

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ PRESENTATION OF CASES AND DISCUSSION

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(Συμπλ 1):32-40
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(Suppl 1):32-40

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Συμμετέχοντες ειδικοί:

- *Σουζάνα Ανίσσολου* Συντονίστρια Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»
- *Αναστασία Αντωνιάδου* Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Ελένη Αντωνιάδου* Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»
- *Απόστολος Αρμαγανίδης* Καθηγητής Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Διευθυντής Β' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Γλυκερία Βλαχογιάννη* Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ο Άγιος Δημήτριος»
- *Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης* Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων
- *Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης* Καθηγητής, Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Ελένη Γιαμαρέλλου* Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας
- *Ευθυμία Γιαννιτσιώτη* Επιμελήτρια Α', Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Χαράλαμπος Γώγος* Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών
- *Γεώργιος Δημόπουλος* Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Δήμητρα Καββαθά* Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Κυριακή Κανελλακοπούλου* Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Κωνσταντίνος Μανδραγός* Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.
- *Ελένη Μουλούδη* Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ίπποκράτειο»
- *Αντώνιος Παπαδόπουλος* Αναπληρωτής Καθηγητής, Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- *Άγγελος Πεφάνης* Διευθυντής ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»
- *Αθανάσιος Πρεκατές* Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»
- *Γεώργιος Σαμώνης* Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου
- *Αθανάσιος Σκουτέλης* Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Ε' Παθολογικού Τμήματος και Μονάδας Λοιμώξεων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
- *Άγγελος Στέφος* Επιμελητής Α', Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- *Στυλιανή Συμπάρδη* Διευθύντρια Α' Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»
- *Γεώργιος Χρύσος* Διευθυντής ΕΣΥ Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

(Παρουσιαστής Ν. Αντωνάκος)

Άνδρας 46 ετών προσέρχεται λόγω άλγους, ερυθρότητας και οιδήματος στη ραχιαία και έξω επιφάνεια του δεξιού άκρου ποδός με συνοδό εμπύρετο ως 38,9°C από 2ημέρου. Ο ασθενής έλαβε αυτοβούλως από του στόματος αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό 625 mg ανά 8ωρο για 3 ημέρες χωρίς ανταπόκριση. Πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και είναι καπνιστής. Αντικειμενικά εμφανίζει στο δεξιό κάτω άκρο τυπικά σημεία φλεγμονής, ευαισθησία, ερυθρότητα και καθολικό οίδημα. Δίνονται εργαστηριακά: λευκά αιμοσφαίρια 12870 κκχ, CRP 187 mg/l και PCT 1,04 ng/ml. Η ερώτηση που τίθεται είναι, ποιά είναι η προτεινόμενη επιλογή αντιμικροβιακού από τις α) αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη, β) σιπροφλοξασίνη με κλινδαμυκίνη, γ) σιπροφλοξασίνη με νταλμπαβανσίνη, δ) σιπροφλοξασίνη με δαπτομυκίνη, ε) νταλμπαβανσίνη, στ) σιπροφλοξασίνη με τεδιζολίδη και ζ) κεφταρολίνη.

Στον ασθενή χορηγήθηκε διπλή θεραπεία με νταλμπαβανσίνη και σιπροφλοξασίνη από του στόματος και διαπιστώθηκε βελτίωση κλινικά με σταδιακή υποχώρηση του εμπυρέτου. Μετά από δύο ημέρες ο ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου με διατήρηση της από του στόματος αγωγής με σιπροφλοξασίνη και επανήλθε μετά 7 ημέρες ώστε να λάβει μία δεύτερη ενδοφλέβια χορήγηση νταλμπαβανσίνης.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

Γιαννιτσιώτη: Εκτιμώ ότι το ερώτημα που τίθεται είναι αν δύναται ο ασθενής να επιστρέψει γρήγορα στο σπίτι ή αν είναι ένας ασθενής που χρήζει παρατεταμένης ενδοφλέβιας αγωγής στο νοσοκομείο, γιατί είναι σηπτικός ή μπορεί να εξελιχθεί ταχέως στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη σε εκτεταμένη λοίμωξη. Θα ήθελα λίγο να σχολιάσω την επιλογή της κλινδαμυκίνης, η οποία δεν καλύπτει όλους τους ανθεκτικούς σταφυλοκόκκους. Εκτιμώ ότι σε έναν ασθενή που έχει ήδη λάβει αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, με τη συγκεκριμένη βλάβη δε θα είχαμε κανένα λόγο να προχωρήσουμε στην κλινδαμυκίνη.

Αντωνιάδου: Θα συμφωνήσω με την κα Γιαννιτσιώτη. Γενικότερα προτίνεται ότι ένας διαβητικός ασθενής που εκδηλώνει αποστηματοποιημένη λοίμωξη μαλακών μορίων πρέπει να καλυφθεί οπωσδήποτε έναντι Gram-αρνητικών παθογόνων, στελεχών *Pseudomonas* και *Staphylococcus aureus*. Μέχρι κάποιο διάστημα στο παρελθόν είμασταν ασφαλείς χρησιμοποιώντας την κλινδαμυκίνη για να καλύψουμε και τα στελέχη *S. aureus* της κοινότητας με αντοχή

στη μεθικιλίνη. Τα τελευταία δεδομένα αναφέρουν ότι δεν πρέπει να αισθανόμαστε και τόσο ασφαλείς σε αυτή την κατεύθυνση, ιδιαίτερα σε ένα ασθενή που δεν κάνει μια ήπια, αλλά μια λοίμωξη με συστηματικά συμπτώματα. Ο συγκεκριμένος ασθενής νοσηλεύθηκε στο νοσοκομείο γιατί κρίθηκε ότι έπρεπε να πάρει παρεντερικά αγωγή. Σε ασθενή όμως που είναι σταθερός, αν έχεις τη δυνατότητα να του δώσεις είτε φάρμακο με καλή βιοδιαθεσιμότητα είτε φάρμακα που όπως η νταλμπαβανσίνη είναι παρεντερικώς χορηγούμενα με μακρό χρονικό διάστημα ημίσειας ζωής, θα μπορούσες να τα επιλέξεις για να μπορέσει να εξέλθει σύντομα από το νοσοκομείο. Θέλω όμως να τονίσω ότι οι φωτογραφίες του ασθενούς φανερώνουν ότι δεν είχε περιχαρακωμένο απόστημα αλλά φλέγμονα με μικροαποστηματοποίηση. Αν είχε απόστημα έπρεπε σαφώς να προηγηθεί η παροχέτευση του αποστήματος.

Παπαδόπουλος: Πρόκειται για μια κυτταρίτιδα με εξω-δερματική φλεγμονή και απόστημα που εμπίπτει στον ορισμό της επιπλεγμένης λοίμωξης των μαλακών μορίων δεδομένου ότι υπάρχει υποκείμενος σακχαρώδης διαβήτης. Δεδομένων των χαρακτηριστικών του ασθενούς και της βλάβης στις περιπτώσεις αυτές εμπλέκεται σε μεγάλο ποσοστό σταφυλόκοκκος κοινότητας ενδεχομένως με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA). Για αυτό το λόγο η αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη δεν είναι αποδεκτή θεραπευτική επιλογή. Σε κάθε περίπτωση, θα ήθελα να δω πώς ανταποκρίνεται ο ασθενής για λίγες μέρες μέσα στο νοσοκομείο. Δεν θα τον έβγαζα από το νοσοκομείο άμεσα, παρά μόνο αν είχε πολύ καλή παρακολούθηση στο σπίτι, ώστε να μπορέσει άμεσα να επανέλθει επί πλημμελούς ανταπόκρισης. Επομένως, ορισμένες από τις διαθέσιμες επιλογές, όπως για παράδειγμα σιπροφλοξασίνη και νταλμπαβανσίνη ή σιπροφλοξασίνη και τεδιζολίδη, αλλά με μία-δυο μέρες παραμονή στο νοσοκομείο, ώστε να εκτιμήσει κανείς την ανταπόκριση στις πρώτες 48 ώρες, είναι αγωγές που θα μπορούσε κανείς να επιλέξει.

Γαργαλιάνος: Επιθυμώ να υπογραμμίσω την ανάγκη εκτίμησης της αγγείωσης του φλεγμαίνοντος άκρου με το doppler αγγείων, ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει πλημμελής ή όχι αγγείωση λόγω του ιστορικού του σακχαρώδους διαβήτη.

Σκουτέλης: Η δική μου η αγωνία είναι μήπως ο ασθενής έχει πιο βαθιά βλάβη δηλαδή αν το εν τω βάθει οστό πάσχει. Υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία όπου η νταλμπαβανσίνη έχει εξαιρετικά καλή φαρμακοκινητική στα οστά, αν και δεν έχει πάρει επίσημη ένδειξη για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας. Μπορεί η βελτίωση του ασθενούς να αποδίδεται στην επιτυχή αντιμετώπιση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας.

Δημόπουλος: Η κλινική εικόνα του ασθενούς θέτει την υποψία της σταφυλοκοκκικής λοίμωξης. Αναρωτιέμαι αν θα ήταν σωστή η μονοθεραπεία με νταλμπαβανσίνη λόγω πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής σχέσης και καλής διεισδυτικότητας στα οστά και στους μαλακούς ιστούς.

ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

(Παρουσιάστρια Χ. Δαμούλαρη)

Ανδρας 82 ετών προσέρχεται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω εμπύρετου έως 38,8°C από 6 ημερών. Προσκομίζει καλλιέργειες ούρων του τελευταίου τριμήνου. Από το ατομικό αναμνηστικό έχει νοσήσει από πολιομυελίτιδα σε ηλικία 7 ετών, είναι σε μόνιμο κλινοστατισμό από διαιτίας με κατάκλιση στην ιεροκοκκυγική χώρα, και πάσχει από χοληδοχολιθίαση για την οποία έχει νοσηλευτεί 2 φορές προ διαιτίας, ενώ δύο φορές το τελευταίο έτος έχει υποβληθεί σε ERCP λόγω αποφρακτικού ίκτερου. Σε καλλιέργεια ούρων προ τετραμήνου απομονώθηκε στέλεχος *Escherichia coli* με ευαισθησία σε όλα τα αντιβιοτικά. Σε καλλιέργεια ούρων προ διμήνου απομονώθηκε στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* με αντοχή σε όλα τα αντιβιοτικά με εξαιρέσεις την αζτρεονάμη στην οποία ήταν ευαίσθητο και την ιμιπενέμη στην οποία ήταν μετρίως ευαίσθητο. Σε πιο πρόσφατη καλλιέργεια ούρων προ 15ημέρου απομονώθηκε στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* με μόνο μέτρια ευαισθησία στην αζτρεονάμη. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται κρεατινίνη 1,5 mg/dl και από τη γενική ούρων 20 πυσφαιρία κατά οπτικό πεδίο και λευκοκυτταρική εστέραση 500κκx. Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρών-κύστεος-ουρητήρων δε διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα. Το ερώτημα είναι ποιά θα ήταν η αρχική σας εμπειρική αγωγή μεταξύ α) κολιστίνης, β) κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης 1,5 g ανά 8ωρο, γ) κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης 750 mg ανά 8ωρο, δ) κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης 2,5 g ανά 8ωρο, και ε) κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης 1,25 g ανά 8ωρο.

ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΙΚΗ ΕΡΩΤΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ:

Δεν έχουν MIC τα αντιβιογράμματα;

Απάντηση: Όχι.

Η κολιστίνη που είναι;

Απάντηση: Δεν υπάρχει.

Στην ψηφοφορία επιλέγεται από τους περισσότερους η επιλογή κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 1,25 gr/8ωρο.

Ο ασθενής ξεκινά αγωγή με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 1,25 gr/8ωρο και μετά από 72 ώρες είναι απύρετος. Η καλλιέργεια αίματος εισόδου είναι στείρα και στην καλλιέργεια ούρων εισόδου έχει απομονωθεί πολυανθεκτικό στέλεχος *P.aeruginosa* με ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη. Ο ασθενής συνεχίζει την ίδια αγωγή με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 1,25 gr/8ωρο. Μετά από 10 ημέρες συμπλήρωσης αγωγής, εξέρχεται από το νοσοκομείο.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

Πεφάνης: Εγώ είμαι ένας από αυτούς που ψήφισε αρχική εμπειρική αγωγή με κολιστίνη παρόλο που δεν υπήρχε στο αντιβιογράμμα. Νομίζω ότι η επιλογή κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη δεν ήταν σωστή γιατί εφόσον υπήρχε ευαισθησία στην αζτρεονάμη μάλλον ο μικροοργανισμός παρήγαγε μεταλλο-β-λακταμάσες (MBL) οπότε δεν θα ήταν ευαίσθητος στο συνδυασμό κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης.

Συμπάρδης: Κι εγώ συμφωνώ με τον κ. Πεφάνη. Αυτό είναι ένα κλασσικό αντιβιογράμμα για MBL Gram-αρνητικό παθογόνο ανεξάρτητα αν δε δίνεται η ευαισθησία στην κολιστίνη. Είμαστε υποχρεωμένοι να χρησιμοποιήσουμε μόνο την κολιστίνη αν πιστεύουμε ότι αυτή η καλλιέργεια ούρων είναι το κλειδί για τη διάγνωση καθόσον αυτό μπορεί να είναι αποικισμός. Εξόσων αντιλαμβάνομαι είναι ένας άρρωστος ο οποίος μάλλον κάνει συχνές ουρολοιμώξεις και είναι κατακεκλιμένος με νευρολογικό πρόβλημα. Πιθανότατα να κάνει καθετηριασμούς, μπορεί να χρησιμοποιεί άλλα στυλ διούρησης όποτε εδώ μπαίνει ένα ερωτηματικό σε σχέση με την εξέλιξη της λοίμωξης. Δηλαδή τι ήταν αυτό που είχε ο ασθενής ώστε ενώ απομονώθηκε MBL Gram-αρνητικό ανταποκρίθηκε στην κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη;

Χρύσος: Θα ήθελα να ρωτήσω μήπως είχε μόνιμο καθετήρα. Πιστεύω πως δεν είχε. Αν είχε μόνιμο καθετήρα νομίζω κακώς «καίμε» ένα αντιβιοτικό το οποίο οφείλουμε να διαφυλάξουμε όταν μάλιστα είναι οικονομικά πολύ ακριβότερο από τα άλλα. Μπορεί πράγματι ο πυρετός του να ήταν από τις κατακλίσεις και να μην ήταν από την ουρολοιμώξη.

Πρεκατές: Οι κατακλίσεις εξόσων γνωρίζω δεν κάνουν πυρετό. Επίσης πρέπει να μην ξεχνάμε ότι εκτός από τα αντιβιοτικά και τις ευαισθησίες υπάρχει και ο ξενιστής. Άσχετα τι χορηγούμε εμείς. Άλλο είναι το in vivo και άλλο είναι το in vitro.

Σαμώνης: Αναρωτιέμαι, μήπως ο άρρωστος λόγω της κατάστασής του είχε ασυμπτωματική μικροβιουρία και εμείς θεραπεύσαμε κάποια άλλη λοίμωξη που δεν την είχαμε αντιληφθεί.

Αντωνιάδου: Νομίζω πως το έθεσε ο κ. Πεφάνης στην αρχή. Σαν ειδικοί ερμηνεύοντας αυτό το αντιβιογράμμα υποθέτουμε ότι έχει μηχανισμό μέσω παραγωγής MBL όπου δεν έχει θέση η κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη. Εάν λοιπόν βελτιώθηκε με κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη σημαίνει ότι αυτό που απομονώθηκε στα ούρα δεν ήταν το υπεύθυνο παθογόνο. Θέλω απλώς να παραπέμψω σε μελέτες που εστιάζουν στις θέσεις αποικισμού σαν παράγοντα κινδύνου για να έχει ο ασθενής λοίμωξη από το μικρόβιο με το οποίο είναι αποικισμένος. Στην περίπτωση της *P. aeruginosa*, η θέση αποικισμού που σχετίζεται άμεσα με την πιθανότητα να κάνει συστηματική λοίμωξη είναι οι αεραγωγοί δηλαδή το τραχειοβρογχικό δένδρο. Τα ούρα δεν αντιπροσωπεύουν πάντα τον αποικισμό των χλωρίδων του εντέρου οπότε δύνανται να μην εκφράζουν το παθογόνο. Και κάτι τελευταίο, επιλέγοντας θα επιλέγαμε και μονοθεραπεία, όπως ήταν η επιλογή της κολιστίνης, γιατί αντιμετωπίζουμε έναν αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή.

Μουλούδη: Αντιλαμβάνομαι ότι ο ασθενής πρέπει να είχε πολλαπλές νοσηλείες τον τελευταίο χρόνο στις οποίες να είχε λάβει πολλαπλά αντιβιοτικά σχήματα. Σε αυτό συνηγορούν και οι πολλές λοιμώξεις από τα χοληφόρα του. Προσωπικά δεν πείθομαι ότι έχει ουρολοίμωξη γιατί το αντιβιοτικό που χορηγήθηκε δεν είναι μέσα στο φάσμα του μικροοργανισμού που απομονώθηκε. Εντούτοις πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η κολιστίνη ενδεχομένως δεν είναι τόσο ακίνδυνο αντιβιοτικό για έναν ασθενή ηλικίας 82 ετών. Συνεπώς εκτιμώ ότι πρέπει να υπολογίσουμε τα υπέρ και τα κατά και να αξιολογήσουμε τι ακριβώς θεραπεύουμε.

Ντισσοτόλης: Και εγώ ψήφισα κολιστίνη. Πρόκειται για ένα κλασικό παράδειγμα στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών όπου προσέρχονται τέτοιοι ασθενείς προσκομίζοντας ανάλογες καλλιέργειες ούρων τις οποίες έχουν από εξωτερικά εργαστήρια. Η πιθανότητα της ασυμπτωματικής μικροβουρίας είναι σημαντική. Για να υποστηρίξουμε ότι θεραπεύουμε μια ουρολοίμωξη πρέπει να γνωρίζουμε ότι συνυπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα από το ουροποιητικό τα οποία εδώ απουσιάζουν. Εφόσον ο ασθενής έχει ιστορικό με επανειλημμένες νοσηλείες, πρέπει να αποκλειστεί ότι δεν έχει κάπου αλλού εστία λοίμωξης. Μόνο όταν αποκλειστεί ότι δεν έχει κάπου αλλού εστία λοίμωξης τότε μόνο πιστεύω ότι μπορεί να αποδωθεί το σύνδρομο του ασθενούς σε λοίμωξη του ουροποιητικού. Βλέποντας βέβαια τα αντιβιογράμματα, όπως είπαν και οι προλαλήσαντες, συμφωνώ και εγώ ότι μάλλον η κολιστίνη έχει θέση στη θεραπεία αλλά προφανώς θεραπεύσαμε κάτι άλλο.

Γιαμαρέλλου: Θέλω να τονίσω ότι τα εντεροβακτηριακά και τα στελέχη *P. aeruginosa* που παράγουν MBL αυξάνουν συνέχεια έναντι των στελεχών που παράγουν KPC. Τα

στελέχη που παράγουν KPC είναι εξ' ορισμού ευαίσθητα στο συνδυασμό κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη. Όταν όμως παράγουν MBL, δεν είναι ευαίσθητα. Εδώ λοιπόν το κριτήριο μας είναι η αζτρεονάμη. Εάν το αντιβιογράμμα δίνει ευαισθησία στην αζτρεονάμη και αντοχή σε όλα τα άλλα πρόκειται για στέλεχος που παράγει MBL.

ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

(Παρουσιαστής Ν. Τζιώλος)

Άνδρας 68 ετών εισάγεται στην Καρδιολογική Κλινική για διερεύνηση ασταθούς στηθάγχης. Από το ατομικό του αναμνηστικό εμφανίζει σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, έχει υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη για στεφανιαία νόσο προς δεξιάς και σε τοποθέτηση stents προς διεξίτις ενώ έχει υποβληθεί σε ενδαρτηρεκτομή της αριστερής καρωτίδας προ 4 ετίας. Ο ασθενής υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση λόγω τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πάσχει από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου III κατά GOLD και περιφερειακή αγγειοπάθεια και φέρει εμφυτευόμενο απινιδωτή. Εργαστηριακά έχει proBNP πάνω από 35.000 pg/ml και τροπονίνη 124,9 pg/ml. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχει κατασπάσεις στις προκάρδιες απαγωγές V4 έως V6. Από το υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώνονται σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, μικρού βαθμού στένωση της μιτροειδούς και υποκινήσια στο οπίσθιο τοίχωμα με κλάσμα εξώθησης 50%. Κατά τη νοσηλεία του, υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία που ανέδειξε 60 με 70% στένωση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και του φλεβικού μοσχεύματος του προσθίου κατιόντα μετά την κατάφυση του μοσχεύματος. Τη 10η ημέρα της νοσηλείας του υποβλήθηκε σε καρδιοχειρουργική επέμβαση στην οποία έγινε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με μεταλλική και αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε τρία αγγεία με χρήση της έσω μαστικής αρτηρίας. Ο ασθενής εκδήλωσε μετεγχειρητικά αναπνευστική δυσχέρεια. Έγιναν δύο προσπάθειες αποσωλήνωσης οι οποίες δεν ήταν επιτυχείς και μεταφέρθηκε διασωληνωμένος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ ήταν άπυρετος και αιμοδυναμικά σταθερός με τιμές αερίων αίματος pH: 7,35, pO₂: 93,6 mmHg, pCO₂: 40,6mmHg και HCO₃: 22mmol/l. Στη γενική εξέταση αίματος είχε 9.620 λευκά κκχ, 25% αιματοκρίτη και 220.000 κκχ αιμοπετάλια και από το βιοχημικό έλεγχο 97 mg/dl ουρία, 3,1 mg/dl κρεατινίνη και 77,4 mg/dl CRP. Την έκτη μετεγχειρητική ημέρα, ο ασθενής εκδηλώνει πυρετό 38,3°C με αρτηριακή πίεση 66/44 mmHg η οποία καθιστά αναγκαία

την έναρξη χορήγησης νοραδρεναλίνης. Παράλληλα έχει άφθονες πυώδεις εκκρίσεις από τον τραχειοβρογχικό σωλήνα. Οι τιμές αερίων αίματος είναι pH: 7,32, pO₂: 81,6 mmHg, pCO₂: 37 mmHg και HCO₃: 19mmol/l. Από τη γενική εξέταση αίματος δίνονται Ht: 28,4%, Hb: 8,2 g/dl, PLT: 221.000 κκχ, λευκά αιμοσφαίρια 14.490 κκχ (Π: 94,0%, Λ: 5,0%) και από το βιοχημικό έλεγχο ουρία: 97 mg/dl, κρεατινίνη 2,1 mg/dl, AST: 80 IU/l, ALT: 77 IU/l, γGT: 75 IU/l και CRP: 169 mg/l. Στην επί κλίνης απλή ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνεται μία ευμεγέθους σκίαση στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο και μία μικρότερη στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο. Η ερώτηση είναι ποιά εμπειρική θεραπεία θα χορηγούσαμε σε αυτόν τον ασθενή. Οι επιλογές είναι: α) κολιστίνη, β) μεροπενέμη με κολιστίνη, γ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, δ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη, ε) μεροπενέμη με κολιστίνη και βανκομυκίνη, και στ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη και βανκομυκίνη

Οι περισσότεροι επιλέξατε με ποσοστό 47% την πέμπτη επιλογή δηλαδή το συνδυασμό μεροπενέμης, κολιστίνης και βανκομυκίνης.

Πράγματι ο ασθενής τίθεται σε αυτό το συνδυασμό και μετά από 24 ώρες είναι επιδεινωμένος. Έχει θερμοκρασία 40°C και αυξημένες ανάγκες για ινóτροπα φάρμακα και για μείγματα οξυγόνου. Παράλληλα το μικροβιολογικό εργαστήριο ενημερώνει τους θεράποντες για την παρουσία *Klebsiella pneumoniae* στην καλλιέργεια αίματος και στην ποσοτική καλλιέργεια των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων που λήφθηκαν την ημέρα που εκδήλωσε το πρώτο πυρετικό του κύμα. Παρατίθεται το αντιβιογράμμα όπου δίνονται οι τιμές των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (EAP):

Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη >128 μg/ml, κεφταζιντίμη >256 μg/ml, αζτρεονάμη >256 μg/ml, ιμιπενέμη >16 μg/ml, μεροπενέμη >16 μg/ml, σιπροφλοξασίνη >8 μg/ml, κολιστίνη >16 μg/ml, αμικασίνη >128 μg/ml.

Οπότε είμαστε στην απόφαση του τι θα αλλάξουμε στην αγωγή του ασθενή. Οι διαθέσιμες επιλογές είναι: α) κολιστίνη με αμικασίνη, β) μεροπενέμη με κολιστίνη και αμικασίνη, γ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, δ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη, ε) μεροπενέμη με κολιστίνη και αμικασίνη, και στ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη και αμικασίνη.

Η πλειοψηφία του ακροατηρίου έχει ως πρώτη επιλογή τη μονοθεραπεία με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη.

Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 0,75 gr ανά 48 ώρες. Παρουσίασε σημαντική βελτίωση μετά από τρεις ημέρες. Έξι ημέρες μετά ο ασθενής εκδήλωσε εκ νέου αιμοδυναμική αστάθεια και κατέληξε από σηπτική καταπληξία μετά από 10 ημέρες.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

Δημόπουλος: Στον άρρωστο αυτό θα έβαζα τη μέγιστη δόση αντιμικροβιακών βάσει της νεφρικής του λειτουργίας σε συνεχή έγχυση. Επίσης θα προσέθετα και φωσφομυκίνη.

Πεφάνης: Συμφωνώ ότι η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη ήταν η επιλογή που έπρεπε να γίνει, αλλά έπρεπε να μη δωθεί μονοθεραπεία. Θα επέλεγα να συνδυάσω την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με την αμικασίνη γιατί εκδηλώνεται αντοχή σε όλα τα δεύτερα φάρμακα τα οποία θα μπορούσαμε να βάλουμε στο συνδυασμό κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης Η επιλογή μου στηρίζεται σε in vitro εργασίες του παρελθόντος σύμφωνα με τις οποίες η κεφταζιντίμη κάνει συνέργεια με την αμικασίνη ακόμα και αν είναι ανθεκτικό το παθογόνο και στις δύο. Εντούτοις, δεν υπάρχουν πολλά κλινικά δεδομένα για αυτή τη συνέργεια.

Γιαμαρέλλου: Συμφωνώ απόλυτα με την τοποθέτηση του κ. Πεφάνη. Είναι πάρα πολύ βασικό επί λοίμωξης από στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν KPC όπως είναι αυτή (προσέξτε την αντοχή στην αζτρεονάμη) να χορηγούνται δύο αντιβιοτικά αν ο ασθενής είναι σοβαρά. Αυτό ισχύει ακόμα και επί αντοχής στο δεύτερο. Θα μπορούσε ακόμα και κολιστίνη να χορηγηθεί αλλά είναι προτιμητέα η αμινογλυκοσιδη σύμφωνα με in vitro μελέτες στις οποίες έχει διαπιστωθεί συνέργεια με την κεφταζιντίμη.

Μουλούδη: Θα επιθυμούσα, και θα προσπαθούσα, να ξέρω την τοπική επιδημιολογία. Για παράδειγμα στο νοσοκομείο μας έχουν εμφανιστεί ασθενείς με λοιμώξεις από στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν KPC με ευαισθησία στη χλωραμφενικόλη και στη φωσφομυκίνη. Έτσι από την αρχή θα ζητούσα στο αντιβιογράμμα την ευαισθησία σε αυτά τα αντιμικροβιακά. Χωρίς αμφιβολία θα χορηγούσα την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη αλλά δεν είναι διαθέσιμη ακόμα τόσο βιβλιογραφία ώστε να τεκμηριώνει η επάρκεια της μονοθεραπείας.

Γιαννιτσιώτη: Στην περίπτωση αυτού του ασθενούς διαπιστώνεται το κενό και η αναγκαιότητα των νέων μεθόδων για την ταχεία μοριακή ανίχνευση των γόνων αντοχής. Ο ασθενής είναι σηπτικός και στην περίπτωση της σηπτικής καταπληξίας πρέπει να λάβει τάχιστα τη σωστή αντιμικροβιακή αγωγή. Στην περίπτωση αυτή δεν έχουμε χρονικό περιθώριο με τις κλασσικές μεθόδους της μικροβιακής τυποποίησης να μάθουμε εγκαίρως το μηχανισμό αντοχής που μας είναι τόσο απαραίτητος για να χρησιμοποιήσουμε σωστά τα καινούργια φάρμακα.

Αντωνιάδου: Ο ασθενής αυτός είναι το παράδειγμα που πρέπει να φέρουμε στο μυαλό μας, για να θυμηθούμε και να συνειδητοποιήσουμε το πρόβλημα της αντοχής, και ότι στοιχίζει τελικά ζωές, καθόσο ο ασθενής δεν σώθηκε

στο τέλος. Επίσης, πρέπει να τονισθεί εκ νέου ότι πρέπει να είμαστε πολύ συνετοί στη χρήση αυτού του καινούργιου φαρμάκου, το οποίο πραγματικά θα το χάσουμε πάρα πολύ γρήγορα αν το δίνουμε εμπειρικά σε όλους τους ασθενείς που έχουν τις προϋποθέσεις να έχουν λοίμωξη από ένα πολυανθεκτικό μικροοργανισμό. Αν υποθέσουμε ότι το παθογόνο στέλεχος παράγει την KPC-3 έχει πάνω από 35% πιθανότητα αποτυχίας. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οι ασθενείς μας είναι συνήθως αποικισμένοι από ένα μείγμα στελεχών που εκφράζουν τόσο την KPC-2 όσο και την KPC-3 οπότε χορηγώντας την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, επιλέγουμε την KPC-3 και βλέπουμε υποτροπή όπως είχε ο ασθενής μετά. Επιπλέον, δε θα πρέπει να ξεχνάμε σε αυτούς τους ασθενείς να έχουμε αποικισμούς. Εδώ δεν αναφέρθηκαν καθόλου δεδομένα αποικισμού. Τέλος θα τονίσω, όπως και οι υπόλοιποι, ότι ήθελε συνδυασμό αντιβιοτικών. Συμφωνώ ότι σε αυτόν τον ασθενή, εκτός από την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη πιθανόν να έβαζα φωσφομυκίνη.

Γιαμαρέλλου: Να σας κάνω κ. Αντωνιάδου μία υποθετική ερώτηση. Έχετε ξεκινήσει εμπειρική αγωγή με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη και λαμβάνετε αποτέλεσμα αντιβιογράμματος σύμφωνα με το οποίο το παθογόνο σας έχει ευαισθησία στην κολιστίνη και στην τιγκεκυκλίνη. Στο σημείο αυτό θα κάνατε αποκλιμάκωση διακόπτοντας την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη και δίνοντας συνδυασμό κολιστίνης και τιγκεκυκλίνης;

Αντωνιάδου: Θα προσέθετα την κολιστίνη στην κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη αλλά όχι την τιγκεκυκλίνη. Η τιγκεκυκλίνη δεν μπορεί να κάνει υψηλές στάθμες στο αίμα και ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής.

Παπαδόπουλος: Θέλω να αναφέρω δύο στοιχεία τα οποία δικαιολογούν μερικώς την τελική εξέλιξη του ασθενούς. Οι διαθέσιμες μελέτες έχουν μικρό αριθμό ασθενών. Εντούτοις, έχουν δείξει ότι όταν ο μηχανισμός αντοχής των εντεροβακτηριακών είναι μέσω παραγωγής καρβαπενεμάσης, η επιτυχία της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης είναι 50% περίπου ενώ το ίδιο συμβαίνει όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Προφανώς αυτοί δεν είναι οι μοναδικοί λόγοι της τελικής αποτυχίας, αλλά κάτι που συνέτεινε.

ΤΕΤΑΡΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

(Παρουσιαστής Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης)

Γυναίκα 81 ετών προσέρχεται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω πυρετού ως 38,3°C. Από το ατομικό

της αναμνηστικό αναφέρονται οισοφαγίτιδα με λευκωπές πλάκες και παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Τα ζωτικά της σημεία είναι αρτηριακή πίεση 65/50 mmHg, σφύξεις:64/λεπτό, αναπνοές: 25/λεπτό ενώ αντικειμενικά διαπιστώνονται ελάττωση της έντασης του κυψελιδικού ψιθυρίσματος στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο και διάχυτοι μη μουσικοί ρόγχοι στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι Hb: 7,4 g/dl, λευκά 6.120 κκχ, αιμοπετάλια 299.000 κκχ, αλβουμίνη: 2,7 g/dl, PCT: 0,82 ng/ml, CRP: 195 mg/l, pro-BNP: 4.537 pg/ml, κρεατινίνη 0,8 mg/dl, pH: 7,47, pO₂: 60 mmHg, pCO₂: 33 mmHg και HCO₃: 24 mmol/l. Η απλή ακτινογραφία θώρακος δίνει την υποψία πύκνωσης στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο. Η πρώτη ερώτηση είναι ποιά πρέπει να είναι η εμπειρική θεραπεία στην ασθενή. Οι προτεινόμενες επιλογές είναι: α) κολιστίνη, β) μεροπενέμη με κολιστίνη, γ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, δ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη, ε) μεροπενέμη με βανκομυκίνη, και στ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με βανκομυκίνη.

Η πλειοψηφία επιλέγει σε 58,7% μεροπενέμη και βανκομυκίνη.

Η ασθενής τίθεται σε μεροπενέμη και βανκομυκίνη, τοποθετείται μηριαίος κεντρικός καθετήρας για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και χορηγείται μια μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών. Η ασθενής αποχωρεί από τα επείγοντα για εισαγωγή στη ΜΕΘ με πίεση 100/60 mmHg και 20 αναπνοές/λεπτό. Μετά από 48 ώρες, και ενώ είχε σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά εκδηλώνει πυρετό ως 40°C και η αρτηριακή της πίεση είναι 60/40 mmHg. Η ερώτηση είναι τι θα κάνατε. Δίνονται οι επιλογές σας: α) καμιά αλλαγή μέχρι τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών αίματος/ούρων, β) μεροπενέμη με κολιστίνη, γ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, δ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη, ε) μεροπενέμη με λινεζολίδη, και στ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με λινεζολίδη

Εδώ πλειοψηφούν τρεις απόψεις: 35,3% επιλέγουν αλλαγή σε κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με λινεζολίδη, 29,4% επιλέγουν αλλαγή σε μεροπενέμη κολιμυκίνη και 17,7% επιλέγουν κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη.

Από τους θεράποντες επιλέχθηκε η προσθήκη κολιστίνης και η άρρωση πλέον είναι σε μεροπενέμη, βανκομυκίνη και κολιστίνη ενώ ξεκινάει και νοραδρεναλίνη την οποία δεν ελάμβανε ως τώρα. Μετά από 72 ώρες, η ασθενής είναι απύρετη, η αρτηριακή της πίεση είναι 100/60mmHg και αποφασίζεται η διακοπή των ινοτρόπων. Η ασθενής παραμένει σε αυτή την κατάσταση μέχρι τη δέκατη μέρα νοσηλείας όταν διαπιστώνονται αρτηριακή πίεση 82/60mmHg, σφύξεις: 92/λεπτό, αναπνοές: 28/λεπτό και διάχυτοι μη μουσικοί ρόγχοι σε όλα τα πνευμονικά πεδία. Τα εργαστηριακά της ευρήματα είναι Hb: 8,8 g/dl, λευκά 21190 κκχ (Π: 93,7%),

αιμοπετάλια 46.000 κκχ, pro-BNP: 35.000 pg/ml, CRP: 69,8 mg/l και PCT: 0,15 ng/ml. Η απλή ακτινογραφία θώρακος εμφανίζει διάχυτα διηθήματα άμφω. Η ερώτηση είναι τι θα κάνατε. Δίνονται οι επιλογές σας: α) καμιά αλλαγή μέχρι τα αποτελέσματα των καλλιέργειών αίματος/ούρων, β) μεροπενέμη με κολιστίνη και φλουκοναζόλη, γ) μεροπενέμη με κολιστίνη και μικαφουγκίνη, δ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με φλουκοναζόλη, και ε) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με μικαφουγκίνη.

Η πλειοψηφία επιλέγει σε ποσοστό 42,1% να προσθέσει μικαφουγκίνη στη μεροπενέμη και την κολιστίνη ενώ 28% επιλέγει να αλλάξει και τα αντιμικροβιακά και να χορηγήσει κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη μαζί με μικαφουγκίνη.

Μετά από 72 ώρες ενημερώνονται οι θεράποντες ότι απομονώθηκε στην καλλιέργεια αίματος στέλεχος *Candida parapsilosis* το οποίο περιγράφεται στο μυκητόγραμμα ευαίσθητο σε όλα τα αντιμυκητιασικά και έτσι αποφασίζεται από τους θεράποντες να προσθέσουν ανιντουλαφουγκίνη στη μεροπενέμη και κολιστίνη που έπαιρνε η ασθενής. Σε χρονικό διάστημα 72 ωρών η ασθενής εμφανίζεται βελτιωμένη αλλά σταδιακά επιδεινώνεται η ανεπάρκεια των οργάνων και πεθαίνει 15 μέρες μετά την έναρξη της ανιντουλαφουγκίνης.

Στο σημείο αυτό ο παρουσιαστής αναφέρεται σε μία πολυκεντρική προσπάθεια από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης με τη συλλογή και την ανάλυση των ευαισθησιών σε 79 στελέχη *Candida* που απομονώθηκαν από μη-ουδετεροπενικούς βαρέως πάσχοντες. Ο παρουσιαστής αναφέρει ότι στα στελέχη έγινε προσδιορισμός των ευαισθησιών στα αντιμυκητιασικά στο κεντρικό εργαστήριο στη Δ' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ με μέθοδο μικροδιάλυσης. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν αναφέρονται πλήρως εδώ προς αποφυγή διπλής αναφοράς καθώς έχουν υποβληθεί σε δημοσίευση σε ξενόγλωσσο ιατρικό περιοδικό. Παρουσιάζονται μόνο τα ποσοστά ευαισθησίας χρησιμοποιώντας τα όρια που ορίστηκαν το 2018 από την EUCAST. Σύμφωνα με αυτά: α) τα ποσοστά ευαισθησίας των στελεχών *C. albicans* στην ιτρακοναζόλη ήταν 96,6%, στη φλουκοναζόλη 93,1%, στην ποσακοναζόλη 96,6%, στη βορικοναζόλη 100%, στην ανιντουλαφουγκίνη 93,1%, στη μικαφουγκίνη 62,1% και στη αμφοτερικίνη Β 100%, και β) τα ποσοστά ευαισθησίας των στελεχών *C. parapsilosis* στην ιτρακοναζόλη ήταν 89,2%, στη φλουκοναζόλη 35,1%, στην ποσακοναζόλη 94,6%, στη βορικοναζόλη 85,7%, στην ανιντουλαφουγκίνη 100%, στη μικαφουγκίνη 100% και στη αμφοτερικίνη Β 100%. Πριν από αρκετά χρόνια με τον καθηγητή τον κ. Σαμώνη είχαμε κάνει μία μελέτη σε πειραματόζωα όπου συγκρίναμε τη δραστηριότητα της ιτρακοναζόλης με τη φλουκοναζόλη, σε

ένα πειραματικό μοντέλο μυκηταιμίας από *C. parapsilosis*. Είχαμε εντυπωσιαστεί τότε που η ιτρακοναζόλη είχε πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και στην επιβίωση και στην απομόνωση του στελέχους από τους ιστούς. Συνάδει όμως το εύρημα που είχαμε τότε με τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν εδώ. Σε ό,τι αφορά στην ανιντουλαφουγκίνη και στη μικαφουγκίνη η αναφερόμενη 100% ευαισθησία αφορά σε μέτρια ευαισθησία καθώς κανένα από τα μελετηθέντα στελέχη δεν ήταν πλήρως ευαίσθητο ενώ κανένα δεν ήταν ανθεκτικό.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

Σαμώνης: Είναι ένα ενδιαφέρον περιστατικό. Ωστόσο θα ήθελα να πω ότι η γυναίκα ήρθε με μυκητιασικές πλάκες στον ουρανίσκο και τον οισοφάγο. Αυτό σημαίνει ότι υπήρχε ενός βαθμού ανοσοκαταστολή. Δεν ξέρω ποιά ήταν η αιτία της ανοσοκαταστολής και αυτό δεν έπρεπε να περάσει απαρατήρητο στην αρχή. Έπρεπε από την αρχή να μπει ένα αντιμυκητιασικό διότι πάρα πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι ο οισοφάγος είναι πύλη εισόδου μερικές φορές πιο σημαντική από το έντερο. Επομένως θα έλεγα ότι από την αρχή πέραν των αντιμικροβιακών που πήρε έπρεπε να είχε πάρει ένα αντιμυκητιασικό. Δεν ξέραμε βέβαια ότι είναι *C. parapsilosis*. Αν ήξερα ότι είναι *C. parapsilosis* θα έδινα ιτρακοναζόλη. Η επιλογή αυτή στηρίζεται αφενός στα αποτελέσματα από την προηγούμενη δουλειά που έχουμε με τον κ. Γιαμαρέλλο και αφετέρου στη γνώση ότι η *C. parapsilosis* εμφανίζει συνήθως υψηλότερες MICs στις εχινοκανδίνες οπότε η ιτρακοναζόλη μπορεί στην πράξη να αποδειχθεί ένα αποτελεσματικό φάρμακο. Φυσικά υπάρχει το λεγόμενο παράδοξο των εχινοκανδινών όπου μερικές φορές έχουμε υψηλές MICs αλλά στην πράξη η ανοσολογική τους δράση φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντικότερη από αυτή που πιστεύουμε. Εν προκειμένω, θα είχα δώσει ιτρακοναζόλη από την αρχή. Θέλω πάντως να τονίσω ότι σε μια γυναίκα 81 ετών που έρχεται με πλάκες στον οισοφάγο η άμυνά της για ποικίλους λόγους είναι πεσμένη. Δεν ξέρω ποιά ήταν η αιτία αλλά κανένας υγιής δεν κάνει πλάκες ούτε oral thrush ούτε μυκητιασική οισοφαγίτιδα. Σημαίνει ότι τα λεμφοκύτταρα είναι σε κακή λειτουργία.

Αρμαγανίδης: Να συμπληρώσω, σαν προσέγγιση εντατικολόγου, ακόμα κι αν συζητήσει κανείς τη χορήγηση αντιμυκητιασικών από την αρχή, εγώ θα έδινα οπωσδήποτε εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή στη δεύτερη φάση του περιστατικού. Γιατί εκεί έχουμε πλέον έναν άρρωστο ο οποίος παρά την αντιβίωση συνεχίζει να βαραινεί. Έχει προκαλοιστονίνη που υποχωρεί ενώ ήταν αρχικά υψηλή, ενώ έχει σηπτική καταπληξία. Η συνολική αυτή κλινική εικόνα είναι υπέρ μυκηταίωσης.

Σαμώνης: Πάντως τόσο στη ΜΕΘ, όσο και στους ασθενείς τους αιματολογικούς και τους ογκολογικούς, ο γιατρός πρέπει να κοιτάζει κάθε μέρα το στόμα τους. Έχουμε μια μελέτη πριν 10 χρόνια όπου αποδείξαμε ότι το 99% των ανθρώπων που έχουν oral thrush έχουν και βαριά οισοφαγίτιδα και γι' αυτό πρέπει να αρχίζουν αντιμυκητιασική αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο από 2 εβδομάδες ανεξάρτητα αν έχουν λοιπά συμπαρομαρτούντα.

Δημόπουλος: Νομίζω ότι έπρεπε να δώσουμε μεγαλύτερη σημασία στο proBNP που ήταν 35.000ng/ml και δεδομένου ότι η άρρωστη είναι σε σηπτική καταπληξία να ζητήσουμε υπερηχογράφημα καρδιάς με την υποψία της ενδοκαρδίτιδας. Θέλω να θυμίσω ότι έχουμε πλέον ένα εργαλείο στα χέρια μας που λέγεται 1, 3 βήτα-D-γλυκάνη και ανάλογα με τη μεταβολή των επιπέδων της αποφασίζεται αν θα βάλουμε αντιμυκητιασικό ή αν θα το διακόψουμε.

ΠΕΜΠΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

(Παρουσιαστής Ι. Κουτσοδημητρόπουλος)

Άνδρας 69 ετών υποβάλλεται σε χολοκυστοστομία λόγω εμφυσηματώδους λοίμωξης. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, στεφανιαία νόσος και υπερλιπιδαιμία. Από την καλλιέργεια του υλικού της χολοκυστοστομίας απομονώνεται στέλεχος *E. coli* με ευαισθησία στις κεφοξιτίνη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη και μεροπενέμη και αντοχή στις αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό και κεφοταξίμη. Το ερώτημα είναι τι θεραπεία θα χορηγήσετε από τις διαθέσιμες επιλογές: α) κολιστίνη, β) μεροπενέμη, γ) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, δ) κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, και ε) πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη.

Η ψηφοφορία σας κατέδειξε με μεγάλη πλειοψηφία την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Για τον άρρωστο επελέγη να χορηγηθεί κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Παρουσίασε σημαντική βελτίωση και μετά από 10 μέρες προγραμματίστηκε για έξοδο. Ξαφνικά παρουσίασε προσδευτικώς επιδεινούμενη δύσπνοια, σύγχυση και πυρετό έως 38.9°C. Τα ζωτικά σημεία ήταν αρτηριακή πίεση 80/50mmHg, σφύξεις 110/λεπτό ενώ ο κορεσμός αίματος σε οξυγόνο 88%. Λόγω του χαμηλού κορεσμού οδηγήθηκε σε διασωλήνωση από την οποία βγαίνανε πυώδεις εκκρίσεις. Το ερώτημα είναι τι θεραπεία θα χορηγήσετε και οι διαθέσιμες επιλογές είναι: α) κολιστίνη, β) μεροπενέμη με κολιστίνη, γ) μεροπενέμη με βανκομυκίνη, δ) μεροπενέμη με κολιστίνη και βανκομυκίνη, ε) κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη με βανκομυκίνη.

Η μεγάλη πλειοψηφία επιλέγει το σχήμα μεροπενέμης

με κολιστίνη και βανκομυκίνη.

Από την καλλιέργεια αίματος, απομονώνεται στέλεχος *Acinetobacter baumannii* με ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη.

Στον άρρωστο χορηγήθηκε μεροπενέμη και κολιστίνη. Παρουσίασε σημαντική βελτίωση και τελικώς αποσωληνώθηκε. Μεταφέρθηκε από τη ΜΕΘ στην παθολογική κλινική μετά πέντε ημέρες. Ξαφνικά 10 μέρες μετά τη μεταφορά του καθίσταται συγχυτικός, η αρτηριακή πίεση είναι 80/50mmHg, ο ασθενής είναι ανουρικός και η σύζυγος αναφέρει πως παρουσίαζε υδαρείς κενώσεις από 12ώρου. Το ερώτημα είναι τι θα κάνετε σε αυτή την περίπτωση και οι διαθέσιμες επιλογές είναι: α) διακοπή της μεροπενέμης/κολιστίνης που λαμβάνει, β) έναρξη κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμης, γ) συνέχεια της μεροπενέμης/κολιστίνης και προσθήκη βανκομυκίνης από του στόματος, δ) έναρξη κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμης και προσθήκη βανκομυκίνης από του στόματος, ε) συνέχεια μεροπενέμης/κολιστίνης και προσθήκη φινταξομικίνης από του στόματος, και στ) έναρξη κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμης και προσθήκη φινταξομικίνης από του στόματος.

Ισοψηφούν οι επιλογές του να συνεχιστεί μεροπενέμη/κολιστίνη και να προστεθεί φινταξομικίνη από το στόμα ή να προστεθεί βανκομυκίνη.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

Γιαμαρέλλου: Για να διαπιστωθεί αν τα στελέχη *Acinetobacter* είναι ευαίσθητα στην κολιστίνη δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ούτε τα E-test ούτε το σύστημα VITEC. Πρέπει να έχετε πολύ καλή συνεργασία με το εργαστήριο και να ζητήσετε να κάνουν έλεγχο ευαισθησιών μέσω μικροαραιώσεων.

Πρεκατές: Θέλω να τονίσω ότι βάσει της καθημερινής εμπειρίας οι σταφυλοκοκκικές πνευμονίες στις ΜΕΘ είναι λίγες.

Γιαννιτσιώτη: Ένα σχόλιο μόνο για την επιλογή μεροπενέμης/βανκομυκίνης. Στην πραγματικότητα των μεγάλων τριτοβάθμιων νοσοκομείων και με τα δεδομένα της επιδημιολογικής αντοχής, σε ασθενή που εκδηλώνει σηπτική καταπληξία 10 ημέρες μετά την εισαγωγή του, δεν μπορούμε να αποφύγουμε την κολιστίνη γιατί τα στελέχη *Acinetobacter* είναι συχνά παθογόνα όπου τα καινούργια αντιμικροβιακά δεν είναι δραστικά.

Γιαμαρέλλου: Ειδικά για τα στελέχη *Acinetobacter*, μη ξεχνάτε την τιγκεκυκλίνη στη μεγάλη δόση.

Αντωνιάδου: Όπως είδα το περιστατικό είναι σίγουρο

ότι εξελίσσεται σε ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα και μάλιστα αν αυτή συσχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια θα την έβαζα στην τρίτη κατηγορία της κεραυνοβόλου κολίτιδας επειδή ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής. Σε αυτή την περίπτωση, εμείς συχνά επιλέγουμε την τιγκεκυκλίνη για τον επιπλέον λόγο ότι φαίνεται να έχει και δραστηριότητα στο *Clostridium difficile* διατηρώντας παράλληλα τη βανκομυκίνη στη μεγάλη δόση.

Γιαννιτσιώτη: Η φινταξομικίνη τελευταία θεωρείται ότι μπορεί να δωθεί και στις βαριές ψευδομεμβρανώδεις κολίτιδες. Υπάρχει αυτό το σχήμα το extended pulsed με χορήγηση δύο φορές τη μέρα για πέντε μέρες και δεν συνδέεται με υποτροπές. Αλλά βέβαια εδώ το πρόβλημα του ασθενούς είναι η οξεία του κατάσταση και η καταπληξία του.

Νιτσοτόλης: Θα συμφωνήσω ότι η τιγκεκυκλίνη θα έπρεπε να μπει στη θεραπεία λόγω της ψευδομεμβρανώδους εντεροκολίτιδας και μάλιστα της κεραυνοβόλου μορφή της. Συνήθως για λοιμώξεις αναπνευστικού τη χρησιμοποιούμε

σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα ώστε να πετύχουμε καλύτερες συγκεντρώσεις στο αναπνευστικό.

Γιαμαρέλλου: Στη ΜΕΘ η δόση της τιγκεκυκλίνης, πάντα πρέπει να είναι 100mg x 2 εκτός αν έχετε ασθενή που είναι εξαιρετικά λιποβαρής. Επειδή τέθηκε το θέμα των στελεχών *Acinetobacter* με αντοχή στην κολιστίνη, υπάρχει και μία επιπλέον προσέγγιση που έχει αποδειχθεί in vitro. Για αυτή την προσέγγιση υπάρχουν δύο μεγάλες σειρές ασθενών, μία με θετικά και μία με αρνητικά αποτελέσματα. Πρόκειται για το συνδυασμό της κολιστίνης με ένα γλυκοπεπτίδιο όπως είναι η βανκομυκίνη ή η νταπτομυσίνη. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης είναι ότι η κολιστίνη ανοίγει διάκενα στις εξώτατες μεμβράνες επιτρέποντας στο γλυκοπεπτίδιο να εισέλθει ενδοκυττάρια ώστε το ανθεκτικό *Acinetobacter* να γίνει ευαίσθητο. Δηλαδή σε απελπιστικές περιπτώσεις ασθενών με λοίμωξη από στελέχη *Acinetobacter* ανθεκτικά σε όλες τις επιλογές μπορεί κανείς να δώσει και αυτό το συνδυασμό.