Μη χειρουργική αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης

Διονύσης Σπυράτος

Επ. Καθηγητής Πνευμονολογίας ΑΠΘ

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ

ΓΝΘ “Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ”

ΓΕΝΙΚΑ

- **20%** περίπου των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη καταλήγουν σε **χειρουργική αντιμετώπιση**

- **20%** περίπου είναι η **θνητότητα στο ένα έτος** για την υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας

- **20%** **αυξάνεται η ευαισθησία** των καλλιεργειών του υπεζωκοτικού υγρού αν γίνει άμεσος ενοφθαλμισμός σε **φιαλίδια καλλιεργειών αίματος**

N Engl J Med 2005;352: 865–74, N Engl J Med 2011; 365: 518–26, Thorax 2011; 66: 658–62.

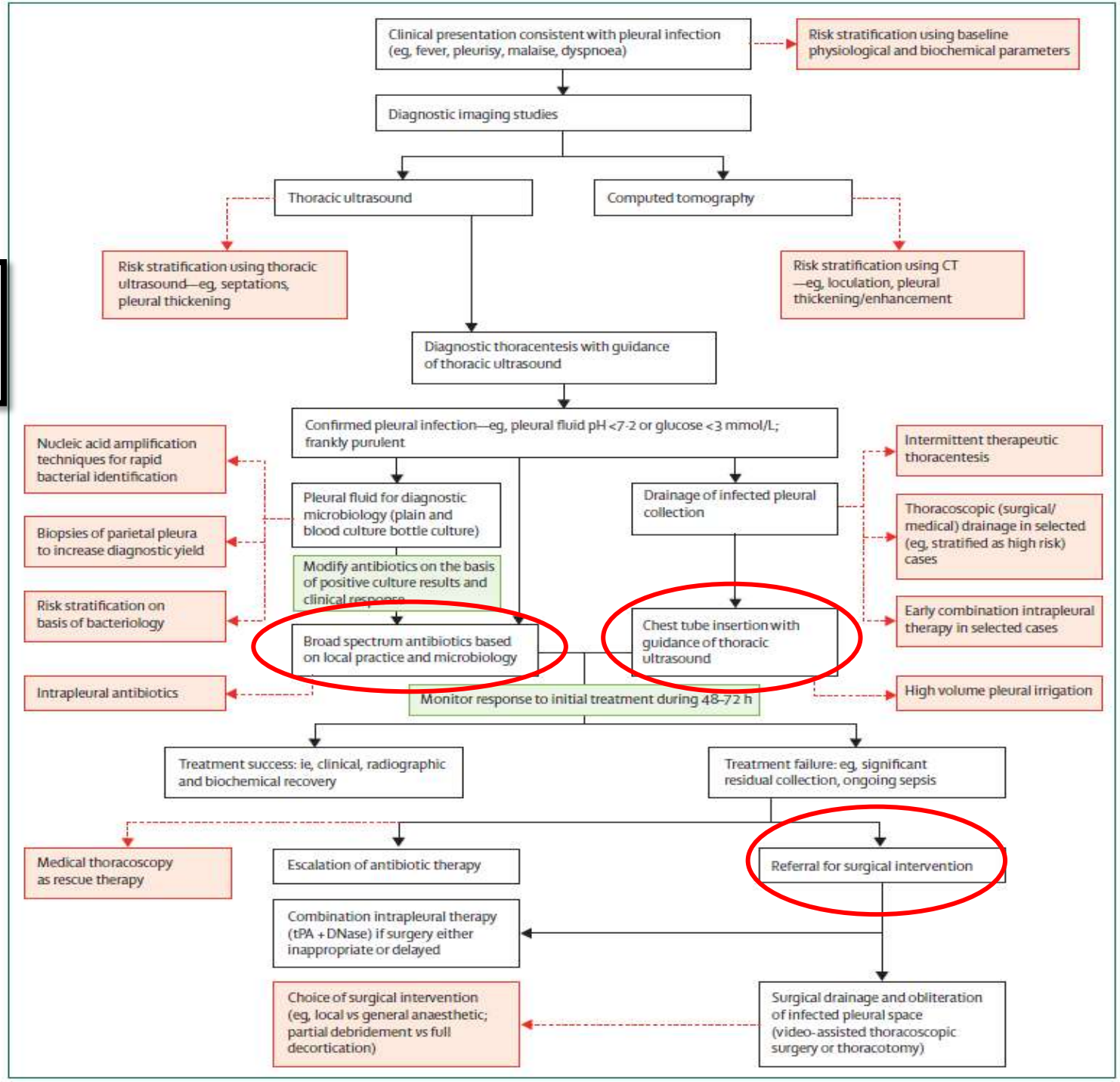
ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΝΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

ΑΠΟΥΣΙΑ RCTs ΓΙΑ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Pleural infection: past, present, and future directions

John P Corcoran, John M Wrightson, Elizabeth Belcher, Malcolm M DeCamp, David Feller-Kopman, Najib M Rahman

Lancet Respir Med 2015; 3: 563–77



ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ	Προτεινόμενο αντιβιοτικό σχήμα (BTS guidelines 2010)	Πρτεινόμενο αντιβιοτικό σχήμα (Textbook of Pleural Diseases 2016)
Παθογόνα *Strept. milleri group* (21%), *Strept. pneumoniae* (19%), Anaerobes (18%), *Staph. aureus* (14%), Enterobacteriaceae (9%)	Τοπική αντίσταση αντιβιοτικών Βάση καλλιεργειών Πενικιλλίνη + αναστολέα β-λακταμασών, κεφαλοσπορίνες και μετρονιδαζόλη διεισδύουν στον υπεζωκότα	Κεφουροξίμη ή Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό + μετρονιδαζόλη
ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ		
Παθογόνα *Staph. aureus* (συχνά MRSA) (35%), Enterobacteriaceae (18%), Enterococcus spp (12%) *Strept. milleri group* (7%), *Strept. pneumoniae* (5%), Anaerobes (8%)	Σύσταση για εμπειρική κάλυψη του MRSA και των αναερόβιων	Μετρονιδαζόλη + βανκομυκίνη

Διάρκεια θεραπείας (???): ανταπόκριση, ακτινολογική βελτίωση, κλινική εκτίμηση του γιατρού, βελτίωση της CRP (3-6 εβδομάδες)

Moxifloxacin Pharmacokinetics and Pleural Fluid Penetration in Patients with Pleural Effusion

Kalliopi Chatzika,[a] Katerina Manika,[a] Paschalina Kontou,[b] Georgia Pitsiou,[c] Despina Papakosta,[c] Konstantinos Zarogoulidis,[a] Ioannis Kioumis[a]

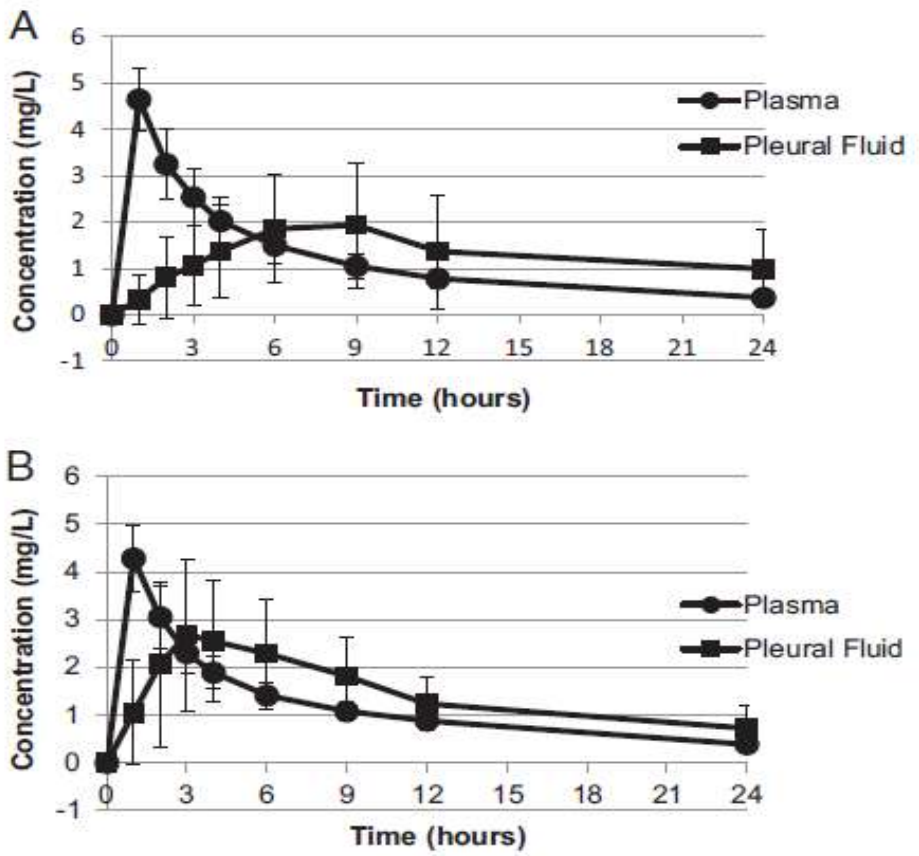


FIG 1 Mean ± SD moxifloxacin concentration-time curves in plasma and pleural fluid in patients with empyema/parapneumonic effusion (A) and malignant effusion (B).

Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1315-9.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

✓ **Ανατομικά κριτήρια**	Παρουσία εγκυστώσεων σε Rö, CT ή διαφραγματίων σε US, ευμεγέθης/συμπτωματική συλλογή (>1/2 ημιθωρακίου)
✓ **Μικροβιολογικά κριτήρια**	Παρουσία πύου, Gram χρώση ή καλλιέργεια που υποδηλώνουν παρουσία μικροβίων
✓ **Βιοχημική ανάλυση υπεζωκοτικού υγρού**	pH <7,2 γλυκόζη < 60 mg/dL

Απεικόνιση επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής

- Αναδρομική ανάλυση 66 ασθενών
- 26 (39%) είχαν επιπλεγμένη συλλογή με βάση βιοχημικά/μικροβιολογικά χαρακτηριστικά)

	Ultrasound (n=66)	Chest CT (n=66)	CXR (n=66)
Sensitivity % (95% CI)	69.2% (48.2% to 85.7%)	76.9% (56.3% to 91.0%)	61.5% (40.6% to 79.8%)
Specificity % (95% CI)	90.0%* (76.3% to 97.2%)	65.0% (48.3% to 79.4%)	60.0% (43.3% to 75.1%)
PPV % (95% CI)	81.8%* (59.7% to 94.8%)	58.8% (40.7% to 75.3%)	50% (31.9% to 68.1%)
NPV % (95% CI)	81.8% (67.3% to 91.8%)	81.3% (63.6% to 92.8%)	70.6% (52.5% to 84.9%
LR+ estimate (95% CI)	6.92* (3.18 to 28.1)	2.20 (1.42 to 3.75)	1.54 (0.94 to 2.63)
LR− estimate (95% CI)	0.34 (0.15 to 0.55)	0.36 (0.12 to 0.66)	0.64 (0.32 to 1.05)

Thorax. 2017; 72(1): 94–95.

Απεικόνιση επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής

Table 2 CT scoring system for predicting complicated parapneumonic effusions

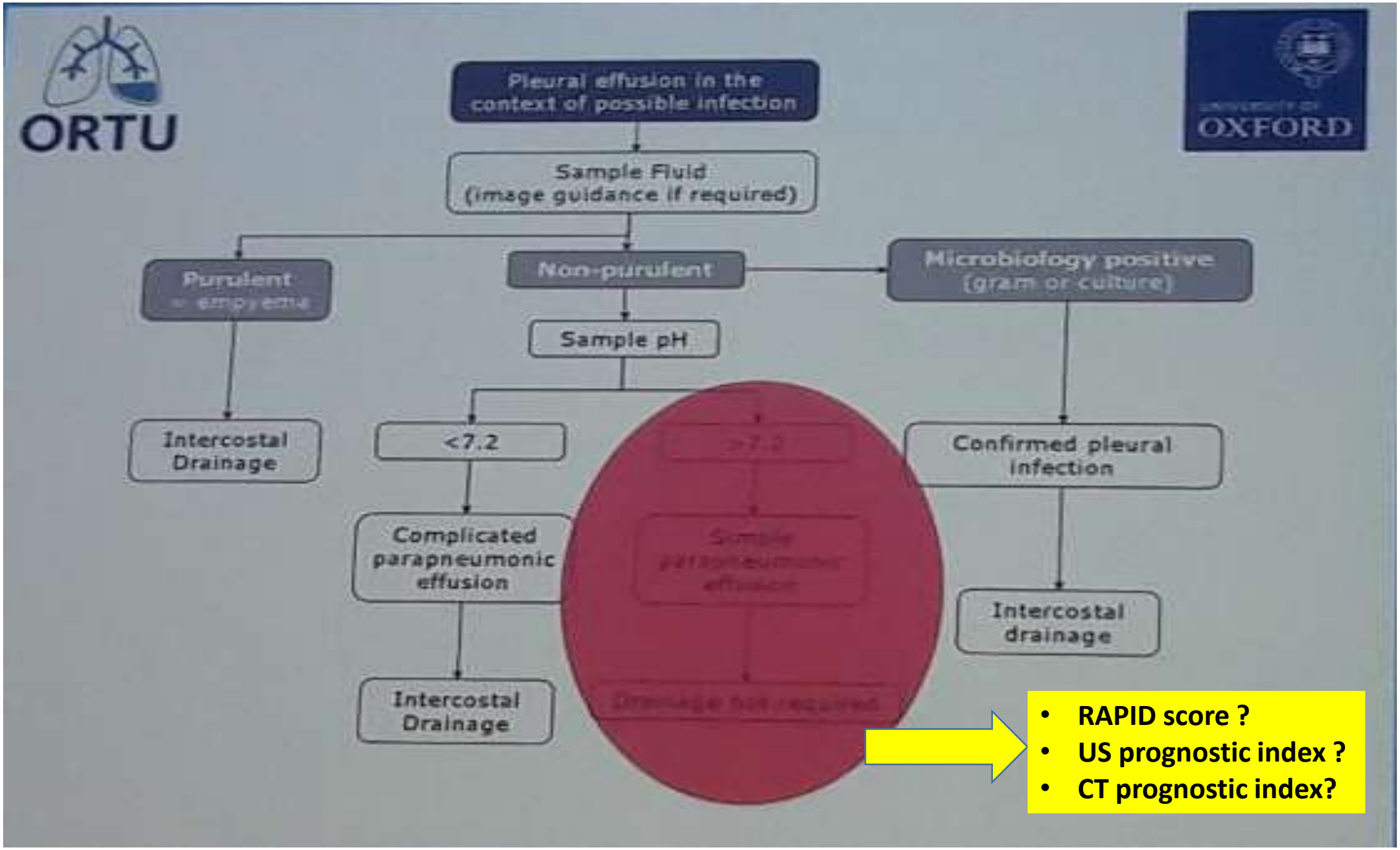
Parameter	OR (95% CI)	Score
Pleural contrast enhancement	14 (4.7–42)	3
Pleural microbubbles	2.2 (1–6.8)	1
Increased attenuation of extrapleural fat	3.1 (1–10)	1
Pleural fluid volume ≥ 400 mL	2.7 (1.2–6.4)	1

Table 3 Operating characteristics of the CT scoring model for identifying complicated parapneumonic effusions in the derivation sample

Score	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Accuracy, % (95% CI)	LR positive (95% CI)	LR negative (95% CI)
≥3	94 (87–98)	52 (39–65)	78 (71–84)	2 (1.5–2.6)	0.11 (0.05–0.27)
≥4	84 (62–85)	75 (62–85)	81 (73–86)	3.4 (2.1–5.4)	0.22 (0.13–0.36)
≥5	34 (25–45)	92 (82–97)	56 (48–64)	4.5 (1.7–12)	0.71 (0.6–0.84)

Figure 1 Computed tomography (CT) scan from a patient with a complicated parapneumonic effusion showing: pleural contrast enhancement (black arrowhead), increased attenuation of the extrapleural fat (white arrowhead) and microbubbles (white asterisk).

Respirology 2017;22:1199–1204


ORTU
OXFORD
Pleural effusion in the context of possible infection
Sample Fluid (image guidance if required)
Purulent
Non-purulent
Microbiology positive (gram or culture)
Sample pH
Intercostal Drainage
<7.2
Confirmed pleural infection
Complicated parapneumonic effusion
Intercostal drainage
Intercostal Drainage
• RAPID score ?
• US prognostic index ?
• CT prognostic index?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 3, 2005 VOL. 352 NO. 9

U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection

454 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, θάνατος ή χειρουργείο στους 3 μήνες

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection

210 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες,

% μεταβολή της σκίασης στην Rö που καταλαμβάνει το υπεζωκοτικό υγρό στις 7 μέρες

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- **MIST 1:** δεν υπήρξε διαφορά ως προς τη θνητότητα, ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης, ακτινολογική βελτίωση, μέρες στο νοσοκομείο

(ενδεχομένως η αναστολή της δράση της στρεπτοκινάσης από τον tissue plasminogen activator inhibitor, PAI να εξηγεί την αποτυχία της μελέτης)

- **MIST 2:** η ομάδα που έλαβε t-PA/DNase παρουσίασε ακτινολογική βελτίωση, μειωμένα ποσοστά χειρουργικής αντιμετώπισης και λιγότερες μέρες στο νοσοκομείο

(ενδεχομένως η επιλογή του θρομβολυτικού σε συνδυασμό με την DNase που μειώνει το ιξώδες του υγρού εξηγούν την επιτυχία της μελέτης)

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ t-PA/DNase

- MIST 2: **10 mg t-PA / 5 mg DNase** δις ημερησίως για 3 ημέρες (διαδοχικά)
- Picollo et al. 2014: real life καταγραφική μελέτη, 107 ασθενείς (8 κέντρα, 2010-13), **δοσολογία MIST 2** (διαδοχικά)

92,3% επιτυχής αντιμετώπιση χωρίς χειρουργείο, ακτινολογική βελτίωση, αύξηση της παραγωγής του υγρού

- Majid A et al. 2016: αναδρομική μελέτη, 73 ασθενείς (1 κέντρο), δοσολογία MIST 2 (**ταυτόχρονη** χορήγηση)

90% επιτυχής αντιμετώπιση, στο 81% χορηγήθηκαν <6 δόσεις (median: 2 χορηγήσεις)

N Engl J Med 2011;365:518-26, Ann Am Thorac Soc 2014;11:1419–25, Ann Am Thorac Soc 2016

Dose De-escalation of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator Therapy for Pleural Infection

The Alteplase Dose Assessment for Pleural Infection Therapy Project

- ADAPT project, pilot study: 61 ασθενείς, καταγραφική μελέτη
- **5mg t-PA / 5mg DNase** δις ημερησίως για 3 ημέρες
- 93,4% επιτυχής αντιμετώπιση χωρίς χειρουργείο, ακτινολογική βελτίωση, αύξηση της παραγωγής του υγρού
- Σε 7 ασθενείς (11%) χρειάστηκε αύξηση της δόσης σε 10 mg t-PA
- Σε 3 ασθενείς χρειάστηκε μετάγγιση αίματος (χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια)

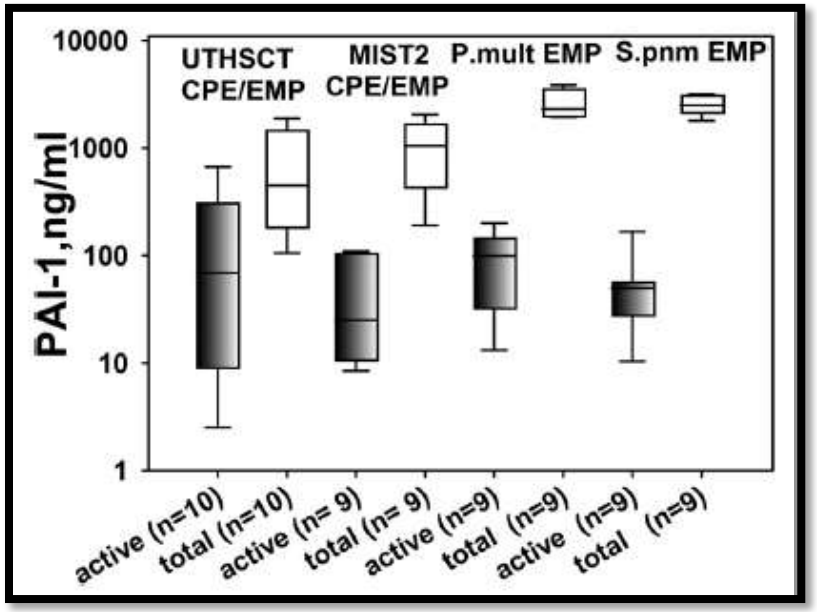
Popowicz et al. Ann Am Thorac Soc 2017;14:929–36

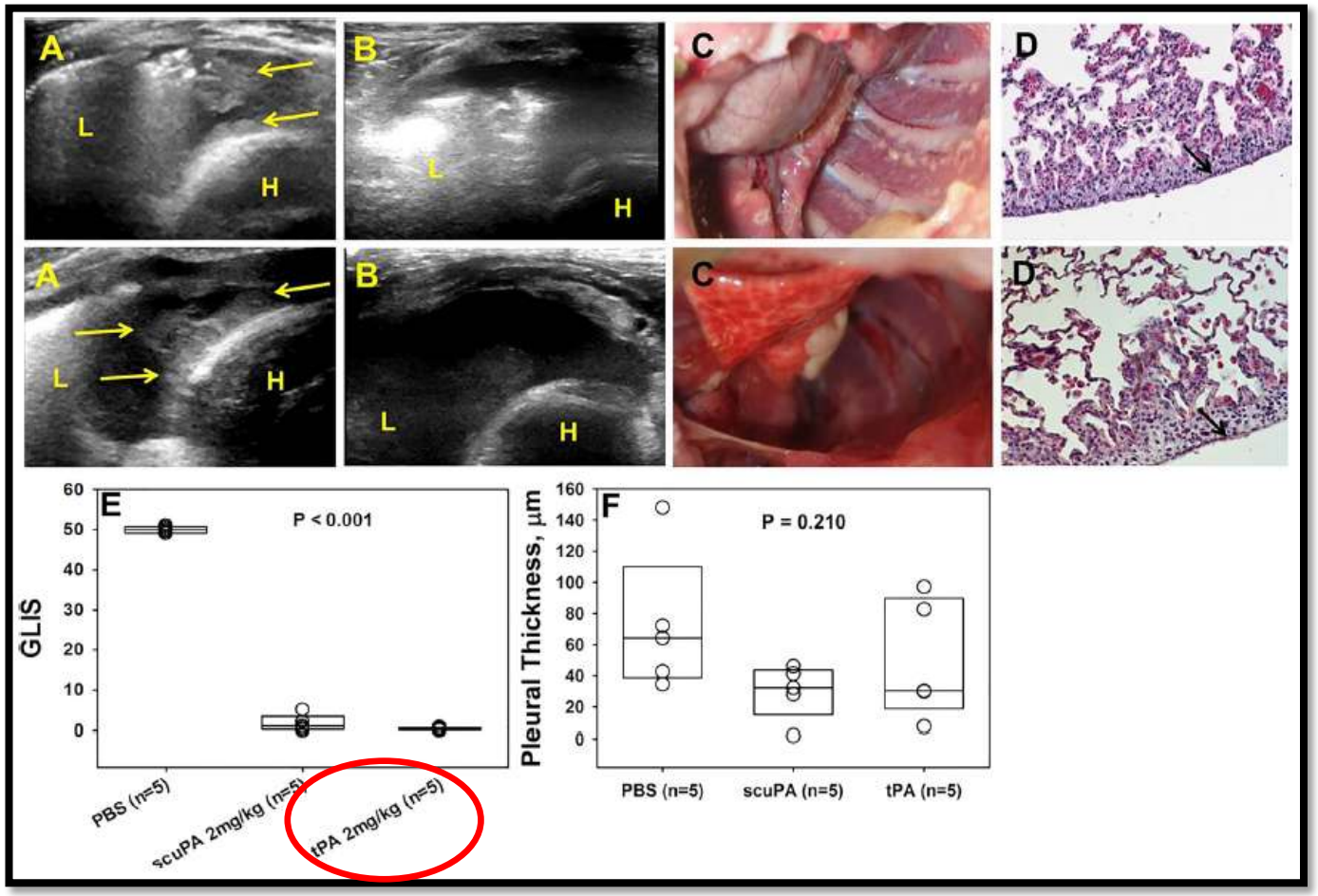
Management of Intrapleural Sepsis with Once Daily Use of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease

- 55 ασθενείς, αναδρομική μελέτη (2012-14)
- **10mg t-PA / 5mg DNase άπαξ** ημερησίως για 3 ημέρες
- 92,7% επιτυχής αντιμετώπιση χωρίς χειρουργείο στις 30 ημέρες, ακτινολογική βελτίωση, αύξηση της παραγωγής του υγρού
- Σε 8 ασθενείς (15%) χρειάστηκε αύξηση της δόσης των χορηγούμενων αναλγητικών

Mehta HJ et al. Respiration 2016;91:101–6

Dose dependency of outcomes of intrapleural fibrinolytic therapy in new rabbit empyema models

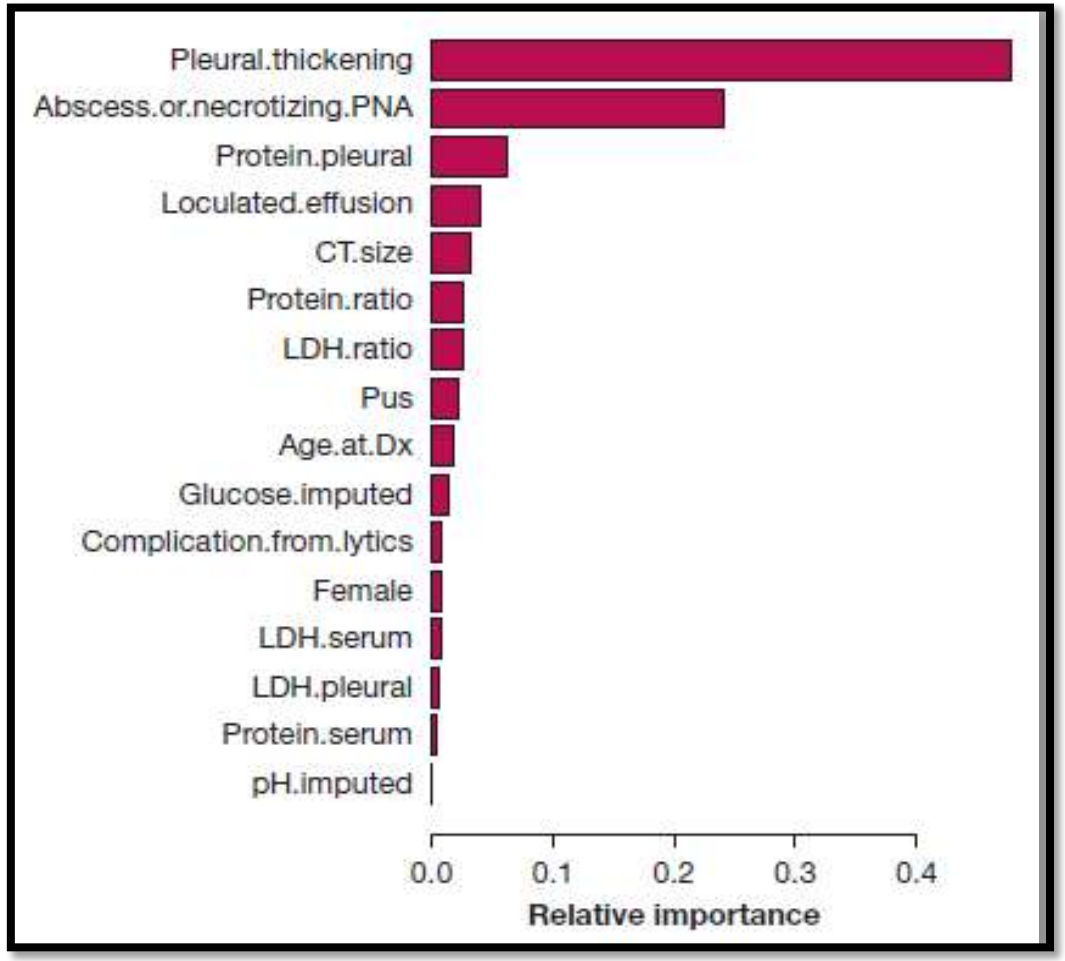




Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2016;311: L389–L399

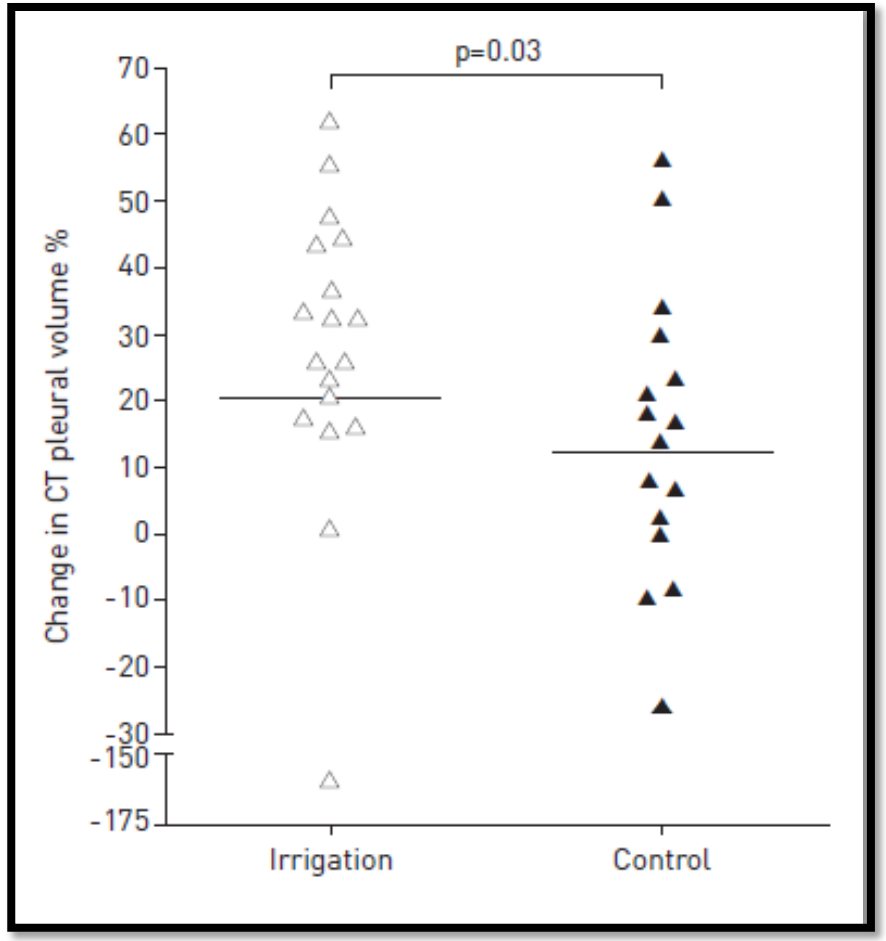
Αίτια αποτυχίας του συνδυασμού t-PA/DNase

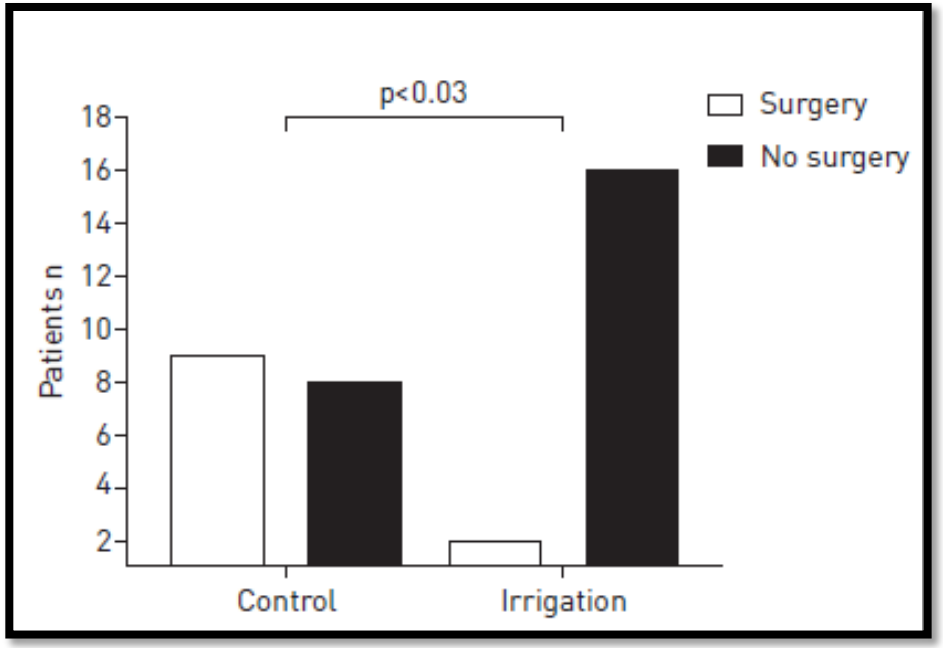
- 84 ασθενείς, 1 κέντρο, 5 χρόνια
- Αναδρομική ανάλυση
- Δοσολογία: MIST 2
- Επιτυχία: 68%
- 19/27 που απέτυχαν είχαν επιμένουσα λοίμωξη και επιδείνωση στη CT



Khemasuwan D et al. CHEST 2018; 154(3):550-6

Pleural irrigation trial (PIT)





- 35 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν
- Αργή έγχυση (1 ώρα) 250 ml φυσιολογικού ορού τρις ημερησίως για 3 ημέρες

Eur Respir J 2015; 46: 456–63

Θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία

- Αναδρομική μελέτη, 127 ασθενείς από 3 νοσοκομεία, 1989-2003 (Ελβετία και Ιταλία)
- Πολυεγκυστωμένο εμπύημα υπερηχογραφικά
- Στο 49% έγινε χορήγηση θρομβολυτικών μετά τη θωρακοσκόπηση
- 91% αρχική επιτυχία που αυξήθηκε σε 94% (επανάληψη ή δεύτερος θωρακοσωλήνας)
- Μηδενική θνητότητα

Chest. 2005;128(5):3303-9.

Surgical versus non-surgical management for pleural empyema (Review)

Redden MD, Chin TY, van Driel ML

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Analysis 2.1. Comparison 2 VATS versus thoracostomy drainage, Outcome 1 Mortality.

Review: Surgical versus non-surgical management for pleural empyema

Comparison: 2 VATS versus thoracostomy drainage

Outcome: 1 Mortality

Study or subgroup	VATS n/N	Thoracostomy drainage n/N	Odds Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Odds Ratio M-H,Random,95% CI
1 Children					
Cobanoglu 2011	0/27	0/27			Not estimable
Kurt 2006	0/10	0/8			Not estimable
Marhuenda 2014	0/53	0/50			Not estimable
Peter 2009	0/18	0/18			Not estimable
Sonnappa 2006	0/30	0/30			Not estimable
Subtotal (95% CI)	**138**	**133**			**Not estimable**
Total events: 0 (VATS), 0 (Thoracostomy drainage)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: not applicable					
2 Adults					
Bilgin 2006	0/35	0/35			Not estimable
Wait 1997	1/11	1/9		100.0 %	0.80 [0.04, 14.89]
Subtotal (95% CI)	**46**	**44**		**100.0 %**	**0.80 [0.04, 14.89]**
Total events: 1 (VATS), 1 (Thoracostomy drainage)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)					
Total (95% CI)	**184**	**177**		**100.0 %**	**0.80 [0.04, 14.89]**
Total events: 1 (VATS), 1 (Thoracostomy drainage)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)					
Test for subgroup differences: Not applicable					

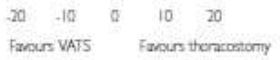
Analysis 2.2. Comparison 2 VATS versus thoracostomy drainage, Outcome 2 Length of hospital stay (days).

Review: Surgical versus non-surgical management for pleural empyema

Comparison: 2 VATS versus thoracostomy drainage

Outcome: 2 Length of hospital stay (days)

Study or subgroup	VATS N	VATS Mean(SD)	Thoracostomy drainage N	Thoracostomy drainage Mean(SD)	Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI
1 Children							
Cobanoglu 2011	27	7.41 (1.45)	27	10.37 (2.29)		26.8 %	-2.96 [-3.98, -1.94]
Kurt 2006	10	5.8 (2.82)	8	13.25 (7.15)		8.0 %	-7.45 [-12.70, -2.20]
Marhuenda 2014	53	14.47 (7.51)	50	14.58 (6.35)		17.4 %	-0.11 [-2.79, 2.57]
Peter 2009	18	6.9 (3.7)	18	6.8 (2.9)		20.3 %	0.10 [-2.07, 2.27]
Subtotal (95% CI)	**108**		**103**			**72.6 %**	**-1.99 [-4.36, 0.39]**
Heterogeneity: $Tau^2 = 4.05$; $Chi^2 = 12.55$, df = 3 (P = 0.01); $I^2 = 76\%$							
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)							
2 Adults							
Wait 1997	11	8.7 (0.9)	9	12.8 (1.1)		27.4 %	-4.10 [-4.99, -3.21]
Subtotal (95% CI)	**11**		**9**			**27.4 %**	**-4.10 [-4.99, -3.21]**
Heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 8.99 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)	**119**		**112**			**100.0 %**	**-2.52 [-4.26, -0.77]**
Heterogeneity: $Tau^2 = 2.67$; $Chi^2 = 20.58$, df = 4 (P = 0.00038); $I^2 = 81\%$							
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.0047)							
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 2.66$, df = 1 (P = 0.10), $I^2 = 62\%$							



MIST3

Purulent pleural fluid
Acidic, pH<7.2
Bacteria positive

Outcomes:

1. Feasibility of recruitment
2. Acceptance of randomisation
3. Feasibility of data collection

ΣΚΕΨΗ ΓΙΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προτεινόμενο/α καταληκτικό σημείο για μελέτη θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη:

- ✓ **Συμπτώματα/ποιότητα ζωής**
- ✓ **Αναπνευστική λειτουργία**
- ✓ **Επιβίωση**

σε 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά από την παρέμβαση

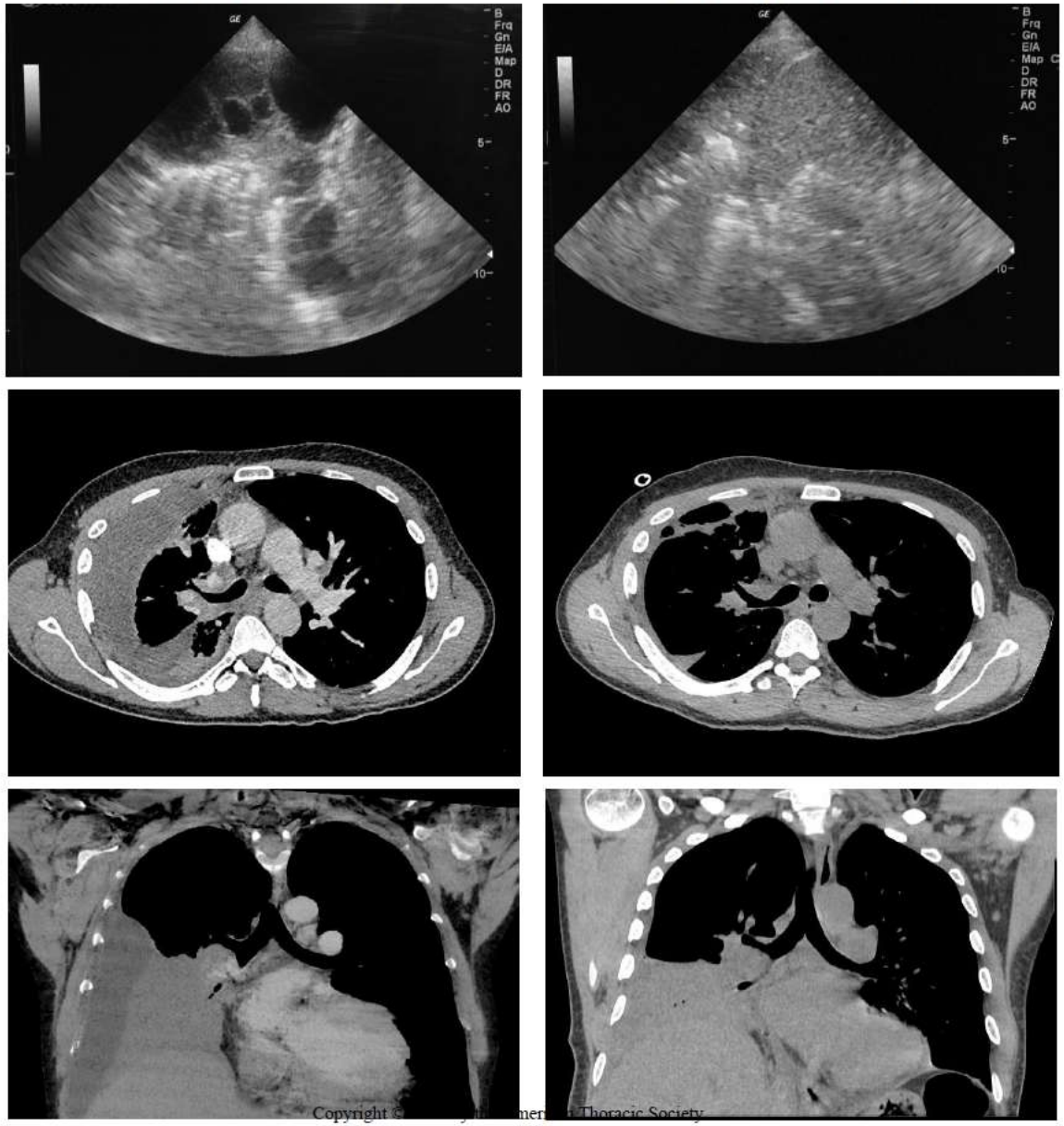
Αν η χειρουργική αντιμετώπιση είναι πιο αποτελεσματική στις παραπάνω παραμέτρους τότε δεν είναι αρνητικό καταληκτικό σημείο όπως καταγράφεται στις τρέχουσες μελέτες

Αναπάντητα ερωτήματα

- Σύγκριση αποτελεσματικότητας διαφορετικής διάρκειας και είδους αντιβιοτικής αγωγής (**4 έναντι 8 εβδομάδων**)
- **Επαναλαμβανόμενες εκκενωτικές θωρακοκεντήσεις** έναντι θωρακοσωλήνα
- **Τιτλοποίηση** της δόσης των θρομβολυτικών με βάση την ποσότητα του υγρού, τα επίπεδα PAI-1 και πλασμινογόνου
- Πρώιμη εφαρμογή **medical thoracoscopy vs θρομβόλυση**
- **Πρώιμη εφαρμογή VATS** με συμφυσιόλυση, τοποθέτηση θωρακοσωλήνα και έγχυση θρομβολυτικών διεγχειρητικά vs θρομβόλυση
- Ποιο ποσοστό της θνητότητας **αποδίδεται στην υπεζωκοτική λοίμωξη** και ποιο σε συνυπάρχοντες παράγοντες (ηλικία, συνοδά νοσήματα);

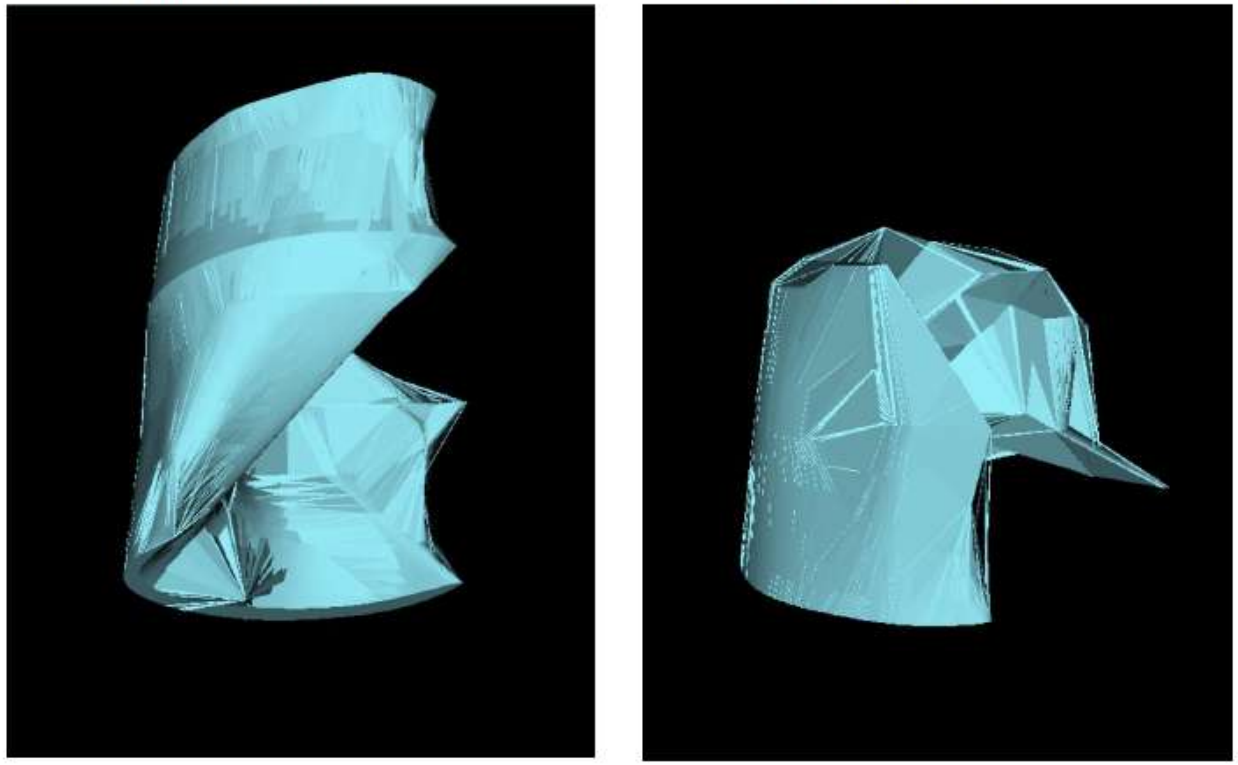
Before Treatment

After Treatment



Before Treatment

After Treatment



Copyright © American Thoracic Society

Παραπνευμονική συλλογή

Ανατομικά
Μικροβιολογικά
Βιοχημικά κριτήρια

Επιπλεγμένη συλλογή/Εμπύημα

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τοποθέτηση θωρακοσωλήνα

Μη ανταπόκριση

Συγκατάθεση ασθενούς
Διαθεσιμότητα

t-PA + DNase
(5/5 X2 για 3 ημ.)

Επιθυμία ασθενούς
Αντένδειξη θρομβόλυσης

Πλύσεις με φυσιολογικό ορό

Μη ανταπόκριση

Χειρουργική αντιμετώπιση
(VATS, ανοιχτή θωρακοτομή)

Αντένδειξη για χειρουργείο

Θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία

Απλή παραπνευμονική συλλογή

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Εκκενωτική παρακέντηση

Μη ανταπόκριση

Υψηλό RAPID score
Απεικονιστικά scores

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι παραπνευμονικές συλλογές είναι **συχνό και δύσκολα διαχειρίσιμο** πρόβλημα στη καθημερινή κλινική πράξη
- Υπάρχουν πλέον κλινικά και απεικονιστικά **σκορ αξιολόγησης**
- Η **παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών** είναι κομβικής σημασίας
- Η χρήση του συνδυασμού **t-PA/DNase** ενδοϋπεζωκοτικά φαίνεται να είναι αποτελεσματική
- Οι **πλύσεις** με φυσιολογικό ορό ίσως είναι αποτελεσματικές
- Η πρώιμη εφαρμογή της medical thoracoscopy και της VATS φαίνεται να έχουν υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας **αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα κριτήρια παραπομπής**