

ΚΑΤ' ΕΠΙΛΟΓΗΝ ΜΑΘΗΜΑ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Λοιμώξεις σε κίρρωτικό ασθενή  
Συνήθεις και σοβαρές λοιμώξεις

Πηρουνάκη Μαρία  
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος  
ΓΝ Αθηνών «Ιπποκράτειο»  
Αθήνα 7 Μαρτίου 2024

# Δήλωση συμφερόντων

**Καμία**

# Λοιμώξεις σε κίρρωτικούς ασθενείς

## Διάγραμμα παρουσίασης

- Επιδημιολογία λοιμώξεων
- Επιπτώσεις –Επιπλοκές
- Θνητότητα
- Παθοφυσιολογία
- Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα
- Διάγνωση
- Αλλαγή Επιδημιολογίας (Πολυανθεκτικά παθογόνα, Μύκητες)
- Αντιμετώπιση-Θεραπεία-Προφύλαξη
- Άλλες Λοιμώξεις

# Βακτηριακές λοιμώξεις: Επιδημιολογικά δεδομένα

Λοίμωξη παρούσα σε:

- **25-35%** μη αντιρροπούμενων κίρρωτικών που εισέρχονται στο νοσοκομείο
- **4-5 φορές συχνότερη** σε σχέση με μη κίρρωτικό νοσηλευόμενο

## Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη:

- **Child-Pugh (C/P) score C ή MELD score >15**
- Ιστορικό κατάχρησης αιθανόλης
- Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο ασκίτικό υγρό
- Ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης (SBP)
- Ιστορικό προηγηθείσας νοσηλείας
- Αιμορραγία πεπτικού

# Βακτηριακές λοιμώξεις: Συχνά άτυπες εκδηλώσεις

Άτυπη εκδήλωση (χωρίς πυρετό, ↓ επιπέδου συνείδησης (εγκεφαλοπάθεια), ↓ ηπατικής/νεφρικής λειτουργίας)

Patient characteristics	Group 1 Cirrhotic patients with bacterial infection n=100	Group 2 Cirrhotic patients without bacterial infection n=110	Group 3-Control Patients with bacterial infection without cirrhosis n=106	P-value
Fever >37°C, n (%)	47/100 (47%)	0/110	90/106 (85.5%)	0.01
Fever ≥38°C, n (%)	31/100 (31%)	0/110	79/106 (74.5%)	0.01
Mean body temperature, °C	37.4 ±0.9	36.5±0.08	38.3±1	0.01
White blood cell count, /mm <sup>3</sup> (mean±SD)	7567.8±4241.5	6121±2518	12842.3±7011.3	0.02
Mean hematocrit, %	32.2±5.7	32.9±5.7	36.3±6.2	0.57
Mean fibrinogen	301.7±170.4	328±	649.5±249.7	0.27
Mean albumin	3.1±0.6	3.2±0.6	3.5±0.7	0.001
Mean CRP mg/dL	34±38.8	5.7±7.3	147±95	0.001

# Ποια είναι η εστία της λοίμωξης; Επιδημιολογία-Συχνότητα

- Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ): 25-30%
- Ουρολοιμώξεις: 20-25%
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού: 15-20%
- Βακτηραιμία: 12%
- Λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων: 11%
- Αυτόματο εμπύημα θώρακος 3%

# Επιδημιολογία-Συχνότητα I

**Table 2.** Characteristics of cases of infection and cultures among all 781 admissions

Cases of infection, N (%)	200 (25.6)
Infections with ≥1 positive culture	148 (74)
Nosocomial	80 (40)
Polymicrobial infections	59 (29.5)
Isolation of MDR bacteria	46 (23.1)
Gram-negative	100 (41.8)
Gram-positive	139 (58.2)
<i>Sites of bacterial isolation</i>	
Bacteremia	73 (28.2)
Ascites	71 (27.4)
Pleural fluid	9 (3.5)
Urine	37 (14.3)
Other sites (skin infection, biliary source or no identifiable source)	69 (26.6)

MDR, multidrug-resistant; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; UTI, urinary-tract infections.

## Group 1 Cirrhotic patients with bacterial infection n=100

<b>Child-Pugh*</b>	
A	14 (14%)
B	36 (36%)
C	50 (50%)
Mean MELD score**	14.5±5.8
<b>Bacterial infections, n (%)</b>	
<b>Bacteremia</b>	<b>20 (20%)</b>
Cholecystitis/cholangitis	3 (3%)
Dermal	6 (6%)
Gastroenteritis	4 (4%)
Respiratory	9 (9%)
Uro-genital tract	19 (19%)
Spontaneous bacterial peritonitis	45 (45%)

*Deutsch M et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein  
Ann Gastroenterol 2018; 31 (1): 77-83*

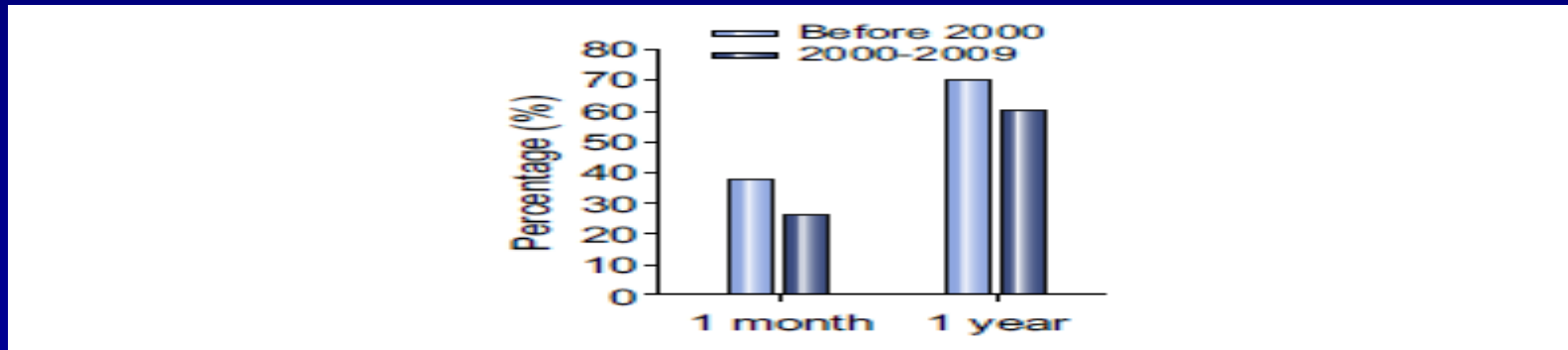
501 ασθενείς με 781 εισαγωγές  
MRSA ( n =22), και ESBL Gram (-)( N =20),

*Dionigi et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity*

*Am J Gastroenterol 21 February 2017; doi: 10.1038/ajg.2017.19*

# Βακτηριακές λοιμώξεις: Θνητότητα

- **Κύρια αιτία θανάτου** στους μη αντιρροπούμενους κίρρωτικούς,  
**Δυσμενής προγνωστικός δείκτης επιβίωσης**
- Ταχύτατα σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία ειδικά αν Child-Pugh στάδιο C ή MELD > 15
- ↑ κατά 3,75 φορές της θνητότητας σε σχέση με μη κίρρωτικούς
- Θνητότητα: **30%** σε 1 μήνα και **63%** σε 1 έτος
- Επιβίωση: **25-30%** στην διαιτία

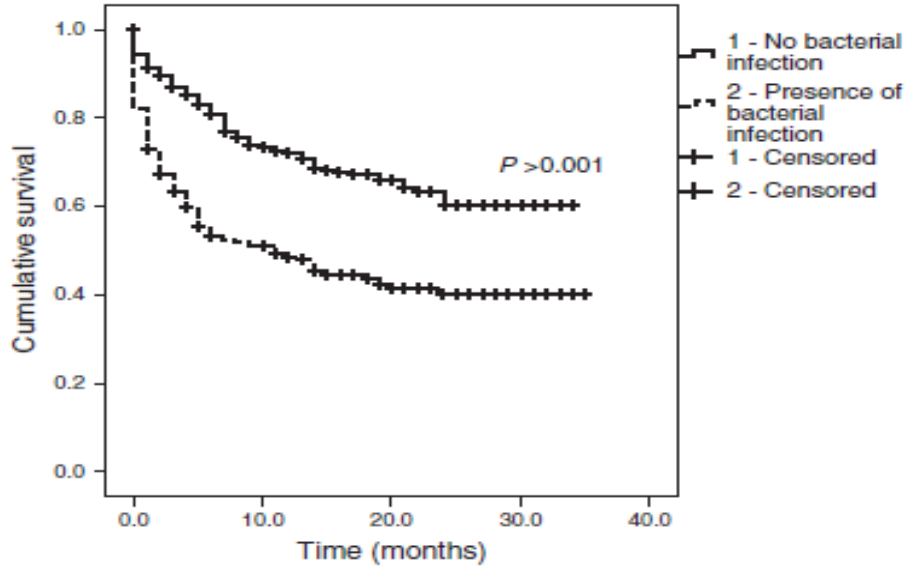


Jalan et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013 *J. Hepat* 2014 vol. 60 j 1310–1324

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



# Βακτηριακές λοιμώξεις: Θνητότητα



	MS, Months (95% CI)				
1 - No bacterial infection	23.9 (22.3–25.5)				
2 - Bacterial infection	16.8 (14.2–19.3)				
<i>Patients at risk</i>					
Months	0	3	6	12	30
1	335	261	227	172	14
2	166	96	77	60	11

**Figure 1.** Kaplan–Meier survival curves in patients with and without diagnosis of infection.

	Επιβίωση	μήνες	
	3	6	30
<u>Χωρίς</u> Λοίμωξη	83%	77%	62%
Με λοιμωξη	50%	46%	34%

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης ήταν MELD score (HR 1,099), η παραμονή σε ΜΕΘ (HR1,967) και η **λοιμωξη (HR 2,226)**

Η βακτηριακή λοίμωξη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης .

*Dionigi et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity Am J Gastroenterol 21 February 2017; doi: 10.1038/ajg.2017.19*

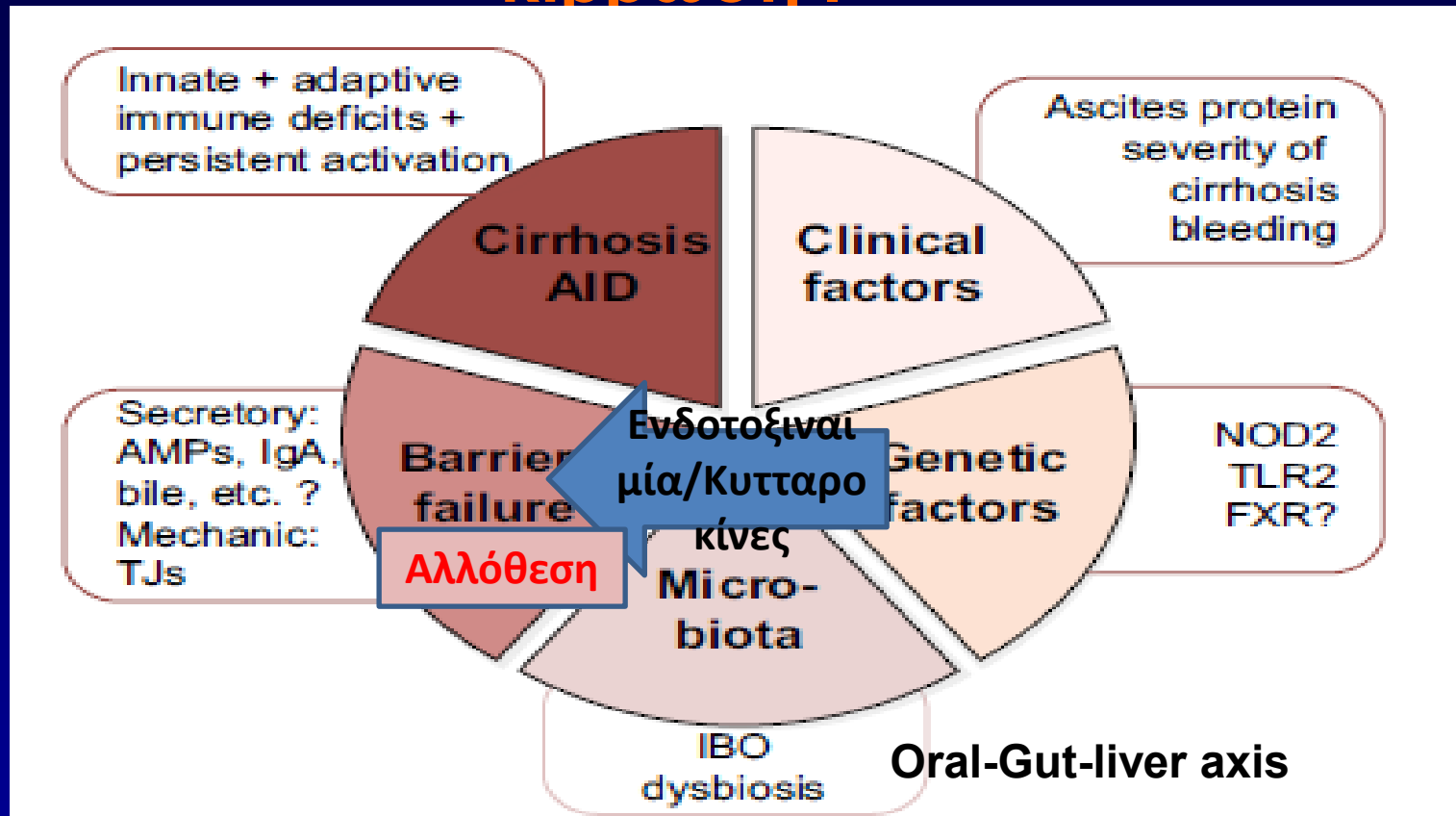
# Βακτηριακές λοιμώξεις: Άλλες επιπλοκές

- Κύρια αιτία οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (ACLF)
- Οξεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας –ηπατονεφρικό τύπου I (AKI)
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Διαταραχές πήκτικού μηχανισμού
- Αιμορραγία κιρσών οισοφάγου
- Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (RAI)

*Jalan et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013 J. Hepat 2014 vol. 60 j 1310–1324*

*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*

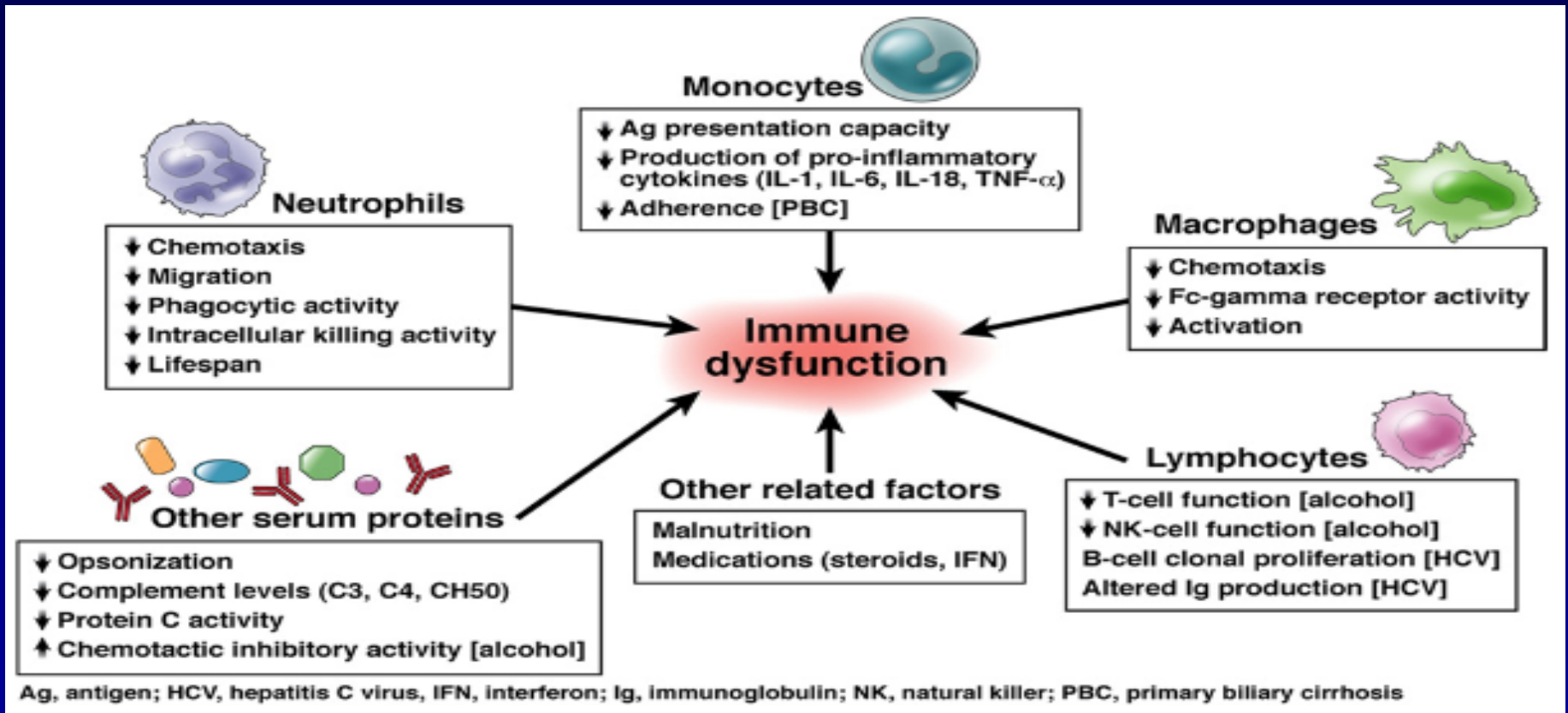
# Παθογένεση των βακτηριακών λοιμώξεων στην κίρρωση I



**Cirrhosis associated Immunodeficiency CAID:** Φάσμα από χρόνια συστηματική φλεγμονή έως ανοσοκαταστολή, όπως προχωρεί σε κίρρωση με ρήξη αντιρρόπησης

# Παθογένεση II

## Ανοσοκαταστολή συνδεόμενη με κίρρωση (CAID)



Bonnel AR, et al. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-38

# Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ)

- Λοίμωξη του ασκίτικού υγρού χωρίς σαφή ενδοκοιλιακή εστία.
- **Διάγνωση:** Πολυμορφοπύρηννα (PMN)  $>250\text{mm}^3$ .
- 60% αρνητικές καλλιέργειες



## EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver\*



Journal of Hepatology 2018; vol. 60 | 406–460

# ΑΒΠ: Κλινική εικόνα

- I) Τοπικά σημεία και συμπτώματα: κοιλιακό άλγος, ευαισθησία, έμετος, ειλεός
- ii) Σημεία συστηματικής φλεγμονής: πυρετός ή υποθερμία, φρίκια, μεταβολή λευκών αιμοσφαιρίων, ταχυκαρδία και/ή ταχύπνοια
- iii) Επιδείνωση ηπατικής λειτουργίας
- iv) Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- v) Καταπληξία vi) νεφρική βλάβη
- vii) Αιμορραγία πεπτικού

Συχνά ασυμπτωματική ιδίως σε εξωτερικούς ασθενείς

Καθυστερημένη παρακέντηση 12 ώρες >2,7 αύξηση θνητότητας

<b>Fever</b>	<b>50-75%</b>
<b>Abdominal pain</b>	<b>27-72%</b>
<b>Chills</b>	<b>18-29%</b>
<b>Nausea and vomiting</b>	<b>8-21 %</b>
<b>Diarrhea</b>	<b>up to 32%</b>
<b>Ileus</b>	<b>up to 30%</b>
<b>Shock</b>	<b>up to 21%</b>
<b>Encephalopathy</b>	<b>up to 50%</b>
<b>Renal failure</b>	<b>up to 34 %</b>
<b>Asymptomatic</b>	<b>up to 13 %</b>

# Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) Επιδημιολογία

- Η συχνότερη λοίμωξη σε ασθενείς με ασκίτη. Επίπτωση 10-25%/έτος
- Επιπολασμός: 1,5-3,5% σε εξωτερικούς ασθενείς με ασκίτη  
10%-20% σε νοσηλευόμενους
- Συχνά ασυμπτωματική
- Θνητότητα κατά την νοσηλεία: 20%
- Παλαιότερα προ της εισαγωγής της έγκαιρης εμπειρικής αγωγής θνητότητα: 80-90%

*Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis Journal of Hepatology 2018 vol. 69: 406–460*

*Salerno et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310-1318*

*Fernandez et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818–824.*



# Διαγνωστική παρακέντηση για διερεύνηση ΑΒΠ

Σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη που εισάγονται στο νοσοκομείο  
(ΠΜΝ, Κ/α, SAAG)

Ασθενείς με ασκίτη και αιμορραγία πριν τη χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών

Σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς με ασκίτη που εμφανίζουν:

- συμπτώματα ή σημεία περιτοναϊκής λοίμωξης
- συστηματικά σημεία λοίμωξης (πυρετός – λευκοκυττάρωση)
- ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- ταχεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

# Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (SBP) Επιπτώσεις

- **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ:** ηπατονεφρικό σύνδρομο (30%), οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια, κίρσοραγία
- **Πιθανότητα υποτροπής σε ένα έτος: 40-70%.**
- **Πιθανότητα επιβίωσης 1 έτος μετά το πρώτο επεισόδιο: 30-50%.**
- **Πρέπει να παραπέμπονται για μεταμόσχευση ήπατος**

*Ricart et al J Hepatol 2000. Thuluvath Am J Gastroenterol 2001. Garcia-Tsao, Can J Gastroenterol. 2004*

# Πρόγνωση ΑΒΠ: Κριτήρια βαρύτητας Σήψη, σοβαρή σήψη, CLIF- SOFA

Organ/system	The CLIF-SOFA scale				
	0	1	2	3	4
<b>Liver</b>					
Bilirubin (mg/dl)	<1.2	≥1.2-<1.9	≥2-<5.9	≥6-<12	≥12
<b>Kidney</b>					
Creatinine (mg/dl)	<1.2	≥1.2-<1.9	≥2-<3.5	≥3.5-<5	≥5
<b>Cerebral (HE grade)</b>	No HE	1	2	3	4
<b>Coagulation</b>	INR <1.1	INR 1.1-1.25	INR 1.26-1.5	INR 1.51-2.5	INR >2.5 or platelets ≤20x10 <sup>3</sup> /μl
<b>Circulation</b>					
MAP (mmHg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or dobutamine or terlipressin	Dopamine >5-≤15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<b>Lungs</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> or SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400 >512	≤400 >357-≤512	≤300 >214-≤357	≤200 >89-≤214	≤100 ≤89

ACLF grade	Definition
No	<ul style="list-style-type: none"> <li>No organ failure</li> <li>Single organ failure (liver, coagulation, circulation, lungs) + creatinine &lt;1.5 mg/dl + no hepatic encephalopathy</li> <li>Single cerebral failure + creatinine &lt;1.5 mg/dl</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single kidney failure</li> <li>Single organ failure (liver, coagulation, circulation, lungs) + creatinine 1.5-≤1.9 mg/dl and/or grade 1-2 hepatic encephalopathy</li> <li>Single cerebral failure + creatinine 1.5-≤1.9 mg/dl</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 organ failures</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 organ failures or more</li> </ul>

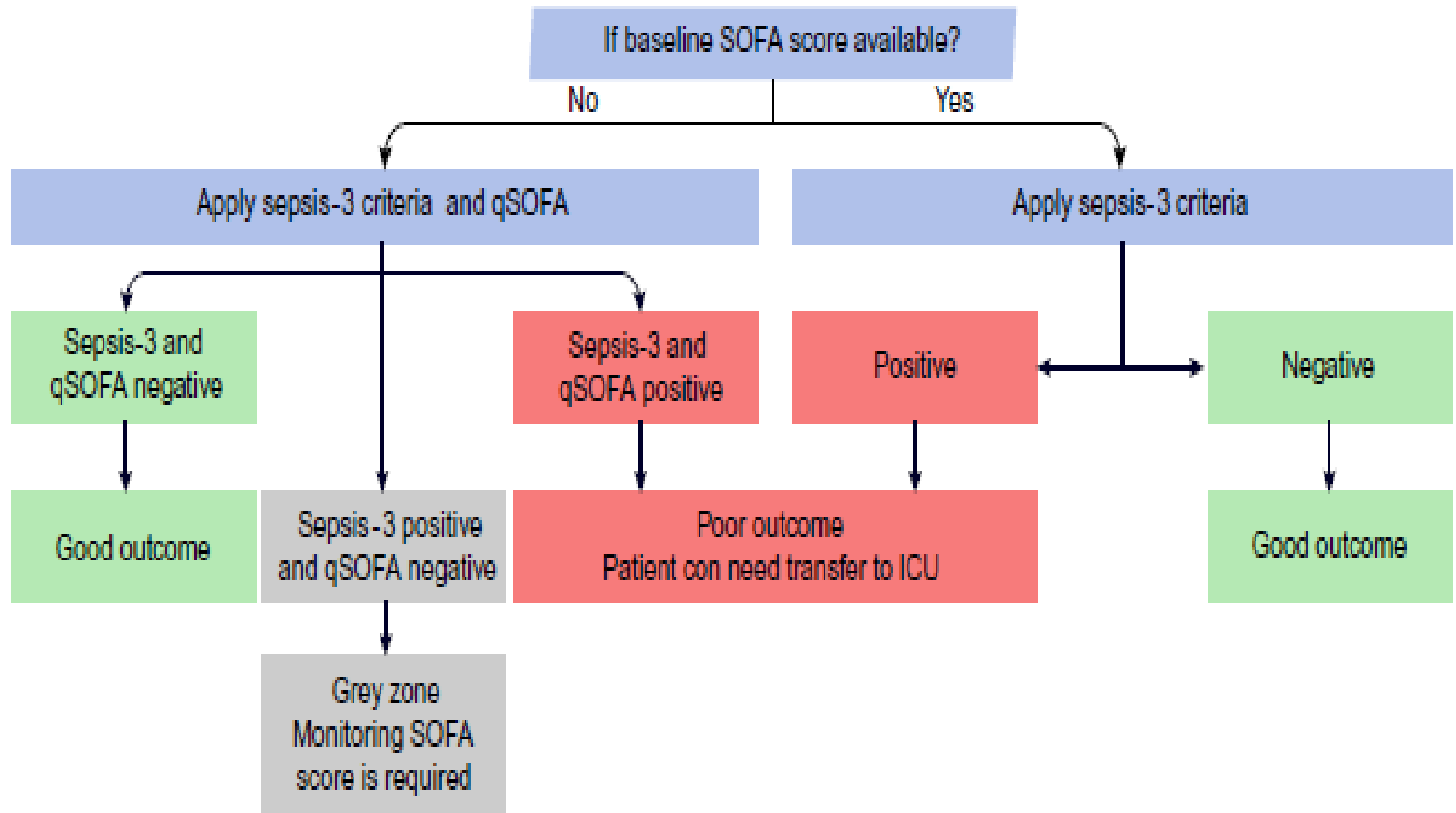
Θνητότητα  
22%

77%

Jalan et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013 J. Hepat 2014 vol. 60 j 1310–1324

[https://www.clifresearch.com/portals/0/calculadoras/EASL-CLIF\\_ConsortiumScores.htm](https://www.clifresearch.com/portals/0/calculadoras/EASL-CLIF_ConsortiumScores.htm)

# Πρόγνωση ΑΒΠ: Κριτήρια βαρύτητας



# Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά ΑΒΠ. Κλασικές μελέτες

**Table 2 Bacteriology of Spontaneous Bacterial Peritonitis**

Organism	No. of Isolates (%) (N = 263)
<i>Escherichia coli</i>	121 (46)
<i>Streptococcus</i> and group D streptococci	80 (30)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (9)
Other aerobic gram-negative bacilli	22 (8)
Anaerobes	2 (<1)
Other <i>Staphylococcus</i> spp., diphtheroids	15 (6)

<u>Μικροοργανισμός</u>	<u>%</u>
<i>Escherichia Coli</i>	43
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9
Άλλοι στρεπτόκοκκοι	19
Εντεροβακτηριοειδή	4
<i>Staphylococcus</i>	3
<i>Pseudomonas</i>	1
Διάφορα	10

## Αρχικές μελέτες

Gram (-) εντεροβακτηριακά

κύρια *E.coli* (60%)

Gram (+) κόκκοι (30-35%)

## Μετά το 2000

Νοσοκομειακή ΑΒΠ

Gram (+) κόκκοι 60-65%

Εντεροβακτηριακά 30-35%

Anastasiou J, Williams R *Ann Gastroenterol* 2013; 26 (2): 128-131.

Bhuva M, Ganger D, Jensen D. *Am J Med* 1994;97:169-175.

Data from McHutchinson, JG, Runyon, BA. *Spontaneous Bacterial Peritonitis*. In: *Gastrointestinal and Hepatic Infections*, Surawicz, CM, Owen, RL (Eds), WB Saunders Philadelphia 1995. p.455.

# Θεραπεία/Αντιμετώπιση ΑΒΠ

- **Άμεση έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής** (άμεση παρακέντηση –μέτρηση ΠΜΝ>250/mm<sup>3</sup>, χρώση Gram +καλλιέργεια ασκίτικού), λήψη AMK X2
- **Διάρκεια θεραπείας:** 5-7 ημέρες τουλάχιστον. Επί θετικής καλλιέργειας: 7 ημέρες
- **Πλήρης κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση (work up)** σε κάθε υπόνοια λοίμωξης ή επιδείνωσης σε προηγουμένως σταθερό ασθενή.
- **Ιστορικό** (προηγούμενες νοσηλείες, χημειοπροφύλαξη, προηγούμενα αντιβιοτικά σχήματα, ιατρικοί χειρισμοί όπως καθετήρες)
- **Τοπικές αντοχές μικροβίων:** > 60% αρνητικές καλλιέργειες
- **Συμπληρωματικά μέτρα:** Χορήγηση αλβουμίνης, διακοπή διουρητικών, όχι παρακεντήσεις μεγάλου όγκου, πρόληψη εγκεφαλοπάθειας.

# Χορήγηση Αλβουμίνης-SBP

## Recommendation

- The administration of albumin (1.5 g/kg at diagnosis and 1 g/kg on day 3) is recommended in patients with SBP (**I;1**).

# Θεραπεία/Αντιμετώπιση SBP

Κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς ή Πιπερακιλλίνη-Ταζομπακτάμη

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Παραμένουν οι κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς ή Πιπερακιλλίνη-Ταζομπακτάμη  
παραμένουν φάρμακα 1<sup>ης</sup> επιλογής ;



# Λοιμώξεις σε κίρρωτικούς – ΑΒΠ

## Αναδυόμενα προβλήματα

1. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις-Λοιμώξεις σχετιζόμενες με χώρους παροχής υγείας
2. Αλλαγή Επιδημιολογίας-Πολυανθεκτικά Παθογόνα

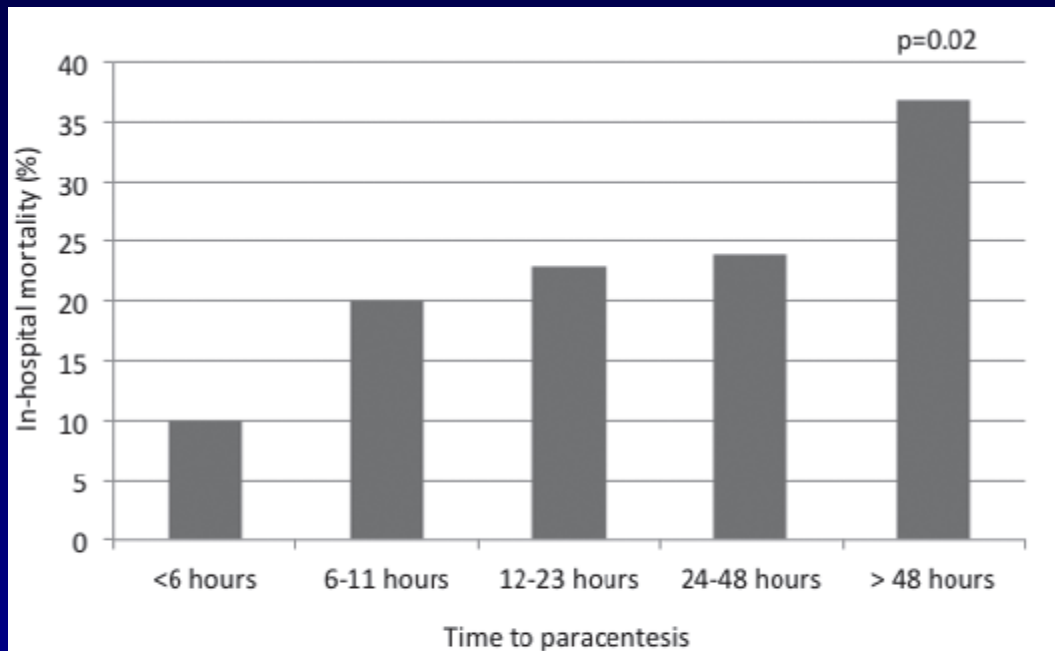
# Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) Θεραπεία βάσει κατάταξης

- **Κοινότητας:** καμία επαφή με το σύστημα υγείας τις προηγούμενες 30 ή κατ'άλλους 90 ημέρες.
- **Νοσοκομειακή αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα.** Οι μισές περιπτώσεις ΑΒΠ σε νοσηλευόμενους αποκτώνται κατά την διάρκεια της νοσηλείας (μετά τις 48-72 ώρες) ή νοσηλεία τις προηγούμενες 30 ημέρες.
- **Σχετιζόμενη με χώρους παροχής υγείας:** Επαφή για 2 μέρες με νοσοκομείο τις προηγούμενες 90 ημέρες, διενέργεια παρεμβάσεων σε εξωτερικά ιατρεία (πχ παρακέντηση, περιποίηση διαβητικού ποδιού), διαμονή σε οίκο ευγηρίας.

Salerno et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318

Fernandez et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.

# Έγκαιρη και κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή



**Fig. 2.** The early diagnosis of infection is vital to allow for immediate treatment initiation and therefore improves patient prognosis. The survival probability of patients with spontaneous bacterial peritonitis is reduced by 3.3% for every hour a paracentesis is delayed [55].

*C. Engelmann & T Berg Visc Med DOI: 10.1159/000491107*

# ΑΒΠ: Θεραπεία

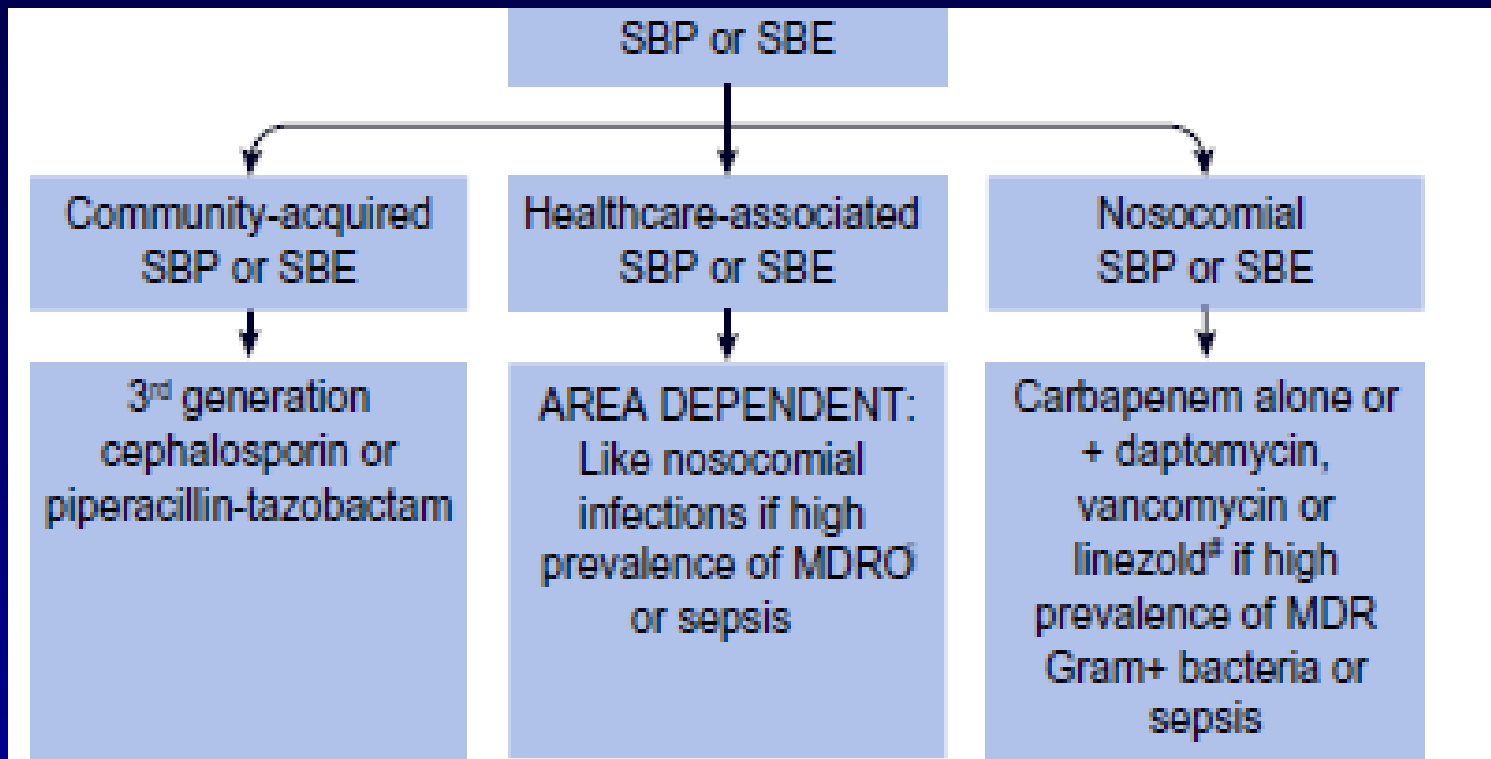


Fig. 4. Recommended empirical antibiotic treatment of SBP or SBE (adapted from Ref. 6). SBE, spontaneous bacterial empyema; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; MDRO, multidrug resistant organism.

# Μικροβιολογία ΑΒΠ: εξέλιξη

**1960-1995**  
Enterobacteriaceae (E.Coli)

Χρήση κεφαλοσπορινών  
Πρωτοπαθής και  
Δευτεροπαθής  
χημειοπροφύλαξη με  
κινολόνες

Πολλαπλές νοσηλείες  
Ενδοноσοκομειακοί  
χειρισμοί  
Αντιβιοτικά ευρέως  
φάσματος

**1995-2005**  
Gram (+)  
Ανθεκτικότητα  
στις κινολόνες

**2005-2016**  
Πολυανθεκτικά  
Μύκητες

## MDR

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) producing gram (-)

Nonfermentable Gram(-) bacteria  
Pseudomonas aeruginosa

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

## XDR

Carbapenemase-producing gram (-)

Vancomycin-resistant enterococci (VRE)

- 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/XDR στην ΑΒΠ (ελληνικά δεδομένα)

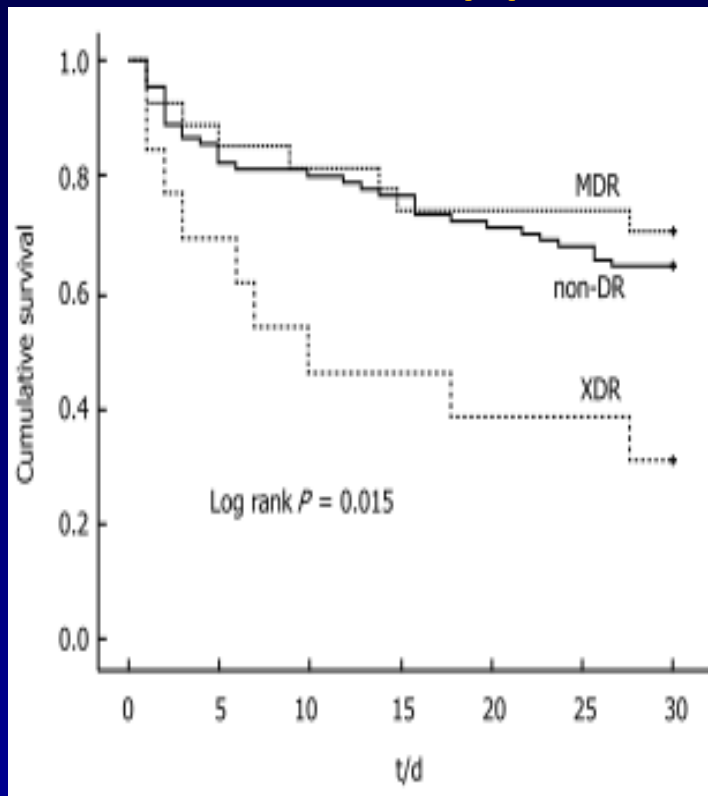
- Μελέτη 2008-2011 (47 περιπτ)
- Gram (+): 55%
  - Streptococcus spp (38.5%)
  - Enterococcus spp (34.5%)
    - E. faecium (66.5%)
  - Staphylococcus spp (27%)
- Gram (-): 45%
  - MDR 43% (9 περιπτώσεις)
    - KPC (44.5%)
    - ESBL (33.5%)
    - P. Aeruginosa (22%)
    - Αντοχή σε γ' γενιάς κεφαλοσπορίνες 49%
    - Και στις κινολόνες 47%

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

- Μελέτη 2012-2014 (130 περιπτ)
- Gram (+): 48.5%
  - Streptococcus spp (40%)
  - Enterococcus spp (47.5%)
    - E. faecium (24%)
    - E. faecium VRE (3%)
  - Staphylococcus spp (12.5%)
- Gram (-): 50%
  - MDR (20,8%)
    - ESBL (75%)
    - P. Aeruginosa (25%)
  - XDR (10%) KPC (54.5%)
- Αντοχή Meropenem 30.7%
- Κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς 43.8%.
- XDR ευαίσθητα στην colistin (πλην ενός) GPC (E.faecium) 86% ευαίσθητο tigecycline

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/XDR: επίπτωση στη θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών



	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P 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%
- XDR ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας (HR = 2.263, 95%CI:1.005-5.095, P = 0.049),

Aexopoulou 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 πολυανθεκτικά Η σημασία της τοπικής επιδημιολογίας

Η παρουσία πολυανθεκτικών στελεχών σε ΑΒΠ περιτονίτιδα σχετίζεται με:

- την προϋπάρχουσα βαρύτητα της ηπατικής νόσου,
  - την νοσοκομειακή ή σχετιζόμενη με χώρους παροχής υγείας λοίμωξη
  - την προηγηθείσα λήψη κινολονών ή κεφαλοσπορινών γ' γενιάς
  - και την τοπική επιδημιολογία κάθε χώρου αλλά και κάθε χώρας;
- 
- Η γνώση της τοπικής επιδημιολογίας απαραίτητη για την σωστή αντιμετώπιση αυτών των βαρέως πασχόντων ασθενών.



# Μεταανάλυση νοσοκομειακής ΑΒΠ

Ref.	N-SP culture-positive/N-SP total	N-SBP/ N-SFP	N-SBP by GPB/ culture-positive N-SPB	N-SPB by MDR bacteria/culture-positive N-SPB	N-SBP by MDR-GPB/ N-SBP by GPB	N-SBP by MDR-GNB/ N-SBP by GNB
Song <i>et al</i> <sup>[20]</sup>	Only culture positive cases	32/0	NA	NA	NA	12/18 (66.6) <sup>1</sup>
Cheong <i>et al</i> <sup>[21]</sup>	Only culture positive cases	123/3	37/119 (31.0)	NA	NA	23/82 (28.0)
Fernández <i>et al</i> <sup>[22]</sup> (first cohort)	NA	32/0	NA	7/32 (21.9)	NA	NA <sup>2</sup>
Fernández <i>et al</i> <sup>[22]</sup> (second cohort)	NA	7/0	NA	2/7 (28.5)	NA	NA <sup>3</sup>
Chaulk <i>et al</i> <sup>[23]</sup>	NA	17/0	NA	7/17 (41.1)	NA	NA
Li <i>et al</i> <sup>[24]</sup>	Only culture positive cases	92/7	27/92 (29.3)	29/62 (46.8) <sup>4</sup>	7/19 (36.8) <sup>5</sup>	22/43 (51.2) <sup>6</sup>
Friedrich <i>et al</i> <sup>[25]</sup>	NA	81/8	37/118 (31.3)	59/81 (72.8)	NA	NA
Piano <i>et al</i> <sup>[26]</sup>	16/31 (51.6)	16/0	10/16 (62.5)	6/16 (37.5)	3/6 (50.0)	3/10 (30.0)
Salerno <i>et al</i> <sup>[26]</sup>	NA	24/0	NA	6/24 (25.0)	NA	NA
Lutz <i>et al</i> <sup>[27]</sup>	30/63 (47.6)	29/1	14/29 (48.2)	9/30 (30.0)	NA	NA

Πολυανθεκτικά από 22% έως 70% στις διάφορες μελέτες

Συνηθέσταρα: ESBL παράγοντα Enterobacteriaceae, μη ζυμούντα την λακτόζη Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa*), MRSA και VRE

Fiore M *et al* . Systematic review of N-SBP World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4654-4660

# Μετανάλυση νοσοκομειακής ΑΒΠ Συνδυαστική Θεραπεία

Πρέπει να υπάρχει εξαρχής κάλυψη και για πολυανθεκτικά  
Gram (+) και MDR Gram (-)

Σε περιοχές με αυξημένα ποσοστά ανθεκτικών μικροβίων VRE, MRSA, ESBL  
Οι γ' γενιάς κεφαλοσπορίνες ανεπαρκείς στην ΑΒΠ

Κιρρωτικοί ασθενείς με νοσοκομειακή ΑΒΠ θα πρέπει να λαμβάνουν εμπειρική  
Αγωγή με

1. *Meropenem* (1g/8 h) +

2. *Vancomycin* / *Daptomycin*  
(8-12 mg/kg per 24 h) +

3. β-lactam active against MRSA (νεώτερες αντι- MRSA κεφαλοσπορίνες-  
Κεφαρολίνη)

Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299–1309.

Fiore M et al . *Systematic review of N-SBP World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4654-4660

# 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,<sup>1</sup> Cristina Lucidi,<sup>1</sup> Vincenza Di Gregorio,<sup>1</sup> Barbara Lattanzi,<sup>1</sup> Valerio Giannelli,<sup>1</sup> Michela Giusto,<sup>1</sup> Alessio Farcomeni,<sup>2</sup> Giancarlo Ceccarelli,<sup>2</sup> Marco Falcone,<sup>2</sup> Oliviero Riggio,<sup>1</sup> and Mario Venditti<sup>2</sup>

	Κεφοταξίμη 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%

# Ρόλος άλλων νεώτερων αντι Gram (+) αντιβιοτικών στην ΑΒΠ; Δαπτομυκίνη, Λινεζολίδη

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

	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

Η Δαπτομυκίνη δρα και σε στελέχη VRE

Zhang et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with **linezolid**. Hepatobiliary Pancreatic Dis Intr 2015 Jun;14(3):287-92

# ΑΒΠ: Θεραπεία

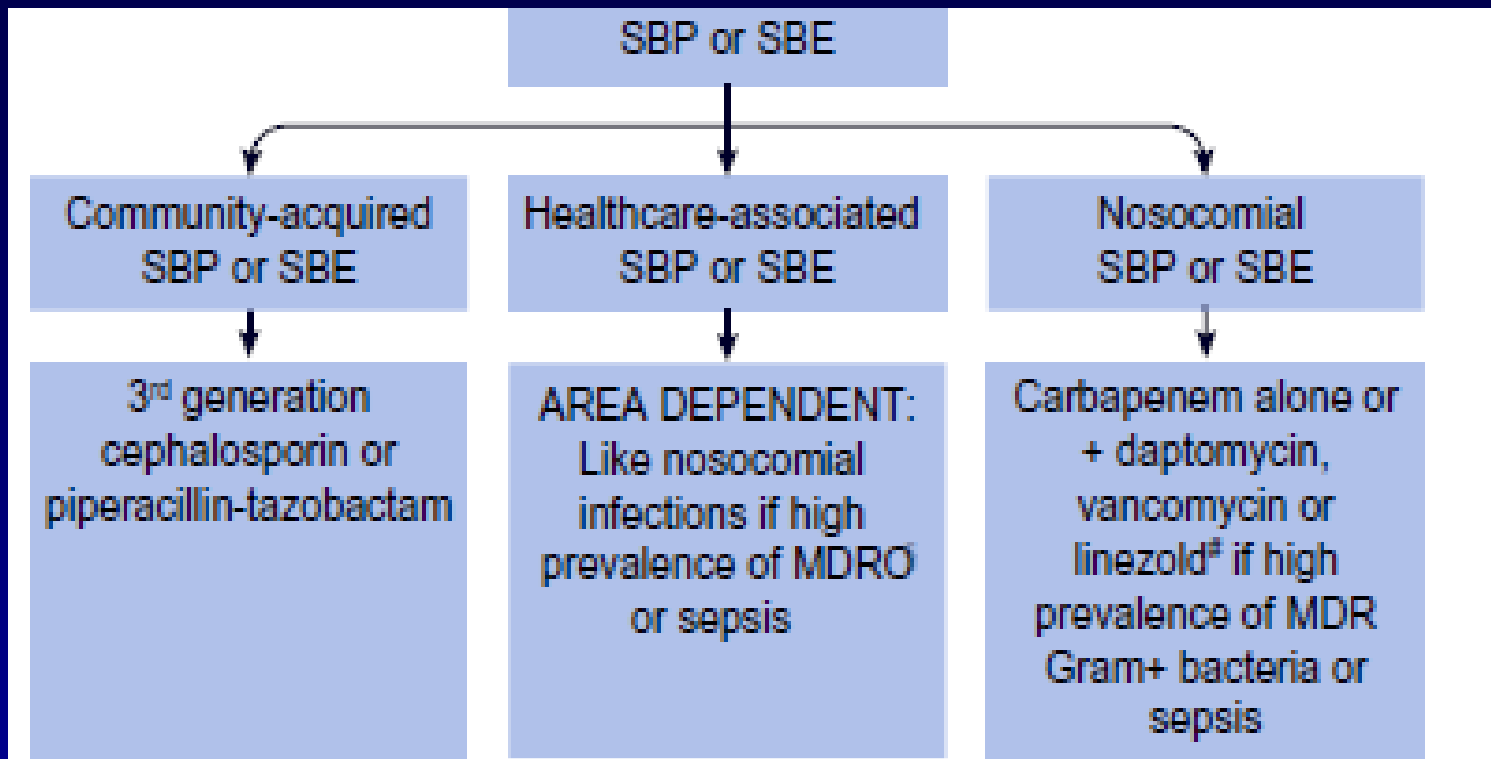
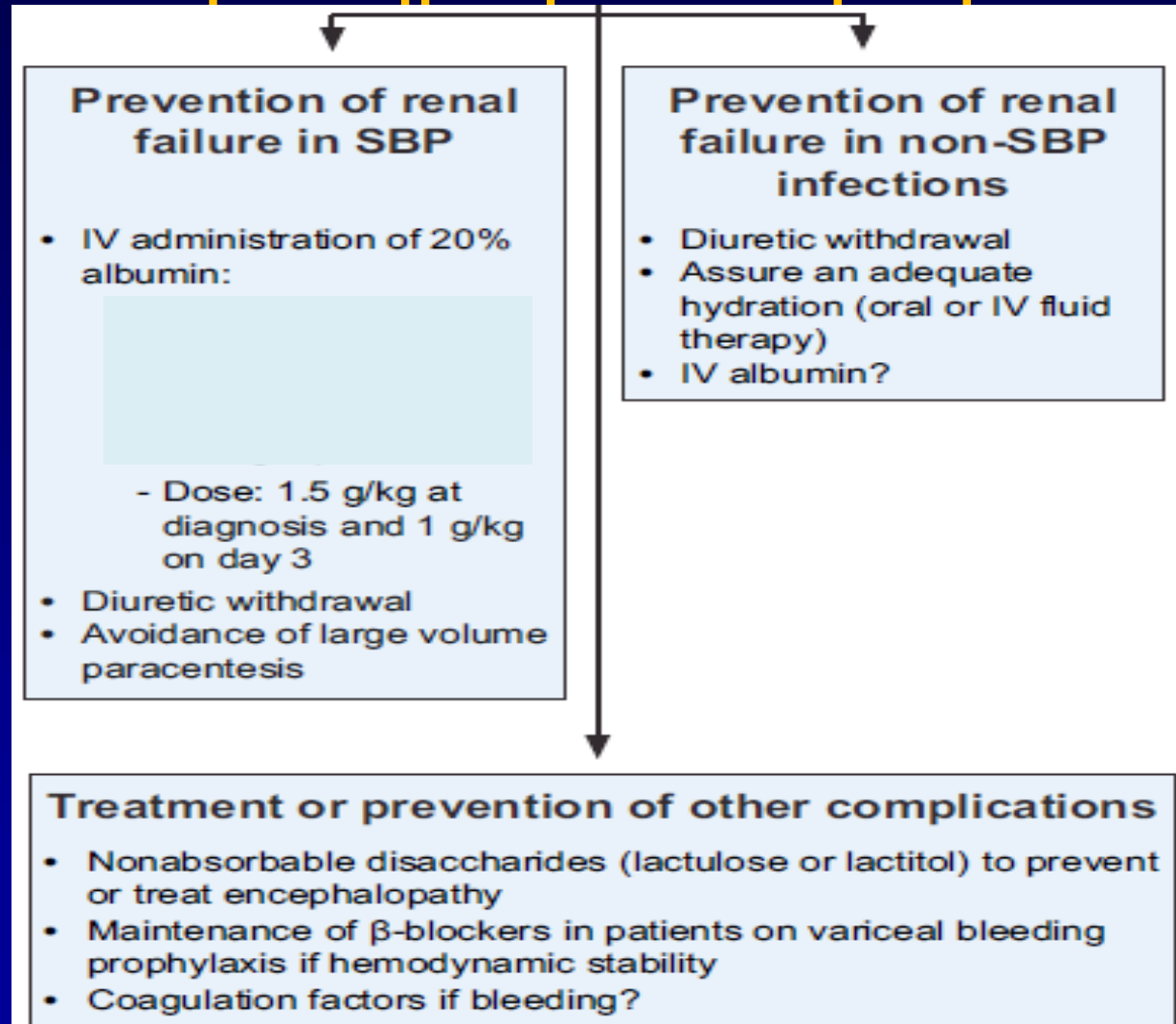


Fig. 4. Recommended empirical antibiotic treatment of SBP or SBE (adapted from Ref. 6). SBE, spontaneous bacterial empyema; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; MDRO, multidrug resistant organism.

# Θεραπεία/Αντιμετώπιση ΑΒΠ

## Συμπληρωματικά μέτρα



# Πως παρακολουθείται ασθενής με ΑΒΠ;

- Κλινική παρακολούθηση
- Επαναληπτική παρακέντηση **μετά 2 ημέρες**

## ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Βελτίωση κλινικής εικόνας
- >25% μείωση ΠΠΝ ασκιτικού υγρού

## ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Επιδείνωση κλινικής εικόνας
- <25% μείωση ΠΠΝ ασκιτικού υγρού

- Τροποποίηση αντιβιοτικής αγωγής
- **MDR/XDR/PDR παθογόνο; Μύκητας;**
- **Δευτεροπαθής βακτηριακή περιτονίτιδα ;**

# Προλαμβάνεται η ΑΒΠ; Πρωτογενής Χημειοπροφύλαξη 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

- **Πρωτογενής προφύλαξη** (ενδείκνυται αν λεύκωμα ασκιτικού <1.5g/L και ένα)

- C/P score  $\geq 9$  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: Αν βελτιωθεί η ηπατική λειτουργία διακόπτονται

- Fagiuoli 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.
- **Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with**

**decompensated cirrhosis Journal of Hepatology 2018 vol. 69: 406–460**



# Προλαμβάνεται η ΑΒΠ; Δευτερογενής Χημειοπροφύλαξη στην ΑΒΠ

- **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
- Η ριφαξυμίνη δεν συνιστάται αντι νορφλοξασίνης
- Ερωτηματικά: Ασθενείς που λαμβάνουν ριφαξυμίνη ως πρόληψη εγκεφαλοπάθειας αν πρέπει να λάβουν και νορφλοξασίνη

- 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.
  - Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69: 406–460

# Περιορισμός χρήσης αντιβιοτικών: Νεώτεροι χειρισμοί στην ΑΒΠ

- **Ριφαξιμίνη: Δεν συνιστάται αντί της νορφλοξασίνης**
    - Παρά κάποιες ενθαρρυντικές πρόσφατες τυχαιοποιημένη μελέτες
      - 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
  - **PPI'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.

# Προφύλαξη

Αποφυγή λοίμωξης  
Μείωση θνητότητας



Αποφυγή κατάχρησης  
αντιβιοτικών



Αυξημένη θνητότητα



Αύξηση αντοχής και  
μελλοντική αποτυχία  
εμπειρικής αγωγής



# Προφύλαξη

Αποφυγή λοίμωξης  
Μείωση θνητότητας



Αποφυγή κατάχρησης  
αντιβιοτικών



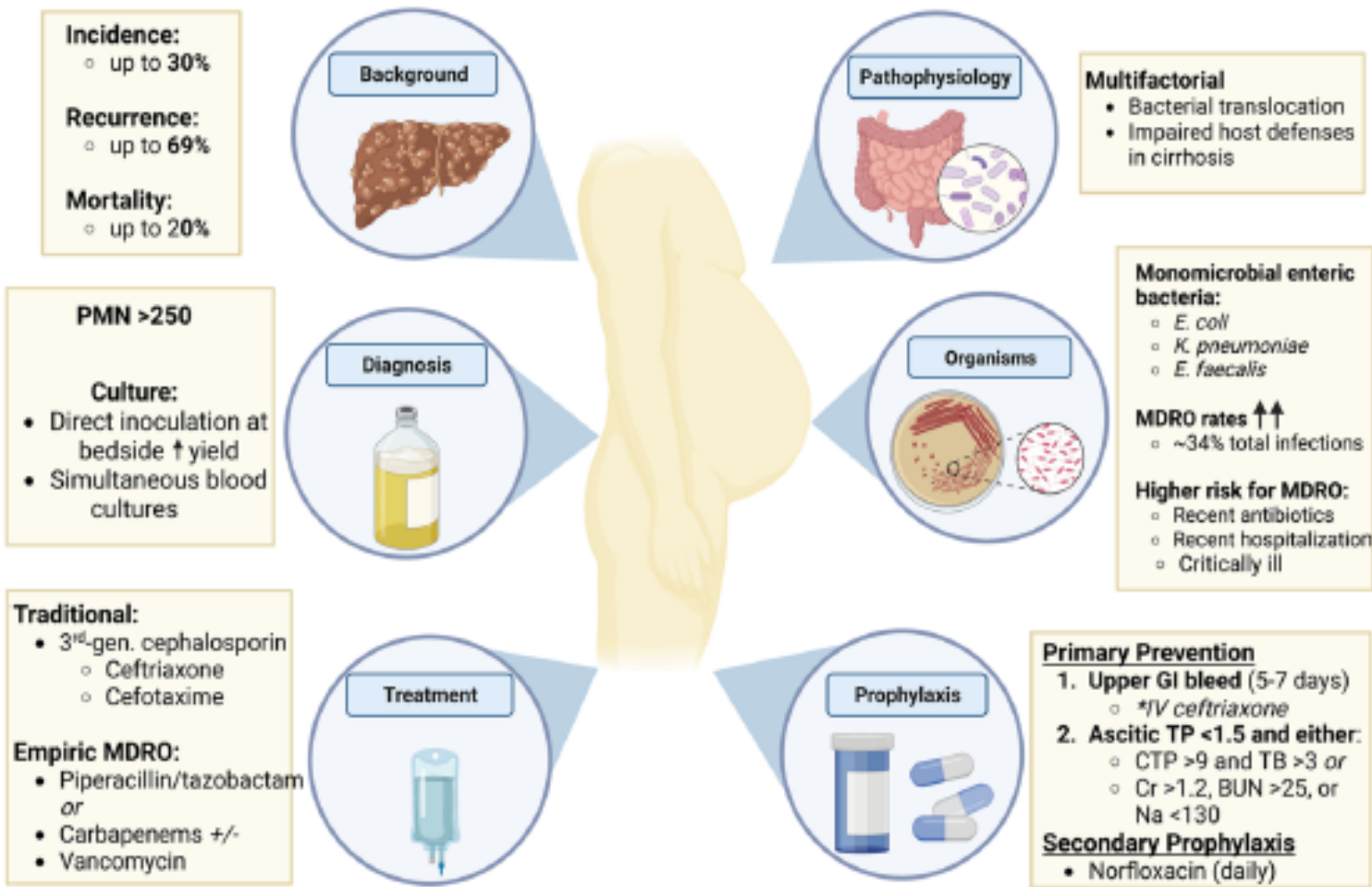
Αυξημένη θνητότητα



Αύξηση αντοχής και  
μελλοντική αποτυχία  
εμπειρικής αγωγής



# Spontaneous Bacterial Peritonitis



Digestive Diseases and Sciences (2023) 68:1667–1669  
<https://doi.org/10.1007/s10620-023-07865-w>

INVITED COMMENTARY



## Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Bug Matters

Sunny Sandhu<sup>1,2</sup> · Binu V. John<sup>1,2</sup>

# Ειδικές λοιμώξεις ασκτικού υγρού

## ΒΑΚΤΗΡΙΑΣΚΙΤΗΣ

- Διαγνωστικά κριτήρια:
  - Θετική καλλιέργεια ασκτικού υγρού
  - ΠΠΝ ασκτικού υγρού  $< 250/\text{mm}^3$
  - Απουσία εντοπισμένης ή συστηματικής λοίμωξης

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Παρουσία σημείων συστηματικής λοίμωξης: **Θεραπεία**
- Απουσία σημείων συστηματικής λοίμωξης: **Επανάληψη παρακέντησης. Αν πάλι καλλιέργεια θετική: Θεραπεία**

# Δευτεροπαθής βακτηριακή περιτονίτιδα

- διάτρηση ή οξεία φλεγμονή ενδοκοιλιακών οργάνων
- λοιμώξεις κοιλιακού τοιχώματος
- προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις

• Δ/Δ από ΑΒΠ: **συνήθως άμεση χειρουργική επέμβαση**

- ✓ μη απάντηση στην αντιβιοτική αγωγή
- ✓ απομόνωση **περισσότερων του ενός μικροοργανισμών στο ασκитικό υγρό**
- ✓ τουλάχιστον 2 από:

1. Glu < 50mg/dL
2. LDH > φυσιολογικά επίπεδα στον ορό
3. Ολική πρωτεΐνη > 10g/L

# Αυτόματο βακτηριακό εμπύημα θώρακος I

- Λοίμωξη προϋπάρχοντος υδροθώρακα χωρίς συνοδό πνευμονία
- Ανάλογα εργαστηριακά ευρήματα πλευριτικού υγρού με του ασκίτικού υγρού
- Ανάλογη παθογένεια
- Θεραπεία: παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών
  - χωρίς εκκενωτική παρακέντηση πλευριτικού υγρού



# Αυτόματο βακτηριακό εμπύημα θώρακος II

- **Διάγνωση:**

1. Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού και
2. Πολυμορφοπύρηνα  $>250/\text{mm}^3$  ή
3. Πολυμορφοπύρηνα  $>500/\text{mm}^3$   
Αν αρνητική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού  
  
χωρίς πνευμονία

*Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. Liver Int 2011;31:417–424.*

# Άλλες λοιμώξεις σε κίρρωτικούς

- **Μικροβιαμίες (αυτόματες, μετά χειρισμούς, tipsitis)**  
(MRSA, VRE)
- **Ουρολοιμώξεις**
- **Πνευμονίες** ( πνευμονιόκοκκος, ιδίως αλκοολικούς´ και από *Kl. pneumonia*)
- **Λοιμώξεις Δέρματος-Μαλακών Μορίων**
- **Σπανιότερα: ενδοκαρδίτιδα**
- **Σπάνια ειδικές λοιμώξεις (Πνευμονική ΤΒC, φυματιώδης περιτονίτιδα ιδίως σε μετανάστες)**

Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69: 406–460

Lipsky et al, *Ann Intern Med* 1998

Christou et al, *Am J Gastroenterol*, 2007

# Άλλες λοιμώξεις σε κίρρωτικούς

## Πρόγνωση

### Infections other than SBP

*Prevalence, diagnosis and impact on prognosis*

Non-SBP infections are frequent in patients with cirrhosis and present or develop during hospitalisation in 25–30% of patients. The most frequent infections other than SBP are: urinary tract, pneumonia, skin and soft tissue infections, and bacteraemia.<sup>242,290</sup> They constitute a heterogeneous group regarding clinical course and prognosis. Non-SBP infections increase the odds ratio for death by 3.75 and are associated with a 30% one-month and 63% 12-month mortality.<sup>291</sup> Endocarditis, secondary peritonitis, pneumonia and bacteraemia have worse prognoses. The combination of data on liver and renal dysfunc-

Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69: 406–460

Lipsky et al, *Ann Intern Med* 1998

Christou et al, *Am J Gastroenterol*, 2007

# Μικροβιαίμιες/ Καντινταιμίες σε κίρρωτικούς

- Μικροβιαίμιες
- Προέλευση:
  - Συχνά αυτόματες (↑ διαπερατότητα εντέρου, δυσλειτουργία ανοσοποιητικού) ιδιαίτερα σε ACLF
  - Μετά χειρισμούς, (**tipsitis**), (MRSA, VRE, MDR Gram αρνητικά βακτήρια)

*Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis Journal of Hepatology 2018 vol. 69: 406–460*

*Lipsky et al, Ann Intern Med 1998*

*Christou et al, Am J Gastroenterol, 2007*

# Μικροβιαίμες σε κίρρωτικούς

**Table 1**

Difference of underlying conditions, BSI data and therapeutic management between survivors and nonsurvivors within 30 days from BSI onset

Characteristic	Total, n = 312 (100%)	Nonsurvivors, n = 79 (25%)	Survivors n = 233 (75%)	p
<b>BSI data</b>				
Site of infection acquisition				
Community-acquired BSI	60 (19)	12 (15)	48 (21)	0.29
Hospital-acquired BSI	170 (54)	50 (63)	120 (51)	0.06
Healthcare associated	82 (26)	17 (21)	65 (28)	0.30
Primary	99 (32)	30 (38)	70 (30)	0.19
SBP	50 (16)	18 (23)	32 (13)	0.05
Urinary tract	35 (11)	5 (6)	30 (13)	0.09
<b>Infection severity</b>				
ACLF	113 (36)	59 (74)	54 (23)	<0.001
CLIF-SOFA score, median (IQR)	6 (4–9)	10 (7–15)	5 (3–7)	<0.001
MELD at BSI, median (IQR)	18 (12–24)	26 (21–31)	16 (12–20)	<0.001
ΔMELD (at BSI–baseline), median (IQR)	2 (0–5)	5 (2–10)	1 (0–4)	<0.001
Severe sepsis	45 (14)	16 (20)	29 (12)	0.10
Septic shock	41 (13)	27 (35)	14 (6)	<0.001
MDRO isolation	98 (31)	35 (44)	63 (27)	0.004

Gram (-) 53%    Θνητότητα 30 ημερών 25% SOFA/CLIF sOFA  
 Gram (+) 47  
 Μύκητες: 7

# Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας 30 ημ. σε μικροβιαιμίες

**Table 1**

Difference of underlying conditions, BSI data and therapeutic management between survivors and nonsurvivors within 30 days from BSI onset

Characteristic	Total, n = 312 (100%)	Nonsurvivors, n = 79 (25%)	Survivors n = 233 (75%)	p
Therapeutic management				
Adequate empirical antibiotic treatment	190 (61)	31 (39)	159 (68)	<0.001
<6 hours from index BC	153 (49)	20 (25)	133 (57)	<0.001
Between 6 and 24 hours from index BC	24 (8)	4 (5)	20 (9)	0.31
>24 hours from index BC	13 (4)	7 (9)	6 (3)	0.01
Inadequate	122 (39)	48 (61)	74 (32)	<0.001
ICU admission	84 (27)	39 (50)	45 (19)	<0.001

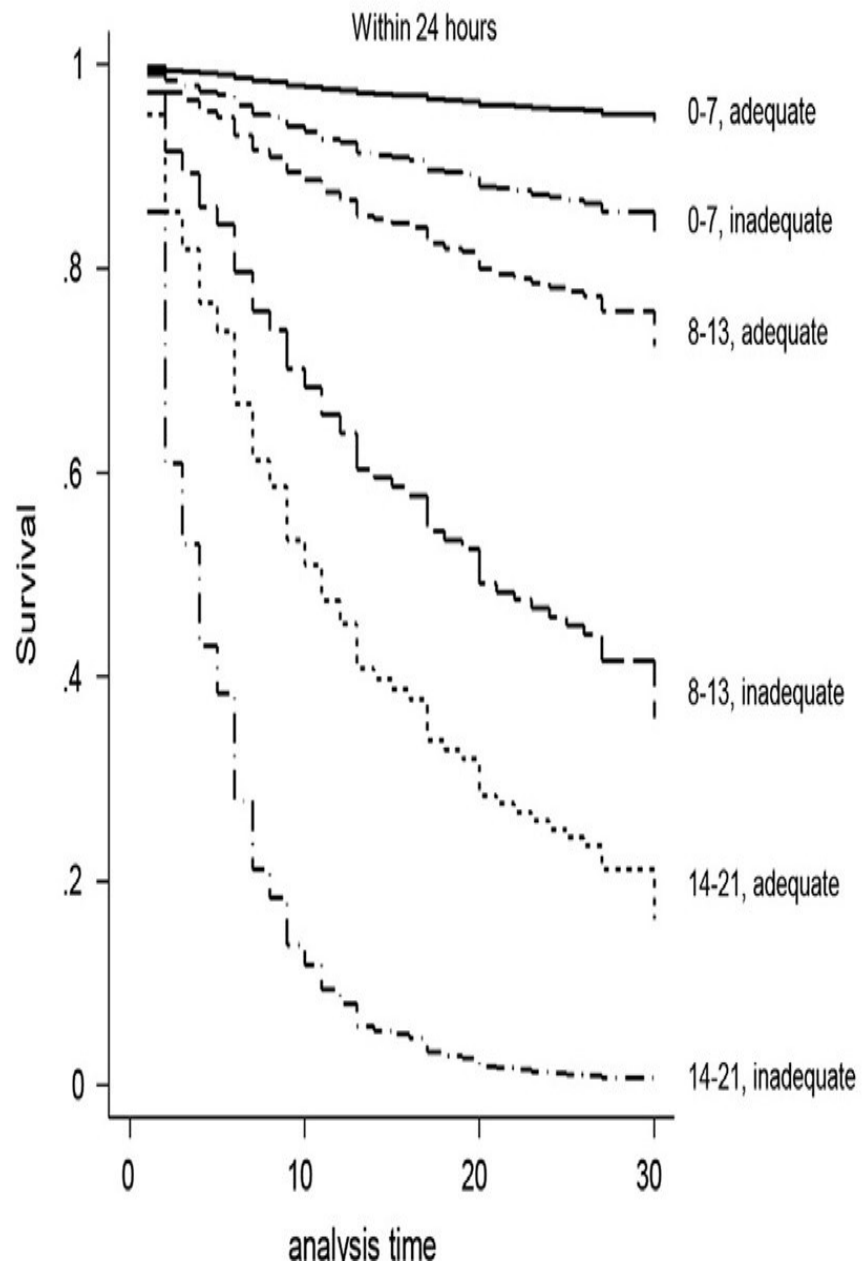
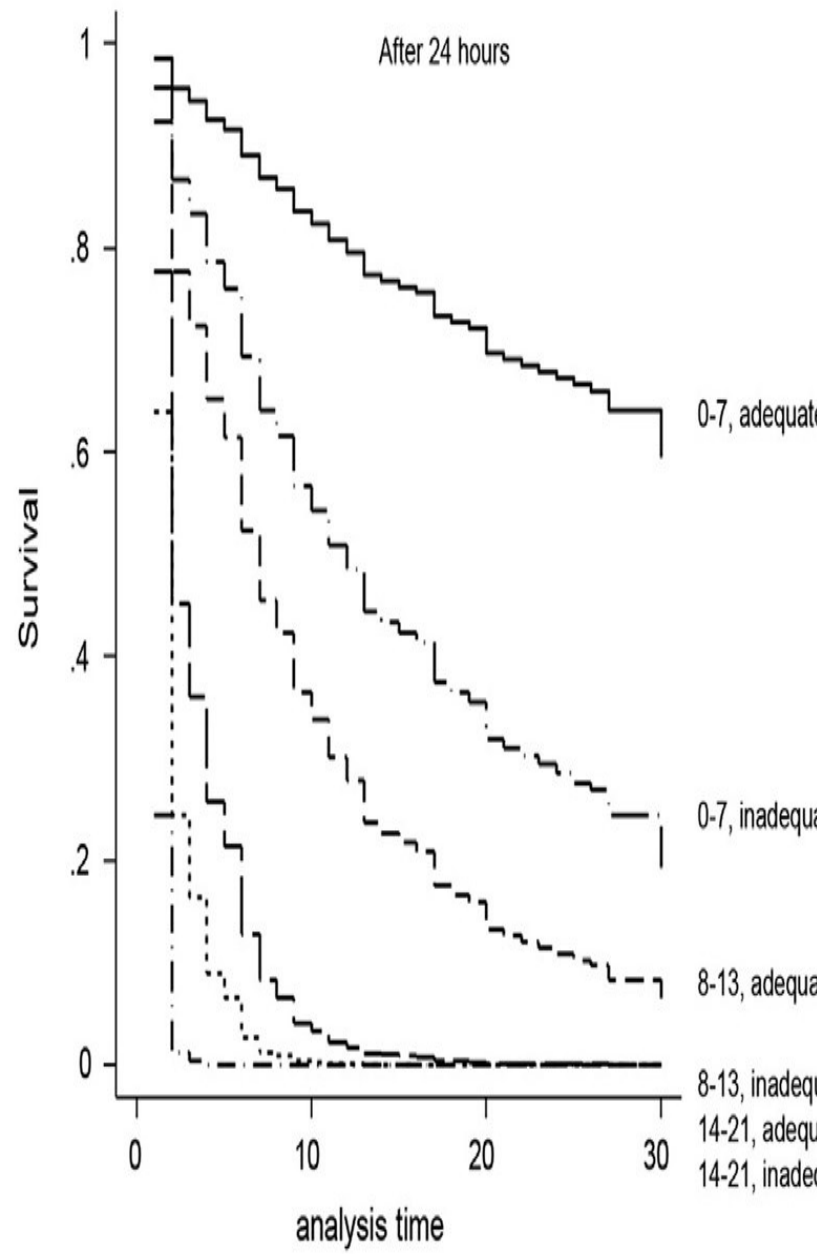
1. Καθυστέρηση χορήγησης αντιβιοτικών (>24 hours)  
(hazard ratio (HR) 7.58; 95% confidence interval (CI) 3.29e18.67; p < 0.001)

2. Ακατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή (HR 3.14; 95% CI 1.93e5.12; p < 0.001)

3. CLIF-SOFA (HR 1.35; 95% CI 1.28e1.43; p < 0.001)

4. Απομόνωση MDR.

*M. Bartoletti et al. ESGBIS/BICHROME Study Group Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 546.e1e546.e8*

**(c)****(d)**

# Ακατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή

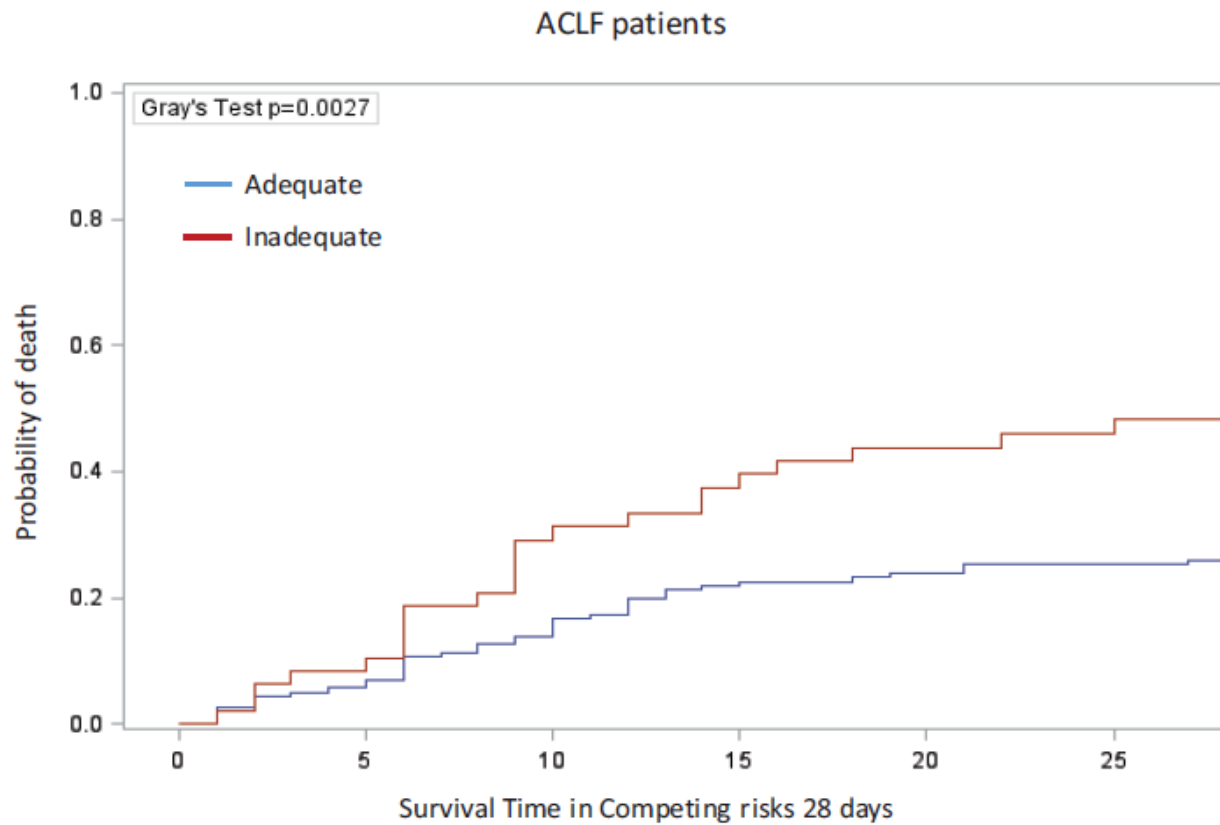


Figure 3 C



# Άλλες λοιμώξεις σε κίρρωτικούς

## Θνητότητα

**Κοινότητας:** 7-21%

**Νοσοκομειακή:** 25-48% (σχέση με παρουσία πολυανθεκτικών)

## Αντοχή στα Αντιβιοτικά !!!

**Αναδυόμενο πρόβλημα ειδικά τα πολυανθεκτικά  
(MDR, XDR, PDR) και οι μύκητες**

*Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis Journal of Hepatology 2018 vol. 69: 406–460*

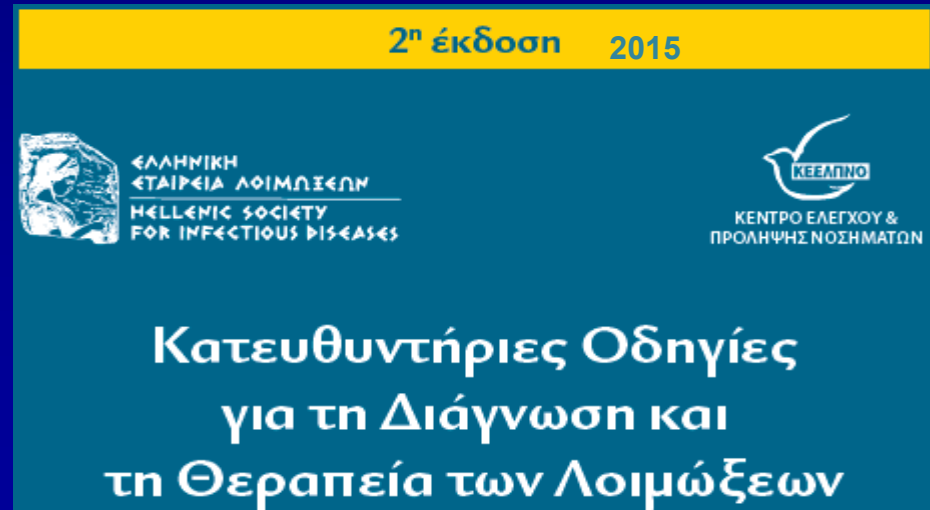
*Lipsky et al, Ann Intern Med 1998*

*Christou et al, Am J Gastroenterol, 2007*

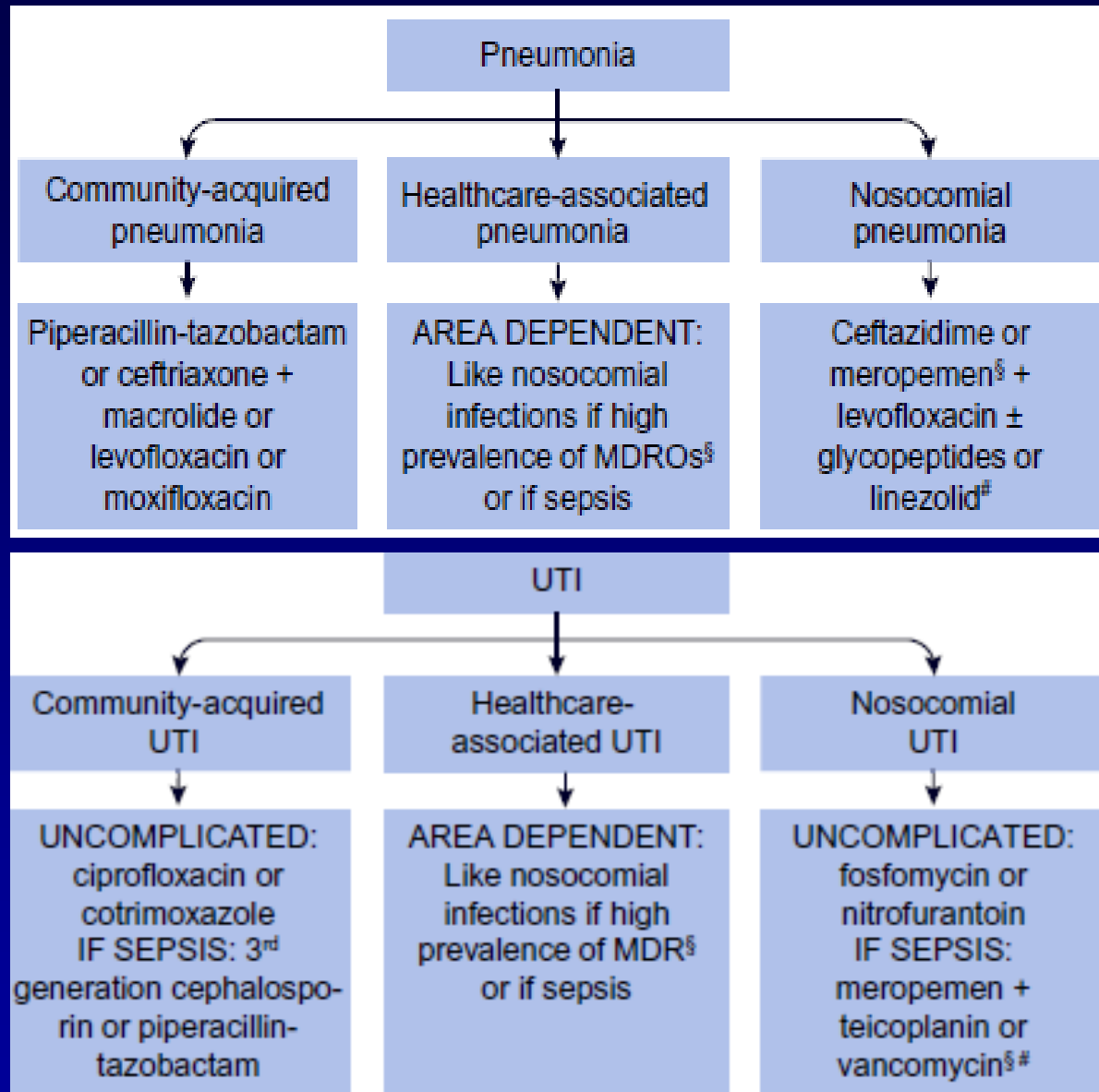
# Άλλες λοιμώξεις σε κίρρωτικούς

## Ταξινόμηση

- 1. Κοινότητας
- 2. Σχετιζόμενες με χώρους παροχής υγείας
- 3. Νοσοκομειακές
- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ:** Ανάλογα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και την τοπική επιδημιολογία
- **ΦΑΡΜΑΚΑ:** Αποφυγή ηπατοτοξικών και νεφροτοξικών φαρμάκων, παρακολούθηση επιπέδων αν χρειαστούν
- Συμπληρωματική αγωγή:
- **Μικρές μελέτες:** ωφέλεια από χορήγηση αλβουμίνης στο HRS
- Και προφυλακτική χορήγηση νορφλοξασίνης σε Child-Pugh C



# Θεραπευτική αντιμετώπιση άλλων λοιμώξεων



Ιατρικός Οδηγός

*Η Ορθολογική Επιλογή  
Αντιμικροβιακής Θεραπείας  
για τον Νοσπλευόμενο Ασθενή*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY

Έκδοση 2022

# Ο πυρετός στον κίρρωτικό οφείλεται πάντα σε λοίμωξη;

## Μη λοιμώδη αίτια πυρετού σε κίρρωτικό

- Οξεία αλκοολική ηπατοπάθεια (άσηπτος πυρετός λόγω της καταιγίδας των κυτταροκινών) Δύσκολη η διαφοροδιάγνωση διότι κατά την πορεία της μπορεί να επιπλακεί με λοίμωξη
- Η.Κ.Κ
- Αγγειακά αίτια (θρόμβωση πυλαίας)
- Φάρμακα (αντιβιοτικά, sirolimus σε μεταμοσχευμένους)

# Βιοδείκτες

**Table 3. Potential tools for early detection.** (A) Potential tools for early detection of the presence and the severity of bacterial infections. (B) Potential tools for an early identification of the pathogen and of its susceptibility to antibiotics.

## A

Tool	Potential usefulness	Limitations
CRP	<p>For a cut off value <math>\geq 10</math> ng/ml it has proved to be a useful marker to predict the likelihood of clinically significant bacterial infections in patients with cirrhosis without overt infections</p> <p>For cut off values of 24.7 ng/ml of CRP the area under the ROC curve for predicting sepsis was 0.811 in patients with cirrhosis</p>	<p>Patients with cirrhosis may present reduced CRP in response to infection. Up to 14.8% of patients with cirrhosis and bacterial infection may have a baseline CRP <math>&lt; 10</math> mg/L.</p> <p>Infection independent factors like inflammation and bacterial translocation are potentially able to induce the synthesis of CRP</p> <p>CRP levels could remain elevated over time despite the resolution of bacterial infection in the majority (62.5%) of patients</p>
PCT	For cut-off values of 0.49 of PCT the area under the ROC curve for predicting sepsis was found to be 0.89 in patients with cirrhosis	Infection independent factors like inflammation and bacterial translocation are potentially able to induce the synthesis of PCT
CRP and PCT	In patients with cirrhosis the combination of PCT and CRP increased the sensitivity and negative predictive value in the detection of infections, compared with CRP on its own, by 10 and 5% respectively	The superiority of PCT over CRP in the detection of bacterial infections and in the diagnosis of sepsis remains controversial and is still a matter of debate in patients with cirrhosis

Ιδιαίτερα χρήσιμη η κινητική του δείκτη για ανταπόκριση ή υποτροπή

*JDeutsch M et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein Ann Gastroenterol 2018; 31 (1): 77-83*

*Alan et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013 J. Hepat 2014 vol. 60 j 1310–1324*

*Kuan-Ho Lin Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review*

*and meta-analysis Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 80 (2014) 72–78*

*Elefsiniotis et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease*

# Ο ρόλος της CRP σε λοιμώξεις σε κίρρωτικούς

**Table 3** Multivariate analysis: CRP levels and MELD score were significantly associated with the presence of bacterial infection in cirrhotic patients

Variable	Odds Ratio	95%CI	P-value
CRP	1.08	1.04-1.12	<0.001
MELD	1.39	1.23-1.57	<0.001

CRP, C-reactive protein; MELD, model for end-stage liver disease; 95%CI, 95% confidence interval

**Table 4** Cutoff levels for CRP according to the severity of the liver disease

Child-Pugh	CRP cutoff	Sensitivity	Specificity	Area under the ROC curve
A	21.3	35.71	93.75	0.6641
B	17	55.56	95.00	0.8127
C	5.78	86.00	74.29	0.8794

CRP, C-reactive protein; ROC, receiver operating characteristic

# Νεώτερες διαγνωστικές τεχνικές και βιοδείκτες

Tool	Potential usefulness	Limitations
Real time PCR assays	<p>Methods for early detection of infection based on multi-pathogen probe-based real-time PCR system targeting DNA sequences of bacteria and fungi directly from whole blood sample, without prior incubation or culture steps in less than 6 hours</p> <p>Their sensitivity and specificity for detecting bacterial DNA from ascitic fluid in patients with cirrhosis compared with those of standard cultures were 100% and 91.5%, respectively</p>	<p>Concordance with ascitic cultures for species identification in patients with cirrhosis was 70.6%. They provide information not entirely interchangeable with cultures for pathogen identification</p> <p>Frequent detection of environmental organisms of undetermined pathogenicity is currently a limitation. They are not superior to blood cultures for pathogen identification, in an unselected patient population with suspected sepsis</p> <p>They are expensive and time-consuming and they need special equipment and technical expertise for DNA extraction</p>
DST	<p>Methods (based on MALDI-TOF) for early detection of resistant bacteria and testing their antibiotic susceptibility from blood cultures or other body-sterile fluids cultures. The reporting time for the direct testing of susceptibility for blood cultures by the system ranged from 3.3 to 17.5 h compared with conventional methods that require 1 or 2 days</p>	<p>Results still need to be confirmed by conventional methods and DST cannot be done or results are not reliable in mixed infections (Gram-positive and Gram-negative) or infections caused by yeasts</p>

CRP, C reactive protein; PCT, procalcitonin; DST, direct susceptibility tests; MALDI-TOF, matrix assisted laser desorption ionization – time of flight.

## New markers of infection

- Lipopolysaccharide-binding protein, mid-regional fragment of pro-adrenomedullin and delta neutrophil index are new tools under investigation for early detection of infection in cirrhosis. However, their promising results need to be confirmed in proper clinical trials.

IL-6

Jalan et al. *Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013* *J. Hepatol* 2014 vol. 60 j 1310–1324

Conti et al. 2015 *Biomark Medicine* 2015;9(12):1343-51

Agiasotelli et al. High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis *Liver International* 2017; 37: 576–582



# Συμπέρασμα για τα Ελληνικά δεδομένα

## – ΑΒΠ κοινότητας

- Έναρξη
  - **Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη;)**  
Ενδεχομένως ρόλος για νεώτερα φάρμακα  
(κεφτολοζάνη+ταζομπακτάμη) δραστική σε ESBL παθογόνα όχι σε εντεροκόκκους
- Μη ανταπόκριση
  - Προσθήκη βανκομυκίνης ή Δαπτομυκίνης
  - ή Αλλαγή σε καρβαπενέμη+βανκομυκίνη ή Δαπτομυκίνη

# Συμπέρασμα για τα Ελληνικά δεδομένα

- **Νοσοκομειακή ΑΒΠ**

- Έναρξη

- καρβαπενέμη + βανκομυκίνη ή λινεζολίδη
    - Καρβαπενέμη + δαπτομυκίνη μεγάλη δόση

- Μη ανταπόκριση

- **ΥΠΟΝΟΙΑ XDR Gram (-):**

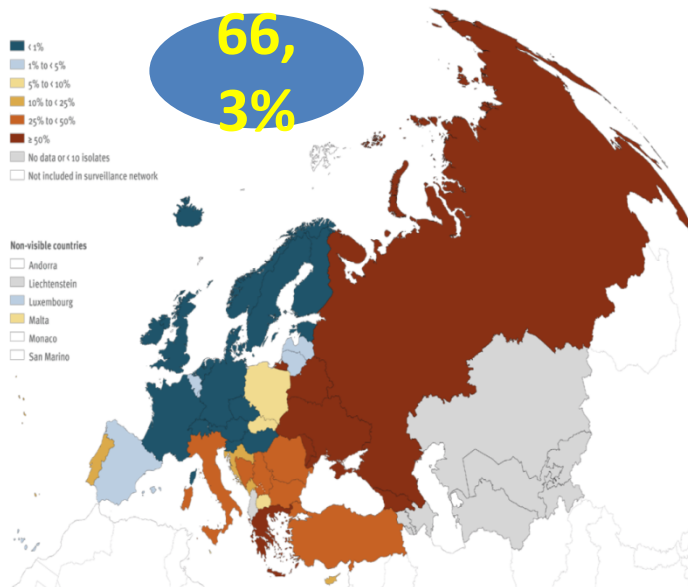
- Κεφταζιδίμη+αβιμπακτάμη , Μεροπενέμη-Βαρμπομπακτάμη,  
Ιμιπενέμη-Σιλαστατίνη, Κεφιντεροκόλη, sulbactam-  
Durlompractam

- Άλλοι συνδυασμοί ιδίως για XDR/PDR *Acinetobacter Baummanii*

- Sulbactam high dose+ Tigecycline+ Colstin**  
**ΕΠΙ ΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ ΜΕ ΠΙΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ**  
**ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ (STEP DOWN)**

- **Μύκητες;** (έναρξη εμπειρικής αντι-μυκητιασικής αγωγής;  
Εχινοκανδίνη; Αζόλη; Φλουконаζόλη; Δοσολογία; Διάρκεια;)

Fig. 5 *K. pneumoniae*: percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



Gram (-) με  
 αντοχή στις  
 καρβαπενέμες:  
 Ελλάδα - ECDC  
 2020

Fig. 6 *P. aeruginosa*: percentage of Invasive Isolates with resistance to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020

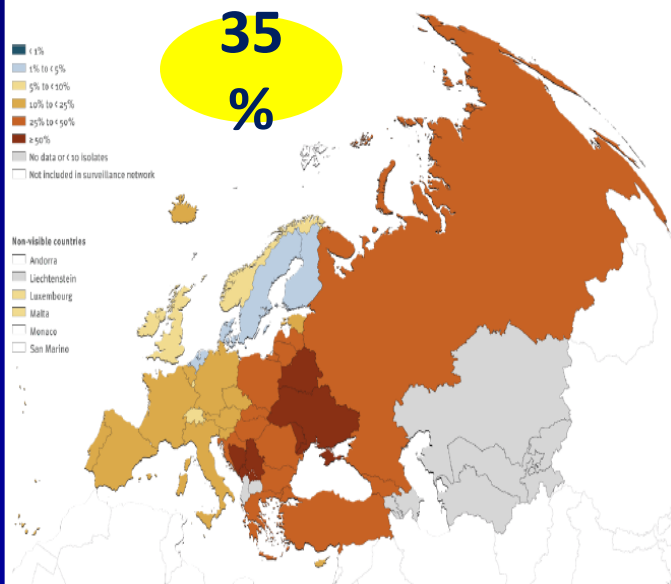
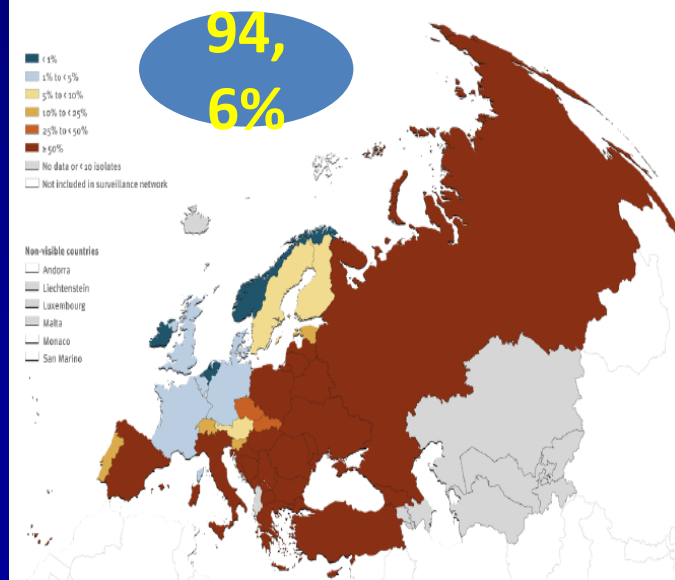


Fig. 7 *Acinetobacter* spp.: percentage of Invasive Isolates with resistance to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



# Η εμπειρία του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΟΧΗΣ (%) ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΜΟΝΩΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΟ

Α΄ ΕΞΑΜΗΝΟ 2023 ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ (ένα στέλεχος / ασθενή) (όρια ευαισθησίας EUCAST)

ANTIB/MIKP	IPM	MEM	COL	TGC	GMN	AKN	CIP	OX	VAN	DAPTO	LIN
<i>Acinetobacter baumannii</i> n=125	125 (100%)	125 (100%)	87 (69,6%)	IE* 2->4	121 (96,8%)	125 (100%)	125 (100%)				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=308	188 (61,0%)	188 (61,0%)	59 (19,1%)	186 (60,4%)	167 (54,2%)	155 (50,3%)	213 (69,1%)				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=145	85 (58,6%)	87 (60,0%)	6 (4,1%)		80 (55,1%)	74 (51,0%)	89 (61,3%)				
<i>Staphylococcus aureus</i> n=70				0 (0%)	1 (1,4%)		17 (24,3%)	28 (40,0%)	0 (0%)		0 (0%)
<i>Enterococcus Faecium</i> n=102				8 (7,8%)					60 (58,8%)	IE* 0,50-4	0 (0%)

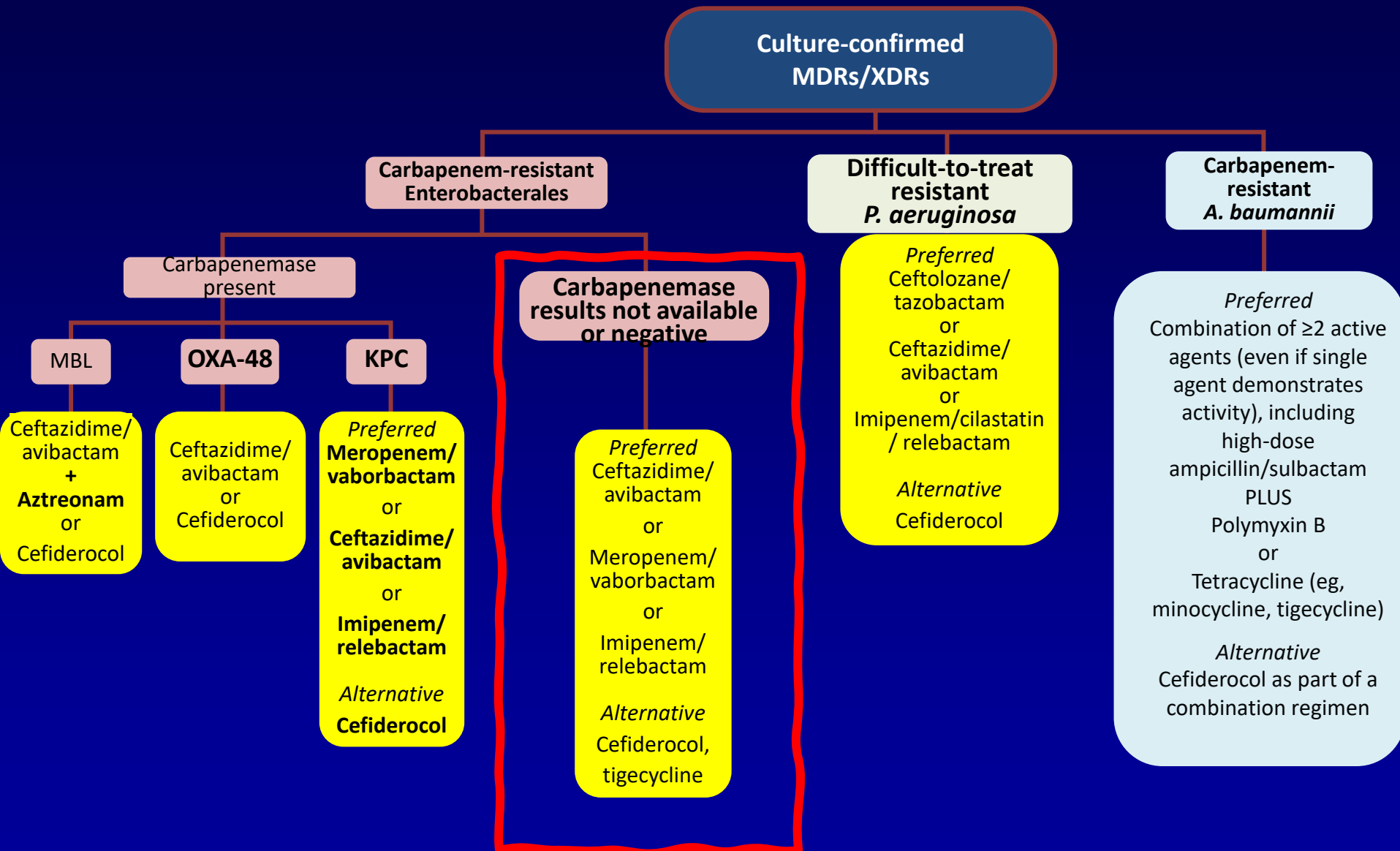
IPM: ιμιπενέμη, MEM: μεροπενέμη, COL: κολιστίνη, TGC: τιγκεκυκλίνη, GMN: γενταμυκίνη, AKN: αμικασίνη, CIP: σιπροφλοξασίνη, OX: οξακιλλίνη, VAN: βανκομυκίνη, DAPTO: δαπτομυκίνη, LIN: λινεζολίδη

IE\* Insufficient Evidence: Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις από κλινικές μελέτες για τον καθορισμό κλινικών ορίων ευαισθησίας. Παρατίθεται το εύρος των MIC.

Μη δημοσιευμένα δεδομένα. Με την άδεια της κ. Άννας Ξανθάκη. Διευθύντριας Μικροβιολογικού Τμήματος

ΙΓΝΑ

# Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης λοιμώξεων από MDR/XDR gram(-) παθογόνα: [IDSA 2023 Guidance]



# Εμπειρική Θεραπεία XDR/PDR

Μπορεί να χορηγηθεί επί κλινικής υποψίας λοίμωξης, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE, όπως:

- Προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμό από CRE που παράγει KPC ή OXA-48
- Προηγούμενη θεραπεία με καρβαπενέμη
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο εξάμηνο
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών

Και έχοντες τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Κατάσταση του ξενιστή: Βαρέως πάσχοντες, ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς
- Βαρύτητα της λοίμωξης: Ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία

# Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know?



Praveen Sharma , Ashish Kumar , ShriHari Anikhindi , Naresh Bansal , Vikas Singla , Khare Shivam , Anil Arora

Department of Gastroenterology Sir Ganga Ram Hospital New Delhi, India

**Table 1 Studies Showing Impact of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease.**

Author	Number of patients/etiology	Type of chronic liver disease	Conclusion
Singh et al. <sup>10</sup> (2020)	N = 250 with chronic liver disease, Etiology: MAFLD, n = 105	Cirrhosis, n = 50	Chronic liver disease patients had higher mortality (12% vs 4%) and increase hospitalization days compared to nonchronic liver disease.
Qi et al. <sup>11</sup> (2020)	N = 21 HBV/HCV/ Alcohol/others: (9/2/2/8)	Child's-A, n = 16 Child's-B, n = 3 Child's-C, n = 2	Mortality 25% in cirrhosis with no impact of Child's status on mortality
Moon et al. <sup>12</sup> (2020)	N = 252 (cirrhosis + CLD without cirrhosis) MAFLD:58,Alcohol:50,Viral:58 Others:86	Cirrhosis, n = 103 Chronic liver disease, n = 49	Mortality in CLD with cirrhosis = 12% Mortality: CTP-A = 24%,CTP-B = 43% and CTP-C = 63%
Bajaj et al. <sup>19</sup> (2020)	N = 272 N = 37 cirrhosis with COVID-19 HCV/alc/HCV + alc/NASH/other: (9/9/4/9/6)	N = 37 with cirrhosis and COVID, 127 with cirrhosis and no COVID, and 108 with COVID and no cirrhosis	No increased mortality in patients with cirrhosis with COVID-19. Increase in the Charlson comorbidity index was only predictive of increased mortality
Sarin et al. <sup>20</sup> (2020)	N = 228 Etiology: Cirrhosis N=43, CLD N=185 MAFLD 14      113 Viral 26      44 Alcohol 2      13 Others 1      15	N = 43 cirrhosis N = 185 with chronic liver disease	20% presentation with ACLF in patients with cirrhosis and 43% mortality in decompensated cirrhosis. Cirrhosis with obesity are predictor of increased mortality
Iavarone et al. <sup>21</sup> (2020)	N = 50 HCV/HBV/Alcohol/others: (14/5/12/19)	Cirrhosis Child's A:B:C::26:18:6	30 mortality is 34% and MELD, CLIF-C and CLIF-OF independent predictors of mortality.

HCV:Hepatitis C, HBV:Hepatitis B, MAFLD: metabolic associated fatty liver disease, Alc:alcohol, CLD: chronic liver disease, CTP:Child Turcotte pugh score, ACLF:acute on chronic liver failure, CLIF-C: European Foundation for the study of chronic liver failure organ failure and cirrhosis.

# Συμπεράσματα

1. Οι λοιμώξεις στον μη αντιρροπούμενο κίρρωτικό είναι συχνές και σοβαρές
2. Η ΑΒΠ είναι η συχνότερη λοίμωξη
3. Οι λοιμώξεις σχετίζονται με αυξημένη άμεση και απώτερη θνητότητα και επιδείνωση της ηπατικής νόσου (ACLI)
4. Η αλλαγή επιδημιολογίας με την επικράτηση νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram (+), Gram (-), και ενίοτε μυκήτων δημιουργεί εκ νέου ένα νέο τοπίο που σχετίζεται με αύξηση θνητότητας
5. Η εμπειρική αγωγή πρέπει να κατευθύνεται από τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα
6. Η έρευνα ως προς την έγκαιρη διάγνωση και την ανακάλυψη νεότερων βιοδεικτών είναι απαραίτητη
7. Απαραίτητη επίσης η προσπάθεια περιορισμού της κατανάλωσης αντιβιοτικών και διασποράς πολυανθεκτικών μικροβίων