenia	+	-
Monocytopenia	+	-
Lymphocytopenia	+	-
Steroids	+	-
Iron overload	+	-
GvHD	+	-
CMV infection	+	-
Purine analogs/MAB	-/+	-/+
Renal failure	+	-
Advanced age	+	-

Common risk factors for IFD in hematologic patients (2)

Risk factors	AML	ALL	CML
Severe neutropenia	+	-	-
Monocytopenia	+	-	-
Lymphocytopenia	-	+	-
Steroids	-	+	-
Iron overload	+	+	-
GvHD	-	-	-
CMV infection	-	-	-
Purine analogs/MAB	+	-	-
Renal failure	-	-	-
Advanced age	+	+	+

Θνητότητα λόγω συστηματικών μυκητιάσεων σε HIV(-) ασθενείς στις ΗΠΑ 1980-1997

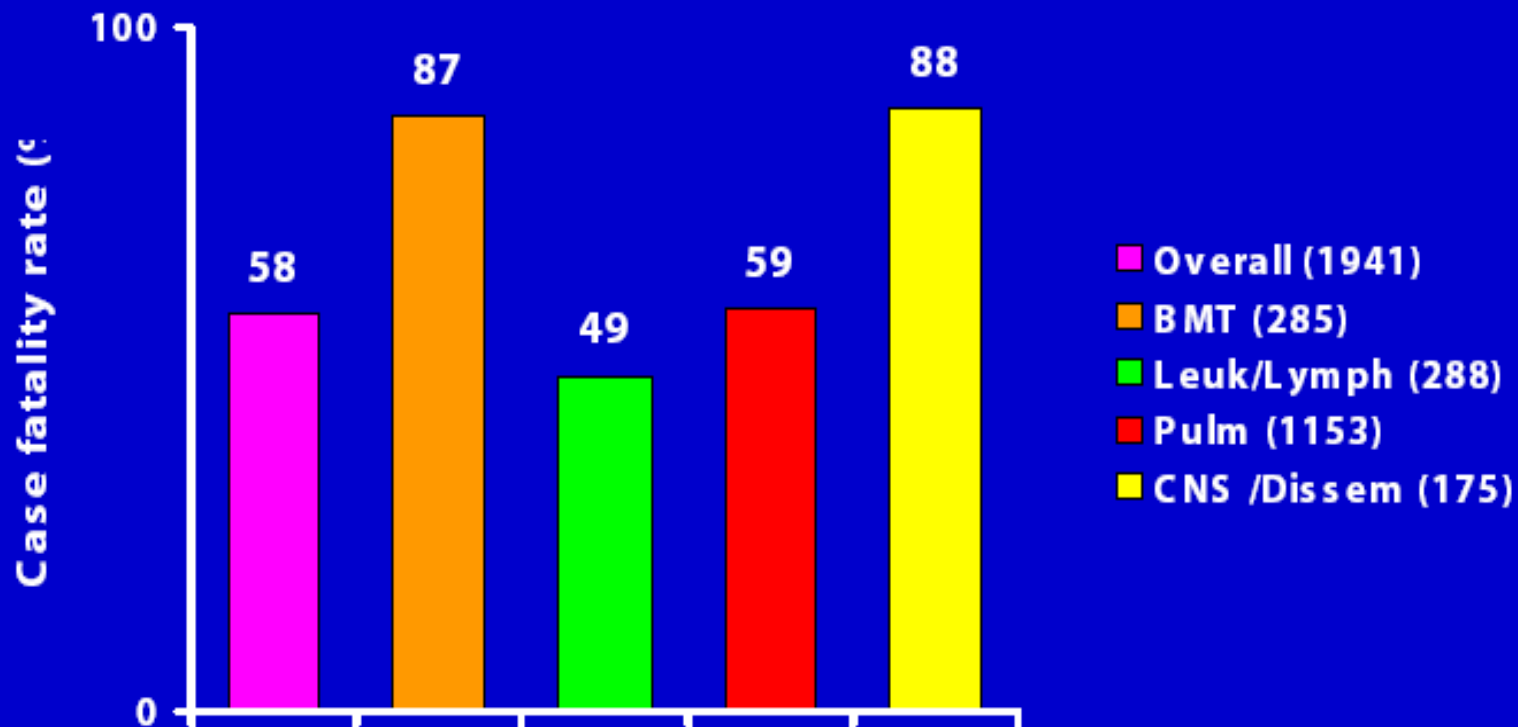


McNeil et al., Clin Infec Dis 2001:33

Θνητότητα λόγω διηθητικής ασπεργίλλωσης

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1995

1941 patients from 50 studies



Lin et al., Clin Infect Dis 2001; 32: 358

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN ALLO-PBSCT INCIDENCE AND DISTRIBUTION

Martino et al. Brit J Haematol 2002;116:475-82

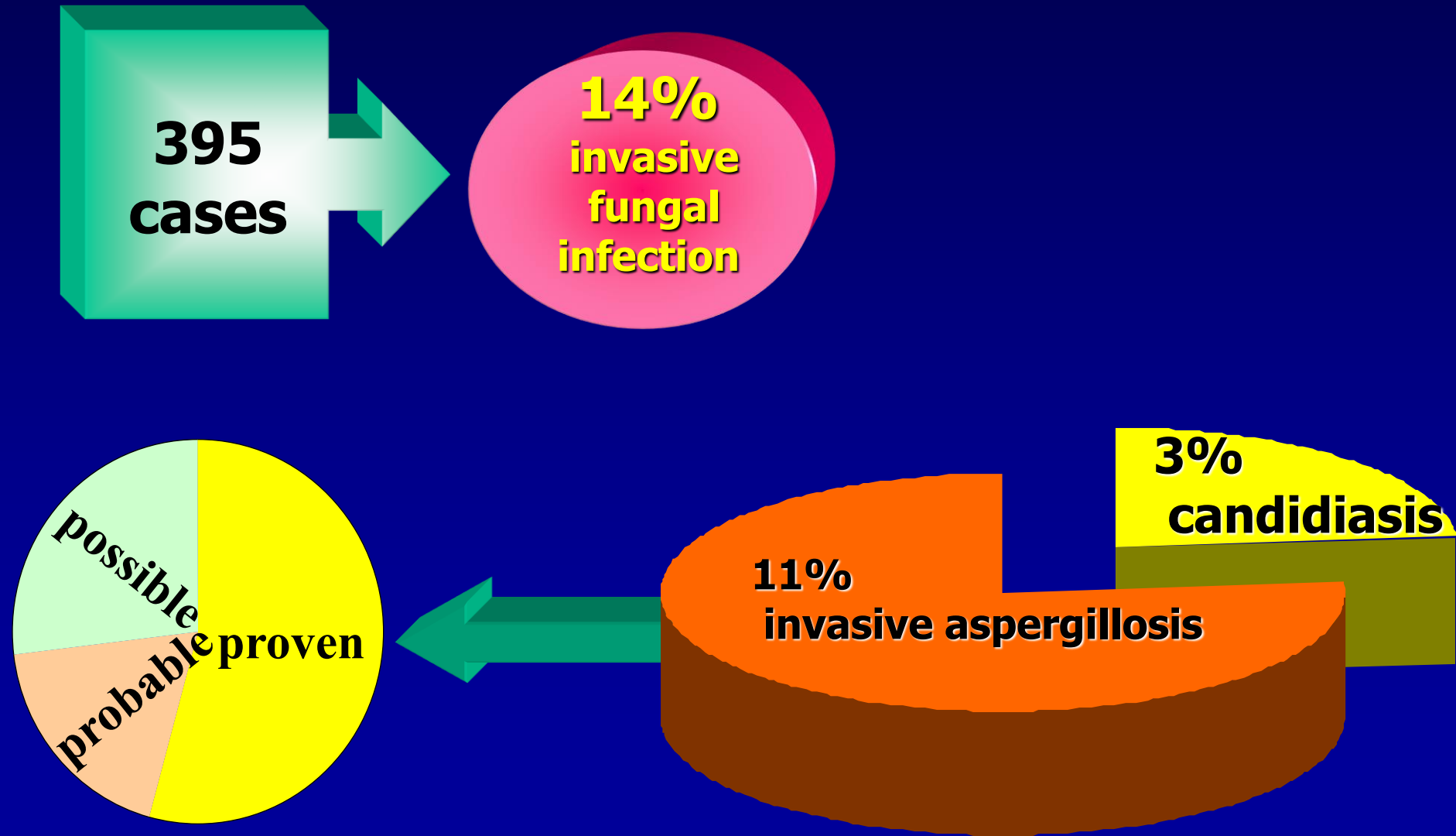
**395
cases**

**14%
invasive
fungal
infection**

**3%
candidiasis**

**11%
invasive aspergillosis**

**possible
probable proven**



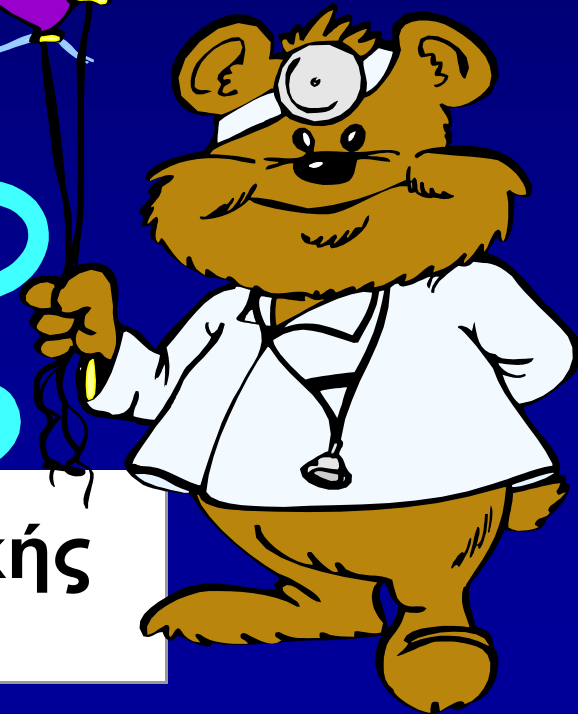
**Damaged
mucosa**

colonization

neutropenia
neutropenia

**anti-
bacterials**

**cath-
eter**



**Παράγοντες κινδύνου συστηματικής
λοίμωξης με Candida**

Candidiasis

Spectrum of Infection

A. Cutaneous fungemia

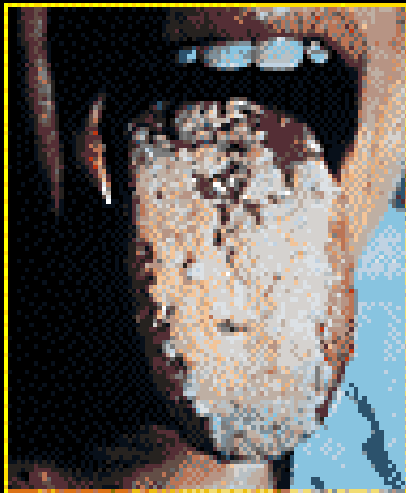


Deeply Invasive

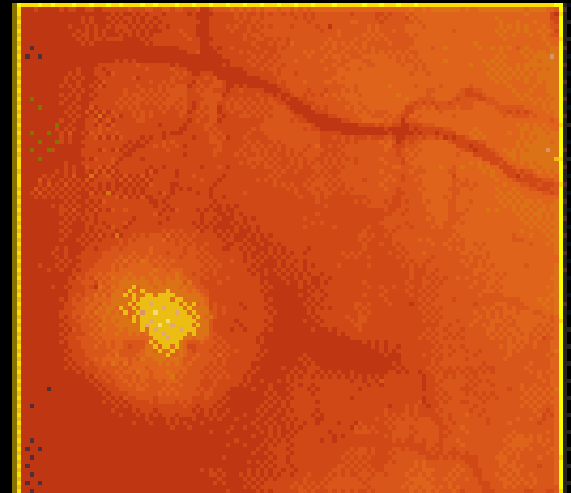
C. Disseminated

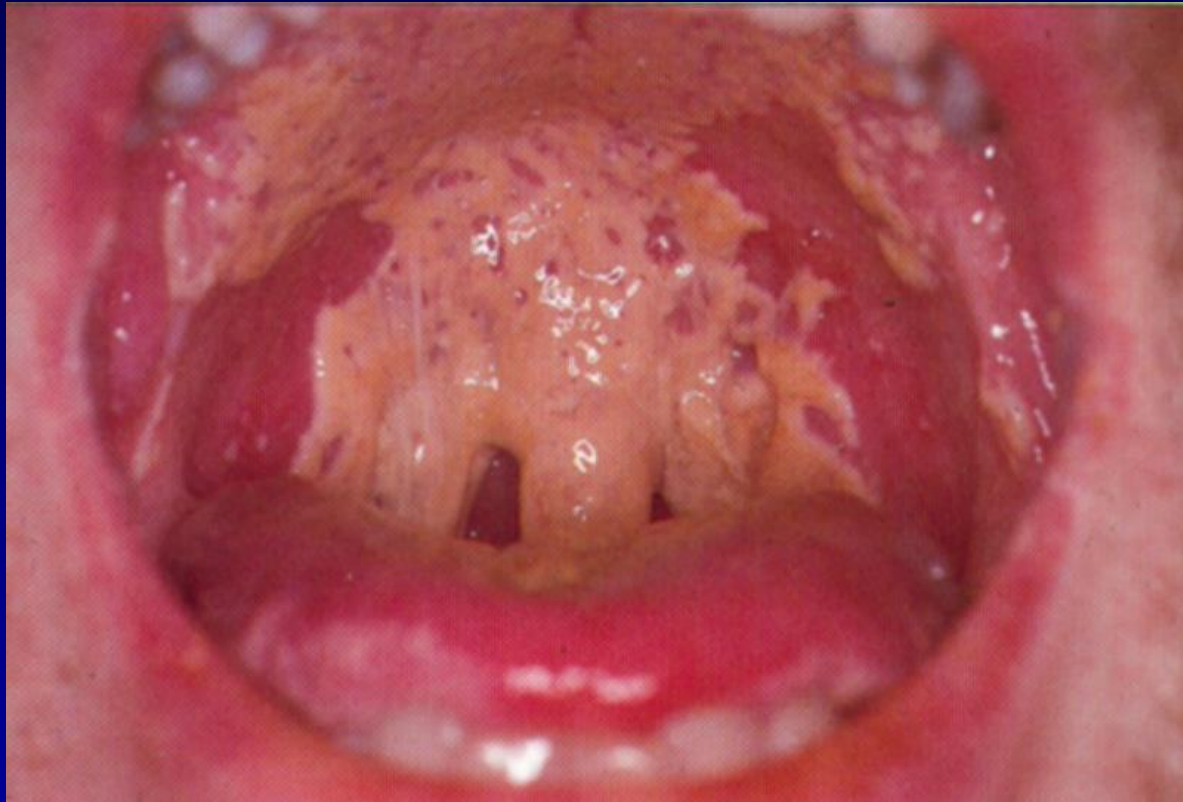


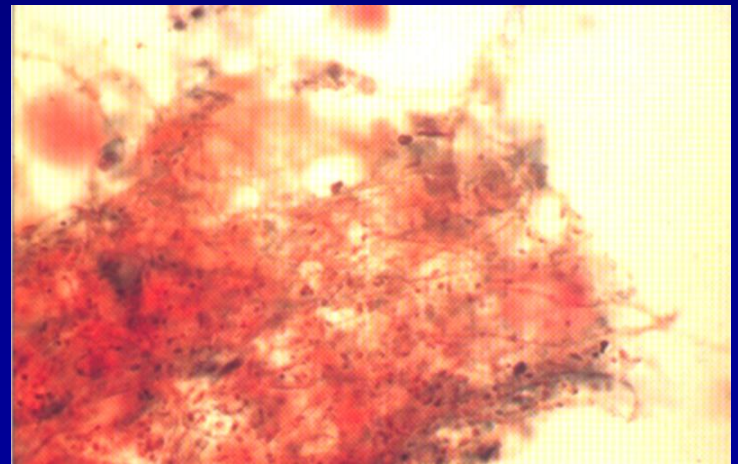
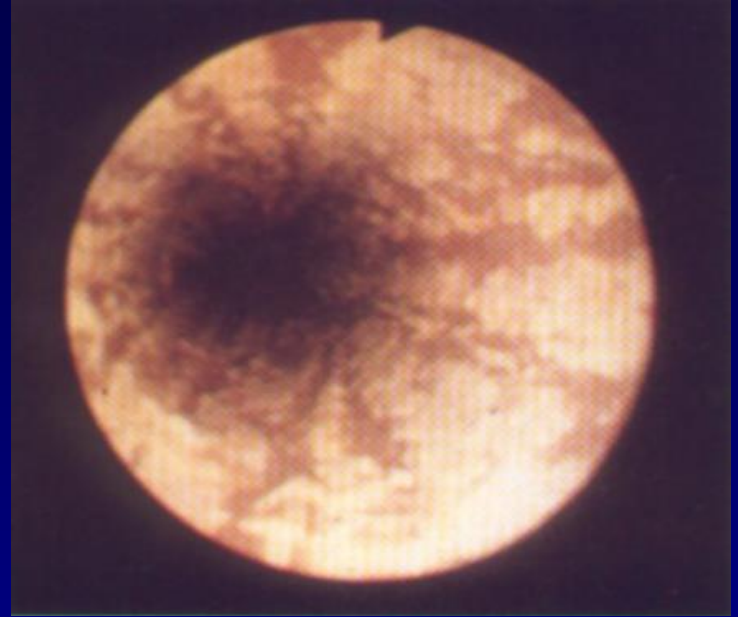
B. Mucosal



D. Chorioretinitis







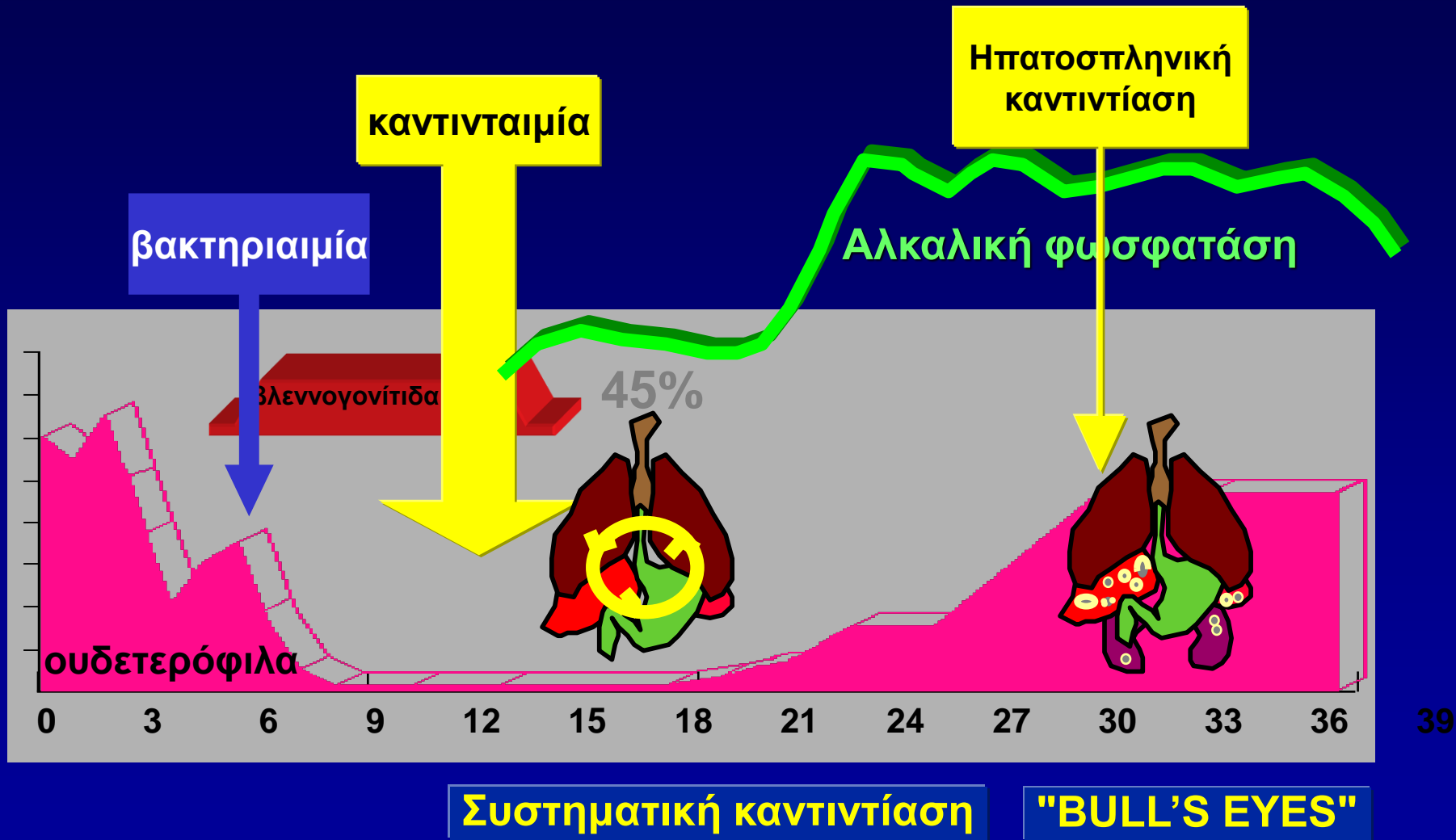






Καντιντίαση και ουδετεροπενία

Goodrich et al. J Infect Dis 1991; 164:731-40



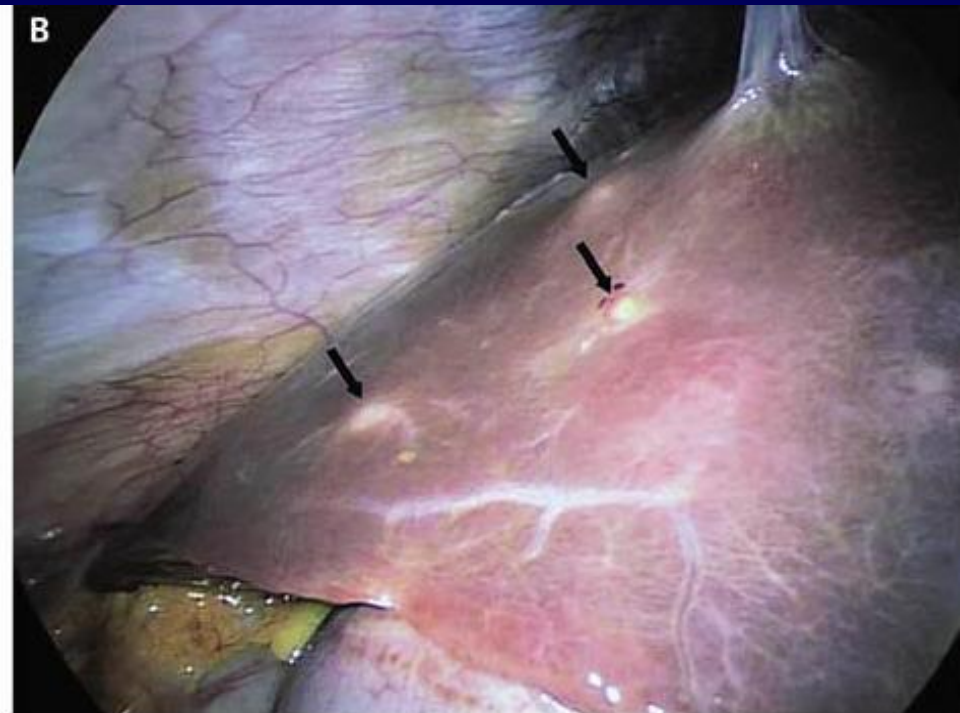




Figure 19. Candidiasis. Contrast-enhanced CT scan of the liver shows multiple hypoattenuating microabscesses less than 1 cm in diameter disseminated throughout the hepatic parenchyma.

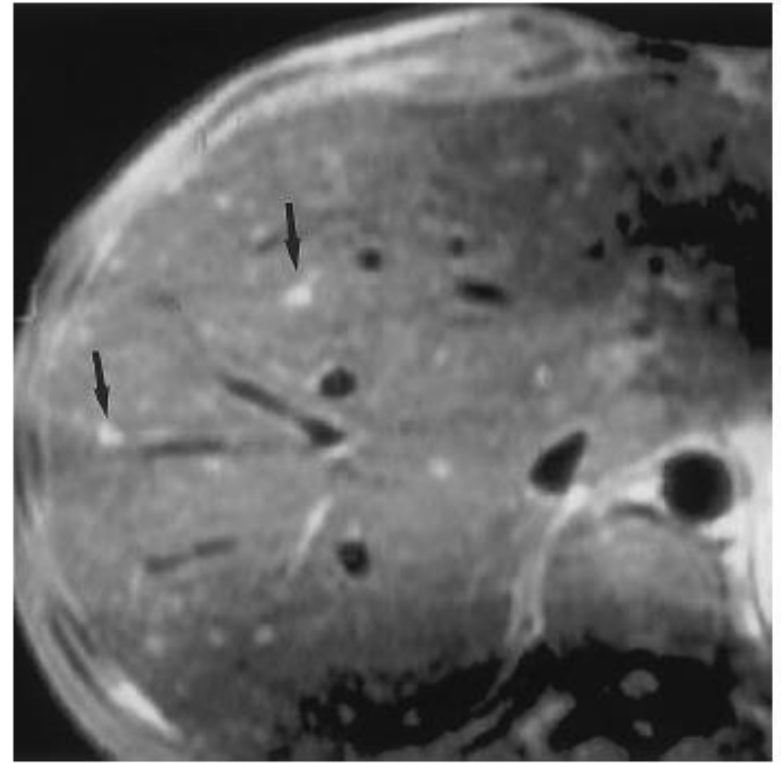
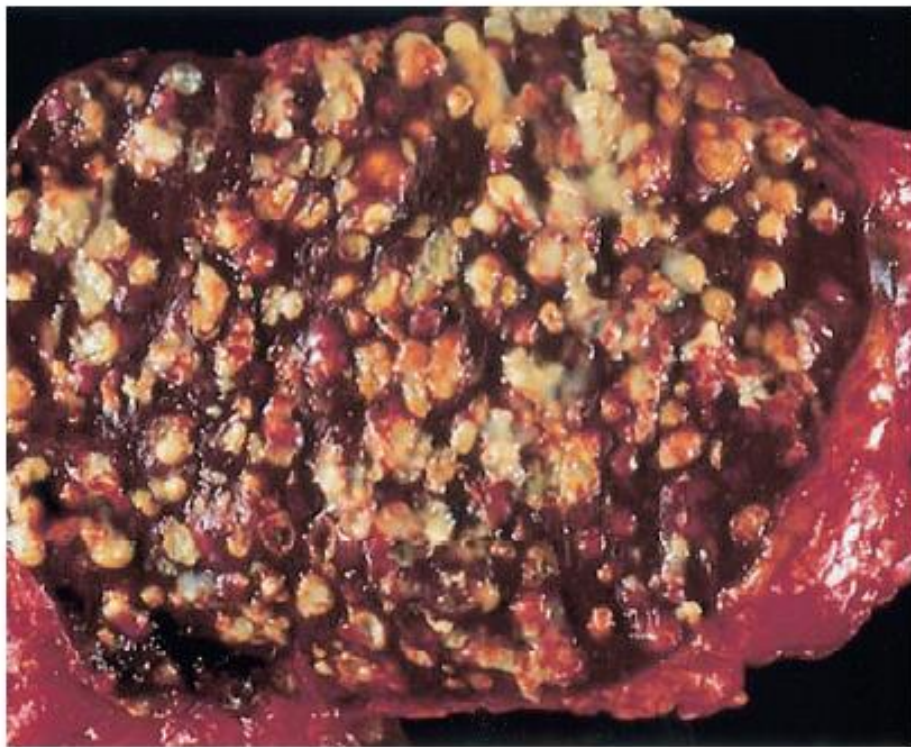
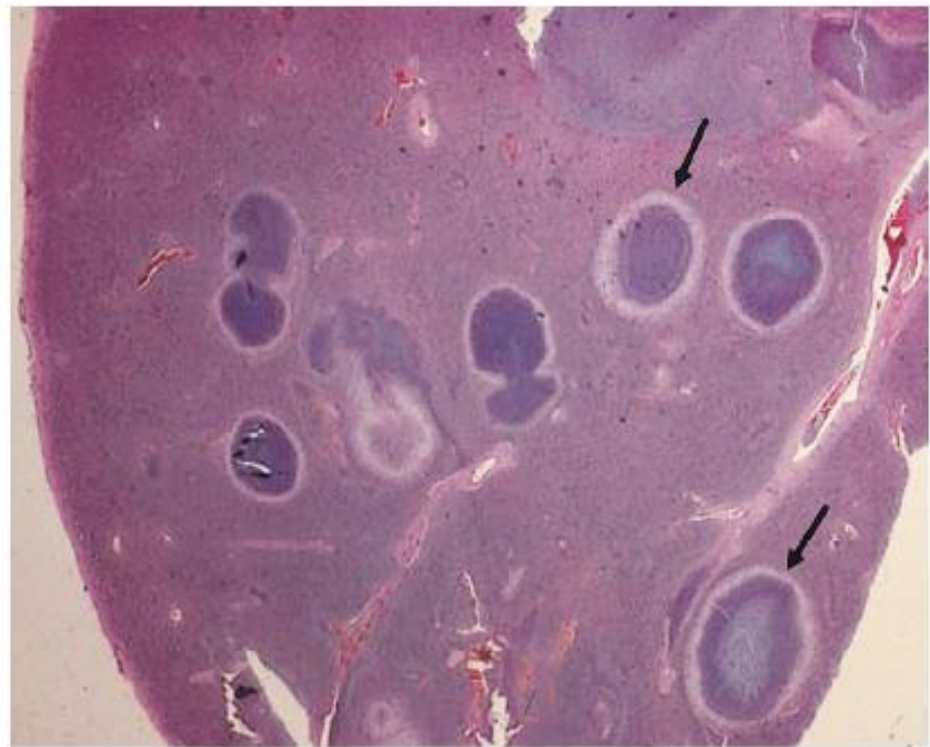


Figure 20. Candidiasis. Axial T1-weighted MR image reveals relatively hyperintense lesions less than 1 cm in diameter in the liver (arrows).



a.



b.

Figure 18. Candidiasis. (a) Photograph of a gross specimen of the spleen shows multiple small, white nodules representing involvement by candidiasis throughout the parenchyma. (b) Low-power photomicrograph shows multiple candidiasis microabscesses with a peripheral zone of fibrosis and a central area of necrosis (arrows).

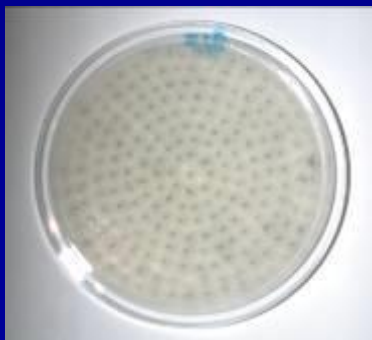
Διηθητική ασπεργίλλωση

Υποκείμενες καταστάσεις

Διηθητική ασπεργίλλωση

Εστία λοίμωξης

Heavy excavation!



Ventilation as a source

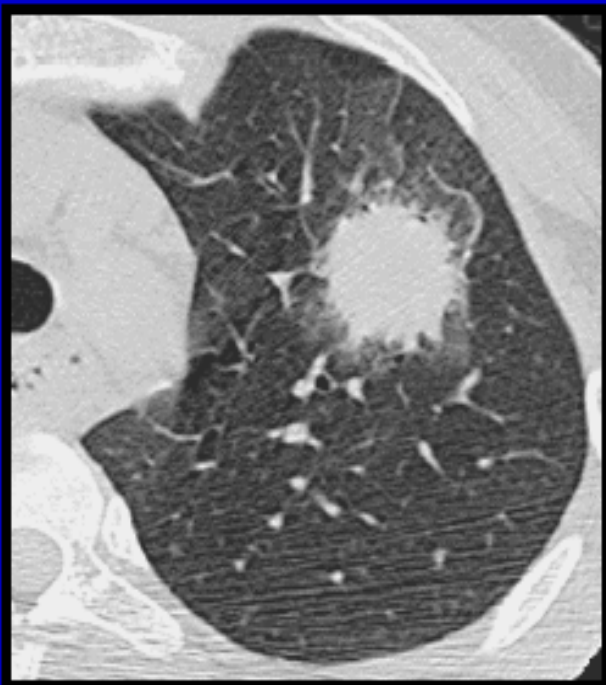


Διηθητική ασπεργίλλωση

DEVELOPMENT OF PULMONARY CAT-IMAGE

Caillot et al. J Clin Oncol 2001; 19:253-9

Neutropenia



Halo sign
D 0-5



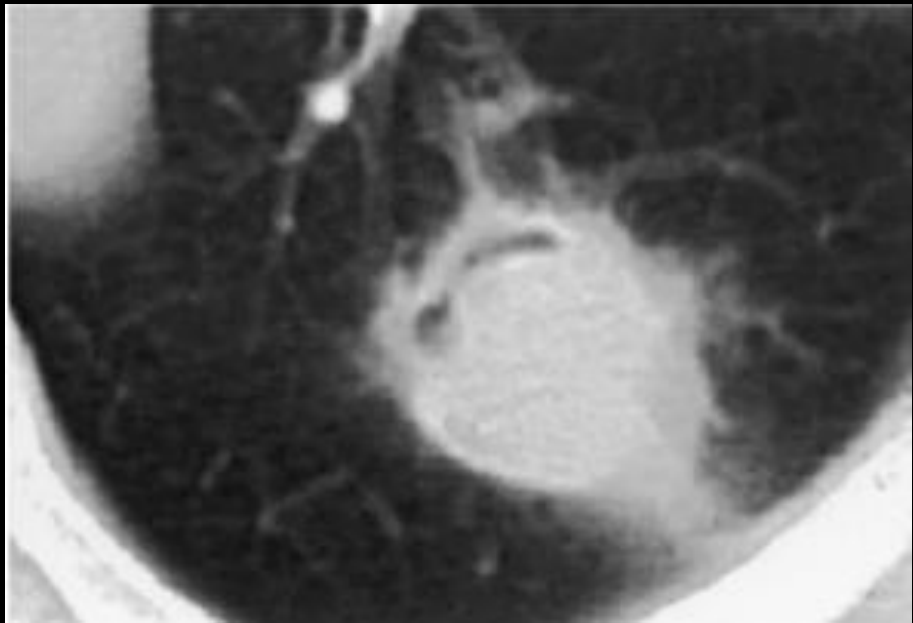
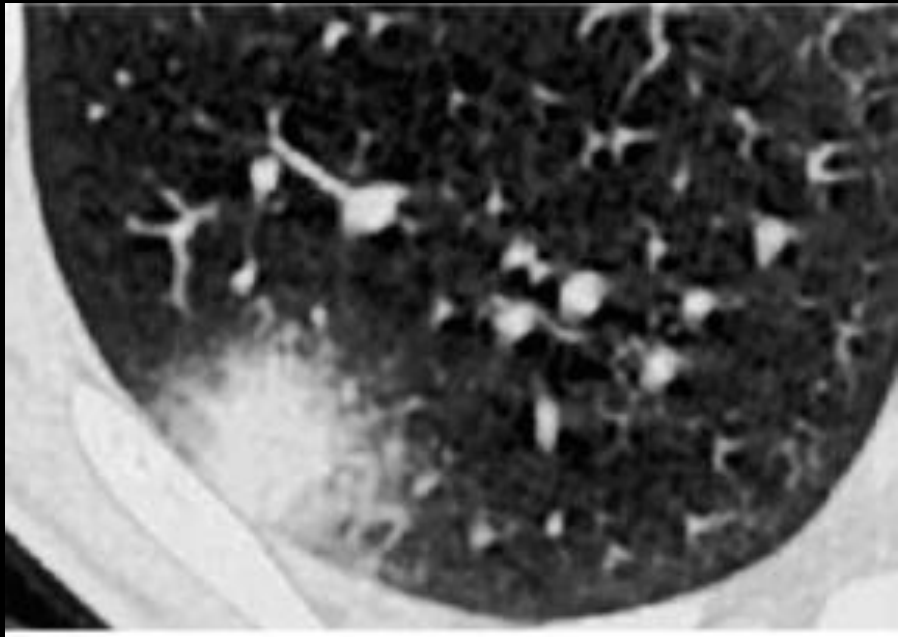
Air-space consolidation
D 5-10

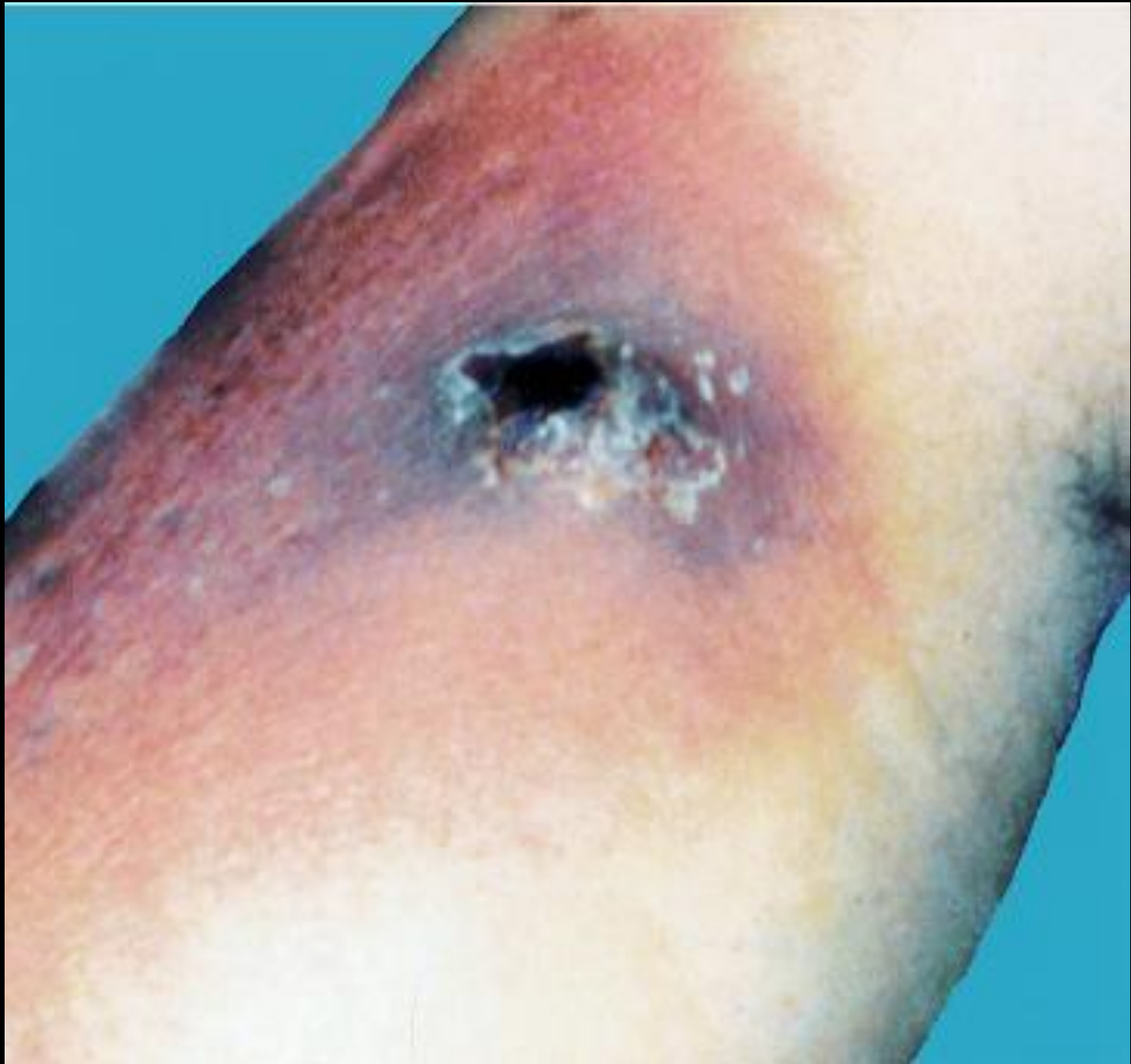


Air-crescent sign
D 10-20









**Διηθητική ασπεργίλλωση: απάντηση στην
θεραπεία ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα**

Ρινο-οφθαλμο-εγκεφαλική μουκορρύκωση

- Πυρετός (50-90%)
- Ετερόπλευρη κεφαλαλγία, ρινική συμφόρηση, άλγος σε μύτη ιγμόρεια, μελανό ρινικό έκκριμα
- Εικόνα βλεφαρίτιδος, πρόπτωση οφθαλμού, ακινησία κόρης, τύφλωση
- Μελανές νεκρωτικές εσχάρες στην υπερώα
- Υπνηλία, σύγχυση έως κώμα



Προσοχή

- **Περιοχές υπαισθησίας ή αναισθησίας** στο πρόσωπο ή τη στοματική κοιλότητα μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης των νεκρωτικών βλαβών (σε ανοσοκατασταλμένους άμεσα **ενδοσκόπηση ρινός με βιοψία → απουσία απεικονιστικών ευρημάτων σε πρώιμη νόσο**)
- **Ωχρότητα του βλεννογόνου** της υπερώας μπορεί να προηγείται της εμφάνισης της τυπικής μελανής νεκρωτικής εσχάρας

ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΣΥΧΝΑ ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

- *Alternaria* spp
- *Fusarium* spp →
- *Paecilomyces*
- *Scedosporium* spp



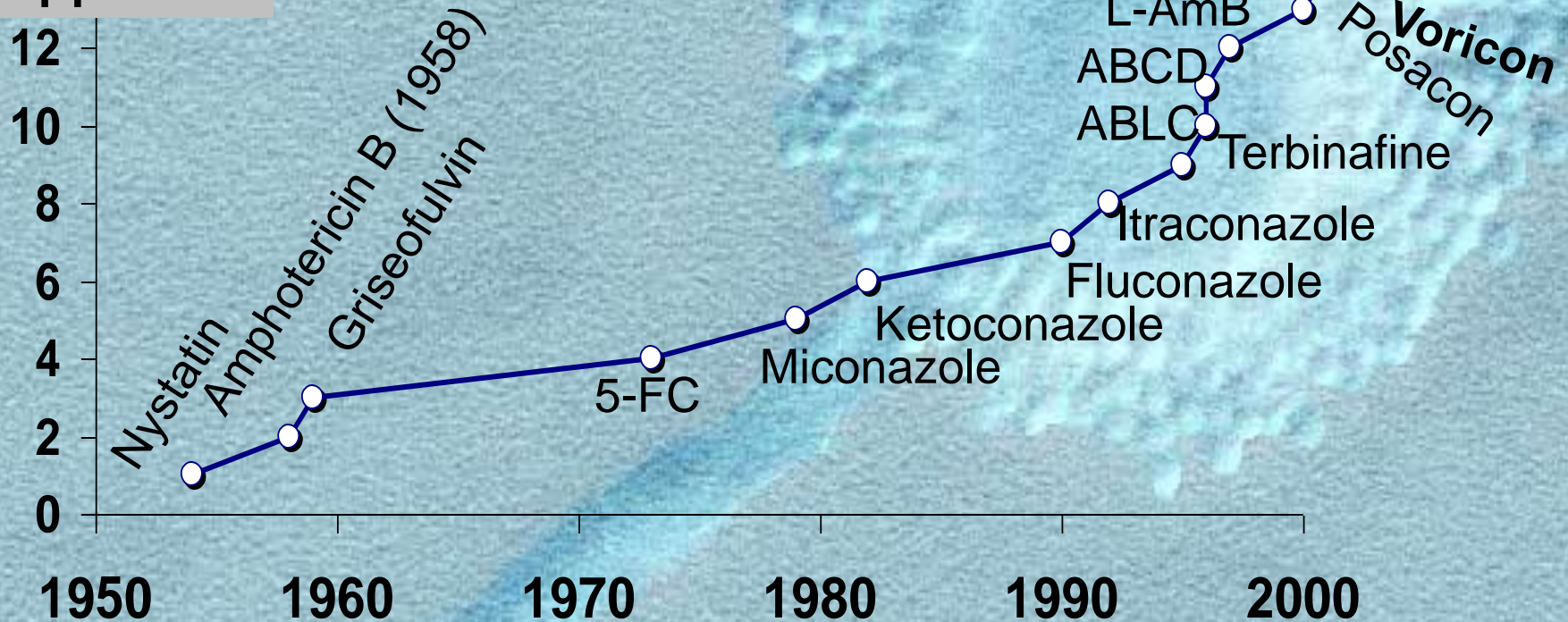
S. apiospermum : Ε σε αζόλες (Vor>pos)
Θνητότητα 55%

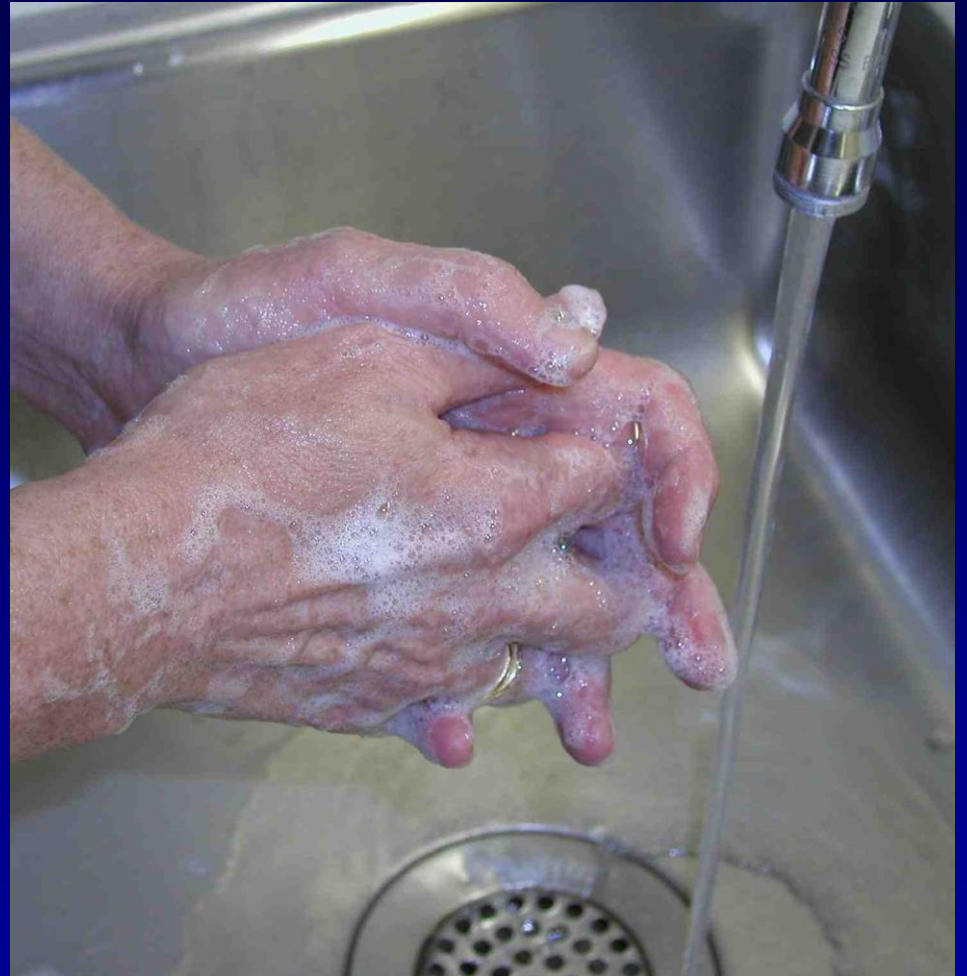
S. prolificans: Α σε όλα τα αντιμυκητιασικά
Θνητότητα 90%

- *Zygomycetes*

Τα τελευταία 50 χρόνια: αντιμυκητιασικά φάρμακα

φαρμάκων





Back up διαφάνειες για περαιτέρω μελέτη

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΜΥΚΗΤΕΣ

- Επιμελής κλινική εκτίμηση- αξιολόγηση συμπτωμάτων από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό:
συμπτωματολογία παραρρινοκολπίτιδος, πλευροδυνία, αιμοπτύσεις.
- Ακτινολογικός έλεγχος: Υψηλής ευκρίνειας ΑΤ Θώρακος με χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα: 'halo' sign πρώϊμο, 'crescent' sign αναπτύσσεται στην συνέχεια.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

- Αμεσο παρασκεύασμα βιολογικού υλικού: μπορεί να συμβάλει στην διάγνωση ουσιαστικά – συμπληρώνει τις άλλες μεθόδους.
- Αμεσο παρασκεύασμα με **KOH (potassium hydroxide)** 10-20% (οι μύκητες είναι ανθεκτικοί στο KOH, τα artifacts καταστρέφονται).
- Χρώση με **India Ink** (σινική μελάνη): κρυπτόκοκκος στο ENY
- Χρώση με **Lactophenol cotton blue solution**: σε δείγματα βιολογικών υγρών (ENY, Πλευριτικό, εκκρίματα αναπνευστικού) μετά από φυγοκέντρηση
- **Calcofluor white stain**: συνδέεται στους πολυσακχαρίτες του cell wall, και στο φθορίζον μικροσκόπιο δίνει Μπλε, λευκό ή λαμπερό πράσινο χρώμα (σε $\lambda=300-412\text{nm}$)
- **Blankophor P**: συνδέεται στην Χιτίνη και τους πολυσακχαρίτες του κυττ. Τοιχώματος και στην cellulose.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Καλλιέργειες αίματος , βιολογικών υλικών:

Ζυγομύκητες (Candida): αναπτύσσονται σε 48-72 ώρες.

υφομύκητες (Aspergillus, Zygomycetes): σε \geq 72-96 ώρες,

Απουσία ανάπτυξης θετικής καλλιέργειας (αίματος) ΔΕΝ αποκλείει την ύπαρξη Ενεργού εν τω βάθει Μυκητίασης.

Non-culture approaches to fungal diagnosis

Candida

Cell wall components

Mannans
1,3-β-D-glucans
chitin

Cytoplasmic antigens

Enolase
HSP-90

Metabolites

arabinitol

Genomic DNA sequences

C-14 lanosterol demethylase
Chitin synthase
Actin
Aspartate proteinase
Ribosomal RNA genes

Aspergillus

Galactomannan
1,3-β-D-glucans
chitin

D-mannitol

C-14-lanosterol demethylase
Alkaline protease
Mitochondrial DNA
HSP-90
Ribosomal RNA genes

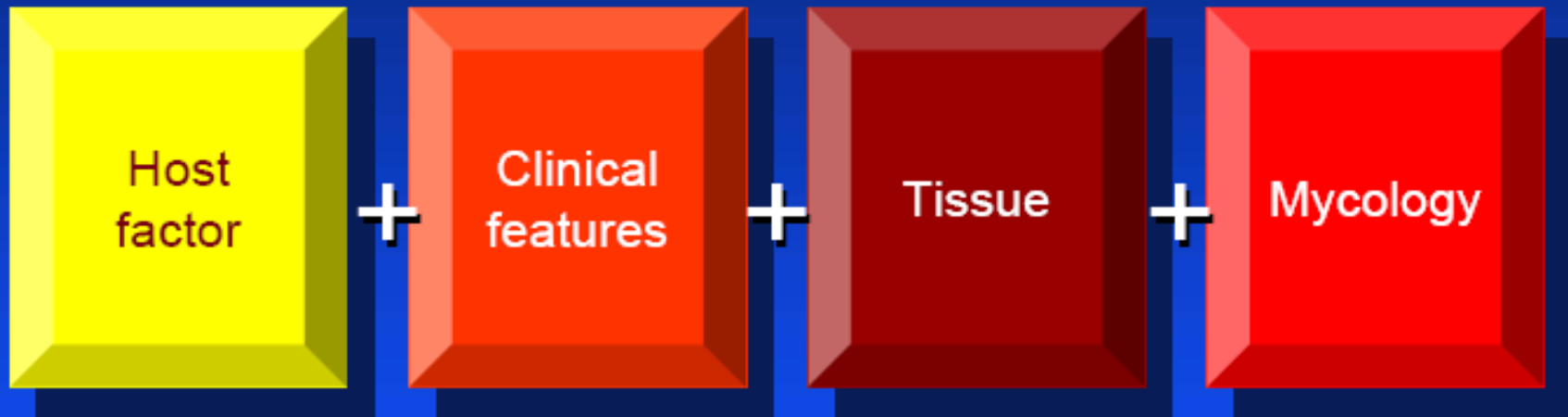
Detection

LA
ELISA
RIA
Amebocyte lysate assay
Spectrophotometry
ELISA
Immunoblot

GLC
Mass spectroscopy

PCR

Αποδεδειγμένη μυκητιασική νόσος



Ascioglu *et al* 2002
Clin Infect Dis 34:7-14

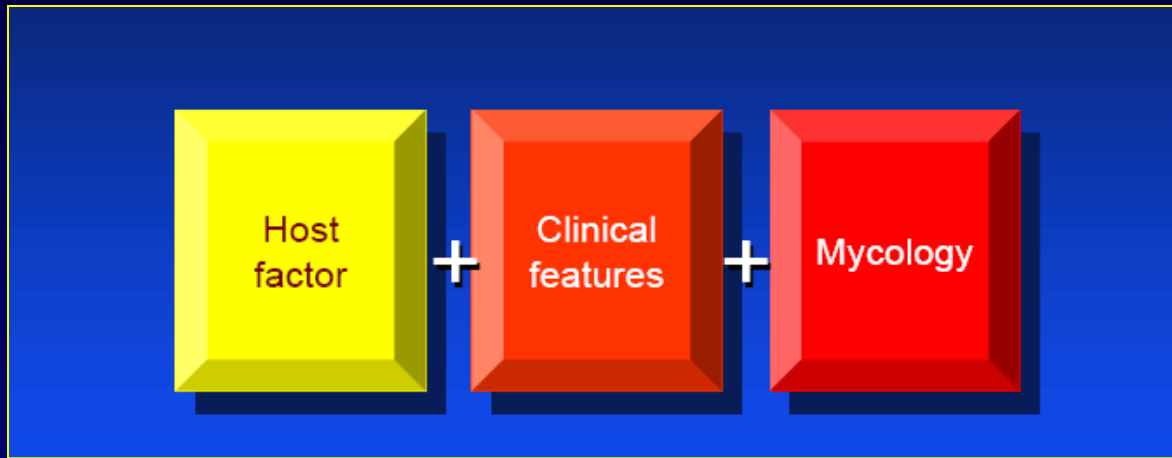
EORTC
European Organization for Research
and Treatment of Cancer

*Invasive
Fungal
Infections
Cooperative
Group*

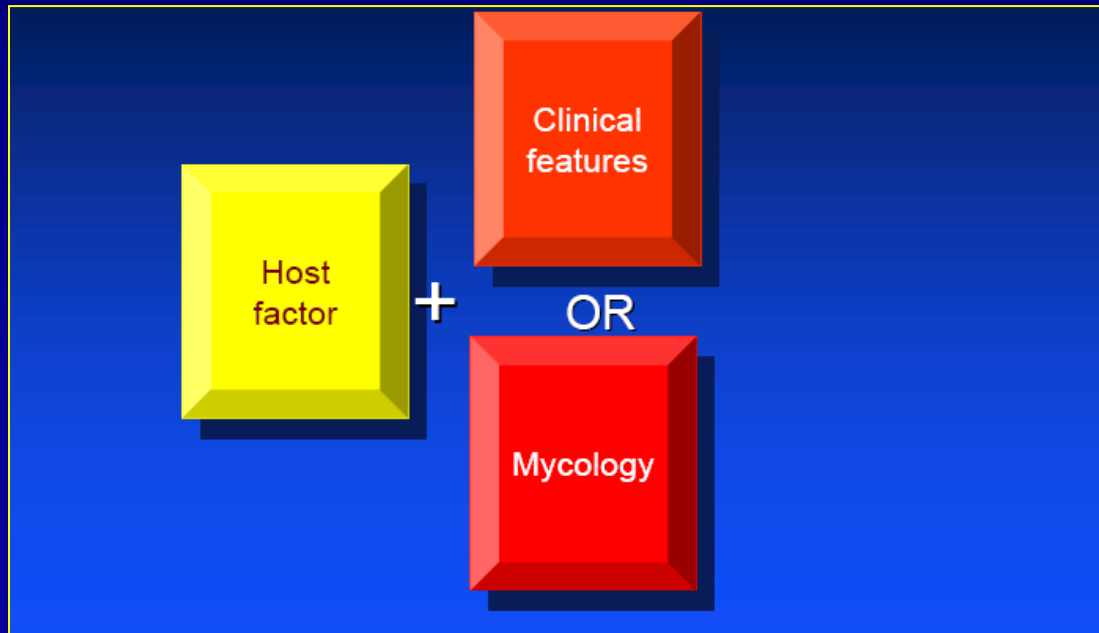
**MYCOSES
STUDY
GROUP**

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

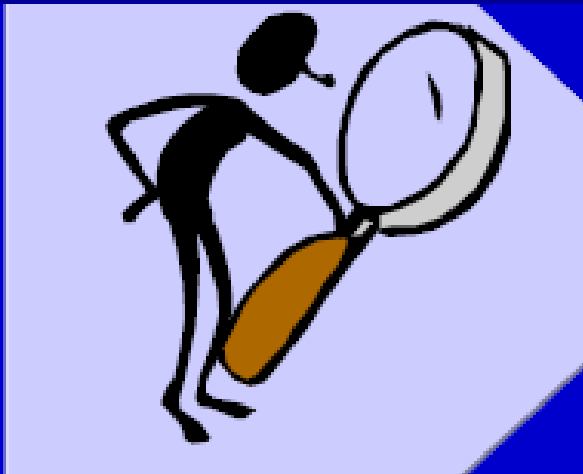
Πιθανή (probable) μυκητιασική νόσος



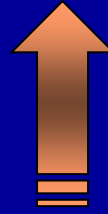
Δυνατή (possible) μυκητιασική νόσος



Πτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα



Περιορισμένες
διαγνωστικές μέθοδοι



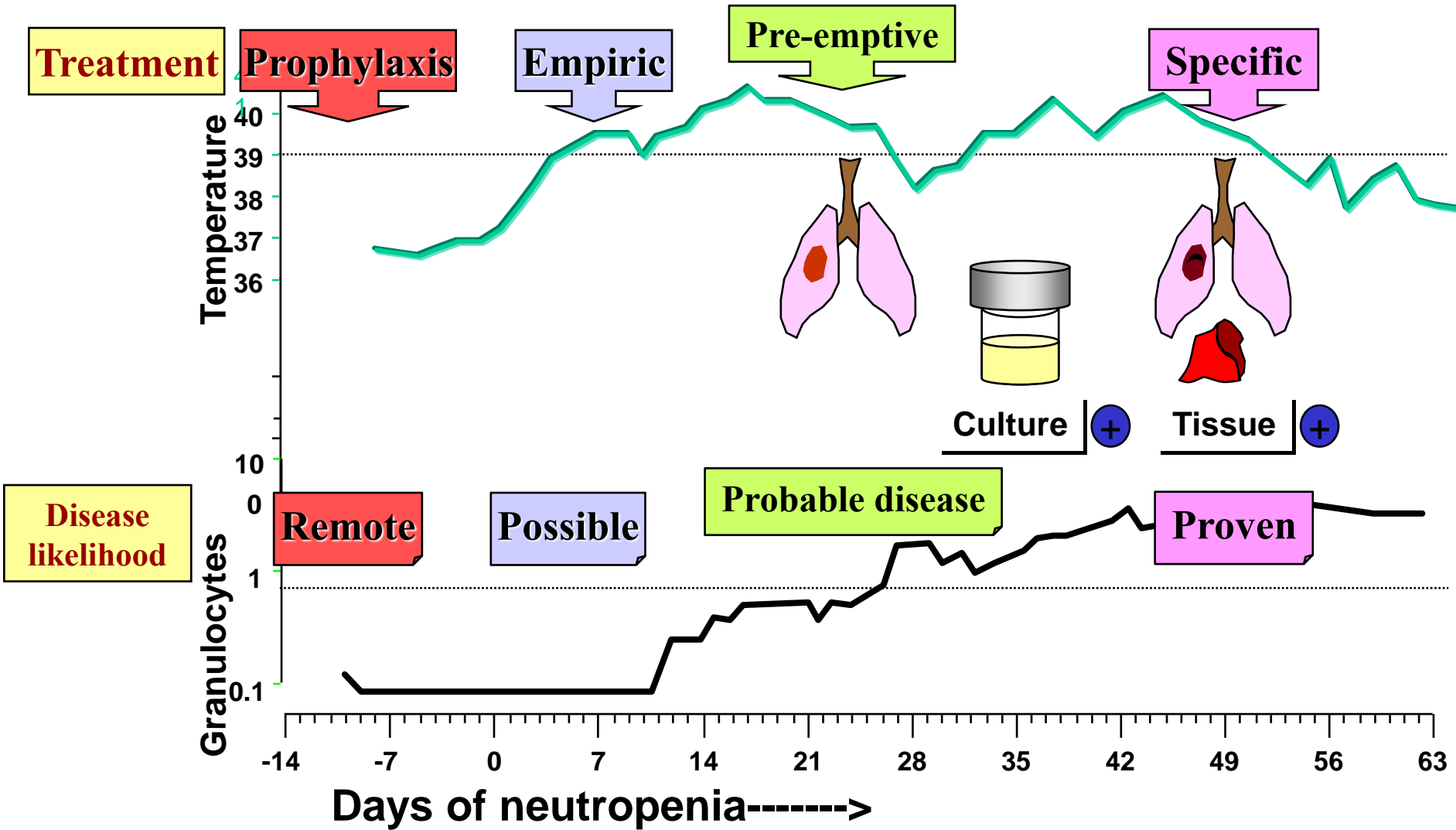
Καθυστέρηση
στην διάγνωση

Μικρές δόσεις
αντιμυκητιασικών



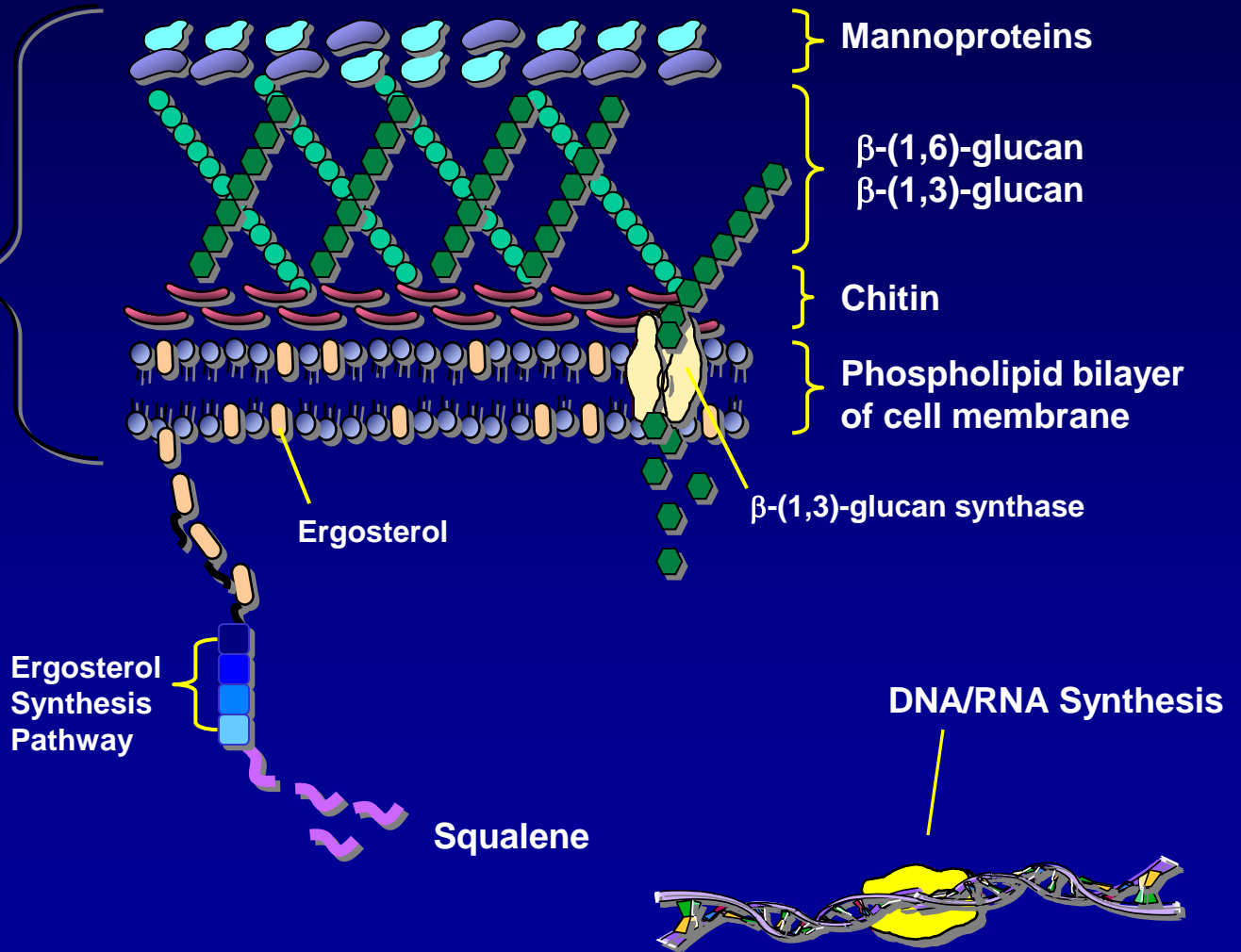
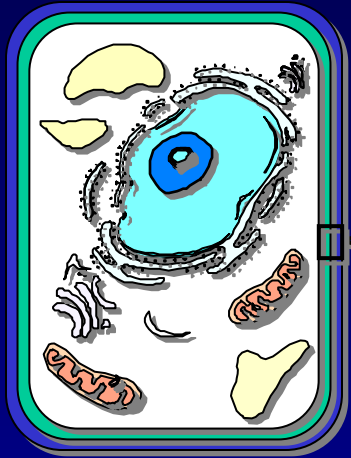
Σχετικά τοξικές θεραπείες
Μεγάλο κόστος

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ



Fungal cell

Cell membrane and cell wall

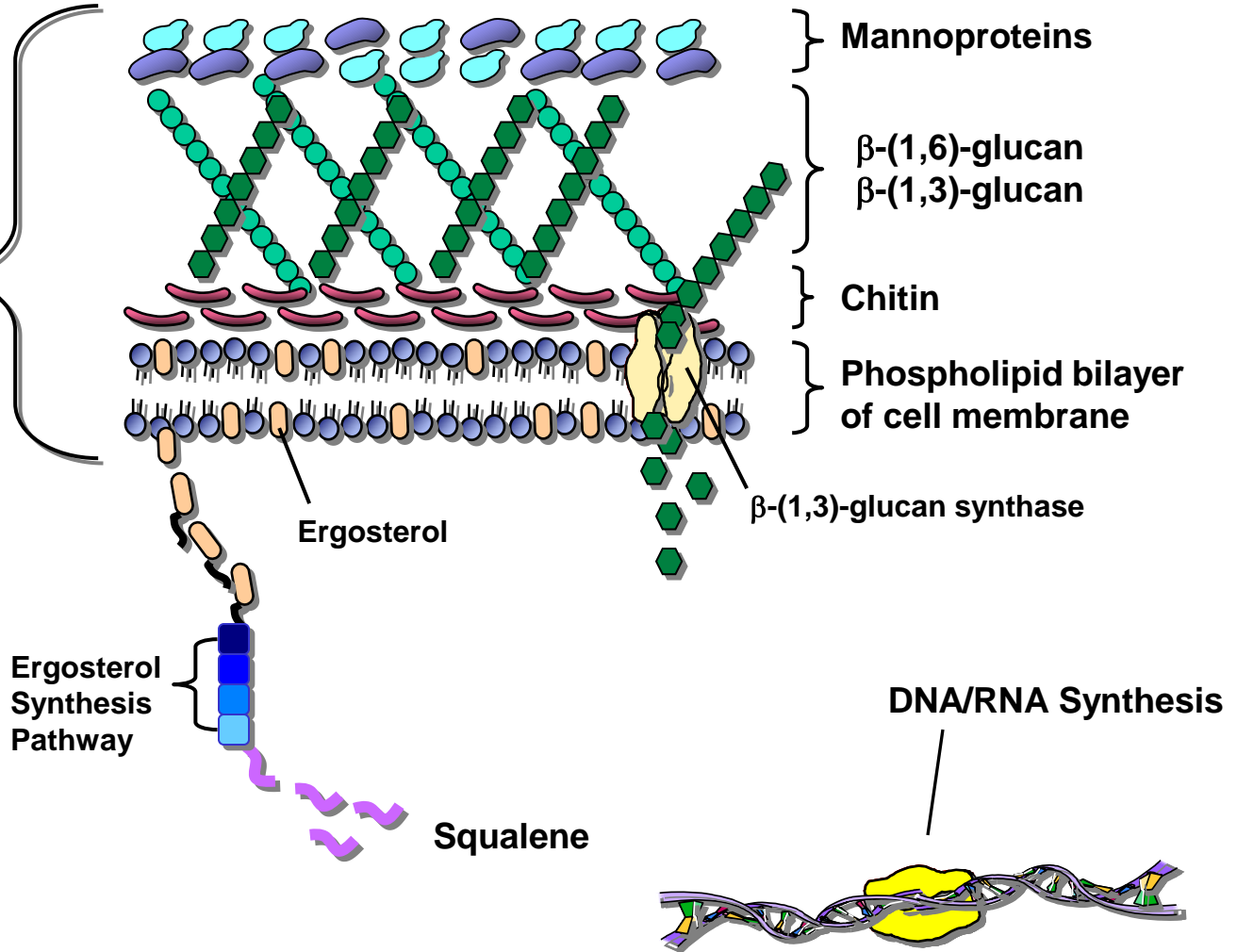
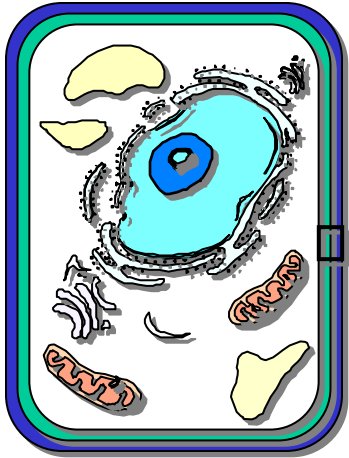


Δραστικότητα αντιμυκητιασικών φαρμάκων

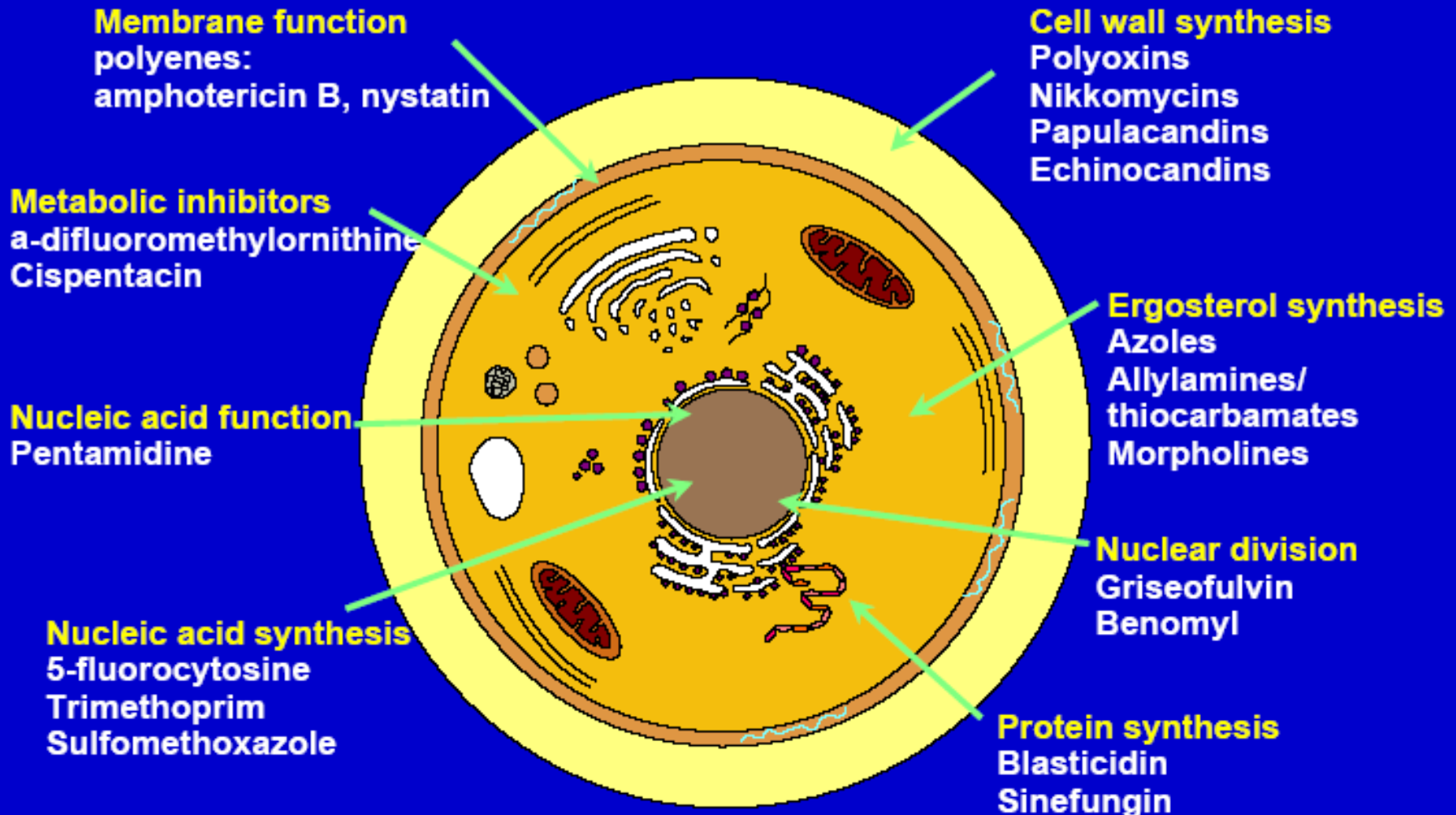
	Amphotericin B	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungin
Candida	Yes	Variable	Variable	Yes	Yes
Aspergillus	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Fusarium	Yes	No	No	Yes	No
Mucor	Yes	No	No	No	No
Cryptococcus	Yes	Yes	Yes	Yes	No

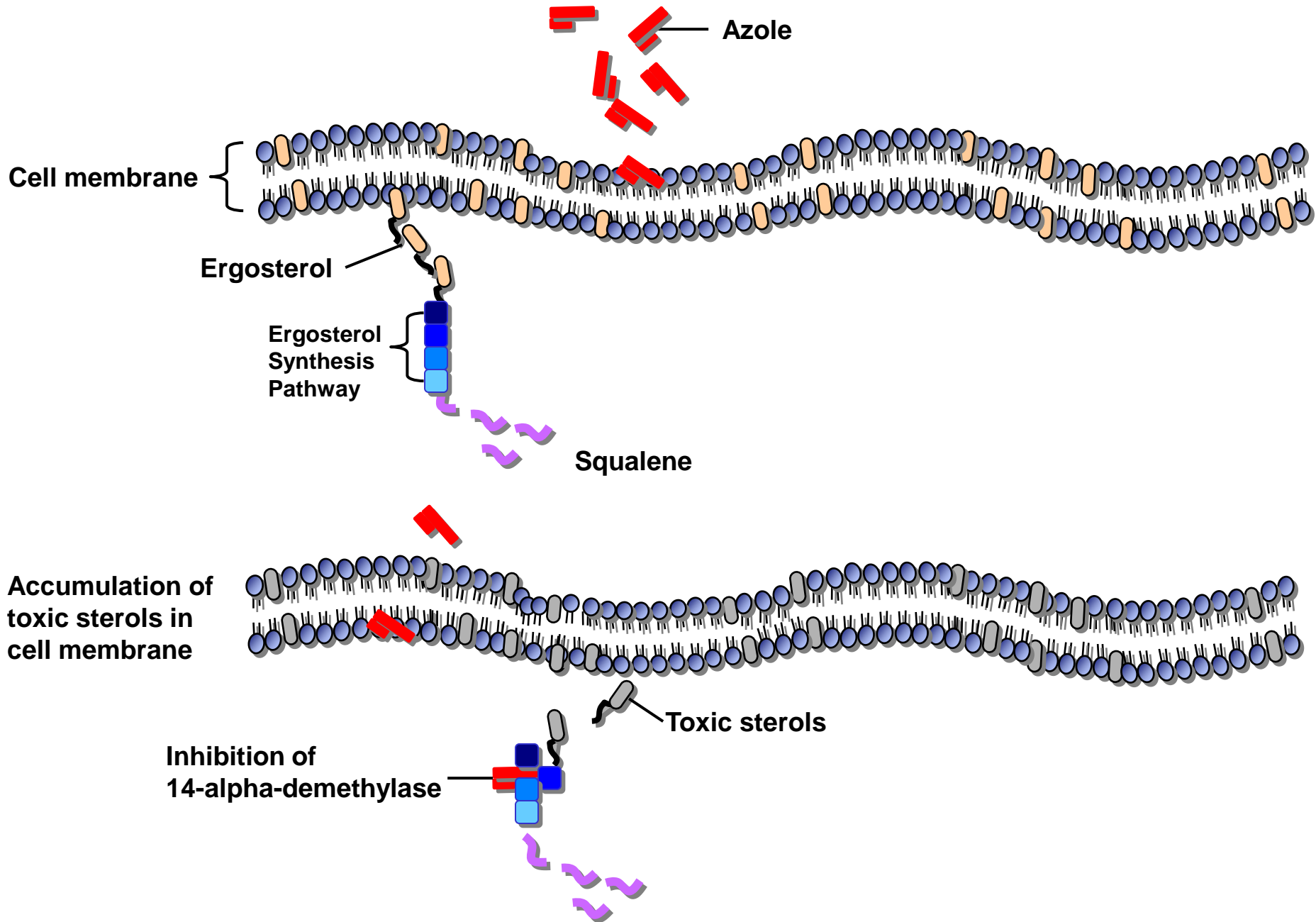
Fungal cell

Cell membrane and cell wall



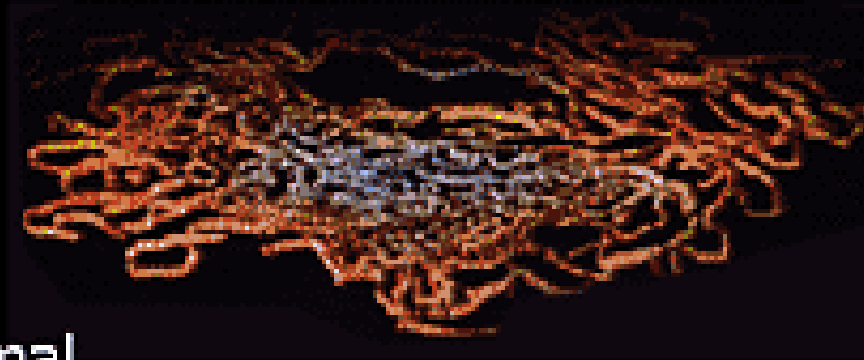
Αντιμυκητιασικά φάρμακα



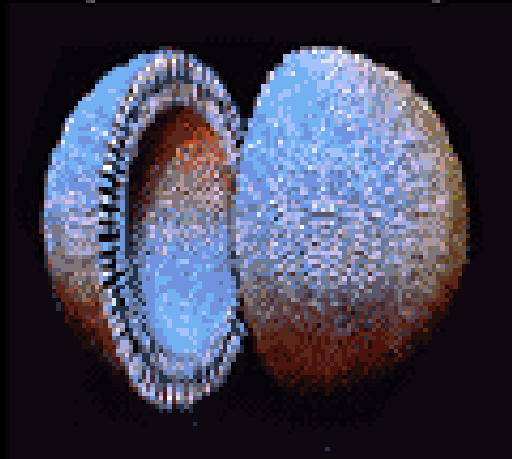


Lipid Formulations of Amphotericin B

ABLC
(Abelcet®)

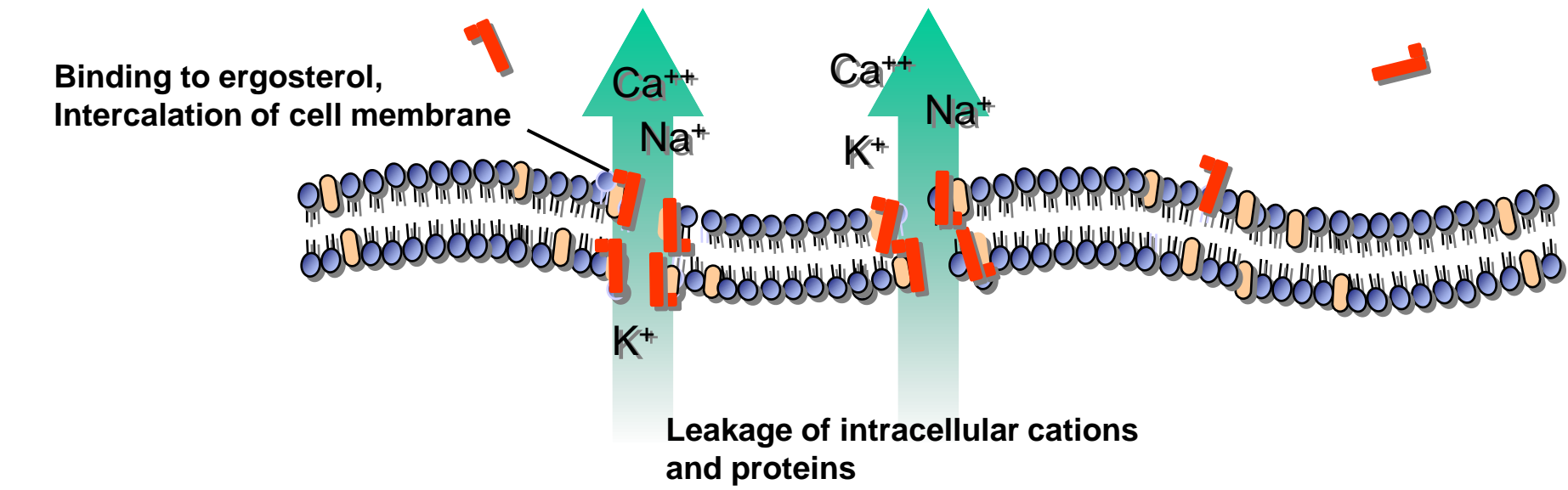
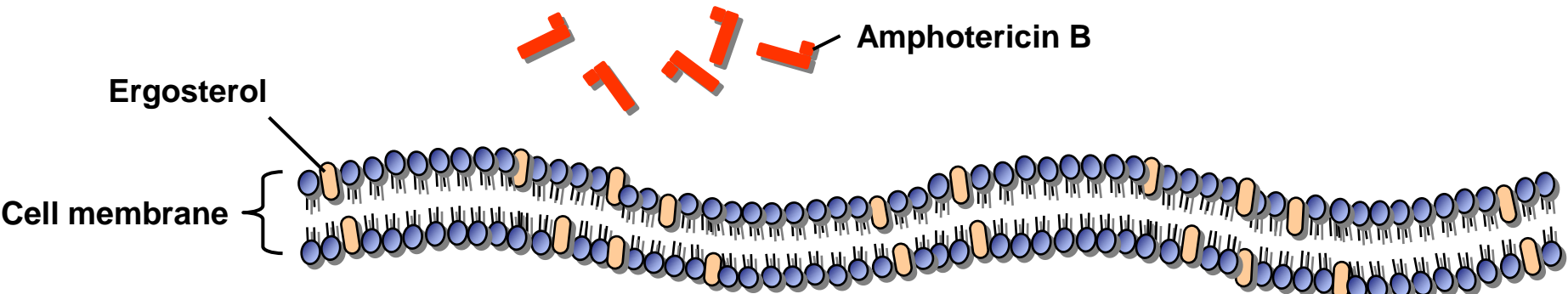


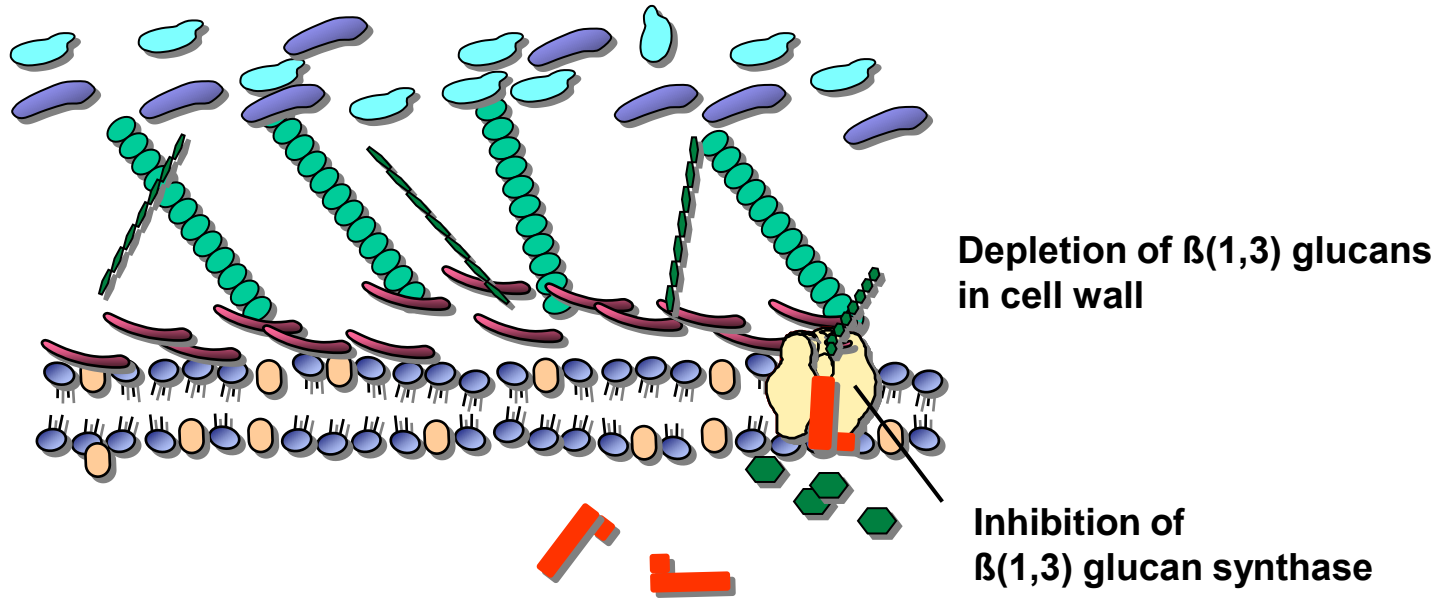
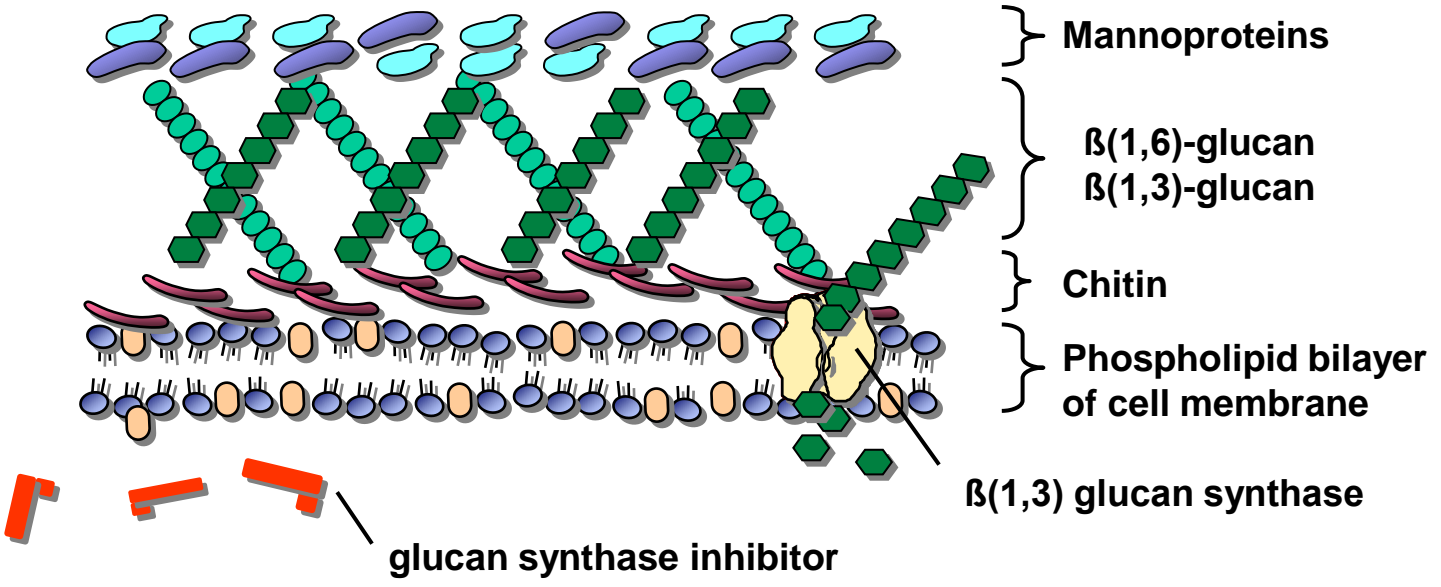
Liposomal
Amphotericin B
(AmBisome®)



ABCD
(Amphotec®)







Ασπεργίλλωση - Θεραπευτικές επιλογές

Πολυένια

Αμφοτερικίνη, Λιποσωμικές μορφές αμφοτερικίνης

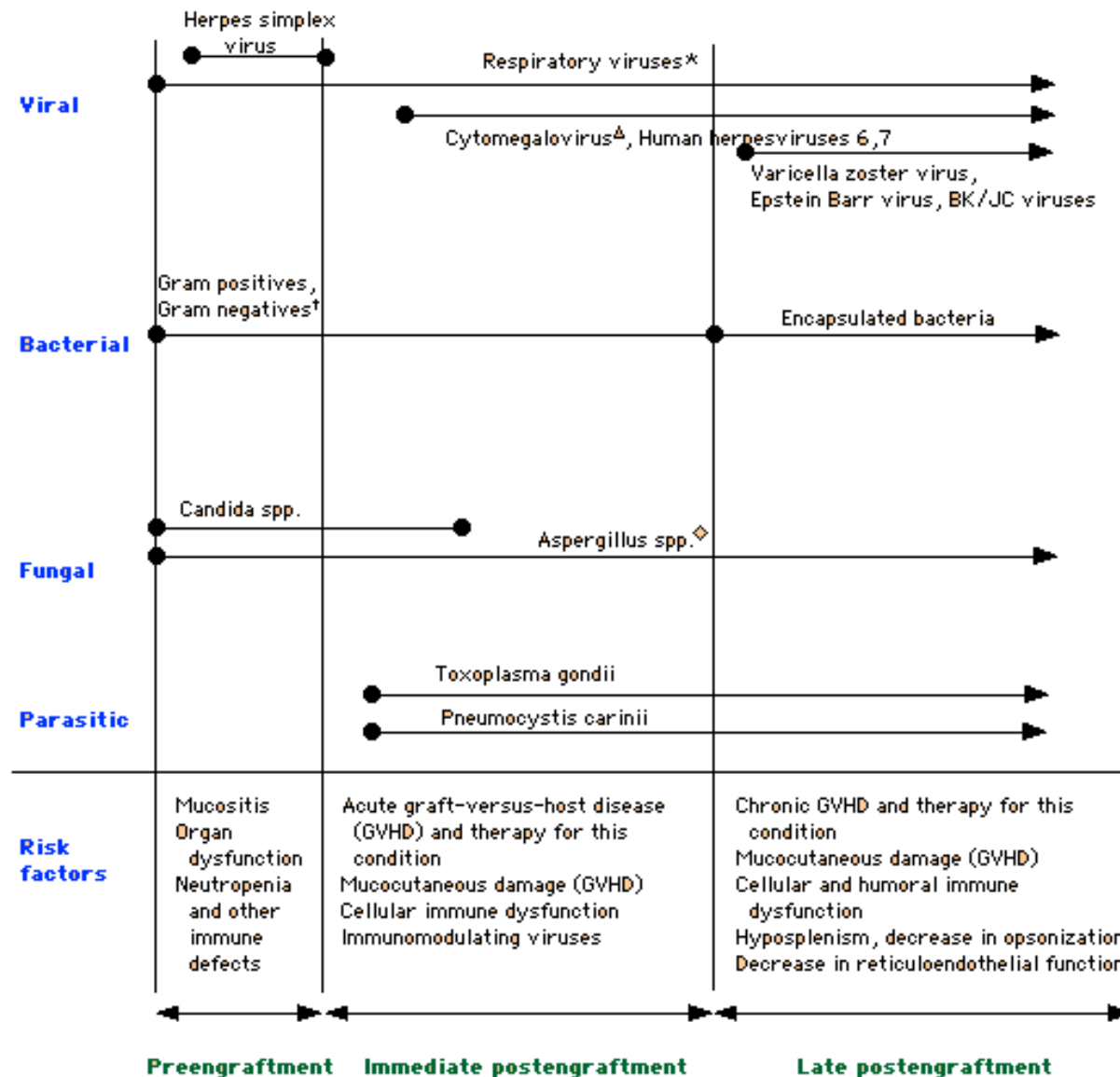
Ευρέος φάσματος αζόλες

Ιτρακοναζόλη, Βορικοναζόλη, Ποσακοναζόλη, Ισαβουκοναζόλη

Εχινοκανδίνες

Κασποφουγκίνη, Μικαφουγκίνη, Ανιντουφουγκίνη

Λοιμώξεις σε αλλογενή μεταμόσχευση

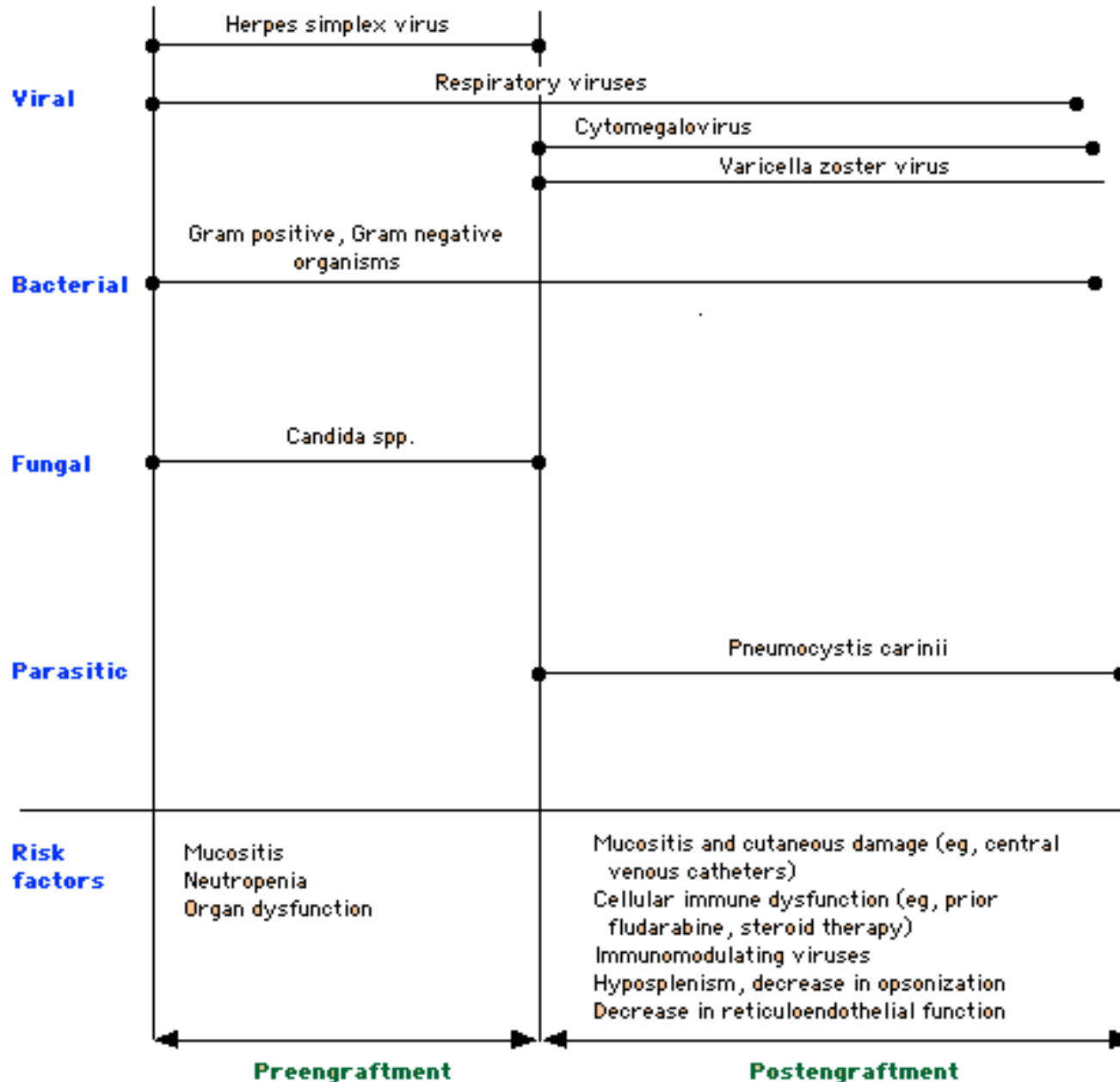


* Respiratory viruses are very common; morbidity associated with these infections is not fully defined.

^Δ Early incidence decreased with preemptive therapy; late CMV infections occur in patients with deficient CMV-specific T-cell immunity.

[†] Pseudomonas aeruginosa accounts for <1 percent of infections; pneumonia associated with GVHD occurs at a median time of 10 months post transplantation.

Λοιμώξεις σε αυτόλογη μεταμόσχευση



Μονοκλωνικά αντισώματα

Αντι-CD20: Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumomab

- Στόχος το αντιγόνο CD20 των Β-κυττάρων
- Περιορισμένος αριθμός λοιμώξεων – ανταπόκριση στην θεραπεία

Anti-CD52: Alemtuzumab

- Το CD52 εκφράζεται σε όλα τα λεμφοκύτταρα (T και B)
- Παλαιότερα θεραπεία ΧΛΛ. Σήμερα στη μεταμόσχευση για απάλειψη των T-λεμφοκυττάρων
- Προφυλακτική αγωγή με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη

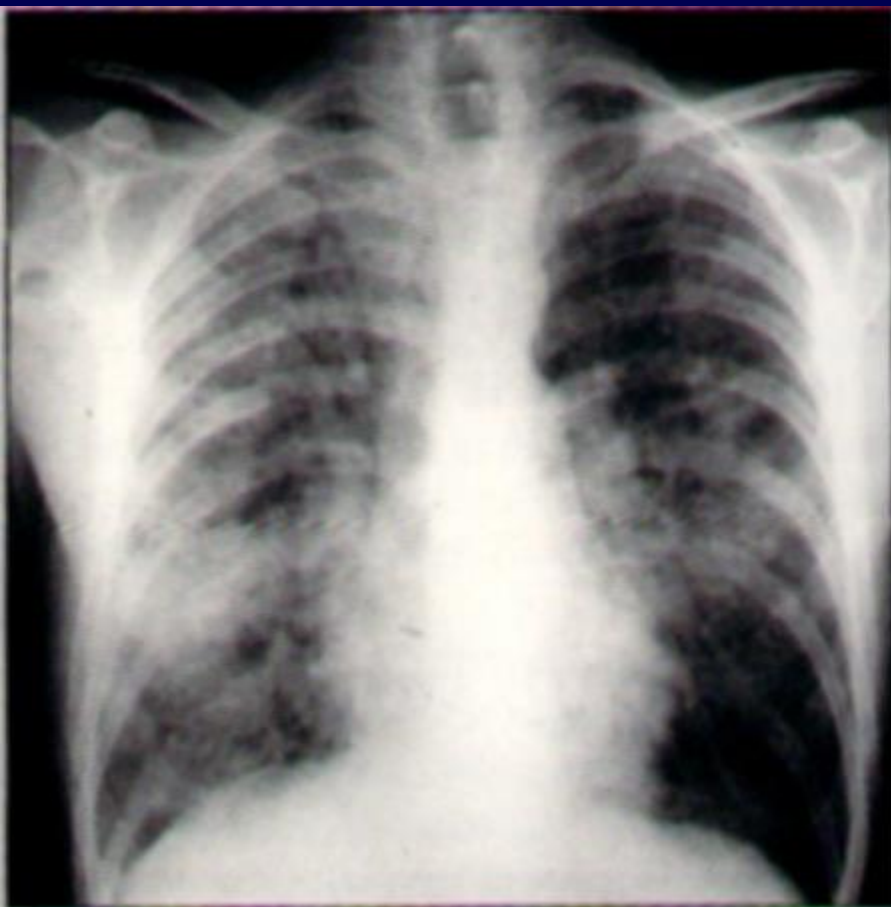
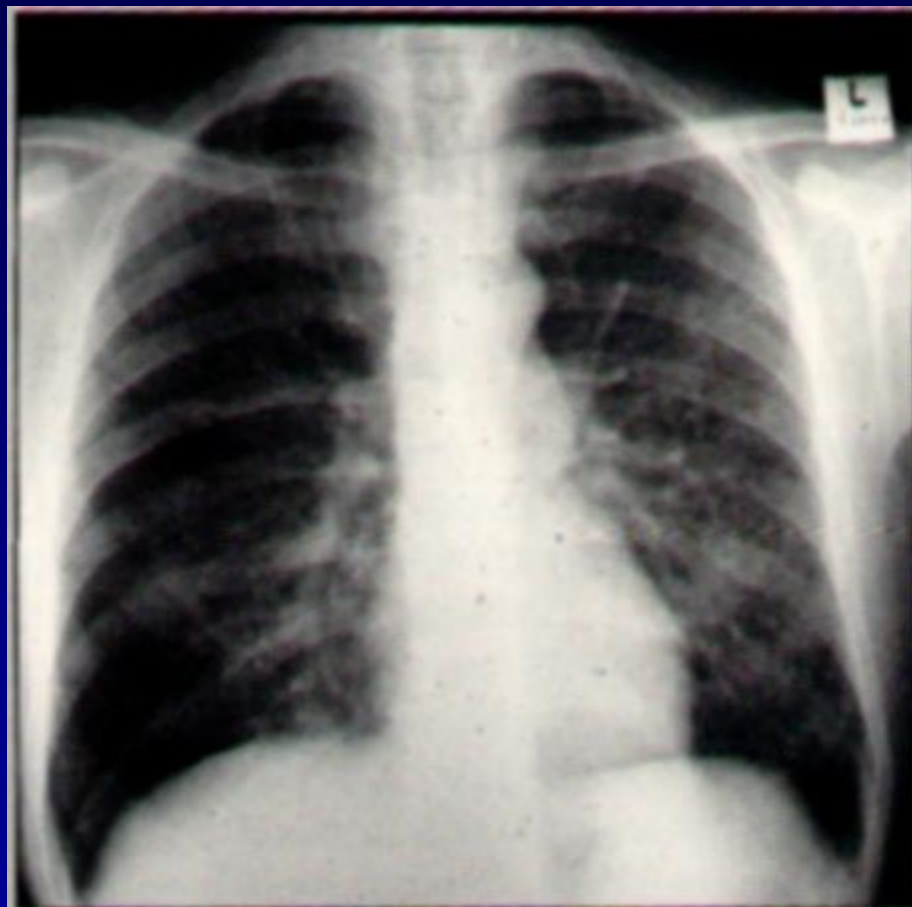
Anti-IL6R: Siltuximab

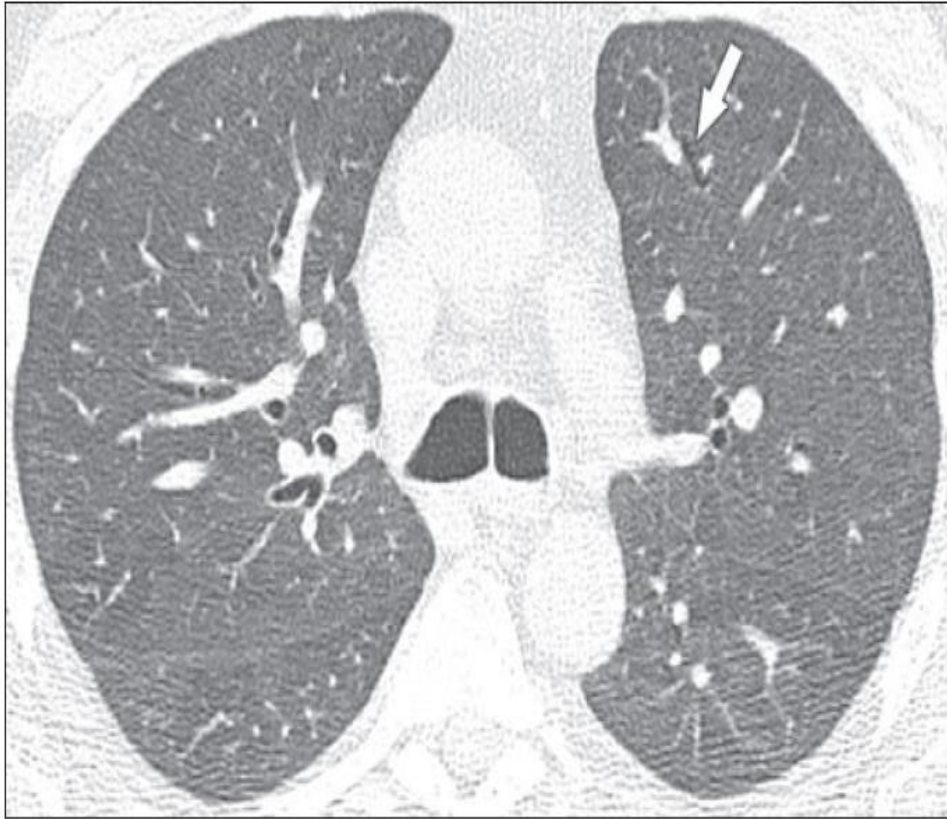
Anti-CD19: Tafasitamab

Anti-CD38: Daratumumab, Isatuximab

Πνευμονία απο *Pneumocystis carinii*

- ΚΕ: Προοδευτικά επιδεινούμενος μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια, πυρετός
- Ρο θώρακος: φυσιολογική ακτινογραφία κατά την έναρξη (5-10%)
άμφω διάμεση πνευμονία ή άτυπα ευρήματα
- $pO_2 < 70\text{mmHg}$ στο 80% και αύξηση LDH
- Απομόνωση του μικροοργανισμού σε προκλητή απόχρεμψη ή BAL
 - Χρώσεις κυτταρικού τοιχώματος
 - Gomori's silver-methenamine, CEV, TOB, Gram
 - Αναζήτηση τροφοζωϊτών / σποροζωϊτών
 - Giemsa, Diff-Quick
 - Εμμεσος / άμεσος ανοσοφθορισμός
 - Μοριακές τεχνικές
 - DNA probes / PCR
- Σπινθηρογράφημα πνευμόνων με Γάλλιο
- Συχνή επιπλοκή ο πνευμοθώρακας





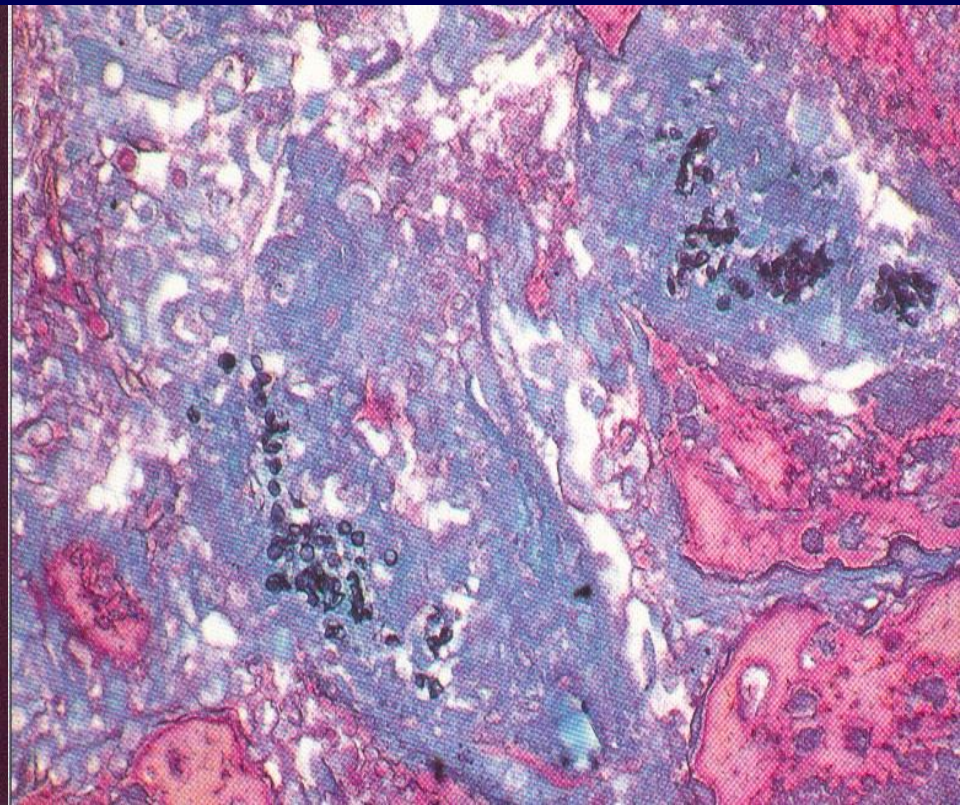
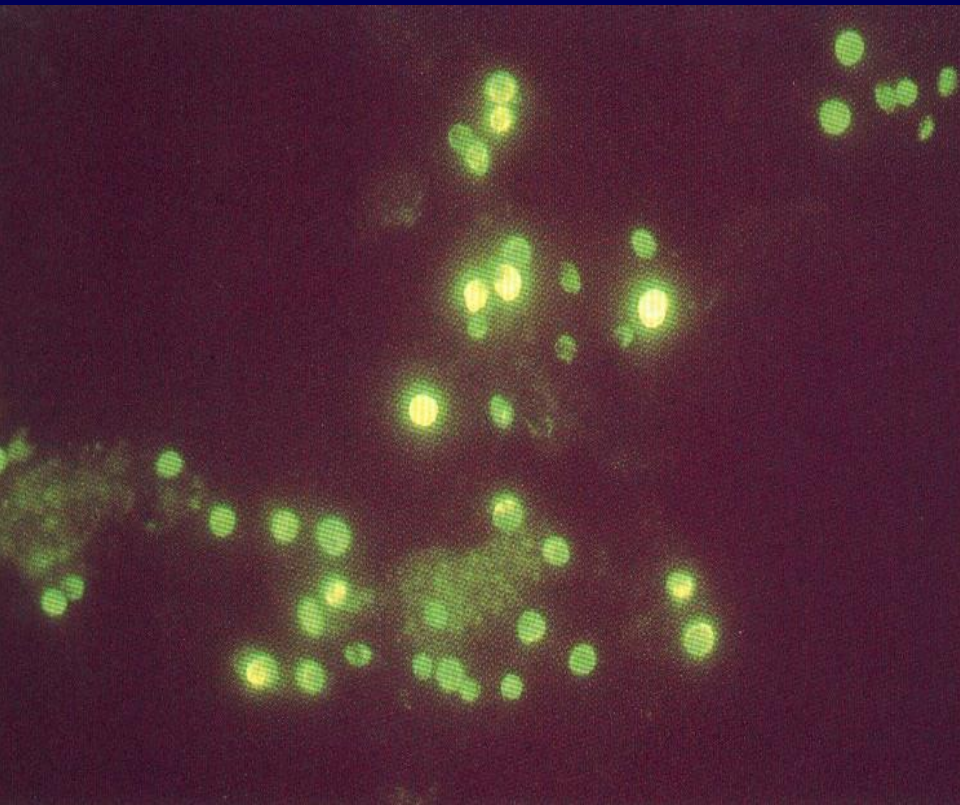
A



B

Fig. 2—81-year-old man with acute myelogenous leukemia and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia.

A and B, Transverse (**A**) and coronal (**B**) high-resolution CT images show diffuse ground-glass opacity with relative peripheral sparing. Note the “black bronchus” sign (*arrow, A*), reflecting a background of diffuse ground-glass opacity.



Θεραπεία πνευμονίας από *P. carinii* (*Jirovecii*)

- **Τριμεθοπρίμη + Σουλφαμεθοξαζόλη**

15-20 mg/kg/ημ 75-100 mg/kg/ημ (iv ή po)

ΑΕ: Πυρετός, εξάνθημα, αιμολυτικές διαταραχές, νεφρική προσβολή, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, διαταραχές ΓΕΣ

ή

- **Πενταμιδίνη** 4 mg/kg/ημ (iv)

ΑΕ: Υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα, υπόταση, ηπατική βλάβη, αιματολογικές διαταραχές

CMV και μεταμόσχευση μυελού και συμπαγών οργάνων

Λανθάνουσα CMV λοίμωξη

Ενεργός CMV λοίμωξη

Ποικιλία συνδρόμων

Σύνδρομο που μοιάζει με γρίππη ή λοιμώδη μονοπυρήνωση

Νεφρίτιδα, ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα, κολίτιδα, καρδίτιδα αμφιβλ/δα

Κυτταρική δράση

PTLD (σχετιζόμενα με EBV)

Βλάβη μοσχεύματος

Απόρριψη μοσχεύματος

Συστηματική ανοσοκαταστολή

Οξεία

Χρόνια

Οξεία

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Αρτηριοσκλήρωση
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
Οξύ σύνδρομο εξαφάνισης των χοληφόρων

Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Κλινική CMV λοίμωξη

- **Γκανκυκλοβίρη** 5 mg/kg X 2 iv για 2-4 εβδομάδες

Ελεγχος για εξάλειψη της ιαιμίας πριν την διακοπή της iv
θεραπείας

Πρόβλημα ανάπτυξη αντοχής

- **Foscarnet** 60 mg/kg X 3 iv όταν ο CMV είναι ανθεκτικός στην
γκανκυκλοβίρη

Μικροβιαιμία από ενδαγγειακούς καθετήρες

- Κλασσικά προσδιορίζεται από τα ακόλουθα:
 - Απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από τον καθετήρα και από 2 τουλάχιστον αιμοκαλλιέργειες από περιφερική φλέβα
 - Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος δεν αποκαλύπτει άλλη εστία – πηγή της μικροβιαιμίας
 - Αρνητική καλλιέργεια από το υγρό εγχύσεως (σπάνια λαμβάνεται στην κλινική πράξη)
- Σε απουσία εργαστηριακής τεκμηρίωσης, απυρεξία μετά την αφαίρεση του καθετήρα αποτελεί έμμεση ένδειξη

Διάγνωση μικροβιαμίας που σχετίζεται με ενδαγγειακούς καθετήρες

Μικροβιολογική επιβεβαίωση

Παρουσία μικροβιαμίας

Καλλιέργειες για την ανίχνευση λοίμωξης από τους καθετήρες

- Ημιποσοτική μέθοδος
- Τροποποιημένη ποσοτική μέθοδος (flush, vortex, sonication)
- Ποσοτική αιμοκαλλιέργεια 2 δειγμάτων αίματος ληφθέντων συγχρόνως το ένα μέσα από τον καθετήρα και το άλλο από περιφερική φλέβα
- Gram χρώση του επιχρίσματος γύρω από το σημείο εισόδου στο δέρμα ή gram χρώση του επιχρίσματος του συνδετικού (hub)
- Gram χρώση και acridine orange leukocyte cytospin αίματος μέσα από τον καθετήρα

Ορισμοί

Αποικισμός καθετήρα

≥ 15 CFU στην ημιποσοτική

≥ 10^3 CFU στην ποσοτική κ/α από το άκρο του
καθετήρα

με απουσία κλινικών συμπτωμάτων

Ορισμοί

Λοίμωξη σημείου εισόδου

Ερύθημα, ευαισθησία και σκληρία ή πυόρροια 2 cm γύρω από το σημείο εισόδου του καθετήρα

Λοίμωξη θύλακα

Ερύθημα και νέκρωση του δέρματος πάνω από ολικά εμφυτευμένη συσκευή ή πυώδης έκκριση του υποδόριου θύλακα που περιέχει το εμφύτευμα

Μικροβιαμία από ενδαγγειακούς καθετήρες

Θνητότητα 10-20 %

~ 7 ημέρες κατά μέσο όρο επιπλέον νοσηλεία

1/3 των μικροβιαμιών → σοβαρές επιπλοκές

↑ κόστος



Η κατανόηση της παθογένειας και η γνώση της
επιδημιολογίας των λοιμώξεων αυτών είναι απαραίτητη
προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση και σωστή
αντιμετώπιση

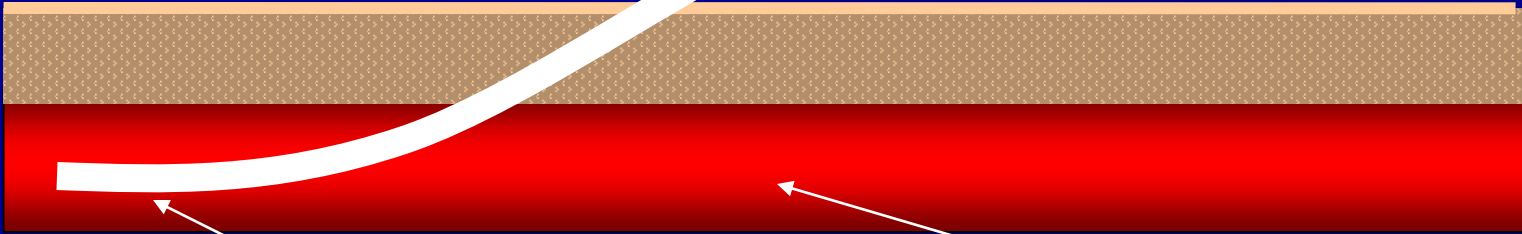


ΧΕΡΙΑ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΕΤΗ

**ΧΛΩΡΙΔΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ
ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

**ΜΟΛΥΣΜΕΝΟ
ΔΙΑΛΥΜΑ**



ΜΟΛΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ

ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑ

Παθογένεια

Μόλυνση εγχυμάτων

- Στο εργοστάσιο παρασκευής
 - επιδημία
- Μόλυνση κατά την προετοιμασία και προσθήκη διαφόρων ουσιών στα ενδοφλέβια εγχύματα
 - Στα τμήματα νοσηλείας και όχι σε θάλαμο νηματικής ροής
- Παραβίαση της συσκευής έγχυσης για την ένεση διαφόρων διαλυμάτων

Παθογένεια

Μόλυνση εγχυμάτων

- Προβληματική φιάλη
- Μολυσμένα καπάκια καθετήρων
- Έγχυση μολυσμένης ηπαρίνης για την έκπλυση του καθετήρα
- Μόλυνση του υγρού μετά από αλλαγή της φιάλης και κατά την εισαγωγή του εμβόλου της συσκευής έγχυσης στο μολυσμένο πώμα της φιάλης

Παθογένεια: Μόλυνση του καθετήρα

1. Κατά την κατασκευή του

2. Κατά την τοποθέτησή του

3. Κατά την χρήση του- Ένδοαυλική οδός

Συνήθως σε καθετήρες με παρατεταμένο χρόνο παραμονής. Μόλυνση από τον αρμό (Hub) σύνδεσης του καθετήρα και της συσκευής έγχυσης

4. Κατά την χρήση του – Εξωαυλική οδός

Κυρίως σε καθετήρες που τοποθετούνται βραχυχρονίως (<30 d). Ο καθετήρας μολύνεται κατά την στιγμή της εισόδου του στο δέρμα

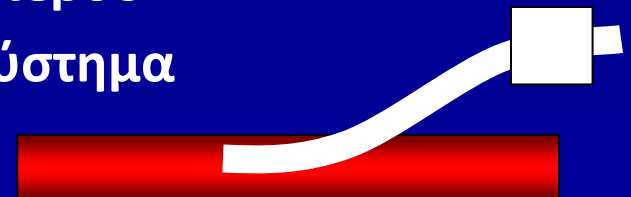
5. Μετά από διαπίδυση (translocation) μικροοργανισμών από το έντερο λόγω υποκείμενων προβλημάτων

αμυντικοί μηχανισμοί:

βλεννογόνος του εντέρου

χλωρίδα του εντέρου

ανοσολογικό σύστημα



Παράγοντες κινδύνου του ξενιστή σε μικροβιαμία σχετιζόμενη με καθετήρες

- Άκρα ηλικιών
- Αριθμός και σοβαρότητα υποκείμενων νοσημάτων
- Κακή θρέψη
- Διαταραχή ακεραιότητας του δέρματος
(π.χ. εγκαύματα)
- Ανοσοανεπάρκεια, κυρίως ουδετεροπενία
- Παρουσία απόμακρης εστίας λοίμωξης

Παθογένεια

ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

- Φυσικές ιδιότητες του καθετήρα
- Ανωμαλίες στην επιφάνεια, ηλεκτρικό φορτίο
- Μέγεθος
- αριθμός αυλών
- Χρήση του καθετήρα / περιποίηση
- Θέση του καθετήρα
- Επείγουσα vs. προγραμματισμένη τοποθέτηση
- Όχι εξειδικευμένο προσωπικό, υγιεινή χεριών
- Επικάλυψη σημείου εισόδου – χρήση αλοιφών -αντισηπτικών
- Διάρκεια παραμονής

Παθογόνα

Coagulase(-) staphylococci

S. epidermidis → 30% των
μικροβιαμιών σε παρεντερική
διατροφή

S. hominis

S. haemolyticus

S. saprophyticus

S. Aureus

Candida sp.

Gram αρνητικά

Pseudomonas sp,

Acinetobacter sp,

Enterobacter cloacae,

Xanthomonas maltophilia

κ.α.

Εντερόκοκκοι

Malassezia furfur

“Race for the surface”

Κάλυψη της επιφάνειας του υλικού με πρωτεΐνες

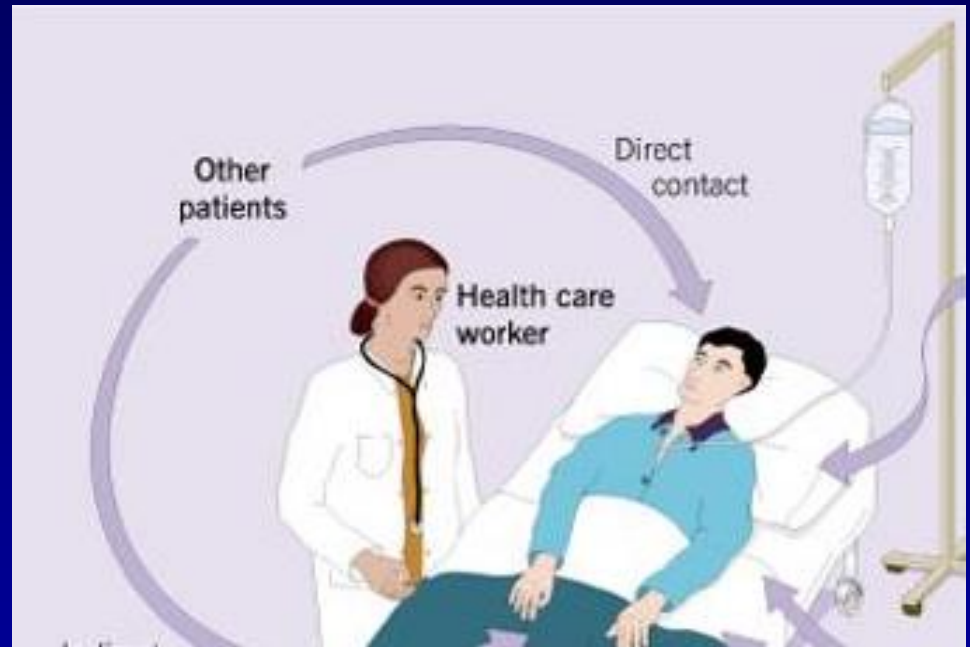
Fibrinogen, fibrin, fibronectin, collagen, laminin, vitronectin, thrombospondin, bone sialoprotein, elastin, matrix binding protein

→ διευκολύνεται η προσκόληση των μικροβίων μέσω υποδοχέων

→ σχηματισμός γλυκοκάλυκα (biofilm, slime)

- Εμποδίζεται η δράση των αντιβιοτικών και των λευκοκυττάρων
- Μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης
- Δυσκολία ανεύρεσης παθογόνων στις κ/ες

Πηγές παθογόνων στο νοσοκομείο



Συνθήκες άσηπτης νοσηλείας

Hospital Infection Control

- Αποστείρωση και απολύμανση των συσκευών
- Αερισμός δωματίου
 - >12 αλλαγές αέρα /ώρα
 - HEPA (High-efficiency particulate air) filters
 - Δωμάτια θετικής πίεσης (>2.5 Pa)
 - Εξαίρεση η νόσος που μπορεί να μεταδοθεί αερογενώς (TBC, ιλαρά)
- Προσοχή στις ανακαινίσεις και κατασκευές
- Προσοχή στα φυτά και παιχνίδια
- Έλεγχος επαγγελματιών υγείας και επισκεπτών για μεταδοτικά νοσήματα
- Υγιεινή σώματος και οδόντων
- Υγιεινή χεριών των παρόχων υγείας
- Μάσκα και γάντια στους παρόχους υγείας
- Μετακινήσεις του ασθενούς σε ορισμένες χρονικές περιόδους
- Περιποίηση των ενδοφλεβίων καθετήρων

Μικροοργανισμοί στα χέρια επαγγελματία υγείας

