

*Η Ορθολογική Επιλογή  
Αντιμικροβιακής Θεραπείας  
για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή*

**Αθήνα  
Απρίλιος 2022**

**ΔΙΑΤΙΘΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ**



**Έκδοση:** Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

• **Σελιδοποίηση - Εκτύπωση - Βιβλιοδεσία:**

LITHOS Ο.Ε. ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ Αφοι ΜΑΧΑΛΙΩΤΗ Ο.Ε.

ΠΕΤΜΕΖΑ 80, 20200 ΚΙΑΤΟ ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ

ΤΗΛ.: 27420 20584 • e-mail:lithos01@otenet.gr • www.lithos-print.gr

• **Τελική επεξεργασία και διόρθωση κειμένων:**

Ελένη Γιαμαρέλλου, Άγγελος Πεφάνης

*Απαγορεύεται η μετάφραση και η ολική ή μερική αναδημοσίευση κειμένων και πινάκων, ακόμα και για «θεμιτή χρήση», χωρίς τη γραπτή άδεια της «Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας», σύμφωνα με τούς Ν. 2387/1920, 4301/1929, τα Ν.Δ. 3565/56, 4254/62, 4264/62, τούς Ν. 100/75, 2121/93 και τους Κανόνες του Διεθνούς Δικαίου, που ισχύουν στην Ελλάδα.*

**ISBN: 978-618-83005-1-4**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Βακτηριαμία στο νοσηλευόμενο ασθενή.....	09
2. Πνευμονία στο νοσηλευόμενο ασθενή: νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό και σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα.....	17
3. Λοιμώξεις ουροποιητικού.....	27
4. Λοιμώξεις χοληφόρων - οξεία παγκρεατίτιδα.....	35
5. Βακτηριακή περιτονίτιδα και ενδοκοιλιακά αποστήματα.....	42
6. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων – εγκαύματα.....	51
7. Λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος.....	60
8. Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα.....	70
9. Το σηπτικό σύνδρομο.....	79
10. Στρατηγικές αντιμετώπισης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.....	84
11. Αντιμετώπιση μυκητιάσεων στο νοσηλευόμενο ασθενή.....	94
12. Πυρετός άγνωστου αιτιολογίας στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή.....	103
13. Λοίμωξη από <i>Clostridioides difficile</i> .....	112
14. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στη χειρουργική.....	118
15. Τα νεότερα αντιβιοτικά.....	128
16. Τα δοσολογικά σχήματα των αντιβιοτικών και των αντιμυκητιασικών φαρμάκων και ο τρόπος χορήγησής τους.....	145
17. Βασικές αρχές ερμηνείας του αντιβιογράμματος από τον κλινικό νοσοκομειακό ιατρό.....	162
18. Antibiotic stewardship: η επιστασία των αντιβιοτικών.....	169
19. Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων.....	174

## **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

### **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

Ελένη Γιαμαρέλλου – Πρόεδρος

Γεώργιος Λ. Δαΐκος – Αντιπρόεδρος

Γαρυφαλλιά Πουλάκου – Γενική Γραμματέας

Άγγελος Πεφάνης – Ταμίας

Χαράλαμπος Γώγος – Μέλος

Κυριακή Κανελλακοπούλου – Μέλος

Ηλίας Καραΐσκος – Μέλος

Χριστίνα Ρούτση – Αναπληρωματικό Μέλος

Άγγελος Στέφος – Αναπληρωματικό Μέλος

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ενας Οδηγός με αντικείμενο την *Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή* δεν είναι δυνατόν να υποκαταστήσει τις γνώσεις ενός ολοκληρωμένου βιβλίου. Όμως, η νοσοκομειακή ιατρική είναι συχνά επείγουσα και οι λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή των ασθενών, ενώ είναι καθημερινή πραγματικότητα, ότι ο νοσοκομειακός ιατρός της κάθε κλινικής ειδικότητας, στον οποίο απευθύνεται η παρούσα έκδοση, συχνά δεν έχει το χρόνο για τη λεπτομερή και ολοκληρωμένη μελέτη της θεραπευτικής των λοιμώξεων, ιδίως την ώρα που επειγόντως απαιτείται η θεραπευτική απόφαση βασισμένη στην ορθολογική γνώση. Ακόμη όμως, και όταν υπάρχει ο χρόνος, συχνά ελλείπει η πείρα επιλογής του καταλληλότερου για την κάθε περίπτωση αντιβιοτικού.

Δεν υπάρχει αμφιβολία πως τα αντιβιοτικά κι η γνώση για τη θεραπευτική των λοιμώξεων έσωσαν και εξακολουθούν να σώζουν εκατομμύρια ανθρώπινες ζωές. Γι' αυτό η επιλογή τους δεν πρέπει να βασίζεται στην πεποίθηση πως «ό,τι νεότερο είναι και το καλύτερο», αλλά σε ορθολογικές γνώσεις, αυτές που γίνεται προσπάθεια να προσφέρει η ανανεωμένη με πρόσφατες γνώσεις β' έκδοση του Οδηγού αυτού.

Σήμερα, οι ιατροί του 2022, βιώνοντας για άλλη μια φορά την επίσημη πληροφόρηση για «το Τέλος των Αντιβιοτικών», ζώντας σε μια χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής των νοσοκομειακών μικροβίων στα αντιβιοτικά μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών και σε μια κοινωνία που επιλέγει να υπερκαταναλίσκει χωρίς ιδιαίτερη αιτία, ακόμη και εκείνα τα αντιβιοτικά

που εξακολουθούν να είναι δραστικά in vivo στα «δύσκολα βακτήρια», είμαστε συνυπεύθυνοι. Συνυπεύθυνοι, γιατί κάθε θεραπευτική μας απόφαση συνδέεται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών, αλλά και με την «επιβίωση των αντιβιοτικών», αφού είναι γεγονός ότι η μείωση της αντοχής όσο και η πρόληψη της επικράτησής της συντελείται κατά κύριο λόγο με την ορθολογική χρήση τους και τη μείωση της άσκοπης κατανάλωσής τους.

Με βάση το παραπάνω σκεπτικό η β' έκδοση του Οδηγού *Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή* έχει για άλλη μια φορά ως στόχο να δώσει ταχείες και ορθολογικές, αλλά και επικαιροποιημένες λύσεις στα θεραπευτικά προβλήματα των σύγχρονων νοσοκομειακών λοιμώξεων, παρέχοντας συγχρόνως κατευθύνσεις και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για τον νοσηλευόμενο ασθενή.

Αθήνα, Απρίλιος 2022

*Καθηγήτρια Ελένη Γιαμαρέλλου*  
*Πρόεδρος Δ.Σ.*  
*Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας*

## «Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή»

### Συγγραφείς

**Αντωνιάδου Αναστασία**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Αργυροπούλου Αθηνά**, Βιοπαθολόγος-Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

**Βώρος Διονύσιος**, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Διευθυντής Γ' Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center

**Γαλανή Λαμπρινή**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Α' Παθολογικής-Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία

**Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ευάγγελος**, Παθολόγος, Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Γιαμαρέλλου Ελένη**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Α' Παθολογικής-Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία, Πρόεδρος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας

**Γιαννιτσιώτη Ευθυμία**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Γώγος Χαράλαμπος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

**Δαΐκος Γεώργιος Λ.**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ»

**Καββαθά Δήμητρα**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διεθύντρια ΕΣΥ, Δ΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Κανελλακοπούλου Κυριακή**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ

**Καραϊσκος Ηλίας**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α΄ Παθολογικής-Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία

**Παπαδόπουλος Αντώνιος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Δ΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Πεφάνης Άγγελος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής-Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής - Λοιμώξεων Α΄, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

**Πουλάκου Γαρυφαλλιά**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας ΕΚΠΑ, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

**Ρούτση Χριστίνα**, Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

**Τσιόδρας Σωτήριος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας -Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Δ΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Τελική επεξεργασία και διόρθωση κειμένων:**

Ελένη Γιαμαρέλλου, Άγγελος Πεφάνης



## ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ

*Αγγελος Πεφάνης, Λαμπρινή Γαλανή*

Όταν υπάρχει ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο ότι έχουμε βακτηριαίμια (δηλ. θετική αιμοκαλλιέργεια) σε νοσηλευόμενο ασθενή, θα πρέπει να απαντηθούν οι παρακάτω ερωτήσεις.

### Ερώτηση 1: Από που προέρχεται ο ασθενής;

#### **I. Από την κοινότητα**

**Βακτηριαίμια από τη κοινότητα (Community Acquired Bloodstream Infection, CA-BSI):** Ορίζεται ως η βακτηριαίμια που εκδηλώνεται έως και το 2ο 24ωρο νοσηλείας στο νοσοκομείο, σε ασθενή που δεν έχει πρόσφατη επαφή με χώρους παροχής φροντίδας υγείας.

#### **II. Από χώρους παροχής φροντίδας υγείας**

**Βακτηριαίμια σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care-Associated Community-Onset Bloodstream Infection, HCA-BSI):** Ορίζεται ως η βακτηριαίμια που εκδηλώνεται έως και το 2ο 24ωρο νοσηλείας στο νοσοκομείο σε ασθενή από την κοινότητα για τον οποίο όμως ισχύει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: α) Νοσηλεία για > 48 ώρες κατά το διάστημα των προηγούμενων 90 ημερών, β) Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ίδρυμα φροντίδας χρονίως πασχόντων, γ) Ενδοφλέβια αγωγή ή φροντίδα τραύματος κατ' οίκον τις προηγούμενες 30 ημέρες, δ) Συνεδρία νεφρικής υποκατάστασης ή χημειοθεραπείας σε νοσοκομείο ή κλινική τις τελευταίες 30 ημέρες.

### III. Από το νοσοκομείο

#### **Νοσοκομειακή βακτηριαμία (Hospital-Onset Bloodstream Infection, HO-BSI):**

Βακτηριαμία που πρωτοδιαγιγνώσκεται (λήψη αιμοκαλλιέργειας) σε διάστημα > 48 ώρες από την εισαγωγή σε νοσοκομείο ή εντός 48 ωρών μετά από τη λήψη του εξιτηρίου.

#### **Ερώτηση 2: Έχει ο ασθενής Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα;**

#### **Βακτηριαμία σχετιζόμενη με κεντρικό αγγειακό καθετήρα (CVC) (Catheter-Related Bloodstream Infection, CRBSI)<sup>1</sup>:**

Ορίζεται ως η εργαστηριακώς τεκμηριωμένη βακτηριαμία που αναπτύσσεται σε ασθενή που φέρει κεντρικό αγγειακό καθετήρα, έως και 48 ώρες μετά την αφαίρεσή του και πληροί ένα από τα ακόλουθα:

1. Θετική ημιοσοτική καλλιέργεια κατά Μaki του άκρου του CVC με  $\geq 15$  cfu με το ίδιο παθογόνο με αυτό της αιμοκαλλιέργειας που λήφθηκε από περιφερική φλέβα.
2. Χρονική διαφορά στη θετικοποίηση των καλλιιεργειών αίματος (differential time to positivity): απομόνωση μικροοργανισμού σε δείγμα αίματος που έχει ληφθεί από κεντρικό φλεβικό καθετήρα τουλάχιστον δύο ώρες νωρίτερα από την απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από δείγμα αίματος που έχει ληφθεί από περιφερικό αγγείο (η λήψη των δειγμάτων αίματος από τον CVC και από το περιφερικό αίμα πρέπει να γίνεται την ίδια χρονική στιγμή).
3. Θετική καλλιέργεια πυώδους εκκρίματος από το σημείο εισόδου του CVC με απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού με αυτόν που απομονώθηκε από τη περιφερική αιμοκαλλιέργεια.

### **Ερώτηση 3: Υπάρχει εστία λοίμωξης;**

Ανάλογα με το αν υπάρχει εστία η όχι διακρίνουμε τη βακτηριαμιά σε:

1. **Πρωτοπαθή βακτηριαμιά:** η βακτηριαμιά που δεν ανευρίσκεται εμφανής εστία λοίμωξης (αγνώστου εστίας)

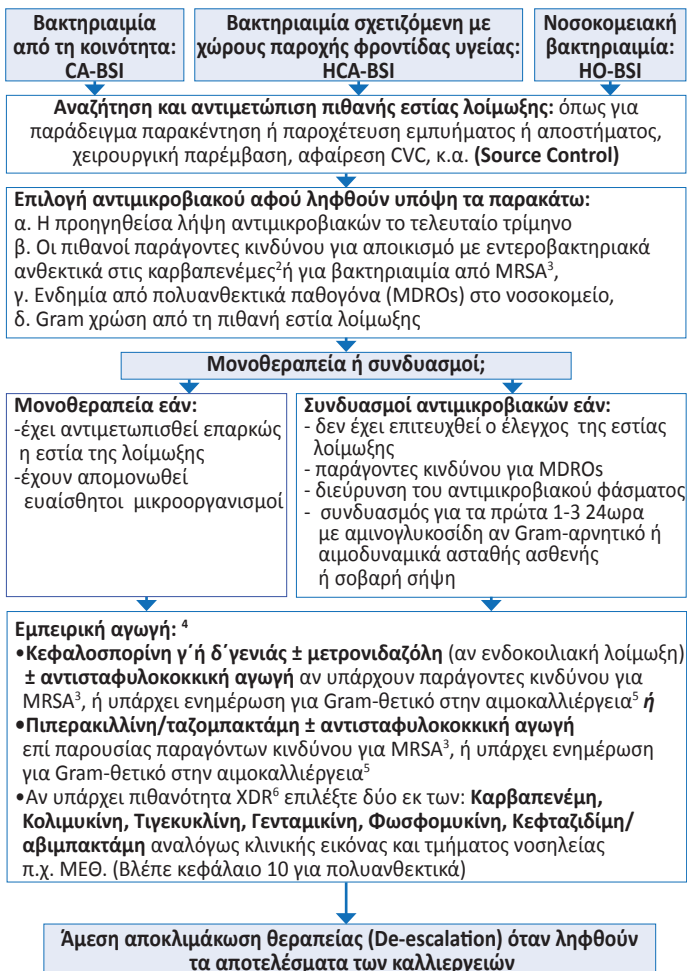
2. **Δευτεροπαθή βακτηριαμιά:** όταν ο ίδιος μικροοργανισμός που απομονώνεται από την περιφερική καλλιέργεια αίματος απομονώνεται και από άλλη εστία λοίμωξης ή υπάρχει ισχυρή κλινική τεκμηρίωση ότι η βακτηριαμιά προέρχεται από άλλη εστία λοίμωξης. Τα πιο συχνά αίτια δευτεροπαθούς βακτηριαμιάς είναι:

- Λοίμωξη Ουροποιητικού Συστήματος
- Λοίμωξη Κατώτερου Αναπνευστικού Συστήματος
- Λοίμωξη Χειρουργικού Πεδίου
- Λοίμωξη Μαλακών Μορίων
- Λοίμωξη Πεπτικού (ενδοκοιλιακή)

### **Ερώτηση 4: Πως πρέπει να γίνει η επιλογή ή η τροποποίηση της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής εν αναμονή των καλλιιεργειών;**

Η ιεράρχηση των αποφάσεων για την αντιμετώπιση του ασθενούς με βακτηριαμιά παρουσιάζεται στο διάγραμμα του σχήματος 1.

**Σχήμα 1.** Διάγραμμα ιεράρχησης αποφάσεων για την αντιμετώπιση ασθενούς με βακτηριαμιά



## Ερώτηση 5: Πώς αντιμετωπίζεται ο ασθενής που έχει Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα (CVC) ή Εμφυτευμένη Αγγειακή Συσκευή (PORT) και θετική αιμοκαλλιέργεια;

**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με πιθανή λοίμωξη CVC (CRBSI)

- Πάντα λαμβάνονται **δύο ζεύγη αιμοκαλλιιεργειών** - ταυτόχρονη λήψη μίας αιμοκαλλιέργειας μέσω του CVC και μίας από περιφερική φλέβα.
- Αιμοκαλλιέργειες λαμβάνονται καθημερινά ή παρ' ημέρα μέχρι τεκμηρίωσης της αποστείρωσης.
- Στον εμπύρετο, αιμοδυναμικά σταθερό, ασθενή που δεν αφαιρείται ο CVC η αρχική εμπειρική αγωγή περιλαμβάνει και αντισταφυλοκοκκική αγωγή έναντι MRSA.
- Σε **βαρέως πάσχοντα** ασθενή (υπόταση, υποάρδευση, σοβαρή σήψη) συστήνεται άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, αφαίρεση του CVC και καλλιέργεια του άκρου του. Αξιολόγηση για επείγουσα ανάγκη τοποθέτησης νέας κεντρικής γραμμής σε άλλη θέση, αλλιώς είναι προτιμότερη η τοποθέτηση περιφερικού φλεβοκαθετήρα.
- Σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας βαρύτητας κλινικής εικόνας: αναζήτηση άλλης εστίας πυρετού και επί μη ανεύρεσης, συστήνεται αφαίρεση του CVC, τοποθέτηση περιφερικού φλεβοκαθετήρα και έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.

### Κεντρικός Αγγειακός Καθετήρας Χωρίς Υποδόριο Τμήμα

- Σε **Επιπλεγμένη Λοίμωξη**: Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα κ.α.
  - Αφαίρεση του CVC και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα)
- Σε **μη Επιπλεγμένη Λοίμωξη**:
  - *Coagulase (-) Staphylococci (CoNS)*: Αφαίρεση του CVC και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 5-7 ημέρες. Αν παραμείνει ο CVC χορηγούμε συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή και "antibiotic lock treatment" (ALT)<sup>7</sup> για 10-14 ημέρες.
  - *Staphylococcus aureus*: Αφαίρεση του CVC και χορήγηση συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής για 14 ημέρες. Πρέπει να γίνει διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς (TEE) τουλάχιστον 5-7 μέρες μετά την έναρξη της βακτηριαμίας και αν είναι θετικό συστήνεται παράταση της συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής για 4-6 εβδομάδες.
  - *Gram-αρνητικά βακτηρίδια*: Αφαίρεση του CVC και χορήγηση συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής για 10-14 ημέρες.
  - *Candida spp*: Αφαίρεση του CVC και χορήγηση αγωγής με αντιμυκητιακά για 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική αιμοκαλλιέργεια.

### Κεντρικός Αγγειακός Καθετήρας με Υποδόριο Τμήμα (Tunneled) ή Εμφυτευμένη Αγγειακή Συσκευή (PORT)

- **Σε Επιπλεγμένη Λοίμωξη:**
  - Ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα κ.α: Αφαίρεση του CVC/PORT και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα).
  - Λοίμωξη της σήραγγας, απόστημα: Αφαίρεση του CVC/PORT και αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες
- **Σε μη Επιπλεγμένη Λοίμωξη:**
  - *Coagulase (-) Staphylococci (CoNS)*: Μπορεί να παραμείνει ο CVC/PORT με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7 ημέρες και ALT<sup>7</sup> για 10-14 ημέρες. Αφαίρεση CVC/PORT σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαμία.
  - *Staphylococcus aureus*: Αφαίρεση του CVC/PORT και συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 14 ημέρες, αν το TEE είναι αρνητικό (TEE: 5-7 μέρες μετά την έναρξη της βακτηριαμίας). Αν επιχειρηθεί διάσωση του CVC/PORT τότε χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή και ALT<sup>7</sup> για 14 ημέρες. Όμως επί κλινικής επιδείνωσης, εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας βακτηριαμίας επιβάλλεται η αφαίρεσή του.
  - *Gram-αρνητικά βακτηρίδια*: Αφαίρεση CVC/PORT και θεραπεία με αντιμικροβιακά για 10-14 ημέρες. Αν επιχειρηθεί διάσωση του CVC/PORT, συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία και ALT<sup>7</sup> για 14 ημέρες. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, αφαίρεση CVC/PORT και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες
  - *Candida spp*: Αφαίρεση CVC/PORT και χορήγηση αντιμυκητιακής θεραπείας για 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική αιμοκαλλιέργεια.

### Σχόλια

1. Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρεται και ο όρος Central Line Associated Bloodstream Infection (CLABSI). Ο όρος αναφέρεται σε ασθενή που φέρει CVC για >2 ημέρες και αναπτύσσει βακτηριαμία χωρίς να έχει άλλη εμφανή εστία λοίμωξης. Η CLABSI είναι καταγραφικός ορισμός και όχι ορισμός κλινικής συσχέτισης. Για τη λήψη κλινικών αποφάσεων χρησιμοποιείται η CRBSI.
2. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό με εντεροβακτηριακά ανθεκτικά

στις καρβαπενέμες: Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο τρίμηνο, παραμονή στο ίδιο δωμάτιο με αποικισμένο ασθενή, χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αυξημένης Φροντίδας και Αποκατάστασης, παρατεταμένη νοσηλεία, ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση.

3. Παράγοντες κινδύνου για διηθητική λοίμωξη από MRSA: ανεπαρκώς ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, HIV, αιμοκάθαρση, γνωστή ρινική φορεία, ενδοφλέβιοι καθετήρες, χρήστες απαγορευμένων ουσιών, συνυπάρχουσα λοίμωξη μαλακών μορίων ή χρόνια δερματοπάθεια.
4. Συνιστάται να επιλέγεται κατηγορία αντιβιοτικού που δεν έχει λάβει ο ασθενής το τελευταίο τρίμηνο. Πρέπει να χορηγούνται υψηλές αρχικές δόσεις αντιμικροβιακών, ειδικά εάν αναμένεται πτωχή διείσδυση στους ιστούς, ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας. Σε ορισμένα φάρμακα όπως π.χ η κολιμυκίνη απαιτείται δόση φόρτισης 9 εκατ. και μετά από 12 ώρες 4,5 εκατ. x 2 iv. Στη συνέχεια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η νεφρική λειτουργία και να προσαρμοστούν οι επόμενες δόσεις με βάση τη κάθαρση κρεατινίνης. Η μέτρηση επιπέδων των φαρμάκων στον ορό συχνά είναι απαραίτητη όπως όταν χορηγούνται αμινογλυκοσίδες ή βανκομυκίνη. Η βραχεία διάρκεια θεραπείας (7-10 ημέρες) είναι συνήθως αρκετή για τα περισσότερα παθογόνα, εάν έχει ελεγχθεί η εστία της λοίμωξης και τα στελέχη είναι ευαίσθητα στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά. Σε βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* η θεραπεία παρατείνεται στις 14 ημέρες ενώ στη μυκηταμία απαιτούνται 14 ημέρες από την πρώτη αρνητική αιμοκαλλιέργεια.
5. Η βακτηριαμία με σαπρόφυτα του δέρματος απαιτεί 2 θετικές αιμοκαλλιέργειες με το ίδιο παθογόνο μέσα σε 48 ώρες για να αξιολογηθεί σαν αληθής βακτηριαμία.
6. XDR: ως εκτεταμένης αντοχής βακτήρια (Extremely Drug Resistant) ορίζονται εκείνα με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών με εξαίρεση τις πολυμυξίνες, την τιγκεκυκλίνη και την φωσφομυκίνη.
7. **Ενδοαυλική Παγίδευση Αντιμικροβιακού (Antibiotic Lock Treatment - ALT):** Χρησιμοποιείται συνήθως παράλληλα με τη συστηματική αγωγή για διάσωση του καθετήρα και η επιτυχία της οφείλεται στις υψηλές δόσεις αντιμικροβιακής ουσίας που επιτυγχάνονται ενδοαυτικά με αποτέλεσμα να εκριζώνονται παθογόνα εντός της βιομεμβράνης (biofilm) που σχηματίζεται στον καθετήρα. Η βανκομυκίνη και οι αμινογλυκοσίδες είναι τα κυριότερα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί. Επίσης συνιστάται παράλληλα με την αντιμικροβιακή ουσία η προσθήκη ηπαρίνης ή άλλου παράγοντα (Taurolidine, EDTA κ.α).

**Παραδείγματα συνήθων θεραπειών  
με ενδοαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού (ALT)**

Αντιμικροβιακό	Συγκέντρωση	Ηπαρίνη – Σχόλια
<b>Βανκομυκίνη</b>	1 – 5 mg/ml ALT για 12 ώρες/ημέρα	Προσθήκη ηπαρίνης 2.500 – 5000 IU/mL σε CoNS ενώ δεν είναι απαραίτητη σε <i>S. aureus</i> . Σε port τοποθετούμε 5 ml του συνολικού διαλύματος ενώ σε tunneled 2 ml.
<b>Δαπτομυκίνη</b>	2,5 – 5 mg/ml Προσοχή: διάλυση με Ringer's. ALT 12-18ώρες/ημέρα έως 14 ημέρες.	Η ηπαρίνη δεν είναι απαραίτητη ενώ άλλοι συνιστούν 100 IU/ml σε port και 5.000 IU/ml σε καθετήρες αιμοκάθαρσης.
<b>Αμικασίνη</b>	2 mg/ml	Μαζί με συστηματική χορήγηση αμικασίνης IV. Προσθήκη Ηπαρίνης 20 IU/ml στο διάλυμα
<b>Γενταμικίνη</b>	5 mg/ml γενταμικίνης μαζί με EDTA 30 mg/ml για 1-3 μέρες	Μαζί με συστηματική χορήγηση γενταμικίνης IV. Προσοχή στην ωτοτοξικότητα.
<b>Λιποσωματική Αμφότερικίνη Β</b>	1mg/ml	

## Βιβλιογραφία

1. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49:1-45.
2. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, et al. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. J Infect Dis. 2003;187:1452-1459.
3. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27:647-64.
4. Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ. Current definitions of central line-associated bloodstream infection: is the emperor wearing clothes? Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:1286-1289.
5. Vassallo M, Dunais B, Roger PM. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. Infection. 2015;43:389-98.



**ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ:  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ  
ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ  
ΑΠΟ ΤΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ**

*Χριστίνα Ρούτση, Λαμπρινή Γαλανή, Γαρυφαλλιά Πουλάκου*

**Ορισμοί:**

- **Νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital-Acquired Pneumonia - HAP):** πνευμονία που εμφανίζεται  $\geq 48$  ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε ασθενή που δεν είναι διασωληνωμένος κατά την είσοδό του.
  - ο Οι ασθενείς με σοβαρή HAP που χρειάζονται μηχανικό αερισμό και οδηγούνται στη ΜΕΘ μετά την έναρξη της λοίμωξης δεν πληρούν τον ορισμό της VAP. Η κατηγορία αυτή ονομάζεται vHAP - ventilated hospital-acquired pneumonia. Η μικροβιολογία, η διαγνωστική αξιολόγηση και τα αποτελέσματα της vHAP είναι παρόμοια με τη VAP παρά με τη HAP.
- **Πνευμονία σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Pneumonia - VAP):** η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος που αναπτύσσεται μετά από 48 ώρες διασωλήνωσης της τραχείας και μηχανικού αερισμού.
  - ο **Διαγνωστικά κριτήρια για την VAP:** Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας (gold standard). Ο ορισμός του Centers for Disease Control and Prevention (CDC) για την VAP περιλαμβάνει τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς επί  $\geq 48$  ώρες οι οποίοι πληρούν τουλάχιστον 1 ακτινολογικό, 1 συστηματικό και 2 πνευμονικά κριτήρια (Πίνακας 1).
- **Σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα (Severe Community-Acquired Pneumonia - sCAP):** πνευμονία από τη κοινότητα που χρήζει αντιμετώπισης σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

## Βασικές αρχές αντιμικροβιακής θεραπείας

1. Πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής χρειάζεται **λήψη δειγμάτων** για καλλιέργεια από το κατώτερο αναπνευστικό και από το αίμα. Προτιμότερη η βρογχοσκοπική λήψη υλικού, αλλά δυνατόν να σταλούν και βρογχικές εκκρίσεις για άμεση μικροσκόπηση και ποσοτική (ή ημιποσοτική) καλλιέργεια.
2. Σε υποψία VAP και HAP συνιστάται **άμεση** έναρξη αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής βασισμένης στα επιδημιολογικά δεδομένα της αντοχής κάθε νοσοκομείου και στους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα (Πίνακας 2 και Πίνακας 3).
3. Επανεκτίμηση σε 72 ώρες – **αποκλιμάκωση** αντιβιοτικών μόλις οι ευαισθησίες είναι διαθέσιμες
4. **Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας** είναι 7-10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο και τη βαρύτητα του ασθενούς.  
**Εξαιρέση:** σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* συνιστάται θεραπεία μέχρι 14 ημερών, *Legionella spp.* 14-21 ημερών και *Staphylococcus aureus* με συνοδό βακτηραιμία 14 ημερών. Η προκαλιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στην απόφαση για διακοπή των αντιβιοτικών μετά από 8 ημέρες επαρκούς αντιμικροβιακής αγωγής εάν η τιμή της είναι  $<0,25\text{ng/ml}$ .
5. Η παρατεταμένη έγχυση των β-λακταμών (κυρίως μεροπενέμης και πιπερακυλλίνης-ταζομπακτάμης) συνιστάται, ιδίως όπου στοχεύονται εντεροβακτηριακά με οριακή MIC (π.χ. μεροπενέμη σε δόση 2g, σε έγχυση 3-4 ωρών, έναντι παθογόνων με  $\text{MIC} \leq 8\mu\text{g/ml}$ ).
6. Η πρώτη δόση όλων των αντιβιοτικών είναι ανεξάρτητη της νεφρικής λειτουργίας, ενώ για τις μετέπειτα δόσεις συνιστάται προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία και παρακολούθηση επιπέδων στον ορό (βλ. Κεφάλαιο 16 «Δοσολογικά Σχήματα Αντιβιοτικών»)
7. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της sCAP περιγράφεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 1. CDC\* διαγνωστικά κριτήρια VAP**

<b>Ακτινολογικά ευρήματα (τουλάχιστον 1)</b>	≥ 2 εν σειρά ακτινογραφίες με: 1. νέο ή επιδεινούμενο και εμμένον διήθημα 2. πύκνωση 3. κοιλότητα
<b>Συστηματικά σημεία (τουλάχιστον 1)</b>	1. Πυρετός (> 38° C) 2. Λευκοπενία (<4000 WBC/mm <sup>3</sup> ) ή λευκοκυττάρωση (≥12 000 WBC/mm <sup>3</sup> ) 3. Για ασθενείς ≥70 ετών μεταβολή επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αναγνωρίσιμο αίτιο
<b>Πνευμονικά σημεία (τουλάχιστον 2)</b>	1. Νέα έναρξη πυωδών εκκρίσεων ή αλλαγή στην ποιότητα ή στην ποσότητα τους ή αύξηση στις ανάγκες αναρρόφησης 2. Επιδείνωση αερίων αίματος ή αύξηση αναγκών αερισμού 3. Εναρξη ή επιδείνωση βήχα ή δύσπνοια ή ταχύπνοια 4. Νέα ακροαστικά ευρήματα

\*CDC: Center for Disease Control and Prevention των ΗΠΑ

**Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια**

**A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)**

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία

Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών ( $>10\text{mg}$  πρεδνιζόνης ημερησίως ή  $>700\text{mg}$  αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

**B. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία ( $<1$  μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ( $\leq 6$  μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης

### Πίνακας 3: Αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενείς με HAP/VAP

#### Ασθενής με κλινική υποψία HAP/VAP

Χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα και χωρίς σηπτική καταπληξία

**Μονοθεραπεία\***

Επιλέξτε **ΜΙΑ** από τις παρακάτω επιλογές ανάλογα με τον ασθενή<sup>1</sup>

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή
- Κεφεπίμη ή
- Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη<sup>2</sup> ή
- Καρβαπενέμη

(Μεροπενέμη ή Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη)  
(οι καρβαπενέμες να έπονται των άλλων επιλογών εκτός αν έχει προηγηθεί θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη το τελευταίο τρίμηνο)

±

● **Μόνο σε περίπτωση που** υπάρχει υποψία για MRSA<sup>3</sup> τότε απαιτείται προσθήκη στην αγωγή λινεζολιδης ή Βανκομικίνης<sup>4</sup>

\*Για τις συσιστώμενες δόσεις των αντιμικροβιακών βλ. Κεφάλαιο 16 «Δοσολογικά Σχήματα Αντιβιοτικών»

Ασθενής σε σηπτική καταπληξία ή/και με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά (MDR) ή εκτεταμένης αντοχής (XDR) παθογόνα

**Συνδυασμός αντιβιοτικών\***

Σηπτική καταπληξία ή/και με παράγοντες κινδύνου για **MDR<sup>5</sup> παθογόνα** (πχ ESBL)

- Μεροπενέμη ή Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη +
- Αμινογλυκοσίδη με αρχική δόση φόρτισης<sup>6</sup>: Αμικασίνη ή Γενταμικίνη ή Τομπραμικίνη για τις πρώτες 3-5 ημέρες +
- Σε σηπτική καταπληξία ή αν υπάρχει υποψία για MRSA<sup>3</sup> τότε απαιτείται προσθήκη στην αγωγή λινεζολιδης ή Βανκομικίνης<sup>4</sup>

Σηπτική καταπληξία ή/και με παράγοντες κινδύνου για **XDR<sup>7</sup> παθογόνα<sup>2,8</sup>**

- Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη<sup>2</sup> ή Μεροπενέμη<sup>9</sup> +
- Αμινογλυκοσίδη με αρχική δόση φόρτισης<sup>6</sup>: Αμικασίνη ή Γενταμικίνη ή Τομπραμικίνη +
- Κολιστίνη ή αζτρεονάμη επί υποψίας μεταλλοενζύμων NDM/VIM ή/και Τιγκεκυκλίνη επί γνωστού αποικισμού από *Acinetobacter baumannii*<sup>10</sup> +
- Σε σηπτική καταπληξία ή αν υπάρχει υποψία για MRSA<sup>3</sup> τότε απαιτείται προσθήκη στην αγωγή λινεζολιδης ή Βανκομικίνης<sup>4</sup>

### Επανεκτίμηση σε 72 ώρες:

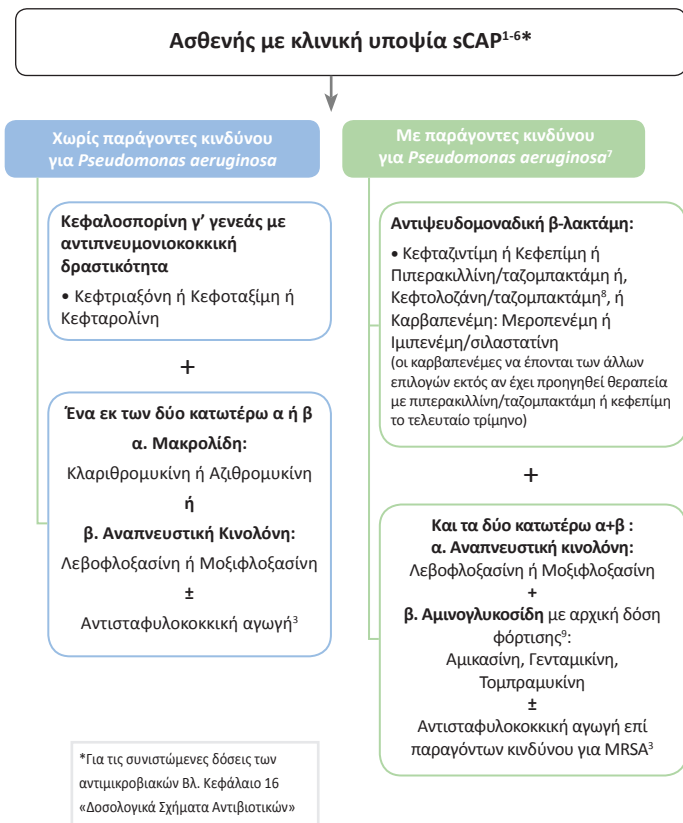
1. Θετική καλλιέργεια + πτώση τιμής βιοδεικτών (προκαλσιτονίνη, CRP) + κλινική βελτίωση  
**Στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή για το απομονωθέν παθογόνο από το παλαιότερο στο νεώτερο αντιβιοτικό**
2. Αρνητική καλλιέργεια + φυσιολογική ή πτωτική τιμή βιοδεικτών + κλινική βελτίωση ή εναλλακτική διάγνωση  
**Εξετάστε πιθανή διακοπή αντιβιοτικών**
3. Μη ανταπόκριση στην αγωγή ή επιδείνωση κλινικής εικόνας
  - Έλεγχος για ακατάλληλη δόση των αντιβιοτικών ή τρόπου χορήγησης
  - Έλεγχος για συλλογή (εμπύημα, απόστημα)
  - Επέκταση της κάλυψης για εκτεταμένης αντοχής (XDR) παθογόνα
  - Συμπληρωματική θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά<sup>11</sup>
  - Αναθεώρηση της διάγνωσης

### Σχόλια HAP/VAP

1. Συνιστάται να επιλέγεται κατηγορία αντιβιοτικού που δεν έχει λάβει ο ασθενής το τελευταίο τρίμηνο.
2. Οι νεώτερες β-λακτάμες όπως η Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ή η Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη με δραστικότητα έναντι πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών έχουν θέση στην εμπειρική φάση της θεραπείας της VAP/HAP μόνον εφόσον ο ασθενής έχει γνωστό αποικισμό με πολυανθεκτικό παθογόνο που έχει αντοχή στις άλλες επιλογές ή έχει προηγηθεί χρήση καρβαπενεμών ή/και κολιστίνης ή υπάρχουν άλλα ισχυρά επιδημιολογικά κριτήρια (ανοσοκαταστολή ή πολλαπλές συννοσηρότητες, μακρά παραμονή στη ΜΕΘ ή σε νοσηλευτικές πτέρυγες, τοπική επιδημιολογία, απομόνωση από δυτλανούς ασθενείς). [Πίνακας 2]
3. Ασθενείς με: κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση, γνωστή φορεία, σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία, ακτινολογική εικόνα νεκρωτικής πνευμονίας ή κοιλιακών σχηματισμών ή εμπύημα.
4. Γενικώς η λινεζολιδή προτιμάται της βανκομυκίνης λόγω καλύτερης φαρμακοκινητικής στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (ELF) και καλύτερης κλινικής απάντησης στην πνευμονία. Αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, η αντισταφυλοκοκκική αγωγή πρέπει να διακόπτεται. Αν απομονωθεί ευαίσθητος στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκος (MSSA), η αγωγή πρέπει να αλλάξει σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξασιλίνη 3g ανά 6ωρο iv). Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν ο σταφυλόκοκκος έχει MIC >1μg/ml.
5. Ως πολυανθεκτικά (Multidrug Resistant, MDR) ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε ≥ 3 κατηγορίες αντιβιοτικών, ως εκτεταμένης αντοχής (Extremely Drug

- Resistant, XDR) τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών με εξαίρεση τις πολυμυξίνες, την τιγκεκυκλίνη και την φωσφομυκίνη και ως πανανθεκτικά (Pandrug Resistant, PDR) αυτά που έχουν αντοχή σε όλα τα κυκλοφορούντα αντιβιοτικά.
- Διάρκεια χορήγησης αμινογλυκοσιδών: 3-5 ημέρες. Συνιστάται να χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις φόρτισης για το 1ο 24ωρο είναι ανεξάρτητες της νεφρικής λειτουργίας και αφορούν: Αμικασίνη 20 mg/kg IV / 24ωρο, Γενταμικίνη 7 mg/kg IV / 24ωρο, Τομπραμυκίνη: 7 mg/kg IV / 24ωρο. Οι επόμενες υπολογίζονται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. Κεφ. 16).
  - Βλέπε Πίνακα 2.
  - Στη στοχευμένη θεραπεία της VAP από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάση συνιστάται συνδυασμός τουλάχιστον δύο δραστικών in vitro αντιμικροβιακών (βλέπε κεφ. 10).
    - Σε KPC ή OXA-48: Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη
    - Σε VIM ή NDM: Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη
    - Σε VIM ή NDM σε συνδυασμό με KPC ή OXA-48: Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη
    - Ως δεύτερη θεραπευτική επιλογή στα ανωτέρω συνιστάται συνδυασμός δύο αντιμικροβιακών από: Φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν MIC ≤8μg/ml
      - Η Φωσφομυκίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δοσολογία 24g IV / ημέρα σε 3 δόσεις -2 ώρες έγχυσης-, σε συνδυασμό με άλλα αντιμικροβιακά και εφόσον είναι δραστική in vitro (όχι ως μονοθεραπεία λόγω κινδύνου ανάπτυξης αντοχής – προσοχή στην υποκαλιαιμία).
      - Η ερταπενέμη σε δόση 1g άπαξ ημερησίως έχει θέση μόνο στη στοχευμένη θεραπεία από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL ώστε να μη χορηγηθεί μεροπενέμη ή ιμιπενέμη
  - Η μεροπενέμη συνιστάται σε αυξημένη δόση 2g ανά 8ωρο και 3-4 ώρες έγχυσης, έναντι εντεροβακτηριακών με MIC ≤8μg/ml παρά την αντοχή στο αντιβιογράμμα.
  - Στη στοχευμένη θεραπεία VAP/HAP από *Acinetobacter baumannii* πιθανώς αρκεί μονοθεραπεία με κολιστίνη ή τιγκεκυκλίνη σε μεγάλη δοσολογία 200 mg/24ωρο, εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο. Σε πανανθεκτικό (PDR) *A. baumannii* συνήθως απαιτείται η καθοδήγηση από λοιμωξιολόγο και συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός: αμικικλίνη/σουλμπακτάμη (6/3 g q 8 h σε 4ωρη έγχυση) + μεροπενέμη (2 g q 8 h σε 3ωρη έγχυση) + κολιστίνη (4,5 MU q 12 h) ο οποίος ίσως προσδίδει κάποιο κλινικό όφελος σε σοβαρές λοιμώξεις (βλέπε κεφ. 10).
  - Κυρίως αφορά κολιστίνη και αμινογλυκοσίδες, για πολυανθεκτικά παθογόνα, με σκοπό την επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων στο πνευμονικό παρέγχυμα για να ξεπεραστούν τα επίπεδα της αντοχής και να υπερνικηθεί η μικρή διεισδυτική ικανότητα των ενδοφλεβίως χορηγούμενων αντιβιοτικών. Χρηιάζεται κατάλληλη συσκευή νεφελοποίησης (vibrating mesh nebulizer, ultrasonic nebulizer, jet nebulizer, κατά σειρά προτίμησης).

**Πίνακας 4: Σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα  
(Severe Community-Acquired Pneumonia/sCAP)**





## Σχόλια sCAP

1. Αναερόβιος κάλυψη (προσθήκη κλινδαμυκίνης ή μετρονιδαζόλης) συνιστάται σε ασθενείς με κίνδυνο εισρόφησης (αλκοολικοί, πάσχοντες από νευρολογικές νόσους, απώλεια συνείδησης, δυσφαγία).
2. Αντιϊκή κάλυψη (οσελαταμβίρη ή ζαναμβίρη) συνιστάται σε τεκμηριωμένη ή ισχυρώς πιθανολογούμενη ινφλουένζα με βάση κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα.
3. Αντισταφυλοκοκκική αγωγή συνιστάται σε πνευμονία που εκδηλώνεται κατά τη διαδρομή ιογενούς λοίμωξης ή μεταϊογενή πνευμονία καθώς και σε πιθανή λοίμωξη από MRSA της κοινότητας με βάση τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά (βλ. Πίνακα 3, «επί υποψίας MRSA»). Επί αποδείξεως σταφυλοκόκκου ευαίσθητου στη μεθικιλίνη συνιστάται αλλαγή σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξασιλίνη 3g ανά 6ωρο iv). Επί ισχυρής υποψίας ή αποδείξεως MRSA της κοινότητας η προσθήκη κλινδαμυκίνης είναι επιβεβλημένη (εφόσον δεν χορηγείται λινεζολίδη), λόγω αναστολής των βακτηριακών τοξινών (π.χ Panton-Valentine). Η κεφαρολίνη στο αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνει και τους MRSA.
4. Χορήγηση κορτικοστεροειδών IV: σε ασθενείς με σοβαρή μικροβιακή πνευμονία της κοινότητας σε σηπτική καταπληξία ή με συνοδό έντονη φλεγμονώδη απάντηση (CRP, PCT), νεώτερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της συγχορήγησης κορτικοειδών (0,5 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης IV ανά 12ώρες επί 5 ημέρες).
5. Σε τεκμηριωμένη ή ισχυρώς πιθανολογούμενη πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία η χορήγηση κορτικοειδών δε συνιστάται. Εξαιρέση αποτελεί η πνευμονία από SARS-CoV-2, για την οποία τα κορτικοειδή συνιστώνται υπό προϋποθέσεις και μόνον σε νοσηλευόμενο ασθενή.
6. Δε συνιστάται μονοθεραπεία με αναπνευστική κινολόνη αν και οι κινολόνες καλύπτουν και τα ενδοκυττάρια (άτυπα) παθογόνα. Η συγχορήγηση μακρολίδης και κινολόνης δεν ενδείκνυται (και οι δύο παρατείνουν το QT).
7. Ασθενείς με κίνδυνο για λοίμωξη από *P. aeruginosa*: σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με FEV<sub>1</sub> <30%, πρόσφατη νοσηλεία σε ΜΕΘ, λήψη πολλαπλών αντιβιοτικών, βρογχιεκτασίες, κυστική ίνωση. Σε περίπτωση λοίμωξης από *P. aeruginosa* ευαίσθητης στην συτροφλοξασίνη και ένδειξη συνέχισης αγωγής κατ' οίκον, η δοσολογία per os αφορά 750mg x2.
8. Οι νεώτερες β-λακτάμες με δραστικότητα έναντι πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών έχουν θέση στη θεραπεία της σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας στην εμπειρική φάση μόνον εφόσον ο ασθενής έχει γνωστό αποικισμό με πολυανθεκτικό παθογόνο που έχει αντοχή στις άλλες επιλογές, ή έχει προηγηθεί χρήση καρβαπενεμών ή υπάρχουν άλλα ισχυρά επιδημιολογικά

κά κριτήρια (Πίνακας 2). Σε περίπτωση υποψίας εισρόφησης, συνιστάται η προσθήκη αντιαναεροβίου παράγοντα (σχόλιο 1)

9. Διάρκεια χορήγησης αμινογλυκοσιδών: 3-5 ημέρες. Συνιστάται να χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις φόρτισης για το 1ο 24ωρο είναι ανεξάρτητες της νεφρικής λειτουργίας και αφορούν: Αμικασίνη 20 mg/kg IV / 24ωρο, Γενταμικίνη 7 mg/kg IV / 24ωρο, Τομπραμυκίνη: 7 mg/kg IV / 24ωρο. Οι επόμενες υπολογίζονται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. Κεφ. 16).

## Βιβλιογραφία

1. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med.* 2015 Dec;41(12):2057-75. doi: 10.1007/s00134-015-4079-4.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
3. Karaïskos I, Galani I, Souli M, et al. Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(2):133-149.
4. Karaïskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The «Old» and the «New» Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health.* 2019 Jun 11;7:151. doi: 10.3389/fpubh.2019.00151. eCollection 2019
5. Karvouniaris M, Pontikis K, Nitsotolis T, et al. New perspectives in the antibiotic treatment of mechanically ventilated patients with infections from Gram-negatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec 21:1-20. doi: 10.1080/14787210.2021.1859369.
6. Piperaki ET, Tzouvelelis LS, Miriagou V, Daïkos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Aug;25(8):951-957. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.014.
7. Poulakou G, Siakallis G, Tsioutras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(3):211-229.
8. Restrepo MI, Anzueto A, Torres A. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia: Time to Change Clinical Practice. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):560-1. doi: 10.7326/M15-1805.
9. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
10. Tzouvelelis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20(9):862-72. doi: 10.1111/1469-0691.12697.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Ευθυμία Γιαννιτσιώτη

### A. Από την κοινότητα με ένδειξη νοσηλείας στο νοσοκομείο:

**Οξεία πυελονεφρίτιδα (επιτεπλεγμένη και μη επιτεπλεγμένη) που συνιστάται εισαγωγή στο νοσοκομείο**

- Μικροσκοπική εξέταση ούρων για ανίχνευση πυοσφαιρίων
- Καλλιέργεια ούρων (θεωρείται θετική αν απομονωθούν  $\geq 10^4$  cfu/ml ούρων)
- Το συχνότερο παθογόνο είναι το *E. coli* και άλλα εντεροβακτηριακά (*Klebsiella spp*, *Proteus spp*)

### **Θεραπεία**

Απαραίτητη η γνώση της αντοχής του *E. coli* στην κοινότητα. Το 1ο 24ωρο η θεραπεία είναι εμπειρική και τροποποιείται βάσει του αντιβιογράμματος. Επιλέγονται τα ακόλουθα:

- β' ή γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη iv ± αμινογλυκοσίδη
- Επί σηπτικής καταπληξίας ή αν πληρούνται κριτήρια πολυανθεκτικών μικροβίων καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, ερταπενέμη) ± αμινογλυκοσίδη
- Η χορήγηση κινολονών, αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού και κοτριμοξαζόλης δεν συνιστάται διότι η αντοχή στην κοινότητα κυμαίνεται από 15% έως 30%.

### B. Νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις

#### **ΟΡΙΣΜΟΙ**

Νοσοκομειακή ουρολοιμώξη: Αφορά λοίμωξη του ουροποιητικού που αποκτάται κατά τη νοσηλεία του ασθενούς α) σε <48ώρες από την εισαγωγή εφόσον προηγείται ιατρονοσηλευτικός χειρισμός ουροποιητικού, β) σε διάστημα  $\geq 48$  ωρών από την εισαγωγή ή ως και 5 ημέρες μετά το εξιτήριο από τη κλινική.

Ουρολοίμωξη αποδιδόμενη σε ουροκαθετήρα: Αφορά κλινική ση-  
μειολογία και συμπτωματολογία ουρολοίμωξης, με βακτηριουρία  
 $\geq 10^3$  cfu/ml από  $\geq 1$  παθογόνο, σε καλλιέργεια ούρων ασθενούς  
στον οποίο ο ουροκαθετήρας έχει αφαιρεθεί τις προηγούμενες  
48 ώρες.

Ασυμπτωματική βακτηριουρία ουροκαθετήρα:  $\geq 10^5$  cfu/ml σε  
καλλιέργεια ούρων με  $\geq 1$  παθογόνο σε ασθενή που φέρει ουρο-  
καθετήρα απουσία κλινικής συμπτωματολογίας ουρολοίμωξης.  
Πυουρία και δύσσομα/θολά ούρα, ως μοναδικά ευρήματα, δεν  
συνηγορούν υπέρ ουρολοίμωξης σε ασθενή με ουροκαθετήρα.

### Γενικά Σχόλια:

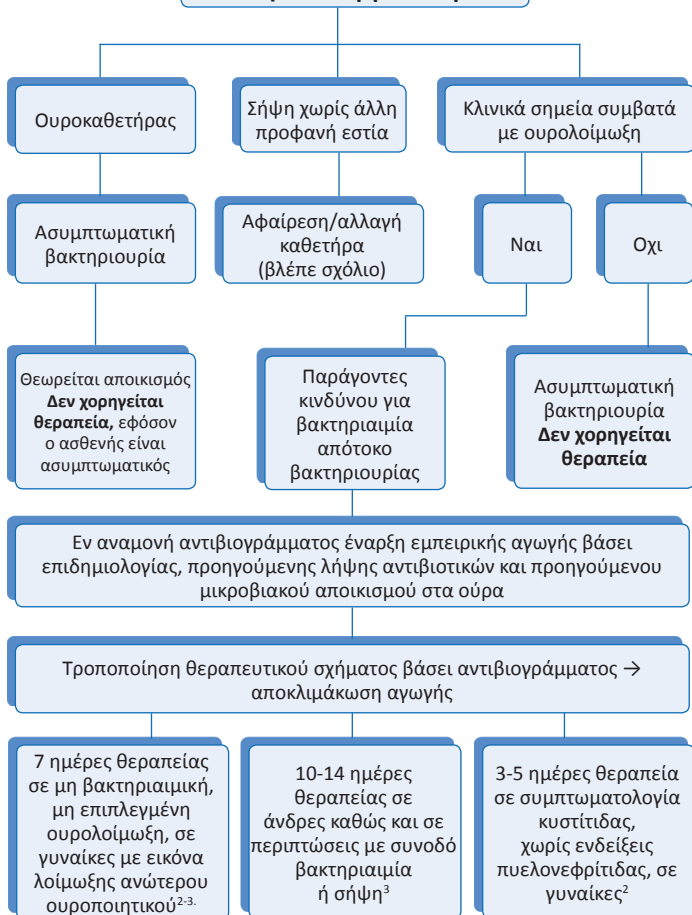
1) Οι ουρολοιμώξεις είναι το συχνότερο αίτιο νοσοκομειακής λοίμωξης. Σχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη ουροκαθετή (ουροκαθετήρα 80%) ή ουρολογικών χειρισμών (20%). Τα παθογόνα που ενοχοποιούνται είναι εντεροβακτηριακά (*Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, εντερόκοκκοι, και σπάνια το *Corynebacterium urealiticum*, οι σταφυλόκοκκοι και οι μύκητες (*Candida spp*). Συχνά απομονώνονται ενδημικά ή επιδημικά, πολυανθεκτικά ή πανανθεκτικά στελέχη *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, και *Pseudomonas spp*.

2) Η ασυμπτωματική βακτηριουρία συνιστά αποικισμό και δεν χρήζει αντιμικροβιακής θεραπείας παρουσία ή απουσία ουροκαθετήρα (εξάιρεση αποτελούν η κύηση και οι ουρολογικοί χειρισμοί). Η ανίχνευση αποικισμών σε καλλιέργειες ούρων είναι σημαντική για αποτροπή διασποράς τους σε άλλους ασθενείς, με την σωστή εφαρμογή υγιεινής χειρών και χειρισμών σε ουροκαθετήρες από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (γάντια, ποδιά, σωστή θέση ουροκαθετήρα, αποφυγή παλινδρόμησης, κλειστό κύκλωμα). Η χρήση ουροκαθετήρα πρέπει να αφορά μόνο συγκεκριμένες ενδείξεις (χειρουργικές επεμβάσεις ουροποιογεννητικού και περινεϊκής χώρας, επίσχεση ούρων και διαχείριση ισοζυγίου υγρών σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς ή ασθενείς με νόσο σε τελικό στάδιο), ενώ πρέπει να παραμένει για το ελάχιστο δυνατό χρονικό διάστημα. Η γνώση του μικροβιακού αποικισμού στον ουροκαθετήρα συμβάλει στην δόκιμη αντιμικροβιακή αγωγή σε περίπτωση κλινικής εικόνας ουρολοίμωξης ή σήψης εφόσον αποκλεισθεί κάθε άλλη πιθανή εστία λοίμωξης. Σε νοσοκομεία και ιδρύματα αυξημένης φροντίδας επιβάλλεται η επιδημιολογική επιτήρηση αποικισμού του ουροκαθετήρα με ανθεκτικά ουροπαθογόνα.

3) Παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία σε ασθενείς με νοσοκομειακή ουρολοίμωξη: Σακχαρώδης διαβήτης υπό ινσουλίνη, ανοσοκατασταλτική αγωγή, ουδετεροπενία, νεφρική ή ηπατική νόσος και ουρολογικοί χειρισμοί.

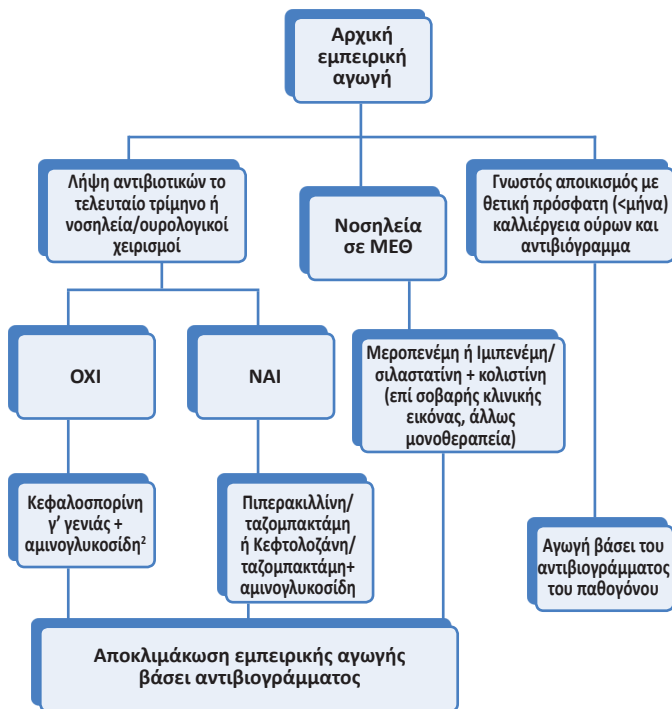
## Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με νοσοκομειακή ουρολοίμωξη

### Θετική καλλιέργεια ούρων<sup>1</sup>



1. Σε ασθενείς με ουροκαθετήρα και κλινικά σημεία συμβατά με ουρολοίμωξη ή σήψη, ο ουροκαθετήρας πρέπει να αντικαθίσταται και η καλλιέργεια ούρων να λαμβάνεται μέσω του νέου καθετήρα.
2. Σε άνδρες, θεραπεία για τουλάχιστον δύο εβδομάδες + US ουροποιητικού
3. Πρέπει να γίνεται US ουροποιητικού, το οποίο επιβάλλεται να επαναλαμβάνεται επί μη ανταπόκρισης μετά από 3 ημέρες κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής.

## Προτεινόμενα εμπειρικά θεραπευτικά σχήματα σε ασθενή με νοσοκομειακή ουρολοίμωξη

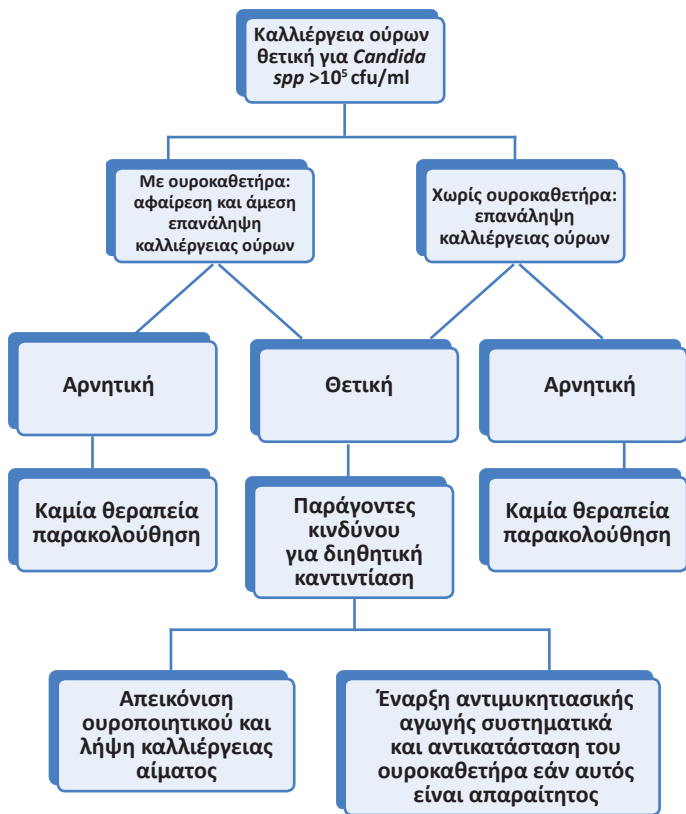


## Ειδικά Σχόλια

- Πυελονεφρίτιδα από Εντεροβακτηριακά ESBL(+) θεραπεύεται με πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη (εφόσον MIC < 16μg/ml).
- Οι κινολόνες δεν χρησιμοποιούνται σε εμπειρική θεραπεία νοσοκομειακής ουρολοίμωξης εκτός κι αν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα υψηλής ποσοστιαίας ευαισθησίας των νοσοκομειακών ουροπαθολόγων.
- Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται σε συνδυασμό για τα 3 πρώτα 24ώρα, σε ασθενείς με βακτηριαμία.
- Η τιγκεκυκλίνη δεν συγκεντρώνεται επαρκώς στο ουροποιητικό και δεν χορηγείται σε ουρολοίμωξη από πολυανθεκτικά βακτήρια.
- Σε ασθενείς με νοσοκομειακή πυελονεφρίτιδα συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος νεφρών-ουρητήρων-κύστεως και προστάτη για διερεύνηση επιτεπλεγμένης λοίμωξης που χρήζει πιθανής ουρολογικής παρέμβασης.
- Σε κυτίτιδα γυναικών από πολυανθεκτικό νοσοκομειακό στέλεχος, μετά από καθετηριασμό ή ουρολογικό χειρισμό, πρέπει να γίνει αναζήτηση στο αντιβιογράμμα ευαισθησιών σε φωσφομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, νιτροφουραντοΐνη και πιβμεκλιλλάμη. Επί ευαισθησίας σε αυτά, χορηγούνται βραχεία, ανάλογα με το αντιβιοτικό, θεραπευτικά σχήματα από του στόματος.
- Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια (Πίνακας 1).

## Αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης καντιντουρίας

Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με καντιντουρία





### Ειδικά Σχόλια

- Οι εχينوκανδίνες δεν συγκεντρώνονται επαρκώς στο ουροποιητικό
- Παράγοντες κινδύνου για διηθητική καντιντίαση: Ανοσοκατεσταλμένοι με μακρά νοσηλεία, νοσηλεία σε ΜΕΘ, κακοήθη νοσήματα και λήψη ΧΜΘ, παρεντερική διατροφή ή/και προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.
- Συνιστάται ταυτοποίηση των στελεχών *Candida non-albicans* και μυκητόγραμμα.
- Επί υψηλής αντοχής σε φλουконаζόλη (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) χορηγούνται βορικοναζόλη ή λιποσωματική αμφοτερικίνη Β.
- Η διάρκεια θεραπείας της καντιντιασικής ουρολοίμωξης είναι 7 ημέρες. Δεν συνιστώνται πλέον οι πλύσεις της ουροδόχου κύστεως μέσω του Foley με διαλύματα αμφοτερικίνης.

### Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια

#### Α. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών ( $>10\text{mg}$  πρεδνιζόνης ημερησίως ή  $>700\text{mg}$  αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

## **B. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία (<1 μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά (≤6 μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης

## **Βιβλιογραφία**

1. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18 (Suppl. 7): 19-37.
2. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. BMC Infectious Diseases 2015;15:313. doi: 10.1186/s12879-015-1054-1.
3. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:625-663.
4. Johansen TE, Cek M, Naber KG, et al. Board of the European Society of Infections in Urology. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. Int J Antimicrob Agents 2006;28 (Suppl1):S91-S107.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ - ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Δήμητρα Καθβαθά

### **A. Οξεία χολοκυστίτιδα**

Επιμόλυνση του περιεχομένου υγρού σε οξεία χολοκυστίτιδα συμβαίνει σε ποσοστό 22-46%. Τα κύρια παθογόνα είναι *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, και *Enterobacter spp*. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί: ανάδειξη πάχυνσης του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως ( $\geq 5$  mm), παρουσία περιχολοκυστικού υγρού ή έκλυση υπερηχογραφικού σημείου Murphy.

Χολοκυστεκτομή πρέπει να διενεργείται εντός των πρώτων 48 ωρών ή αφού ηρεμήσει η φλεγμονή, κατά το διάστημα νοσηλείας, τα δε αντιμικροβιακά διακόπτονται αμέσως μετά την χειρουργική αφαίρεση της χοληδόχου κύστεως, σε ανεπίπλεκτα επεισόδια. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με κλινική υποψία ρήξης χοληδόχου κύστης ή και γάγγραινας αρχικά προτιμάται παροχέτευση με χολοκυστοστομία και αντιβιοτικά με βάση τους παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά στελέχη (βλ. σχόλιο 1, πίνακα 1) ή το αποτέλεσμα της καλλιέργειας<sup>1</sup>.

Σοβαρή λοιμώδη επιπλοκή αποτελεί η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα η οποία εμφανίζεται συνήθως σε μεσήλικες διαβητικούς άνδρες και οφείλεται σε μόλυνση από μικρο-οργανισμούς που παράγουν αέρα (*Clostridium welchii* και άλλα αναερόβια, *E.coli*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*). Η θεραπευτική επιλογή αντιβιοτικών περιγράφεται στον πίνακα 1. Απαιτείται χειρουργική αξιολόγηση για άμεση χολοκυστεκτομή (εντός του πρώτου 24ώρου).

## **B. Οξεία χολαγγειίτιδα:**

Συνήθη παθογόνα είναι: *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*.

Σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς αντιμικροβιακή κάλυψη έναντι του εντεροκόκκου δεν είναι αναγκαία καθώς η λοιμογόνος δύναμη του δεν έχει καταδειχθεί. Εν τούτοις, σε επιλεγμένους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όπως αυτοί με μεταμόσχευση ήπατος, η αντιμικροβιακή κάλυψη έναντι του εντεροκόκκου θεωρείται επιβεβλημένη.

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί μπορεί να συνυπάρχουν αλλά δεν είναι σαφές αν συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διαδικασία. Αντιμικροβιακή κάλυψη έναντι αναεροβίων ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ή λοιμώξεις μετά από χειρουργικούς χειρισμούς στα χοληφόρα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Ποσοστό 70-80% των ασθενών ανταποκρίνονται αρχικά στην συντηρητική αγωγή με χορήγηση υγρών, αναστολή σίτισης και χορήγηση αντιμικροβιακών. Η ενδοσκοπική σφιγκτηρεκτομή για την αφαίρεση λίθων ή και τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης (stent), αναλόγως του αιτίου, με ενδοσκοπική παλίνδρομο χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), είναι η μέθοδος εκλογής για τη παροχέτευση του χοληδόχου πόρου. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στην συντηρητική αγωγή, η ERCP μπορεί να διενεργηθεί προγραμματισμένα τις επόμενες 24-48 ώρες. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, απαιτείται επείγουσα παροχέτευση του χοληδόχου πόρου. Η αντιμικροβιακή αγωγή περιγράφεται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Αντιμικροβιακή θεραπεία σε οξεία χολοκυστίτιδα και χολαγγειίτιδα

<p><b>Οξεία χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα προερχόμενη από την κοινότητα χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα<sup>1,2</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + Μετρονιδαζόλη ή</li> <li>- Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή</li> <li>- Κεφτριαξόνη + Μετρονιδαζόλη</li> </ul>
<p><b>Χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα προερχόμενη από την κοινότητα με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα<sup>1,2</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή</li> <li>- Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη<sup>3</sup> ή</li> <li>- Κεφεπίμη ± αμινογλυκοσίδη ή</li> <li>- Τιγκεκυκλίνη ± αμινογλυκοσίδη ή</li> <li>- Καρμπαπενέμη (Ιμιπενέμη/ σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ερταπενέμη) ± Κολιστίνη<sup>1</sup></li> </ul>
<p><b>Νοσοκομειακή/ υποτροπιάζουσα οξεία χολαγγειίτιδα ή μετά χολοπεπτική αναστόμωση<sup>1</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + Αμινογλυκοσίδη ή</li> <li>- Τιγκεκυκλίνη ± αμινογλυκοσίδη ή</li> <li>- Κεφεπίμη ± αμινογλυκοσίδη</li> <li>- Καρμπαπενέμη (Ιμιπενέμη/ σιλαστατίνη, μεροπενέμη) + αμινογλυκοσίδη ± Κολιστίνη<sup>1</sup></li> </ul>
<p><b>Νοσοκομειακή σήψη ή σηπτικό shock<sup>1</sup></b></p>	<p>Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ± Κολιστίνη</p>

<sup>1</sup> Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα

## **Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια**

### **A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηρι-ακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)**

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών ( $>10\text{mg}$  πρεδνιζόνης ημερησίως ή  $>700\text{mg}$  αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

### **B. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία ( $<1$  μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ( $\leq 6$  μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης

<sup>2</sup> Δεν χορηγείται το ίδιο ή της ίδιας ομάδας αντιβιοτικό αν έχει χρησιμοποιηθεί το τελευταίο εξάμηνο

<sup>3</sup> Μόνο ως στοχευμένη αγωγή επί απομονώσεως μικροοργανισμών που παράγουν ESBL

## **Γ. Οξεία παγκρεατίτιδα**

Μέχρι και 20% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα αναπτύσσουν εξωπαγκρεατικές λοιμώξεις (οξεία χολαγγειίτιδα, μικροβιαμία, πνευμονία) οι οποίες συνδέονται με αυξημένη

θνητότητα. Όταν υπάρχει κλινική υπόνοια εξωπαγκρεατικής λοίμωξης θα πρέπει να γίνεται άμεση έναρξη αντιμικροβιακών και να εντοπίζεται η εστία της λοίμωξης. Εν τούτοις, αν οι καλλιέργειες είναι στείρες και εστία δεν ανευρίσκεται τα αντιμικροβιακά πρέπει να διακόπτονται.

Επιμόλυνση νεκρωτικής παγκρεατίτιδας εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών με νέκρωση. Αν και επιμόλυνση μπορεί να συμβεί νωρίς κατά την εξέλιξη της νόσου, εμφανίζεται συχνότερα ως όψιμη επιπλοκή (μετά δέκα ημέρες). Η πλειονότητα των λοιμώξεων οφείλεται σε εντεροπαθογόνα (*E. coli*, *Klebsiella spp*) και *Enterococcus spp*. Μυκητιασικές λοιμώξεις συμβαίνουν περίπου στο 9% των ασθενών με νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Παράγοντες κινδύνου για μυκητιασικές λοιμώξεις αποτελούν η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών, και η παρουσία κεντρικών καθετήρων.

Ανεξαρτήτως βαρύτητας νόσου (ήπια, σοβαρή ή και νεκρωτική) η συστηματική προφυλακτική χρήση αντιμικροβιακών και αντιμυκητιασικών στην οξεία παγκρεατίτιδα δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η προφυλακτική χρήση αντιμικροβιακών σε νεκρωτική παγκρεατίτιδα προφυλάσσει από την εξέλιξη σε επιμολυσμένη νέκρωση, ανεξαρτήτως έκτασης της αρχικής νέκρωσης του παγκρεατικού ιστού.

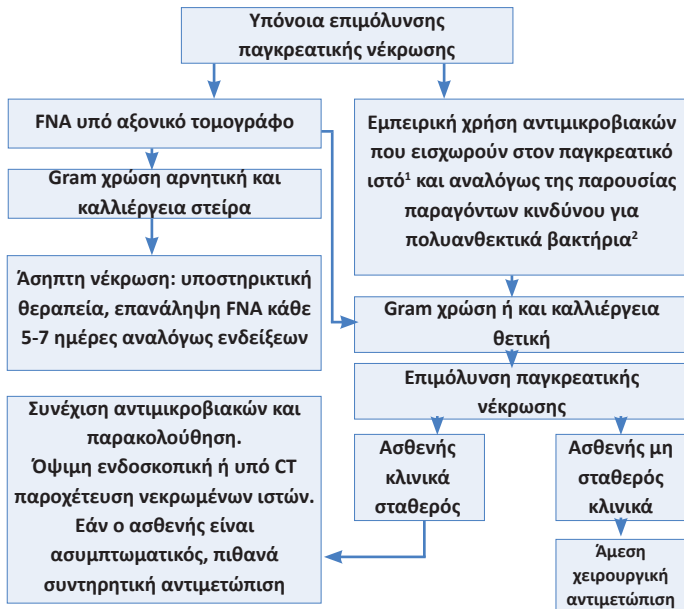
Σε ασθενείς κλινικά σταθερούς, όψιμη παροχέτευση (μετά 28 ημέρες τουλάχιστον) με μη χειρουργικές τεχνικές (ενδοσκοπική ή διαδερμική παροχέτευση υπό απεικονιστική καθοδήγηση) παρουσιάζει μικρότερη θνητότητα και νοσηρότητα από την χειρουργική αφαίρεση νεκρωμάτων. Παροχέτευση ή και χειρουργική αφαίρεση νεκρωμάτων σε συντομότερο χρονικό διάστημα συνιστάται μόνο σε σηπτικούς, ασταθείς ασθενείς χωρίς ενδείξεις βελτίωσης παρά την αντιμικροβιακή αγωγή.

Ασθενείς με παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας πρέπει να

υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή ανεξαρτήτως αν είχε προηγηθεί ERCP. Χολοκυστεκτομή μπορεί να διενεργηθεί με ασφάλεια εντός 7 ημερών μετά την ανάρρωση σε ασθενείς με ήπια οιδηματώδη παγκρεατίτιδα ενώ σε ασθενείς με σοβαρή νεκρωτική παγκρεατίτιδα η χολοκυστεκτομή αναβάλλεται μέχρι την υποχώρηση της ενεργού φλεγμονής και την απορρόφηση των ενδοκοιλιακών συλλογών. Μη διενέργεια χολοκυστεκτομής συνδέεται με κίνδυνο 25-30% υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας, χολοκυστίτιδας ή χολαγγειίτιδας, τις επόμενες 6-18 εβδομάδες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παγκρεατικής νέκρωσης περιγράφεται στο Σχήμα 1.

**Σχήμα 1: Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παγκρεατικής νέκρωσης**





<sup>1</sup> Όλα τα αντιμικροβιακά εισχωρούν στον παγκρεατικό ιστό με εξαίρεση τις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς

<sup>2</sup> Βλέπε πίνακα 2

## **Βιβλιογραφία**

1. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267-273.
2. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children. Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-164.
3. Tenner S, Baillie J, De Witt J, et al. American College of Gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
4. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1188-1192.
5. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.

# ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

*Κυριακή Κανελλακοπούλου*

## Ορισμοί

### Πρωτογενής Περιτονίτιδα

- Αυτόματη (κυρίως, αφορά κίρρωτικούς ασθενείς)
- Περιτονίτιδα σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση

### Δευτερογενής Περιτονίτιδα

- Σχετιζόμενη με νοσήματα σπλάχνων:  
διάτρηση στομάχου, παχέος εντέρου, σκωληκοειδούς
- Μετατραυματική
- Μετεγχειρητική, π.χ. διαφυγή αναστομών παχέος εντέρου κλπ.

### Τριτογενής Περιτονίτιδα

- Σοβαρή ενδοκοιλιακή λοίμωξη που επιμένει ή υποτροπιάζει  $\geq 48$  ώρες μετά από επιτυχή και επαρκή χειρουργική παρέμβαση δευτερογενούς περιτονίτιδας. Φαίνεται ότι συμμετέχει και ανοσολογικός μηχανισμός.

## Δευτερογενής Περιτονίτιδα<sup>1,2</sup>

### Από την κοινότητα

Εντοπισμένη  
(πρόσφατη  
διάτρηση  
σκωληκοειδούς)

Διάχυτη

**Παθογόνα αίτια:**  
Εντεροβακτηριακά  
και αναερόβια

Αντιμικροβιακή αγωγή

Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς  
+ μετρονιδαζόλη  
ή  
Αμπικιλίνη/σουλπακτάμη<sup>4,5</sup>  
+  
Αμινογλυκοσίδη  
(επί σοβαρής κλινικής εικόνας)

### Νοσοκομειακή

**Πιθανά παθογόνα αίτια**  
(η αντοχή τους στα αντιβιοτικά  
όπως και το είδος των  
μικροβίων εξαρτώνται από  
την επιδημιολογία του  
νοσοκομείου)

Εντεροβακτηριακά  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Acinetobacter* spp  
Εντερόκοκκοι (VRE)  
Αναερόβια  
*Candida* spp  
*S. aureus* (MRSA) [σπανίως]

Αντιμικροβιακή αγωγή<sup>3,4,5,6</sup>

Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη<sup>7</sup>  
+ αμινογλυκοσίδη  
ή  
Τιγκεκυκλίνη + αμινογλυκοσίδη  
ή  
Καρβαπενέμες  
Αντιμυκητιασική αγωγή  
προστίθεται μόνο εάν  
απομονωθεί *Candida* spp  
ή εμπειρικά σε διαφυγή  
αναστομώσεως

## Τριτογενής Περιτονίτιδα<sup>8</sup>

### Πιθανά Παθογόνα αίτια

*Enterobacter spp*

*Pseudomonas aeruginosa*

Εντερόκοκκοι (κυρίως VRE)<sup>9</sup>

*Staphylococcus epidermidis* (MRSE)

*Candida spp*

Άλλα νοσοκομειακά/καιροσκοπικά παθογόνα

### Θεραπευτική αγωγή:

- Χειρουργική παρέμβαση
- Ανάλογα με το αντιβιογράμμα επιλέγονται τα παλαιότερα αντιβιοτικά, εφόσον είναι δραστικά.
- Για την εμπειρική αγωγή επιλέγονται αντιβιοτικά αναλόγως της προηγηθείσης θεραπείας, των δεδομένων της αντοχής του νοσοκομείου και των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικών βακτηρίων<sup>3</sup>
- Προτιμώνται οι εχινοκανδίνες επί απομονώσεως *Candida spp*

### Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια

#### A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση

- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών (>10mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή >700mg αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

#### **Β. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

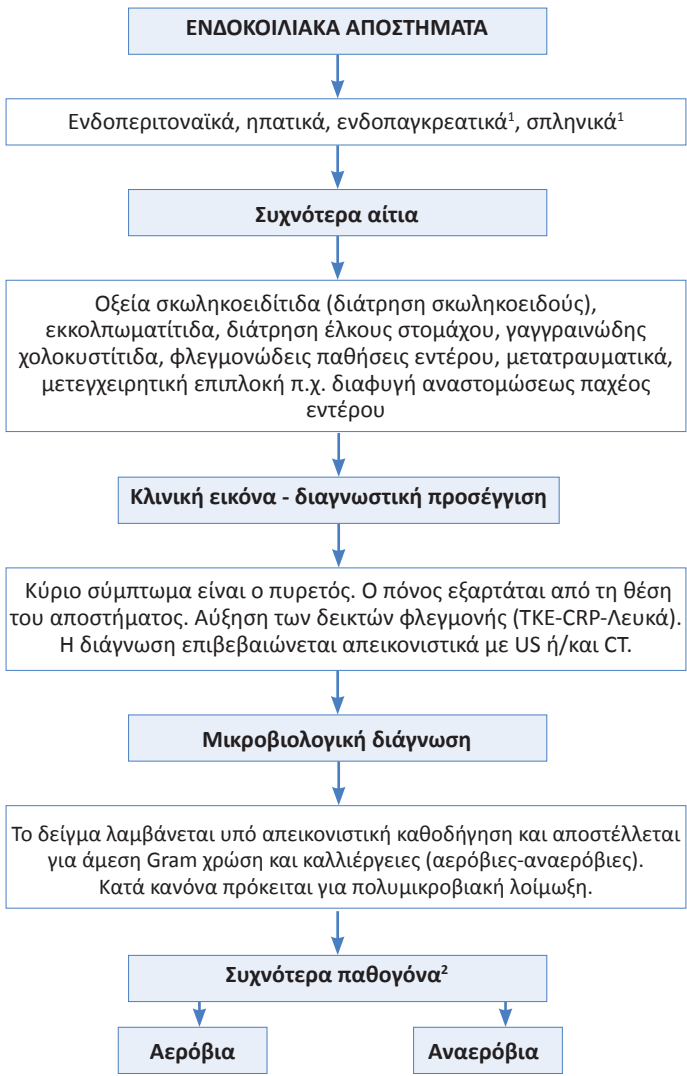
- Πρόσφατη νοσηλεία (<1 μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά (≤6 μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης

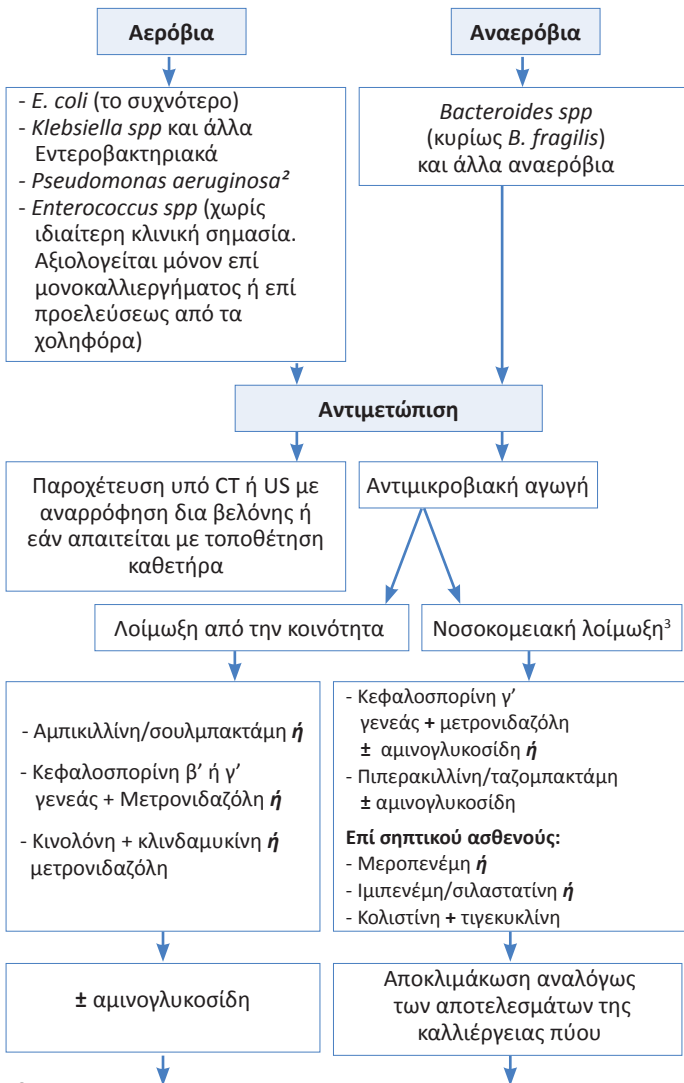
### **Σχόλια**

1. Η σημαντικότερη παρέμβαση στη δευτερογενή περιτονίτιδα είναι η χειρουργική παροχέτευση, η μηχανική έκπλυση και η αποκατάσταση του πάσχοντος οργάνου (source control).
2. Βασικές αρχές στην επιλογή εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελούν: α) η αποφυγή του ίδιου αντιβιοτικού (ή της ίδιας ομάδας) που χορηγήθηκε στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο και β) η επιδημιολογία της αντοχής των εμπλεκόμενων μικροβίων στο νοσοκομειακό περιβάλλον του ασθενούς.
3. Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για βακτηρίδια που παράγουν ESBL (Πίνακας 1), συνιστώνται προωθημένα αντιβιοτικά, δηλαδή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + αμινογλυκοσίδη ή τιγκεκυκλίνη ή καρβαπενέμη. Προτιμάται η ερταπεμένη εφόσον πρόκειται για εντεροβακτηριακά (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*). Αναφορικά με την τιγκεκυκλίνη η οποία καλύπτει in vitro όλο σχεδόν το φάσμα των παθογόνων βακτηρίων στις χειρουργικές λοιμώξεις της κοιλιάς (τόσο αερόβια όσο και αναερόβια), η World Society of Emerging Surgery (WSES) από το 2011 προτείνει τη χορήγηση της τιγκεκυκλίνης σε νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, όπως και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, σε

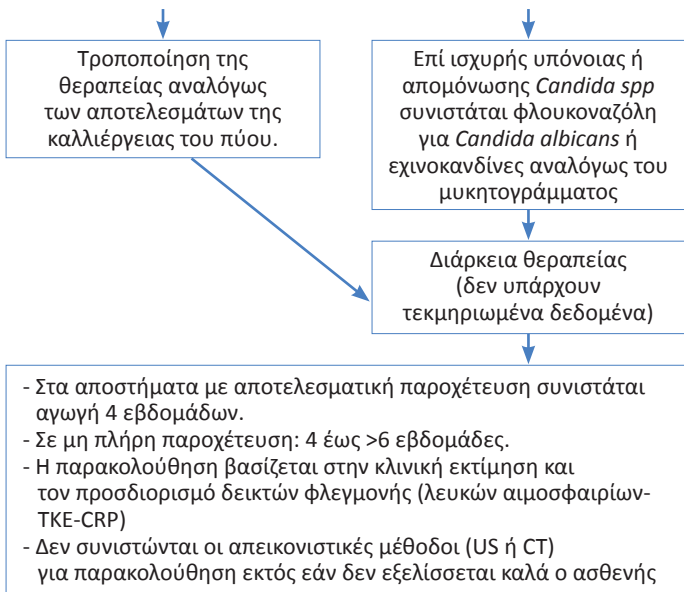
συνδυασμό με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ± φλουκοναζόλη ή ± εχινोकανδίνη. Επί υποψίας XDR παθογόνων βακτηριδίων (Πίνακας 1) συνιστάται ο συνδυασμός κολιστίνης με τιγκεκυκλίνη ή κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη με κολιστίνη.

4. Επί απομονώσεως στις καλλιέργειες Gram-αρνητικών ευαίσθητων σε μη προωθημένα παλαιότερα αντιβιοτικά, επιβάλλεται η αποκλιμάκωση.
5. Ο συνδυασμός β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολείς β-λακταμασών (εκτός της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης και της κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης) και οι καρβαπενέμες έχουν ισχυρή δράση έναντι των αναερόβιων μικροοργανισμών και δεν χρειάζεται η προσθήκη μετρονιδαζόλης.
6. Η διάρκεια θεραπείας δεν είναι απολύτως καθορισμένη. Εφόσον προηγηθεί χειρουργική επέμβαση για την οξεία γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα, χωρίς διάτρηση (εντοπισμένη περιτονίτιδα), αρκούν ένα έως δύο 24ωρα. Για την διάχυτη περιτονίτιδα η διάρκεια αγωγής εξαρτάται από την εξέλιξη της νόσου, κατά κανόνα συνιστάται θεραπεία για 5-7 ημέρες, εφόσον διαπιστωθεί ακτινολογικά ότι δεν υπάρχουν αποστήματα.
7. Δεν συνιστάται επί απομονώσεως μικροοργανισμών που παράγουν ESBL. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη.
8. Η εφαρμογή του “Mannheim peritonitis index” αποτελεί πρώιμο δείκτη διαγνώσεως της τριτογενούς περιτονίτιδας.
9. Για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων (VRE) προστίθεται δαπτομυκίνη, ενώ εάν ήδη χορηγείται τιγκεκυκλίνη δεν απαιτείται άλλο αντιβιοτικό.









## Σχόλια

1. Τα παγκρεατικά αποστήματα, κατά κανόνα, αποτελούν επιπλοκή της οξείας παγκρεατίτιδας. Τα σπληνικά αποστήματα οφείλονται συνήθως σε *Streptococcus pneumoniae* και *Salmonella spp.*
2. Άλλα πιθανά παθογόνα αίτια είναι η ομάδα *Streptococcus milleri* σε αποστήματα του ήπατος, οπότε απαιτείται έλεγχος και για υποκείμενη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, όπως και επί απομονώσεως άλλων ειδών στρεπτοκόκκων. Επιπλέον συνιστάται ο έλεγχος παχέος εντέρου για πιθανό νεόπλασμα. Η *Pseudomonas aeruginosa* απομονώνεται σε αποστήματα που ακολούθησαν νοσοκομειακές χειρουργικές λοιμώξεις της κοιλιάς.
3. Για την επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας ισχύουν οι γενικοί κανόνες όπως: να μην χορηγούνται αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας που χρησιμοποιήθηκαν το τελευταίο τρίμηνο και να λαμβάνονται υπόψη ανοσοκαταστολή, προηγηθείσα νοσηλεία σε νοσοκομείο, διαμονή σε ιδρύματα (Οίκους ευγηρίας) και οι επικρατούσες αντοχές στο νοσοκομείο.

## Βιβλιογραφία

1. Γιαμαρέλλου Ε και συνεργάτες. Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Θεραπεία: Ενδοκοιλιακά αποστήματα. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2009, σελ 501-513.
2. Barshak MB. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections. UpToDate; July 2016.
3. Davis JD, McDonald M: Pyogenic liver abscess. UpToDate; July 2016
4. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et. al. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. Eur J Med Res. 2011;16:115-126.
5. Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. Anaesth Crit Care Pain Med. 2015;34:117-130.
6. Sartelli M, Viale P, Koike K, et al. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2011;6:2.
7. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:133-164.
8. Steinbach CL, Töpfer C, Adam T, et al. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:48.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ – ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ

*Αντώνης Παπαδόπουλος*

### **A. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από τη κοινότητα που απαιτούν νοσηλεία**

Οι ηπιότερες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (skin and soft tissue infections, SSTI) από τη κοινότητα αντιμετωπίζονται εξωνοσοκομειακά με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή από του στόματος. Οι σοβαρότερες λοιμώξεις αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο. (Πίνακες 1, 2,3).

#### **Κύριες ενδείξεις ενδονοσοκομειακής θεραπείας των SSTI.**

- Σοβαρή εξιδρωματική πυώδης κυτταρίτιδα με έντονα ή ταχέως εξελισσόμενα τοπικά συμπτώματα και σημεία
- Συστηματική τοξικότητα ή σήψη (πυρετός > 38°C, ρίγος, ταχυκαρδία, υπόταση, διαταραχή επιπέδου συνειδήσεως)
- Εντόπιση στο πρόσωπο ή κοντά σε ξένα σώματα (πχ. Ορθοπαιδικές προθέσεις, αγγειακά μοσχεύματα)
- Μη ανταπόκριση εντός 48-72 ωρών ή επιδείνωση με την από του στόματος αγωγή
- Μεγάλα αποστήματα<sup>1</sup>
- Ακραίες ηλικίες
- Σακχαρώδης διαβήτης και άλλες σοβαρές συννοσηρότητες, ανοσοκαταστολή
- Ασθενής με αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από MRSA (Πίνακας 2)

Η επιλογή της αντιμικροβιακής θεραπείας εξαρτάται από το είδος και την βαρύτητα της λοίμωξης, την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για MRSA ή Gram-αρνητικά και/ή πολυανθεκτικά βακτήρια, τις υποκείμενες συννοσηρότητες και τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα αντοχής

## Εμπειρική ενδοφλέβια θεραπεία SSTI<sup>2,3,4</sup>

A) Ερυσίτελας ή μέτριας βαρύτητας μη εξιδρωματική κυτταρίτιδα, χωρίς παράγοντες κινδύνου.

- πενικιλίνη G 2-4 εκατ. IU x 4-6 ή
- αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη 3g x 4 ή
- κλοξακιλλίνη 2g x 6 ή 3g x 4
- κλινδαμυκίνη 300-600 mg x3

B) Εξιδρωματική κυτταρίτιδα με παράγοντες κινδύνου για MRSA (Πίνακας 1)

- Βανκομυκίνη 15 mg/kg x 2 ή
- Δαπτομυκίνη 6-8 mg/kg x 1 ή
- Λινεζολίδη 600 mg x 2, IV ή PO ή
- Τεντιζολίδη 200 mg x 1, IV ή PO ή
- Κεφταρολίνη 600 mg x 2 ή
- Νταλμπαβανσίνη 1500 mg άπαξ ή 1000 mg και επανάληψη 500 mg σε 7 ημέρες

Γ) SSTI με παράγοντες κινδύνου για Gram-αρνητικά, αναερόβια και/ή πολυανθεκτικά βακτηρίδια (Πίνακας 1).

### Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια

#### A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτι-

κών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών (>10mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή >700mg αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

#### **Β. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία (<1 μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά (≤6 μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρείας ή Κέντρο Αποκατάστασης

#### **Σχόλια:**

1. Σε απόστημα: διάνοιξη και παροχέτευση
2. Διάρκεια θεραπείας: 5-7 ημέρες, σπανιότερα έως 14 ημέρες, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση
3. Εάν απομονωθεί παθογόνο (σε καλλιέργειες ιστού κατόπιν παρακεντήσεως ή χειρουργικού καθαρισμού ή διάνοιξης ή σε καλλιέργειες αίματος) η αγωγή τροποποιείται αναλόγως
4. Επί μη κλινικής ανταπόκρισης σε 48-72 ώρες, έλεγχος για ανθεκτικό μικροοργανισμό ή εναλλακτική διάγνωση ή ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης

#### **Β. Νοσοκομειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων**

Αφορούν κυρίως χειρουργικές λοιμώξεις μαλακών μορίων (Surgical Site Infections, SSIs) και ταξινομούνται ως ακολούθως (Πίνακας 2):

#### **α) Επιπολής λοιμώξεις χειρουργικής τομής**

Ορίζεται ως η προσβολή δέρματος και υποδόριου ιστού εντός 30 ημερών από την επέμβαση **και τουλάχιστον 1** από τα κατωτέρω:

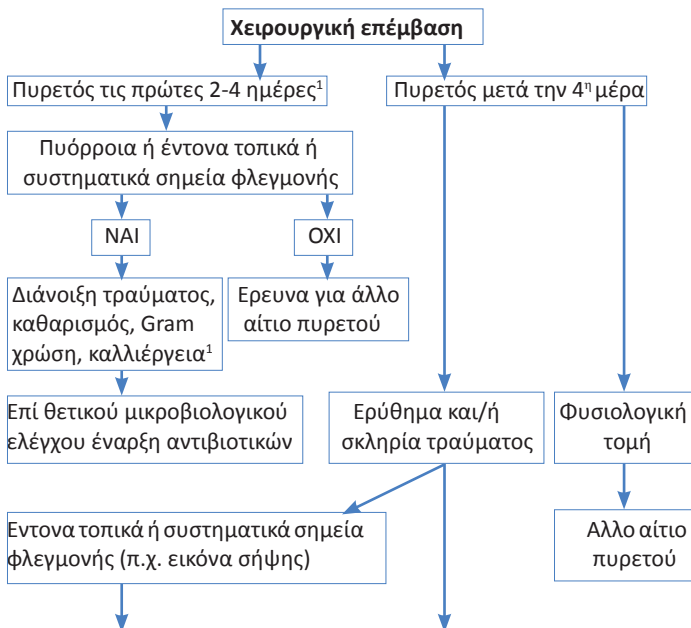
- πυώδες εξίδρωμα (πυόρροια) από την τομή
- θετική κ/α υγρού ή ιστού ληφθέντος ασήπτως από το τραύμα
- άλγος, ευαισθησία, ερυθρότητα και οίδημα στην ανοιχθείσα τομή
- διάγνωση SSI με βάση την εμπειρία του χειρουργού

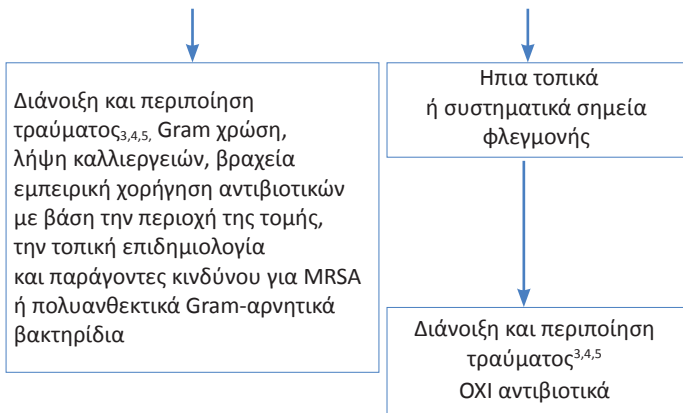
## β) Εν τω βάθει λοιμώξεις χειρουργικής τομής:

εντός 30 ημερών από την επέμβαση (εντός 1 έτους επί προθέσεως) με:

- προσβολή βαθύτερων ιστών π.χ. περιτονίας, μυών και τουλάχιστον 1 από τα ευρήματα που αναφέρονται στην επιτολής λοίμωξη ή ύπαρξη αποστήματος

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης επιτολής και εν τω βάθει SSI





\* μέχρι την ταυτοποίηση του παθογόνου μικροοργανισμού.

**γ) Εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών για SSI, ανάλογα με την περιοχή της χειρουργικής επέμβασης και τους επιδημιολογικούς παράγοντες εμφάνισης αντοχής<sup>5</sup>**

**A) Έντερο και ουροποιογεννητικό σύστημα, περίνεο, μασχαλαίες περιοχές**

*1) Βραχεία παραμονή στο νοσοκομείο (<48 ώρες), χωρίς προηγούμενη νοσηλεία ή λήψη αντιβιοτικών:*

- Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ± αμινογλυκοσίδη
- Κεφαλοσπορίνη 2ης γενεάς + μετρονιδαζόλη

*2) Παραμονή στο νοσοκομείο > 48 ώρες, πρόσφατη (εντός 3-6 μηνών) νοσηλεία ή χρήση αντιβιοτικών:*

- Πυτερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Κεφαλοσπορίνη 3ης/4ης γενεάς + μετρονιδαζόλη
- Κινολόνες (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη) + μετρονιδαζόλη

### 3) Πιθανότητα πολυανθεκτικού παθογόνου ESBL ή XDR (Πίνακας 1)

- Καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, ερταπενέμη)  
± αμινογλυκοσίδη
- Τιγκεκυκλίνη ± κολιμουκίνη ή αμινογλυκοσίδη
- κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ± μετρονιδαζόλη/κλινδαμυκίνη
- κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ± μετρονιδαζόλη/κλινδαμυκίνη

### B) Καθαρές επεμβάσεις σε κορμό ή άκρα (κάλυψη για *S. aureus* ή *Streptococcus spp*)

- Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξακυλλίνη) ή
- Κεφαλοσπορίνη 2ης γενεάς ή
- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή
- Κλινδαμυκίνη

<b>Πίνακας 3: Πιθανότητα λοίμωξης από MRSA</b>	
Νοσηλεία ή Χειρουργική επέμβαση ή Λήψη αντιβιοτικών τους τελευταίους 3-6 μήνες ή Παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων ή φροντίδας ηλικιωμένων ή Ασθενείς που φέρουν κεντρικούς καθετήρες ή υπό αιμοκάθαρση ή Εμπύημα και τοπική επίπτωση MRSA >15%	Βανκομυκίνη ή Τεϊκοπλανίνη ή Δαπτομυκίνη ή Λινεζολίδη ή Τεντιζολίδη ή Τιγκεκυκλίνη

#### Σχόλια:

1. Πυρετός εντός των πρώτων 48 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση σπάνια υποκρύπτει SSI, είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμε-



νος και αποδίδεται σε άλλους παράγοντες (π.χ. τοπική βλάβη ιστών, υπερευαισθησία στα υλικά των επιθεμάτων). Εάν, σπανίως, οφείλεται σε λοίμωξη, κατά κανόνα αποδίδεται σε προσβολή από *S. pyogenes* ή είδη *Clostridium*, που αναγνωρίζονται σε χρώση Gram του πυώδους υλικού του τραύματος και χορηγείται εμπειρική αγωγή με πενικιλίνη και κλινδαμυκίνη. Το σταφυλοκοκκικό τοξικό shock (εικόνα βαρείας σήψης με ερυθροδερμία) είναι σπανιότατο.

2. Οι κυριότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί σε σοβαρές SSI είναι: *S. aureus* (30 -50%), CNS, *Enterococcus spp.*, Gram-αρνητικά (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*) και σπανιότερα *Streptococcus spp.*, μύκητες και αναερόβια.
3. Στις SSI ο σημαντικότερος θεραπευτικός χειρισμός είναι η άμεση διάνοιξη του τραύματος με συνοδό ευρύ χειρουργικό καθαρισμό, παροχέτευση μολυσματικού υλικού, αφαίρεση ραμμάτων, λήψη υλικού για χρώση Gram και καλλιέργειες, πλύσιμο με φυσιολογικό ορό και κατάλληλη περιποίηση με επιθέματα, για σύγκλειση κατά δεύτερο σκοπό.
4. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά αντιβιοτικά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές.
5. Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη και τα υπόλοιπα μέτρα προφύλαξης ελαττώνουν δραστικά τη συχνότητα των SSI.

## **Γ. Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων**

### **α) Πολυμικροβιακές (Τύπος I)**

**Προέλευση:** διατιτραίνον τραύμα/χειρουργική επέμβαση κοιλίας, περιπρωκτικό απόστημα, έλκη κατακλίσεων, IV χρήση τοξικών ουσιών, λοιμώξεις γεννητικών οργάνων, εγκαύματα

**Αίτια:** Gram-θετικά και Gram-αρνητικά αερόβια και αναερόβια

**Θεραπεία:** - άμεση χειρουργική επέμβαση

- εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή με συνδυασμούς αντιβιοτικών και με κριτήρια ανάλογα με αυτά των SSI (Πίνακας 2).

Εξαρχής χορηγείται και αντιβιοτικό δραστικό έναντι του MRSA. Αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών μετά την ταυτο-

ποίηση των παθογόνων και τον έλεγχο ευαισθησίας. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται μέχρι να μην χρειάζονται χειρουργικοί καθαρισμοί, να εμφανισθεί κλινική βελτίωση και να σημειωθεί απυρεξία επί 48-72 ώρες.

## **β) Μονομικροβιακές (Τύπος II)**

*Προέλευση:* 50 % χωρίς πύλη εισόδου ή έλασσον τραύμα δέρματος

*Προδιάθεση:* Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριοπάθεια, έλκη, IV χρήση τοξικών ουσιών, φλεβική ανεπάρκεια ή στάση

*Αίτια:* συνήθως *Streptococcus pyogenes* (ιδίως ομάδας A), πιο σπάνια CA-MRSA, *Aeromonas*, *Vibrio vulnificus*

*Θεραπεία:* πενικιλίνη G (5 εκ. IU x 6 IV) με κλινδαμυκίνη (600 – 900 mg x 3 IV). Συγχορηγείται και ανοσοσφαιρίνη IV 400 mg/Kg/24ωρο επί 5 ημέρες.

Προσοχή σε τοξικό shock

## **Δ. Λοιμώξεις του δέρματος σε εγκαύματα**

1. Τα εγκαύματα προδιαθέτουν σε σοβαρές λοιμώξεις και σήψη, ιδίως επί προσβολής >20% της επιφάνειας σώματος, σε ακραίες ηλικίες, σε ανοσοκαταστολή και καθυστερημένη αντιμετώπιση.
2. Η περιοχή του εγκαύματος αρχικά αποικίζεται από στρεπτοκόκκους και σταφυλοκόκκους του δέρματος. Μετά από 5-7 ημέρες επικρατούν τα Gram-αρνητικά παθογόνα (ιδίως *P. aeruginosa*, αλλά και *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* και *Acinetobacter spp.*), ενώ μετά από παρατεταμένη νοσηλεία ή/και λήψη αντιβιοτικών παρουσιάζονται μύκητες (ιδίως *Candida*, αλλά και *Aspergillus spp.* και είδη *Fusarium* και *Mucor*), πολυανθεκτικά παθογόνα (MRSA, VRE, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia* κ.α.) και ιοί (HSV, CMV).
3. Η διάγνωση της λοίμωξης είναι συχνά δύσκολη. Υποψία εγείρουν η μετατροπή του εγκαύματος από μερικού πάχους σε ολικού πάχους, η αλλαγή του χρώματος προς κυανοπράσινο, καφεοειδές ή μαύρο, η εμφάνιση εξελισσόμενου ερυθήματος ή ιώδους οιδήματος στους φυσιολογικούς ιστούς των χειλέων του τραύματος, ο αιφνίδιος διαχωρισμός της αρχικής εσχάρας από τους υποδόριους ιστούς ή η εμφάνιση μιας καινούργιας εσχάρας καθώς και η εμφάνιση συμπτωμάτων/σημείων σήψης και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Η

διάγνωση επιβεβαιώνεται: α) με ποσοτικές καλλιέργειες των ιστών του τραύματος και απομόνωση των υπευθύνων παθογόνων (βλ. σχόλιο 2) και β) με ιστολογική εξέταση βιοψίας του τραύματος. Οι καλλιέργειες της επιφανείας του τραύματος με στυλεό δεν επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της λοίμωξης, αλλά βοηθούν στην αναγνώριση των επικρατούντων παθογόνων και των ευαισθησιών τους στα αντιβιοτικά.

4. Η θεραπεία περιλαμβάνει: α) πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση, β) χρήση τοπικών αντιμικροβιακών ουσιών (αργυρούχος σουλφαδιαζίνη, οξείκη μαφενίδη, νιτρικός άργυρος και νανοκρύσταλλοι αργύρου, μουπιροσίνη, νυστατίνη), γ) ανοσοποίηση για τέτανο και δ) συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών επί εμφανούς λοίμωξης.
5. Τα αντιβιοτικά ενδείκνυνται στις διηθητικές λοίμωξεις, την κυτταρίτιδα, το κηρίο και τις νεκρωτικές λοίμωξεις του δέρματος. Προτιμώνται αντιβιοτικά με κάλυψη για Gram-αρνητικά (και ιδίως για *Pseudomonas aeruginosa*) και Gram-θετικά παθογόνα, ανάλογα και με την τοπική επιδημιολογία του νοσοκομείου. Είναι σημαντική παράμετρος η μέτρηση των επιπέδων των αντιβιοτικών, όπως των αμινογλυκοσιδίων και της βανκομικίνης. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δε συνιστάται διότι οδηγεί σε αποικισμό ή επιλομώξεις από ανθεκτικά παθογόνα. Προφύλαξη με μία δόση χορηγείται μόνο πριν από κάθε χειρουργικό χειρισμό με βάση τον αποικισμό του εγκαύματος.

## Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων και ΚΕΕΛΠΝΟ, Αθήνα 2015.
2. Esposito S, Bassetti M, Borre' S, et al. Diagnosis and management of skin and soft tissue infections (SSTI): a literature review and Consensus Statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother* 2011;23:251-262.
3. May AK, Stafford RE, Bulger EM, et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infection: Surgical Infection Society Guidelines. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:467-499 and 2011;12:179-184.
4. Sartelli M, Malangoni MA, May AK, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES): Guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Med* 2014;9:57. doi: 10.1186/1749-7922-9-57
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147-159.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ)

*Κυριακή Κανελλακοπούλου*

### **A. Μηνιγγίτιδα**

Η κλασική τριάδα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, κεφαλαλγία, πυρετός, δυσκαμψία αυχένος, απαντάται στο 85% των περιπτώσεων. Η άσηπτη, ιογενής μηνιγγίτιδα εμφανίζεται με πολύ ηπιότερη εικόνα.

Όταν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδος, πρέπει να γίνει Οσφουονωτιαία Παρακέντηση (ΟΝΠ) μετά από βυθοσκόπηση<sup>1</sup> για τον αποκλεισμό οιδήματος της οπτικής θηλής, καθώς και έλεγχος του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ΕΝΥ) για κύτταρα, σάκχαρο, λεύκωμα, άμεση Gram χρώση, χρώση με σινική μελάνη και Ziehl-Neelsen και καλλιέργεια. Δείγμα ΕΝΥ πρέπει να διατηρηθεί για τυχόν έλεγχο με μοριακές τεχνικές, εάν τα ευρήματα από τη γενική ΕΝΥ είναι συμβατά με μηνιγγίτιδα.

**Εμπειρική αγωγή αναλόγως των κλινικών και παρακλινικών ευρημάτων**

**Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα:**

Επιβάλλεται η έναρξη θεραπείας εντός των πρώτων 30' από τη προσέλευση στο ΤΕΠ<sup>1</sup>

Ηλικία <50 ετών

**Πιθανότερα αίτια:**  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Neisseria meningitides*  
*Haemophilus influenzae*  
(↓ λόγω εμβολίου)

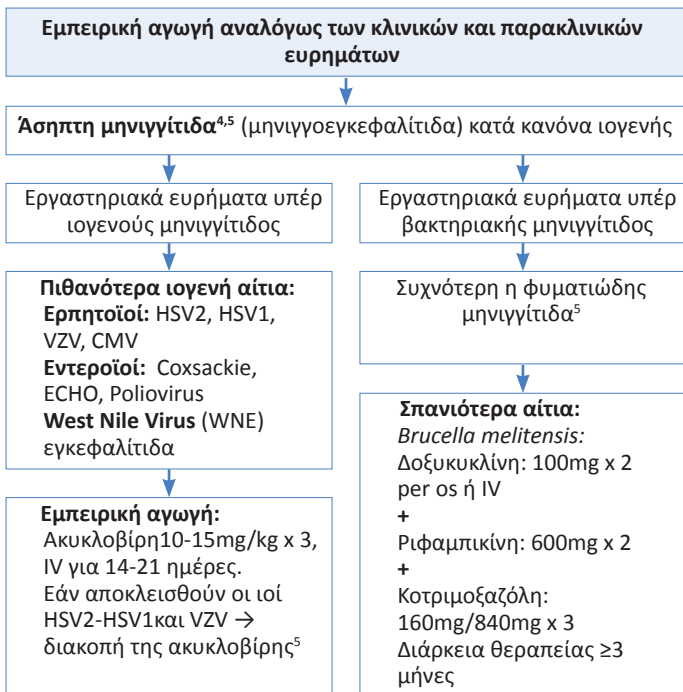
**Αντιμικροβιακή αγωγή<sup>2,3</sup>**  
Κεφτριαξόνη: 2g x 2, IV ή  
Κεφοταξίμη: 2g x 4, IV  
±  
Βανκομυκίνη: 15-20mg/kg x 3,  
IV, σε έγχυση 60'  
±  
ΡΙφαμπικίνη: 450mg x 2, IV

Ηλικία >50 ετών

**Πιθανότερα αίτια:**  
Τα ίδια με τους <50 ετών +  
*Listeria monocytogenes*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Escherichia coli* και άλλα  
Gram-αρνητικά βακτηρίδια,  
κυρίως στην 3η ηλικία

**Αντιμικροβιακή αγωγή**  
Ιδια με τους <50 ετών  
+  
Αμπικιλλίνη: 2g x 6  
ή  
Κοτριμοξαζόλη:  
160mg/800mg x 3 ή x 4, IV

Δεξαμεθαζόνη: 10mg x 4 (ενήλικες) και  
0,15mg/kg x 4 (παιδιά), IV, συγχρόνως ή 20' πριν  
από τη 1η δόση των αντιβιοτικών, για 4 ημέρες.  
Εάν το 2ο 24ωρο δεν απομονωθεί *S. pneumoniae* → διακοπή  
της δεξαμεθαζόνης.



Αντιμικροβιακή προφύλαξη ενδείκνυται μόνον για τα άτομα που ήλθαν σε στενή επαφή με πάσχοντα από μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα και περιλαμβάνει ένα δισκίο 500mg συτροφλοξασίνης και εναλλακτικά, εφάπαξ χορήγηση 500mg κεφτριαξόνης IM ή IV ή ριφαμπικίνης 600mg/12ωρο, για 2 ημέρες (συνολικά 4 δόσεις), per os.

### Σχόλια

1. Η ΟΝΠ απαγορεύεται στις ακόλουθες περιπτώσεις: οίδημα οπτικής θηλής, επιληπτικοί σπασμοί την τελευταία εβδομάδα προ της ενάρξεως της νόσου, υπόνοια χωροκατακτικής βλάβης (εστιακά νευρολογικά σημεία), κωματώδης κατάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να προηγείται CT ή MRI. Η διενέργεια απει-

- κονιστικών εξετάσεων επ' ουδενί πρέπει να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας πέραν των 30'
2. Στις ιογενείς μηνιγγίτιδες οι μοριακές μέθοδοι αποτελούν το κλειδί της διάγνωσης.
  3. Πρέπει να είναι γνωστά και να λαμβάνονται υπόψη τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας για την ευαισθησία του *S. pneumoniae* στην κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη. Εάν υπάρχουν δεδομένα ευαισθησίας με MIC  $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$  προστίθεται η βανκομυκίνη και εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί η λινεζολίδη στη δόση των  $600\text{mg} \times 2$ .
  4. Η διάρκεια θεραπείας της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι, αναλόγως του αιτίου, ως ακολούθως: πνευμονιοκοκκική 10-14 ημέρες, μηνιγτιδοκοκκική 7 ημέρες, *L. monocytogenes*  $\geq 21$  ημέρες, Gram αρνητικά βακτήρια 21 ημέρες.
  5. Η θεραπεία φυματιώδους μηνιγγίτιδος είναι: τετραπλούν σχήμα για τις πρώτες 8 εβδομάδες με την χορήγηση ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και εθαμπουτόλης και στην συνέχεια διπλούν σχήμα με ισονιαζίδη συν ριφαμπικίνη. Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 9 έως και 12 μήνες. Η αγωγή αυτή αφορά πολυευαίσθητα μυκοβακτηρίδια. Όλα τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Ωφέλιμη είναι και η προσθήκη κορτικοειδών δεξαμεθαζόνης ή πρεδνιζολόνης. Η δοσολογία των φαρμάκων έχει ως ακολούθως:
    - Ισονιαζίδη  $7,5\text{mg/kg}/24\omega\text{ρο}$  max 300mg
    - Ριφαμπικίνη  $10\text{mg/kg}/24\omega\text{ρο}$  max 600mg
    - Πυραζιναμίδη  $20\text{-}30\text{mg/kg}/24\omega\text{ρο}$  max 2000mg
    - Εθαμβουτόλη  $20\text{-}25\text{mg/kg}/24\omega\text{ρο}$
    - Δεξαμεθαζόνη  $0,15\text{mg/kg}/6\omega\text{ρο}$  για τις πρώτες 1-2 εβδομάδες και ακολουθεί σταδιακή μείωση μέχρι διακοπής εντός των επομένων 5-6 εβδομάδων

## **B. Νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα**

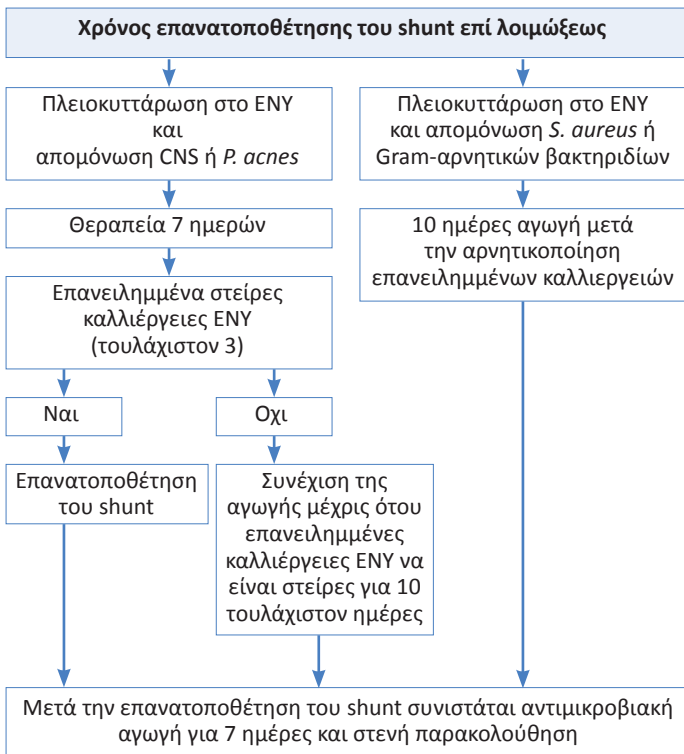
Αποτελεί επιπλοκή:

- I. Μετά από τραύματα και νευροχειρουργικές επεμβάσεις
- II. Μετά από λοίμωξη καθετήρων παροχετεύσεως ENY (shunts)
- III. Βακτηραιμία (σπανιότερο αίτιο)

**Πίνακας 1. Παθογόνα αίτια και εμπειρική αντιμικροβιακή  
θεραπεία αναλόγως της παθογένειας της μηνιγγίτιδας**

Παθογένεια	Συνήθεις μικροοργανισμοί	Αντιμικροβιακή αγωγή <sup>1-4-6</sup> <small>(οι δόσεις των αντιβιοτικών ως επί βακτη- ριακής μηνιγγίτιδος)</small>
Μετεγχειρητική	Gram-αρνητικά βακτηρίδια <sup>1</sup> <i>S. aureus</i> CNS, κυρίως <i>S. epidermidis</i>	Βανκομυκίνη: 15-20mg/kg, ανά 8ωρο ή 12ωρο <b>ή</b> Λινεζολίδη: 600mg x 2 + Κεφταζιδίμη ή Κεφεπίμη ή Μεροπενέμη: 2g x 3 ή x 4) <b>ή</b> Κολιστίνη: φόρτιση με 9-10 x 10 <sup>6</sup> IU και μετά από 12 ώρες 4,5 x 10 <sup>6</sup> IU ανά 12ωρο <sup>6</sup>
Καθετήρες ENY (shunts) ενδοκοιλιακοί ή οσφυονωτιαίοι	CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i> ), <i>S. aureus</i> , Gram-αρνητικά βακτηρίδια <sup>1</sup> , <i>Pro- pionibacterium acnes</i>	Βανκομυκίνη ή Λινεζολίδη <b>+</b> Κεφεπίμη ή Κεφταζιδίμη ή Μεροπενέμη ή Κολιστίνη (δόσεις ως ανωτέρω)
Διατιτραίνοντα τραύματα	<i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i> ), Gram-αρνητικά βακτήρια	Βανκομυκίνη ή Λινεζολίδη <b>+</b> Κεφεπίμη ή Κεφταζιδίμη ή Μεροπενέμη (δόσεις ως ανωτέρω)
Κάταγμα βάσεως του κρανίου ή ΩΡΛ επεμβάσεις	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Group A, β-hae- molytic strepto- cocci</i>	Βανκομυκίνη <b>+</b> Κεφτριαξόνη ή Κεφτοαξίμη (δόσεις ως επί βακτηριακής μηνιγγίτιδος)





### Σχόλια

1. Στα Gram-αρνητικά βακτηρίδια περιλαμβάνονται η *Pseudomonas aeruginosa* και το *Acinetobacter baumannii*, αναλόγως του τι επικρατεί στο χώρο των χειρουργικών μονάδων και των ΜΕΘ. Εάν απαιτηθεί η χορήγηση κολιστίνης πρέπει να δοθεί και ενδοκοιλιακά ή ενδορραχιαία (πίνακας 2), σε συνδυασμό με IV χορήγηση.
2. Η βανκομυκίνη μειονεκτεί στην διαβατότητα μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, γι' αυτό και όταν χορηγείται IV συνιστάται συγχρόνως και ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία χορήγηση μέσω του shunt (πίνακας 2). Κατά την πρώτη δόση πρέπει η ροή εντός του shunt να διακόπτεται για 1 ώρα.

3. Η αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί αναλόγως των μικροβιολογικών αποτελεσμάτων του ENY. Εάν απομονωθεί MSSA ή MSSE συνιστάται η αντικατάσταση της βανκομικίνης ή της λινεζολίδης με αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη. Επί απομονώσεως MRSA ή MRSE από το ENY συνιστάται και η προσθήκη ριφαμπικίνης.
4. Εάν παραμείνει το shunt, το ποσοστό ίασεως μειώνεται σημαντικά, γι' αυτό και συνιστάται η αφαίρεσή του.
5. Η ενδορραχιαία χορήγηση κολιστίνης όπως και η παρεντερική χορήγηση κοτριμοξαζόλης οδηγούν περίπου στο 10% σε χημική μηνιγγίτιδα με εικόνα από το ENY ίδια με εκείνη της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Απαιτείται διακοπή της κολιστίνης ή της κοτριμοξαζόλης επί 48 ώρες, οπότε υποχωρεί ταχέως ο μηνιγγιτικός ερεθισμός και επαναλαμβάνονται οι ενδορραχιαίες εγχύσεις της κολιστίνης ανά 48ωρο.

**Πίνακας 2. Συνιστώμενη δοσολογία αντιβιοτικών που θα απαιτηθεί να χορηγηθούν ενδοκοιλιακά ή ενδορραχιαία**

<b>Αντιβιοτικό</b>	<b>Ημερήσια δόση</b>
Βανκομικίνη	10-20mg
Γενταμικίνη	4-8mg σε ενήλικες
Αμικασίνη	30mg
Κολιστίνη	125.000 IU

**Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια**

**A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)**

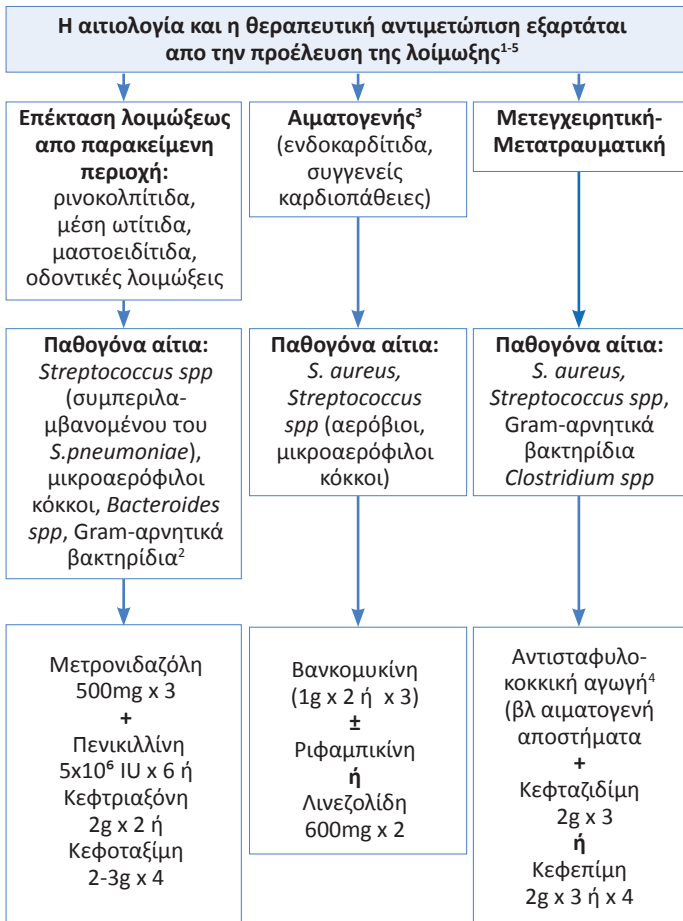
- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών ( $>10\text{mg}$  πρεδνιζόνης ημερησίως ή  $>700\text{mg}$  αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

**B. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία ( $<1$  μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ( $\leq 6$  μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης

## Γ. Αποστήματα εγκεφάλου

Ιστορικό λοιμώξεως παρακείμενης περιοχής, κεφαλαλγία, πυρετός, εστιακά νευρολογικά, αλλαγή επιπέδου συνειδήσεως. Σημαντικότερη εξέταση: MRI ή CT εγκεφάλου.



## Σχόλια

1. Η αντιμετώπιση είναι κυρίως χειρουργική, εκτός αν είναι μικρά (έως 2,5cm) ή πολλαπλά οπότε παροχετεύονται τα μεγαλύτερα.
2. Τα Gram-αρνητικά βακτηρίδια (εντεροβακτηριακά, *Pseudomonas aeruginosa*) ενοχοποιούνται επί μέσης ωτίτιδος-μαστοειδίτιδος.
3. Αν προέρχονται από αιματογενή διασπορά αποστημάτων πνεύμονος συμμετέχουν και αναερόβια μικρόβια, οπότε απαιτείται και αγωγή για αναερόβια (μετρονιδαζόλη-κλινδαμυκίνη)
4. Αν στο πύον από την παροχέτευση απομονωθεί MSSA, η αγωγή θα μετατραπεί σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.
5. Η διάρκεια θεραπείας είναι: 4-6 εβδομάδες αν παροχετευτούν (δεν περιλαμβάνονται τα αποστήματα σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς) και 6->8 εβδομάδες χωρίς παροχέτευση με παρακολούθηση της MRI ή της CT εγκεφάλου. Δίδεται 3-4 εβδομάδες IV αγωγή και μετά per os εφόσον αυτό είναι εφικτό.

## Βιβλιογραφία

1. Γιαμαρέλλου Ε και συνεργάτες. Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2009, σελ. 453-492.
2. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, et al. Brain abscess. N Engl J Med 2014;371:447-456.
3. Karaïskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. Int J Antimicrob Agents 2013;41:499-508.
4. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. Clin Infect Dis 2011;52:285-292.
5. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011;364:2016-2025.
6. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-1284.
7. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47:303-327.
8. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med 2010;362:146-154.

# ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

*Ελένη Γιαμαρέλλου - Άγγελος Πεφάνης*

## **A. Ταξινόμηση - Ορισμοί**

### **A. I. Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα (ΜΕ) από τη κοινότητα**

Αφορά ενδοκαρδίτιδα που εκδηλώνεται συνήθως σε φυσικές βαλβίδες ως αποτέλεσμα μικροβιαμίας από την κοινότητα, προκαλούμενη κυρίως από πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους, σταφυλοκόκκους και εντεροκόκκους. Η ΜΕ των προσθετικών βαλβίδων αφορά σε (α) «πρώιμη ΜΕ» εκδηλούμενη τους 2 πρώτους μήνες μετά την τοποθέτηση της προσθετικής βαλβίδας (εξίσου για μεταλλική ή βιοπρόθεση ή χειρισμούς TAVI) και είναι γνήσια νοσοκομειακή λοίμωξη, (β) «ενδιάμεση ΜΕ» εκδηλούμενη 3-12 μήνες μετά, και (γ) «όψιμη ΜΕ» μετά από 12μηνο, που κατά κανόνα αφορά ΜΕ της κοινότητας, ενώ η «ενδιάμεση» έχει μικτά μικροβιολογικά χαρακτηριστικά με την πρώιμη και όψιμη ΜΕ.

### **A. II. Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα συνδεδεμένη με την παροχή «Φροντίδων Υγείας» (Healthcare-associated Infective Endocarditis - HCAIE):**

Δυνατόν να είναι γνήσια νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα (**NE**):

- (i) εκδηλούμενη 48h μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, περιλαμβάνοντας και την πρώιμη ενδοκαρδίτιδα των προσθετικών βαλβίδων ή ενδοκαρδίτιδα που σχετίζεται με νοσηλεία ή/και ιατρονοσηλευτικούς χειρισμούς, οι οποίοι έγιναν εντός νοσοκομείου έως και 6 μήνες πριν την κλινική εκδήλωση της λοίμωξης, **ή**
- (ii) εκδηλούμενη τις πρώτες 48h νοσηλείας στο νοσοκομείο, της οποίας όμως τα συμπτώματα εμφανίστηκαν πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ως αποτέλεσμα εκτεταμένης επαφής με παρεχόμενες φροντίδες υγείας (non-nosocomial healthcare-associated infective endocarditis - nonN-HCAIE), όπως:

α. Χορήγηση ενδοφλέβιας θεραπείας, περιποίηση τραύματος ή

ειδικής νοσηλευτικής φροντίδας κατ' οίκον τις τελευταίες 30 ημέρες πριν την εκδήλωση της ΜΕ.

β. Συνεδρία αιμοκάθαρσης ή ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας τις τελευταίες 30 ημέρες πριν την εκδήλωση της ΜΕ.

γ. Νοσηλεία σε νοσοκομείο για  $\geq 2$  ημέρες τις τελευταίες 90 ημέρες πριν την εκδήλωση της ΜΕ.

δ. Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης.

### **A.III. Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα εμφυτευμένων ενδαγγειακών συσκευών (CIED-IE)**

(βηματοδότες, απινιδωτές, VADs-Ventricular Assist Devices)

Οι λοιμώξεις σε μόνιμα εμφυτευμένες καρδιακές συσκευές αφορούν:

(α) λοίμωξη του εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή, της θήκης και της γεννήτριας ή/και του υποδόριου τμήματος του ηλεκτροδίου ή σε ενδοκαρδίτιδα που αφορά ανεύρεση εκβλαστήσεων στο ενδοκοιλιακό ή/και στο ενδοκοιλιακό καρδιακό τμήμα του ηλεκτροδίου,

(β) λοιμώξεις σε συσκευές υποστήριξης της λειτουργίας των κοιλιών (ventricular assist devices - VADs). Όπως και οι λοιμώξεις σε προσθετικές βαλβίδες, αυτές χαρακτηρίζονται ως «πρώιμες», οι οποίες συμβαίνουν κατά την τοποθέτηση του ξένου σώματος και είναι γνήσιες νοσοκομειακές, και «όψιμες», οι οποίες κατά κανόνα είναι εξωνοσοκομειακές, με τους σταφυλοκόκκους να αφορούν τους κύριους παθογόνους μικροοργανισμούς, ενώ επί λοιμώξεως σε VADs, σε μεγάλο ποσοστό ευθύνονται τα Gram-αρνητικά βακτήρια και η *Candida spp*.

Την τελευταία 20ετία η επίπτωση της ΝΕ έχει τουλάχιστον δεκαπλασιαστεί ως αποτέλεσμα της προόδου στην ιατρική, αφού αποτελεί κυρίως επιπλοκή της χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων, καθετήρων παρεντερικής διατροφής (κυρίως από *Candida spp*), βηματοδοτών και άλλων ενδαγγειακών συσκευών και καθετήρων για αιμοκάθαρση. Τα κύρια παθογόνα βακτήρια είναι (α) *Staphylococcus aureus* (55%), (β) εντερόκοκκοι, (γ) *Coagulase-negative Staphylococci* (CNS), κυρίως σε προσθετικές βαλβίδες και σε εμφυτευμένες ενδαγγειακές συσκευές, (δ) *Candida spp*, σε προσθετικές βαλβίδες. Οι εντερόκοκκοι αποτελούν το κύριο αίτιο μετά από χειρισμούς στο ουροποιητικό. Σε ελληνική μελέτη (2011-2014), στην οποία συμμετείχαν 16 τριτοβάθ-

μια νοσοκομεία από όλη τη χώρα, καταγράφηκαν 224 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας εκ των οποίων οι 45 (20%) συνδέονταν με την παροχή φροντίδων υγείας. Εξ αυτών γνήσια ΝΕ αφορούσε το 12,5%. Οι CNS και οι εντερόκοκκοι ήταν συχνότεροι σε ΝΕ, ενώ η νοσοκομειακή θνητότητα της ΝΕ ήταν σχεδόν διπλάσια της θνητότητας της ΜΕ από την κοινότητα (40% έναντι 21,2%).

### **Β.1. Αντιμικροβιακή αγωγή για την αρχική εμπειρική αντιμετώπιση σοβαρά πάσχοντα ασθενούς με υποψία ΜΕ (πριν την ταυτοποίηση**

<b>Ενδοκαρδίτιδα από τη κοινότητα σε φυσική βαλβίδα ή σε όψιμη (<math>\geq 12</math> μήνες από τη χειρουργική επέμβαση) ΜΕ προσθετικής βαλβίδας</b>		
Αμπικιλίνη + Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη + Γενταμικίνη	12g ημερησίως, IV, σε 4-6 δόσεις 12g ημερησίως, IV, σε 4-6 δόσεις 3mg/kg ημερησίως, IV ή IM, σε 1 δόση	
<b>Πρώιμη (&lt; 12 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση) ΜΕ προσθετικής βαλβίδας ή νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα ή nonN-HCAIE</b>		
Βανκομυκίνη + Γενταμικίνη + ΡΙφαμικίνη	30mg/kg ημερησίως, IV, σε 2-3 δόσεις 3mg/kg ημερησίως, IV ή IM, σε 1 δόση 900-1200mg ημερησίως, IV ή PO, σε 2-3 δόσεις	Η έναρξη της ριφαμικίνης προτείνεται να γίνεται 3-5 ημέρες μετά την έναρξη βανκομυκίνης - γενταμικίνης



## B.2. Αντιμικροβιακή αγωγή για ΜΕ από πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους

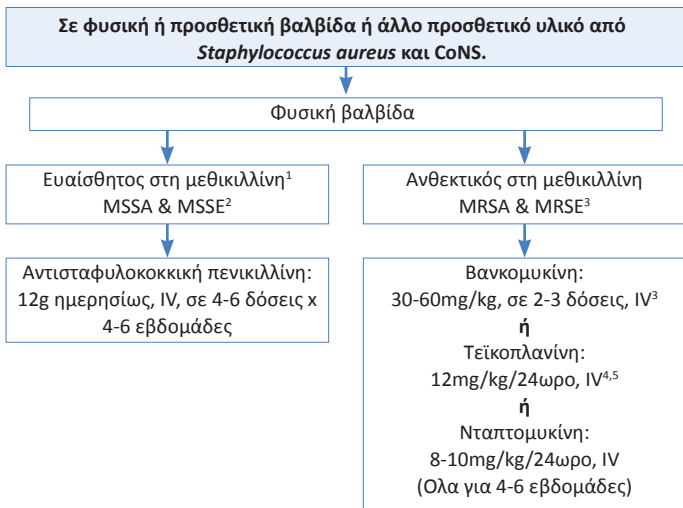
<b>Ενδοκαρδίτιδα από πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους και στελέχη της ομάδος <i>S. bovis</i></b>		
<b>Στελέχη με MIC πενικιλίνης <math>\leq 0,12 \mu\text{g/ml}</math></b>		
<b>Θεραπεία 4 εβδομάδων</b>		
Πενικιλίνη G ή Αμοξικιλίνη ή Κεφτριαξόνη	12-18.000.000 U/ημ., IV, σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση  100-200mg/kg/ημ., IV, σε 4-6 δόσεις  2g/ημερησίως, IV, σε 1 δόση	Προτιμάται σε ασθενείς >65 ετών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή διαταραχές της VIII εγκεφαλικής συζυγίας.  Σε ΜΕ προσθετικής βαλβίδας η διάρκεια θεραπείας είναι 6 εβδομ.
<b>Θεραπεία 2 εβδομάδων</b>		
Τα ανωτέρω + Γενταμικίνη	3mg/kg ημερησίως, IV ή IM, σε 1 δόση	Συνιστάται μόνο για μη επιπλεγμένη ΜΕ φυσικής βαλβίδας, σε ασθενή με καλή νεφρική λειτουργία.
Βανκομυκίνη	30mg/kg ημερησίως, IV, σε 2-3 δόσεις	Σε ΜΕ προσθετικής βαλβίδας η διάρκεια θεραπείας είναι 6 εβδομάδες.
<b>Στελέχη με MIC πενικιλίνης <math>&gt;0,12 - &lt;0,5 \mu\text{g/ml}</math></b>		
Πενικιλίνη G ή Αμοξικιλίνη ή Κεφτριαξόνη + Γενταμικίνη	24.000.000 U/ημ., IV, σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για 4 εβδομάδες  100-200mg/kg/ημ., IV, σε 4-6 δόσεις για 4 εβδομάδες  2g/ημερησίως, IV, σε 1 δόση για 4 εβδομάδες  3mg/kg ημερησίως, IV ή IM, σε 1 δόση για 2 εβδομάδες	Σε ΜΕ προσθετικής βαλβίδας η διάρκεια θεραπείας είναι 6 εβδομάδες.

**Στελέχη *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella spp*, *viridans streptococci*, *S. gallolyticus*, με MIC πενικιλίνης  $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$**

Αμφότερα τα φάρμακα των συνδυασμών β-λακτάμης και γενταμικίνης, για 4-6 εβδομάδες

Όταν η γενταμικίνη χορηγείται σε μια δόση, τα επίπεδα του φαρμάκου πρέπει να είναι πριν τη δόση (trough)  $<1\text{mg/L}$  και μία ώρα μετά τη δόση (peak)  $10-12\text{mg/L}$ . Τα επίπεδα της βανκομικίνης πριν τη δόση πρέπει να είναι  $15-20\text{mg/L}$ .

### **B.3. Αντιμικροβιακή αγωγή για ΜΕ από *Staphylococcus aureus* και *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS)**



Προσθετική βαλβίδα



Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (MSSA-MSSE) ή βανκομυκίνη ή  
τεϊκοπλανίνη<sup>4,5</sup> (MRSA-MRSE)  
για ≥6 εβδομάδες

+

Γενταμικίνη: 3mg/kg, IV, σε 1-2 δόσεις x 2 εβδομάδες<sup>6</sup>

+

ΡΙφαμπικίνη: 900-1200mg/8ωρο, IV ή per os, σε 2-3 δόσεις x ≥6 εβδομάδες

<sup>1</sup> Οριο ευαισθησίας στην οξακιλλίνη για MSSA: ≤2μg/ml  
Οριο ευαισθησίας στην οξακιλλίνη για CoNS: ≤0,25μg/ml

<sup>2</sup>MSSA: Methicilline-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSE: Methicilline-sensitive *Staphylococcus epidermidis* (ή CoNS), MRSA: Methicilline-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSE: Methicilline-resistant *Staphylococcus epidermidis*.

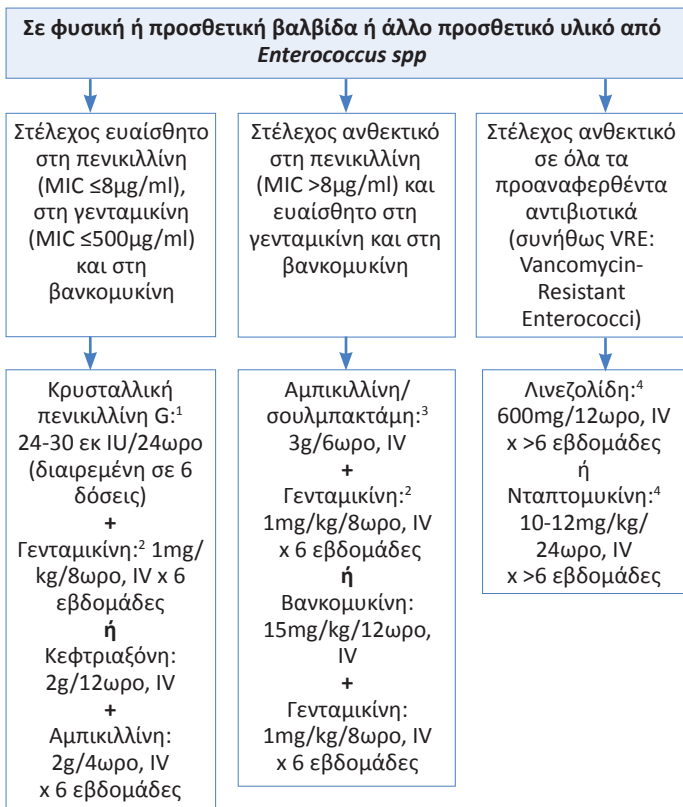
<sup>3</sup> Εφόσον η MIC στη βανκομυκίνη, για στελέχη MRSA (με τη μέθοδο e-test), είναι ≥1μg/ml, πρέπει να αντικαθίσταται η βανκομυκίνη με νταπτομυκίνη (και όχι με τεϊκοπλανίνη).

<sup>4</sup> Τα στελέχη *Staphylococcus haemolyticus* είναι ανθεκτικά στην τεϊκοπλανίνη.

<sup>5</sup> Η τεϊκοπλανίνη είναι δυνατό να προκαλέσει φαρμακευτικό πυρετό ο οποίος αργεί να υποχωρήσει μετά τη διακοπή της, λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημισείας ζωής.

<sup>6</sup> Επί αντοχής στη γενταμικίνη και επί ευαισθησίας in vitro προστίθεται μια

#### B.4. Αντιμικροβιακή αγωγή για ME από *Enterococcus spp*



φθοριοκινολόνη.

<sup>1</sup> Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη, δίδεται βανκομικίνη + γενταμικίνη επί 6 εβδομάδες.

<sup>2</sup> Επί υψηλού επιπέδου αντοχής (HLR) στη γενταμικίνη (MIC >500μg/ml) δίδεται στρεπτομικίνη (εφόσον MIC ≤2000μg/ml) σε δόση 15mg/kg ανά 12ωρο, IV ή Κεφτριαξόνη: 2g/12ωρο, IV + Αμπικιλλίνη: 2 g/4ωρο, IV για 4-6 εβδομάδες.

<sup>3</sup> Αφορά στελέχη *E. faecalis* που παράγουν β-λακταμάσες.

<sup>4</sup> Προϋπόθεση η διαπίστωση ευαισθησίας.

## **B.5. Αντιμικροβιακή αγωγή για ΜΕ από *Pseudomonas aeruginosa* και *Candida spp***

**Σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα από *Pseudomonas aeruginosa***



Κεφταζιδίμη:<sup>1</sup> 2g/8ωρο, IV + Αμικασίνη: 500mg/12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες

<sup>1</sup> Επί αντοχής στην κεφταζιδίμη και με βάση το αντιβιογράμμα προτείνονται: Μεροπενέμη (2g/8ωρο, IV) σε συνδυασμό με Αμικασίνη (500mg/12ωρο, IV) ή Πιπερακιλλίνη /ταζομπακτάμη (4,5g/6ωρο, IV) σε συνδυασμό με Αμικασίνη ή Σιπροφλοξασίνη (600mg/12ωρο, IV)

Στη καντιντιασική ΜΕ συνιστάται λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (3-5mg/kg/24ωρο) σε συνδυασμό με 5-φλουοκυτοσίνη (25-37,5mg)/6ωρο, IV για >6 εβδομάδες και τουλάχιστον για 8 εβδομάδες μετά τη χειρουργική αφαίρεση της βαλβίδας (φυσικής ή προσθετικής), όπως και άλλου μολυσμένου προσθετικού υλικού, η οποία είναι υποχρεωτική. Εφόσον η χειρουργική αφαίρεση είναι ανέφικτη, τότε η αντιμυκητιακή αγωγή δίδεται επί έτη (per os φλουκοναζόλη). Μερικοί ειδικοί συνιστούν συνδυασμό λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β με εχινοκανδίνες, που δρουν στην βιομεμβράνη, ειδικά αν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την 5-φλουοκυτοσίνη.

## **B.6. Ενδείξεις άμεσης ή επείγουσας χειρουργικής θεραπείας:**

### **A. Καρδιακή ανεπάρκεια**

- Ενδοκαρδίτιδα φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας της αορτής ή της μιτροειδούς με σοβαρή οξεία δυσλειτουργία, απόφραξη ή fistula που προκαλεί μη ανταποκρινόμενο στη θεραπεία πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενή καταπληξία (ένδειξη άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης).
- Ενδοκαρδίτιδα φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας της αορτής ή της μιτροειδούς με σοβαρή ανεπάρκεια ή απόφραξη, που προκαλεί συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή ηχωκαρδιογραφικά σημεία ενδεικτικά πτωχής αιμοδυναμικής ανοχής.

### **B. Μη ελεγχόμενη λοίμωξη**

- Μυκητιακή ΜΕ

- Πολυανθεκτικό παθογόνο
- Εμμένουσα βακτηριαμία (για >7 ημέρες) με ευαίσθητο στην χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή παθογόνο, παρά τον επαρκή περιορισμό τυχόν άλλων εστιών λοίμωξης.
- Παραβαλβιδικές επιπλοκές (π.χ. απόστημα)

### **Γ. Πρόληψη συστηματικών εμβολών**

- Εκβλαστήσεις αορτής ή μιτροειδούς >10mm, ειδικά όταν έχουν γίνει ήδη εμβολικό/ά επεισόδιο/α.

Η επίπτωση επαναλοίμωξης της νέας βαλβίδας είναι 3-10%, ενώ η θνητότητα της ΜΕ με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς καρδιοχειρουργική παρέμβαση, είναι 50-80%. Επί θετικής καλλιέργειας της εξαιρεθείσας βαλβίδας απαιτείται θεραπεία διάρκειας 6 εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επί στείρας καλλιέργειας της βαλβίδας, τα αντιμικροβιακά θα χορηγηθούν έως ότου συμπληρωθούν οι 6 εβδομάδες θεραπείας συνολικά (ή 2 εβδομάδες από τη χειρουργική επέμβαση). Σε ασθενείς με ΜΕ με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες που οδηγούνται σε επέμβαση είναι αναγκαίο, εκτός της καλλιέργειας, να γίνεται μοριακός έλεγχος για κοινά μικρόβια και *Coxiella burnetii* στον ιστό της βαλβίδας.

### **Βιβλιογραφία**

1. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638.
2. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1683-1690.
3. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). The 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
4. lung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;10:623-635.
5. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2020;383:567-576.
6. Giannitsioti E, Pefanis A, Gogos Ch, et al. Evolution of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *Int J Infect Dis* 2021;106:213-220.

## ΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Χ. Γώγος, Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

### Ι. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ 1991/2001

#### 1. Απλή ή Ανεπίπλεκη Σήψη

Κάθε κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, η οποία συνοδεύεται από τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

- Θερμοκρασία  $>38^{\circ}\text{C}$  ή  $<36^{\circ}\text{C}$
- Σφύξεις  $>90/\text{λεπτό}$
- Αναπνοές  $>20/\text{λεπτό}$  ή  $\text{PaCO}_2^* <32 \text{ mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια  $>12.000/\text{mm}^3$  ή  $<4.000/\text{mm}^3$  ή  $>10\%$  άωρες μορφές

#### 2. Σοβαρή Σήψη

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια τουλάχιστον 1 οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} <300$  και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος.
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων  $<0,5 \text{ ml}/\text{ώρα}/\text{kg}$  βάρους σώματος εντός των τελευταίων δύο ωρών, εφόσον έχει αποκατασταθεί το αρνητικό ισοζύγιο υγρών του ασθενούς.
- **Μεταβολική οξέωση:**  $\text{pH} <7,30$  ή έλλειμμα βάσης  $> 5 \text{ mmol}/\text{l}$  & τιμή γαλακτικού οξέος  $> 2$  φορές την ανώτερη φυσιολογική.
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** αιμοπετάλια  $<100.000/\text{mm}^3$  ή  $\text{INR} >1,5$ .
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης.
- Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων: π.χ. ήπατος, εντέρου κλπ.

#### 3. Σηπτική Καταπληξία

Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή πίεση  $<90 \text{ mmHg}$  για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων / αγγειοσυσπαστικών

\*μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα

\*\*λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα

## II. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΗΨΗΣ 2015 (κατά την Sepsis-3 Task Force) (σχήμα 1)

Απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία αποτέλεσμα της μη αρμονικής απάντησης του ξενιστή σε μία λοίμωξη. Ο ορισμός εξαρτάται από την παρουσία κριτηρίων τα οποία συνδέονται με θνητότητα τουλάχιστον 10%.

### Ασθενής σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, στο ΤΕΠ ή νοσηλευόμενος εκτός ΜΕΘ

Η παρουσία τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα κριτήρια (υπολογισμός ταχείας βαθμολογίας qSOFA) θέτει την υποψία οργανικής δυσλειτουργίας και επιβάλλει την έναρξη του αλγόριθμου ταχείας ανάνηψης του ασθενούς:

- $\geq 22$  αναπνοές/λεπτό
- Συστολική αρτηριακή πίεση  $< 100\text{mmHg}$
- Αιφνίδια διαταραχή επιπέδου συνείδησης

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Η διαγνωστική αξία του qSOFA απαιτεί επιβεβαίωση σε προοπτικές μελέτες.

**Ορισμός ΣΗΨΗΣ** → ΥΠΑΡΞΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ + ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA\*  $\geq 2$

### Ορισμός ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ (ισχύει για όλους τους ασθενείς)

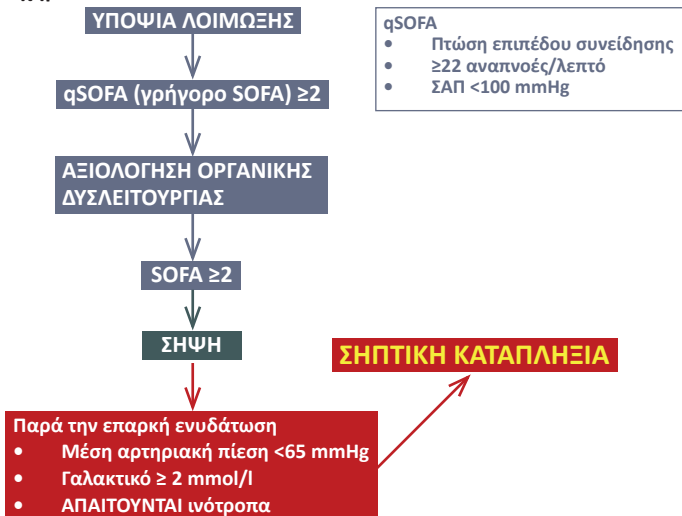
Κάθε σήψη η οποία συνοδεύεται από όλα τα κάτωθι:

- Μέση αρτηριακή πίεση  $< 65\text{mmHg}$  οποία δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών
- Γαλακτικό  $\geq 2\text{mmol/l}$
- Ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων

\*Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (Πίνακας 1)



Σχήμα 1

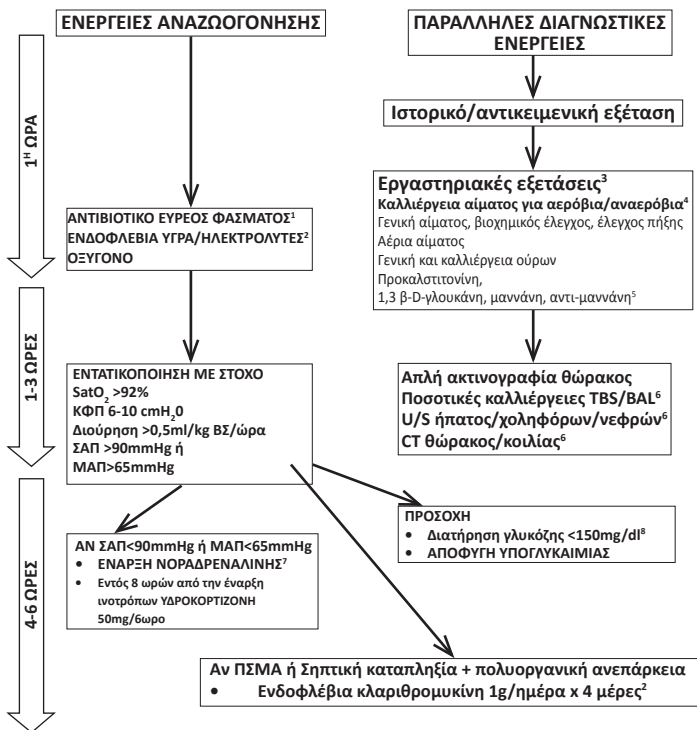


- qSOFA
- Πτώση επιπέδου συνείδησης
  - ≥2 αναπνοές/λεπτό
  - ΣΑΠ <100 mmHg

Πίνακας 1

	Βαθμολογία SOFA				
	0	1	2	3	4
$pO_2/FiO_2$	≥400	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια (x 10 <sup>9</sup> /l)	≥150	<150	<100	<50	<20
Χολερυθρίνη (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Καρδιαγγεακό	ΜΑΠ >70mmHg	ΜΑΠ <70mmHg	Χρήση δοβουταμίνης	Αδρεναλίνη ή νοραδρεναλίνη <0,1μg/kg/min	Αδρεναλίνη ή νοραδρεναλίνη >0,1μg/kg/min
Κρεατινίνη (mg/dl) ή όγκος ούρων/ημέρα	<1,0	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 (<500ml)	≥5,0 (<500ml)

## ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΒΑΛ: βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, SatO<sub>2</sub>: κορεσμός αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, ΤΒΣ: τραχειοβρογχικές εκκρίσεις  
 ΒΣ: βάρος σώματος, ΚΦΠ: κεντρική φλεβική πίεση, ΠΣΜΑ: συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση,  
 ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

- Μέγιστη επιτρεπτή πρώτη δόση εφόδου ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, η οποία πρέπει να δίνεται στο ΤΕΠ εντός μιας ώρας από την προσέλευση του ασθενή.
  - Για ασθενείς της κοινότητας, ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή αναλόγως της εστίας λοίμωξης. Σε αρκετές περιπτώσεις (π.χ. λοιμώξεις ουροποιητικού, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις) συνιστάται η προσθήκη αμινογλυκοσίδης για τις πρώτες ημέρες θεραπείας, λόγω της ταχείας βακτηριοκτόνου δράσης.
  - Για τον νοσοκομειακό ασθενή εκτός ΜΕΘ, μία άπαξ δόση 4,5g πιπερακιλλίνης/ταζομπακταμής ακολουθούμενη από άπαξ δόση 1g βανκομυκίνης.

- (iii) Για τον ασθενή με παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα (νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 3μηνο, αιμοδιάλυση >30 ημέρες, λήψη καρβαπενεμών στο παρόν ή τους τελευταίους τρεις μήνες, νοσηλεία το τελευταίο 3μηνο, διαμονή σε Οίκους Χρόνιας Φροντίδας ή Αποκατάστασης), ανεξαρτήτως προέλευσης της λοίμωξης, προτεινόμενο αντιμικροβιακό είναι μία άπαξ δόση 2g μεροπενέμης ακολουθούμενη από άπαξ δόση 1g βανκομυκίνης. Η συνέχιση της αγωγής τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.
  - (iv) Για τον ασθενή που εκδηλώνει σήψη ενώ νοσηλεύεται σε ΜΕΘ το είδος των αντιμικροβιακών εξαρτάται από την επικρατούσα αντοχή στο νοσοκομείο νοσηλείας. Προτείνεται φόρτιση με 200mg τιγκεκυκλίνης και  $9 \times 10^6$  IU κολιμυκίνης. Η συνέχιση της αγωγής, όσον αφορά τη κολιστίνη, τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.
  - (v) Συνιστάται αποκλιμάκωση ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών, δηλαδή διακοπή χορηγούμενης αντισταφυλοκοκκικής ή αντιμυκητιασικής αγωγής εφόσον δεν απομονωθούν στελέχη σταφυλοκόκκου ή μυκήτων από τις καλλιιεργειες, ή τροποποίηση σε αντιμικροβιακό στενότερου φάσματος ή διακοπή των αντιβιοτικών αν αποδειχθεί ότι δεν πρόκειται για λοίμωξη. Διάρκεια θεραπείας έως 2 εβδομάδες.
2. Ιδανικά μέσω κεντρικού καθετήρα
  3. Αποσκοπούν τόσο στην διάγνωση όσο και στον καθορισμό του σταδίου σήψης
  4. Και από κεντρικό καθετήρα (εφόσον υπάρχει)
  5. Επί υψηλής υποψίας συστηματικής καντιντίασης
  6. Εφόσον κριθεί αναγκαίο
  7. Πρέπει να υπάρξει εκτίμηση της ανάγκης εφαρμογής τεχνητού αερισμού
  8. Χρησιμοποιείται η γλυκόζη πλάσματος (ή αερίων αίματος) και όχι η τιμή τριχοειδικού σακχάρου

## Βιβλιογραφία

1. Ενημερωτικό δελτίο για τη σήψη. Ελληνική Ομάδα Μελέτης Σήψης, Απρίλιος 2014
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1111-1118.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:104-109.
5. Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med* 2014;42:1651-1657.
6. Koupetori M, Retzas T, Antonakos N, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis* 2014;14:272.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.

## ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Γεώργιος Α. Δαΐκος

Ως **πολυανθεκτικά** (multidrug resistant, **MDR**) ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε  $\geq 3$  κατηγορίες αντιβιοτικών, ως **εκτεταμένης αντοχής** (extremely drug resistant, **XDR**) τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών με εξαίρεση τις πολυμυξίνες, την τιγκεκυκλίνη και την φωσφομυκίνη και ως **πανανθεκτικά** (pandrug resistant, **PDR**) αυτά που έχουν αντοχή σε όλα τα κυκλοφορούντα αντιβιοτικά (Πίνακας 1). Τα πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη είναι το *Acinetobacter baumannii*, η *Pseudomonas aeruginosa* και τα Εντεροβακτηριακά με κύριους εκπροσώπους την *Klebsiella pneumoniae* και το *Escherichia coli*. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τέτοια παθογόνα στηρίζεται σε τέσσερις θεμελιώδεις αρχές: 1) έγκαιρη έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας, 2) επιλογή αντιμικροβιακού σχήματος με υψηλή πιθανότητα δράσης έναντι του παθογόνου, 3) χορήγηση των αντιβιοτικών σε επαρκείς δόσεις ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη έκθεση του παθογόνου στο χορηγούμενο αντιβιοτικό, και 4) άμεση αφαίρεση ή παροχέτευση της εστίας της λοίμωξης εάν υπάρχει.

### **A. Πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)**

Η εμπειρική αγωγή λοιμώξεων που ενδέχεται να οφείλονται σε Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ESBL θα πρέπει να περιλαμβάνει **ιμιπενέμη** (500 mg IV q 6 h, max 1 g IV q 8h) ή **μεροπενέμη** (1-2 g IV q 8 h). Η **ερταπενέμη** (1 g IV q 24 h) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αλλά δεν συνιστάται σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό shock. Όταν γίνουν γνωστές οι in vitro ευαισθησίες του παθογόνου μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Σε λοιμώξεις του **κατώτερου ουροποιητικού (κυστίτιδα)**, η νιτροφουραντοΐνη (100 mg PO q 8 h για 7 ημέρες), η κοτριμοξαζόλη (160/800 mg PO q 12 h για 3-7 ημέρες), η φωσφομυκίνη (3 g PO q 24 h, 1-3 ημέρες), η αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό (875/125 mg PO q 12 h για

5-7 ημέρες), η πιβμεκιλλινάμη (400 mg PO q 8 h για 3-7 ημέρες) ή μία αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη 5 mg/kg IV εφάπαξ) μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές υπό την προϋπόθεση ότι το παθογόνο είναι ευαίσθητο στα ανωτέρω αντιβιοτικά.

Για **πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη ουρολοίμωξη**, οι **κινολόνες** (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), οι αμινογλυκοσίδες και η κοτριμοξαζόλη είναι αποτελεσματικές, ωστόσο η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στα ανωτέρω αντιβιοτικά από στελέχη που παράγουν ESBL περιορίζει τη χρήση τους. Η **κεφεπίμη** και οι **συνδυασμοί β-λακτάμης με αναστολείς β-λακταμασών** συνιστάται να αποφεύγονται. Σε περίπτωση που είχε χορηγηθεί εμπειρικά ένα από τα δύο προαναφερθέντα αντιβιοτικά, ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει την ίδια θεραπεία εάν το μικρόβιο είναι ευαίσθητο και ο ασθενής βελτιώνεται. Η **κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη** (1,5 g IV q 8 h), είναι δραστική έναντι των περισσότερων εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL και έναντι ψευδομονάδας και μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Σε σοβαρές λοιμώξεις που εκδηλώνονται με σηπτικό shock, συνιστάται η χορήγηση μεροπενέμης ή μιπενέμης.

Για **λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού**, οι **καρβαπενέμες** αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής. Όταν σταθεροποιηθεί ο ασθενής είναι δυνατόν να γίνει αποκλιμάκωση και να χορηγηθεί **κοτριμοξαζόλη** (τριμεθοπρίμη 10 mg/Kg συνολική ημερήσια δόση, χορηγούμενη IV σε 3 δόσεις q 8 h) ή **σιπροφλοξασίνη** (600 mg IV q 12 h) ή **λεβοφλοξασίνη** (750 mg IV q 24 h) ή **κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη** (1,5-3 g IV q 8 h) ανάλογα με τις *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου.

## **B. Gram-αρνητικά βακτηρίδια με αντοχή στις καρβαπενέμες (CRE)**

Σε νοσηλευτικά τμήματα στα οποία ο επιπολασμός των Gram-αρνητικών βακτηριδίων με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι υψηλός, η **εμπειρική θεραπεία** θα πρέπει να περιλαμβάνει συνδυασμό τουλάχιστον δύο αντιβιοτικών, ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα επιτυχούς κάλυψης του παθογόνου (π.χ. **καρβαπενέμη σε συνδυασμό με κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδη ± τιγκεκυκλίνη**). Στην εμπειρική θεραπεία μπορεί να περιληφθεί και η **κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη**, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, σε συνδυασμό με κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδη ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης.

**Προϋποθέσεις για εμπειρική θεραπεία με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη**  
**Επί κλινικής υποψίας λοίμωξης**, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE, όπως:

Α. Προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμό από CRE που παράγει KPC ή OXA-48.

Β. Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο εξάμηνο.

Γ. Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών.

**Και έχοντας τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:**

**1. Κατάσταση του ξενιστή:** Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή

**2. Βαρύτητα της λοίμωξης:** Ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία. Μετά την ταυτοποίηση του παθογόνου και τον προσδιορισμό των ευαισθησιών του, η αγωγή τροποποιείται αναλόγως, με βάση τις *in vitro* ευαισθησίες, το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης (Πίνακας 2 και 3). Οι θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από **XDR *Pseudomonas*** συνήθως περιορίζονται στην **κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, κολιστίνη, αμινογλυκοσίδες** και ενίοτε στην **αζτρεονάμη** για στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου VIM. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί εάν η μονοθεραπεία με ένα δραστικό αντιβιοτικό είναι εξίσου αποτελεσματική με θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν δύο δραστικά φάρμακα, σε σοβαρές λοιμώξεις από XDR *Pseudomonas aeruginosa* είναι προτιμότερο να χορηγείται συνδυασμός δύο δραστικών φαρμάκων, π.χ. αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη σε συνδυασμό με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ή κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη.

Το ***Acinetobacter*** είναι ένα από τα πλέον ανθεκτικά βακτήρια και οι θεραπευτικές μας επιλογές περιορίζονται στην **κολιστίνη** και **τιγκεκυκλίνη**. Τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι οι συνδυασμοί **κολιστίνη + μεροπενέμη** και **κολιστίνη + ριφαμπικίνη** δεν υπερτερούν της μονοθεραπείας με κολιστίνη. Σε περιπτώσεις λοιμώξεων από πανανθεκτικά *Acinetobacter*, ο τριπλός συνδυασμός: **αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη** (9/3 g q 8 h σε 4ωρη έγχυση) + **μεροπενέμη** (2 g q 8 h σε 3ωρη έγχυση) + **κολιστίνη** (4,5 MU q 12 h) με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορεί να χορηγηθεί ως θεραπεία διάσωσης. Τα νεότερα αντιβιοτικά **εραβακυκλίνη** και **κεφιντεροκόλη** είναι δραστικά *in vitro* έναντι

του *Acinetobacter* αλλά δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους σε λοιμώξεις από XDR *Acinetobacter*.

## Σχόλια και επεξηγήσεις

Από μελέτες παρατήρησης φαίνεται ότι η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη είναι πιο αποτελεσματική από τα παλαιότερα φάρμακα (κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, αμινογλυσίδη) στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρμπαπενεμάσες τύπου KPC ή OXA-48 (Πίνακας 1). Επίσης, η μονοθεραπεία με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό αντιβιοτικό. Ωστόσο, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία μπορεί να προστεθεί μία αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη για 3-5 ημέρες έως ότου σταθεροποιηθεί ο ασθενής.

Στις περιπτώσεις που το θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνει την κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες, συνιστάται χορήγηση δύο δραστικών αντιβιοτικών, ιδίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις.

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης με αζτρεονάμη είναι αποτελεσματικός έναντι λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες ή μεταλλο-β-λακταμάσες μαζί με άλλες β-λακταμάσες τάξης A (KPC, OXA-48, ESBL) ή/και τάξης C (AmpC) καθώς η αβιμπακτάμη αναστέλλει τις KPC, OXA-48, AmpC, ESBL και η αζτρεονάμη δεν υδρολύεται από τις μεταλλο-β-λακταμάσες (VIM, NDM).

Σε λοιμώξεις του ΚΝΣ από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά, η κολιστίνη, εκτός από την ενδοφλέβια χορήγηση, πρέπει να χορηγείται και ενδορραχιαίως. Τέλος, η χρήση αερολύματος κολιστίνης σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου πιθανόν προσθέτει όφελος στην αντιμετώπιση πνευμονίας σχετιζόμενης με μηχανική αναπνοή.

Προς αποφυγή λαθών κατά τον υπολογισμό των δόσεων κολιστίνης πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι 1 mg colistin based activity περιέχεται σε **2,4 mg colistimethate sodium** το οποίο ισοδυναμεί με **30.000 IU**.

**Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από  
πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια**

**A. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από  
Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη XDR)**

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ  $\geq 2$  ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης
- Σηπτική καταπληξία
- Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών ( $>10\text{mg}$  πρεδνιζόνης ημερησίως ή  $>700\text{mg}$  αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου

**B. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από  
Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL**

- Πρόσφατη νοσηλεία ( $<1$  μήνας)
- Πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ( $\leq 6$  μήνες)
- Αιμοδιάλυση
- Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
- Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (τελευταίος χρόνος)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης



**Πίνακας 2. Στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία για λοιμώξεις από Εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες**

<b>Εστία Λοίμωξης</b>	<b>Πρώτη επιλογή</b>	<b>Δεύτερη επιλογή</b>
Κυστίτιδα	Αμινογλυκοσίδη	Φωσφομυκίνη ή κολιστίνη ή Κεφταζιδίμη/ αβιμπακτάμη
Πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη ουρολοίμωξη - KPC ή OXA-48 - VIM ή NDM  - VIM ή NDM σε συνδυασμό με KPC ή OXA-48	Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη  Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη	Αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη ± φωσφομυκίνη ή μεροπενέμη εάν MIC ≤8 mg/L
Λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού - KPC ή OXA-48  - VIM ή NDM  - VIM ή NDM σε συνδυασμό με KPC ή OXA-48	Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη  Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη  Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη ± αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη	Συνδυασμός δύο εκ των κάτωθι αντιμικροβιακών παραγόντων ανάλογα με το είδος της λοιμώξης: φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν MIC ≤8 mg/L (Η τιγκεκυκλίνη προτιμάται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων)

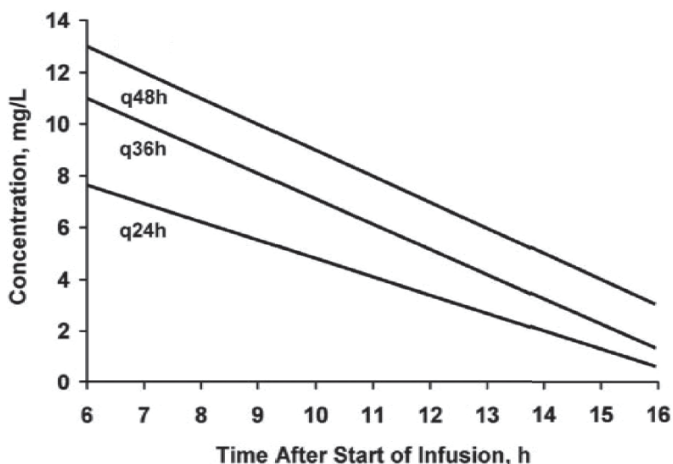
### Πίνακας 3. Δόσεις φαρμάκων

Φάρμακο	Δόση φόρτισης	Ημερήσια δόση (φυσιολογική νεφρική λειτουργία)	Σχόλια
Μεροπενέμη	Δεν απαιτείται	2g q 8h iv σε τρίωρη έγχυση	Οι καρβαπενέμες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιβιοτικό. Η πιθανότητα κλινικής ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερη όταν η MIC της μεροπενέμης είναι $\leq 8$ mg/L
Κολιστίνη	9 MIU	4,5 MIU iv q 12h. Η πρώτη δόση συντήρησης να δίνεται 12h μετά τη δόση εφόδου. Ενδοραχιαία/ ενδοκοιλιακά: 125.000-250.000 IU  Εισπνεόμενη: 1-3 MIU q 8h	Για λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς με MIC $>0,5$ mg/L η κολιστίνη συνιστάται να χορηγείται σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό αντιβιοτικό.
Αζτρεονάμη	Δεν απαιτείται	2g q 6h iv σε τρίωρη έγχυση	Η αζτρεονάμη μπορεί να είναι δραστική σε λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάση χωρίς σύγχρονη παραγωγή ESBL. Εάν παράγουν συγχρόνως και ESBL ή KPC ή OXA-48 συνιστάται να χορηγείται σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη.
Σουλμπακτάμη	Δεν απαιτείται	6-9g σουλμπακτάμης (18-27g αμπικιλίνης/ σουλμπακτάμης) σε 3 δόσεις, σε τετράωρη έγχυση	Μόνο για <i>Acinetobacter baumannii</i> με MIC αμπικιλίνης/ σουλμπακτάμης $\leq 8$ mg/L ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κολιστίνη και μεροπενέμη για πανανθεκτικό <i>Acinetobacter</i>

Κεφταζιδίμη/ αβιμπακτάμη	Δεν απαιτείται	2,5g q 8h iv σε δίωρη έγχυση	Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε τεκμηριωμένες λοιμώξεις, ως ειδική θεραπεία έναντι μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC, OXA-48. Ως εμπειρική θεραπεία χορηγείται μόνον στις περιπτώσεις που πληρούνται οι προϋποθέσεις που προαναφέρθηκαν
Κεφτολοζάνη/ ταζομπακτάμη	Δεν απαιτείται	1,5g q 8h IV  Σε πνευμονία:  3g q 8h IV	Σε λοιμώξεις από πολυανθεκτική ψευδομονάδα και σε λοιμώξεις από μικρόβια που παράγουν ESBL
Τιγκεκυκλίνη	100mg	50mg q 12h iv	Σε βακτηριαμίες και λοιμώξεις του αναπνευστικού ή όταν η MIC είναι >0,5 mg/L συνιστάται η χορήγηση υψηλών δόσεων (200mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 100mg q 12h) και κατά προτίμηση σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιβιοτικό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις ουροποιητικού καθώς δεν επιτυγχάνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στα ούρα.
Γενταμικίνη	Δεν απαιτείται όταν χορηγείται κατά ώσεις	5 με 7 mg/kg σε έγχυση μίας ώρας	Η χορήγηση κατά ώσεις (μία χορήγηση το 24ωρο) είναι προτιμότερη απ' ό,τι οι πολλαπλές ημερήσιες δόσεις. Η επιθυμητή Cmax στον ορό είναι 10 φορές την MIC του μικροοργανισμού. Η προσαρμογή της δόσης γίνεται βάσει του νομογράμματος του Hartford (Σχήμα 1)
Αμικασίνη	Δεν απαιτείται όταν χορηγείται κατά ώσεις	15 με 20 mg/kg σε έγχυση μίας ώρας	
Φωσφομυκίνη	Δεν απαιτείται	24g iv σε 3 δόσεις	Σε συστηματικές λοιμώξεις η φωσφομυκίνη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο δραστικό φάρμακο λόγω κινδύνου ανάπτυξης αντοχής

Σχήμα 1

**Hartford Pulse-Dosing Nomogram  
(gentamicin and tobramycin, 7 mg/kg)**



**Σχόλια**

Συμπεραίνεται προσδιορισμός των επιπέδων της χορηγούμενης αμινογλυκοσίδης 6-14 ώρες μετά την έναρξη της πρώτης δόσης. Εάν τα επίπεδα βρίσκονται κάτω από την περιοχή q24h, η χορήγηση συνεχίζεται κάθε 24h, εάν τα επίπεδα βρίσκονται στην περιοχή μεταξύ της κατώτερης και της μεσαίας γραμμής, το φάρμακο χορηγείται κάθε 36h. Εάν τα επίπεδα βρίσκονται μεταξύ της μεσαίας και της ανώτερης γραμμής, το φάρμακο χορηγείται κάθε 48h. Επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα για την αμικασίνη, το δοσολογικό σχήμα είναι δυνατόν να υπολογισθεί κατά προσέγγιση εάν διαιρέσουμε την ανευρεθείσα συγκέντρωση αμικασίνης με 2 και στη συνέχεια χρησιμοποιήσουμε το ως άνω νομόγραμμα όπως στη γενταμικίνη

## Βιβλιογραφία

1. Assimakopoulos SF, Karamouzou V, Lefkaditi A, et al. Triple combination therapy with high-dose ampicillin/sulbactam, high-dose tigecycline and colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a case series study. *Infez Med.* 2019;27:11-16.
2. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* blood-stream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2322-2328.
3. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-358.
4. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2020 May 19: ciaa586. doi: 10.1093/cid/ciaa586.
5. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-2075.
6. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-783.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
8. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:391-400.
9. Piperaki ET, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):951-957. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.014.
10. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430–3436.
11. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1295-303.
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis* 2021;72:e169-e183.
13. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M et al. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis* 2021;73:1664-1676.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ

Γεώργιος Α. Δαΐκος

### Α. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών ακολουθούνται διάφορες στρατηγικές, ανάλογα με τον κίνδυνο εκδήλωσης μυκητιασικής λοίμωξης. Μεγαλύτερο κίνδυνο έχουν οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου για οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και αυτοί που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ).

Οι στρατηγικές που ακολουθούνται είναι (Πίνακες 1, 2 και 3):

1. **Προφυλακτική αγωγή.** Χορηγείται σε ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση συστηματικής μυκητίασης, πριν εμφανίσουν σημεία λοίμωξης.
2. **Εμπειρική αγωγή.** Χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για μυκητιασική λοίμωξη με εμπύρετη ουδετεροπενία οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος για 4-7 ημέρες και δεν έχουν ανταποκριθεί.
3. **Pre-emptive** (κατασταλτική) αγωγή. Η στρατηγική αυτή ακολουθείται σε ασθενείς μετρίου κινδύνου για μυκητιασική λοίμωξη και βασίζεται στην πρόωπη διάγνωση χρησιμοποιώντας κλινικά, απεικονιστικά (CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας) και εργαστηριακά δεδομένα (γαλακτομαννάνη, β-D-γλουκάνη, καλλιέργειες) με στόχο την ελάττωση της χρήσης

αντιμυκητιασικών φαρμάκων. Η στρατηγική αυτή προϋποθέτει να υπάρχουν ανά πάσα στιγμή όλα τα κατάλληλα διαγνωστικά μέσα. Σε νοσοκομεία όπου τα διαγνωστικά μέσα δεν είναι διαθέσιμα δεν συνιστάται η στρατηγική αυτή. Η pre-emptive στρατηγική δεν θα σχολιασθεί περαιτέρω στις παρούσες οδηγίες.

4. **Στοχευμένη αγωγή.** Χρησιμοποιείται όταν έχει τεθεί διάγνωση αποδεδειγμένης ή πολύ πιθανής συστηματικής μυκητίασης.

Σύμφωνα με τους ορισμούς του EORTC η διάγνωση των συστηματικών μυκητιάσεων κατηγοριοποιείται σε αποδεδειγμένη, πολύ πιθανή και πιθανή, με βάση τα ευρήματα της άμεσης μικροσκόπησης και της καλλιέργειας στείρου υλικού, τα ευρήματα των ιστολογικών εξετάσεων καθώς και μυκητολογικών, κλινικών και αφορόντων τον ξενιστή κριτηρίων.

#### Κριτήρια του ξενιστή

- Πρόσφατη ουδετεροπενία ή αλλογενής μεταμόσχευση μυελού
- Παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών
- Χρήση ανοσοκατασταλτικών που προκαλούν διαταραχή στη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων (π.χ. κυκλοσπορίνης)
- Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος

#### Κλινικά κριτήρια

- Κατώτερο αναπνευστικό (CT με βλάβες συμβατές με μυκητίαση: όζοι με άλω ή μηννοειδή σχηματισμό ή κοιλότητα)
- Τραχειοβρογχίτις (ανεύρεση έλκους, οζιδίου, νεκρωτικής εσχάρας ή ψευδομεμβράνης, στη βρογχοσκόπηση)
- Ρινοκολπική λοίμωξη (οξύ εντοπισμένο άλγος ή νεκρωτική εσχάρα συν απεικονιστικά ευρήματα)
- Λοίμωξη ΚΝΣ (εστιακή βλάβη ή ενισχυμένο σήμα μηνίγγων σε MRI ή CT)

- Γενικευμένη καντιντίαση (μικρά αποστημάτια ήπατος ή σπληνός ή ευρήματα από τον οφθαλμό)

### Μυκητολογικά κριτήρια

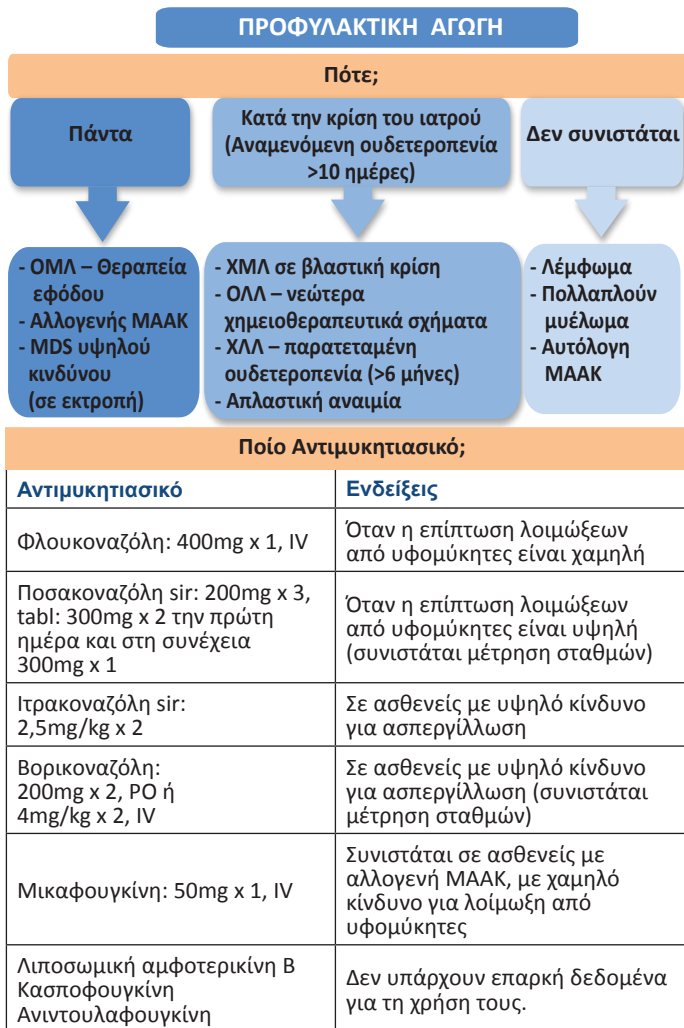
- Καλλιέργεια υφομύκητα ή υφές στη μικροσκόπηση από πτύελα, BAL, βρογχικές εκκρίσεις, υλικό από κόλπους προσώπου
- Αντιγόνο γαλακτομαννάνης σε αίμα, BAL, ENY
- β – D – γλουκάνη σε αίμα, BAL, ENY

## ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΕΟΡΤΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ

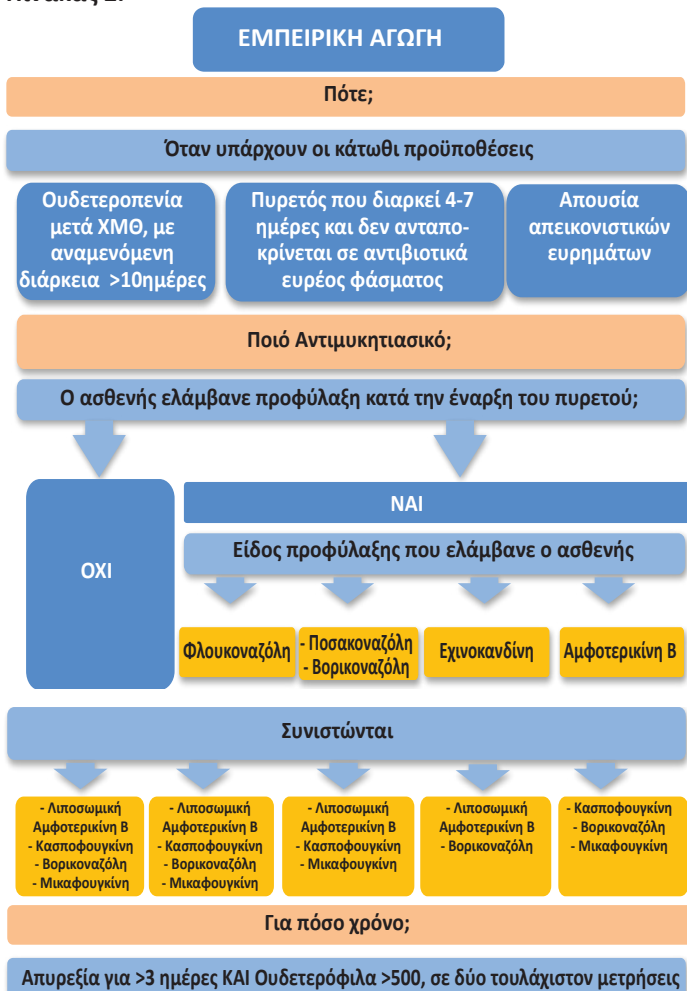




**Πίνακας 1.**



Πίνακας 2.



\*Σύμφωνα με τις οδηγίες του ECIL 5, 2013. Η δοσολογία των φαρμάκων είναι η ίδια με εκείνη της στοχευμένης αγωγής.

### Πίνακας 3.

#### ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ

Σε αποδεδειγμένη ή πολύ πιθανή συστηματική μυκητίαση<sup>[1]</sup>

Ποίο Αντιμυκητιασικό;

#### ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ

- Βορικοναζόλη
- Ισαβουκοναζόλη
- Λιποσωμική Αμφοτερικίνη Β
- Βορικοναζόλη + Ανιντουλαφουγκίνη
- Κασποφουγκίνη

#### ΜΟΥΚΟΡΜΥΚΩΣΗ

- Εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός
- Λιποσωμική Αμφοτερικίνη Β
- Ποσακοναζόλη
- Ισαβουκοναζόλη
- Λιποσωμική Αμφοτερικίνη Β + Ποσακοναζόλη

#### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ

Πριν την ταυτοποίηση του είδους

Μετά την ταυτοποίηση του είδους

- Κασποφουγκίνη
- Μικαφουγκίνη
- Λιποσωμική Αμφοτερικίνη Β
- Ανιντουλαφουγκίνη

Ανάλογα με το μυκητόγραμμα

#### ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β: 3-5 mg/kg, IV, για μουκορμύκωση: 7 mg/kg, IV
- Βορικοναζόλη: 6 mg/kg x 2, την πρώτη ημέρα και ακολούθως 4 mg/kg x 2, IV
- Κασποφουγκίνη: 70 x 1, την πρώτη ημέρα και ακολούθως 50 mg x 1, IV

- Μικαφουγκίνη: 100 mg x 1, IV
- Ανιντουλαφουγκίνη: 200 mg x 1, την πρώτη ημέρα και ακολούθως 100 mg x 1, IV
- Ποσακοναζόλη: sir: 200 mg x 4, tabl: 300 mg x 2 την πρώτη ημέρα και στη συνέχεια 300 mg x 1.
- Ισαβουκοναζόλη (iv, po): 200 mg ανά 8 h για 48 h και στη συνέχεια 200 mg ανά 24 h

### Σχόλια

1. Η φλουκοναζόλη δεν συνιστάται σε αιματολογικούς ασθενείς, εκτός αν απομονωθεί *C. parapsilosis*.
2. Για την καντινταιμία η διάρκεια θεραπείας είναι 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια.
3. Εάν η καντινταιμία οφείλεται στην ύπαρξη κεντρικού καθετήρα, συνιστάται η αφαίρεση του καθετήρα, εφόσον αυτό είναι εφικτό (BII). Εάν δεν είναι δυνατή η αφαίρεσή του, προτιμάται θεραπεία με εχινοκανδίνη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη B.
4. Η διάρκεια θεραπείας των συστηματικών μυκητιάσεων εξατομικεύεται και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μεγαλύτερη των 6 εβδομάδων.

## B. ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΣΟΒΑΡΑ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι σοβαρά πάσχοντες ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων κυρίως από *Candida* spp. Η αναγνώριση των ασθενών αυτών και η έγκαιρη έναρξη εμπειρικής θεραπείας είναι κρίσιμες στην έκβαση των λοιμώξεων αυτών.

### Εμπειρική Θεραπευτική Αγωγή

Εμπειρική αγωγή χορηγείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πυρετό ο οποίος δεν έχει αποδοθεί σε κάποια εστία και έχουν >2 παράγοντες κινδύνου για καντιντίαση σύμφωνα με την κλίμακα του Leon (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Κλίμακα Αξιολόγησης κατά Leon

• Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (κυρίως κοιλίας)	1
• Απομόνωση <i>Candida spp</i> σε $\geq 2$ εστίες	1
• Παρεντερική διατροφή	1
• Σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία	2

Οι ασθενείς με  $>2$  παράγοντες κινδύνου έχουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καντιντιασική λοίμωξη. Η επιλογή του αντιμυκητιασικού φαρμάκου γίνεται όπως και στην θεραπεία τεκμηριωμένης καντινταιμίας. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται κατά την κρίση του θεράποντα.

### Προφυλακτική αγωγή

Μόνο σε ασθενείς με:

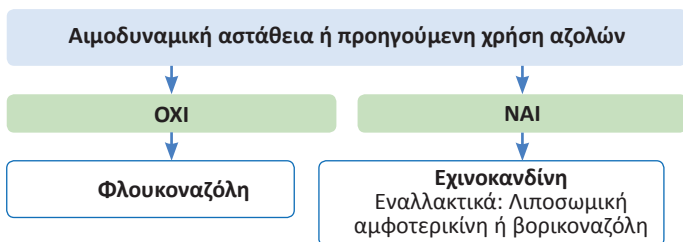
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στη κοιλιά και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή διαφυγή από τις αναστομώσεις.
- Προτιμάται φλουконаζόλη ή, εναλλακτικά, εχινοκανδίνη. Η διάρκεια παρατείνεται μέχρι να σταματήσει η διαφυγή.

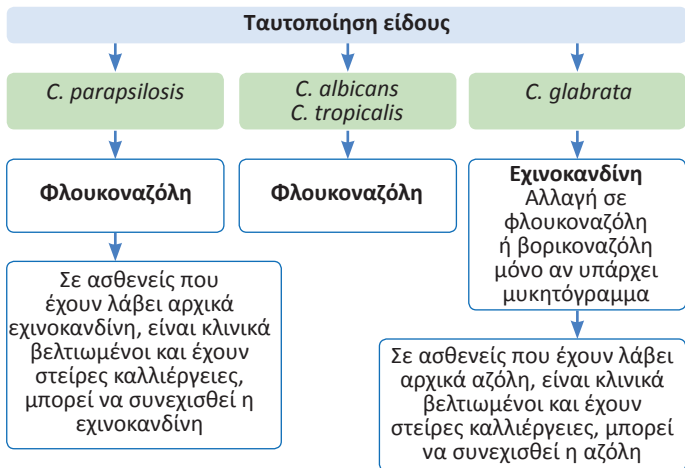
### Θεραπεία καντινταιμίας

Ο αλγόριθμος αντιμετώπισης της καντινταιμίας σε σοβαρά πάσχοντες μη αιματολογικούς ασθενείς παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

**Σχήμα 1.** Θεραπεία καντινταιμίας σε σοβαρά πάσχοντες μη αιματολογικούς ασθενείς

Καλλιέργεια αίματος θετική για *Candida spp.* (πριν την ταυτοποίηση του είδους)





## Βιβλιογραφία

1. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-1821.
2. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006;34:730-737.
3. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2016 Dec 23. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.

## ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ (FUO) ΣΤΟΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ

*Αναστασία Αντωνιάδου*

Αποτελεί υποκατηγορία του κλασσικού πυρετού αγνώστου αιτιολογίας.

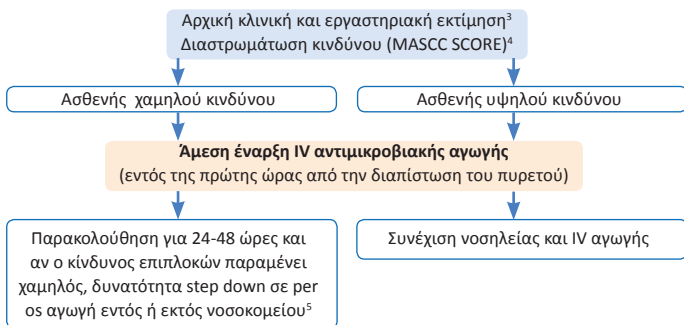
Υπάρχουν 2 επίσημοι ορισμοί για τον πυρετό αγνώστου αιτιολογίας (FUO) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς: α) στον ουδετεροπενικό ασθενή και β) στον ασθενή με HIV λοίμωξη

- **FUO ΣΤΟΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ:** Πυρετός στον ασθενή με <500 ουδετερόφιλα, στον οποίο η διάγνωση δεν έχει τεθεί μετά από κατάλληλη εκτίμηση για  $\geq 3$  ημέρες, η οποία περιλαμβάνει και καλλιέργειες που επωάζονται για  $\geq 2$  ημέρες. Αποτελεί το 40-60% των περιπτώσεων ουδετεροπενικού πυρετού. Αντιμετωπίζεται άμεσα με εμπειρική έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής σαν ιατρικώς επείγουσα κατάσταση, λόγω της υψηλής θνητότητας που τον συνοδεύει τα πρώτα 24ωρα (ο ουδετεροπενικός ασθενής δεν μπορεί να οργανώσει φλεγμονώδη αντίδραση και μπορεί ο FUO να υποκρύπτει σοβαρή λοίμωξη ή βακτηριαμία). Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς είναι ευάλωτοι από κοινά μικρόβια και μύκητες.
- **FUO ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ:** Πυρετός στον ασθενή με τεκμηριωμένη HIV λοίμωξη, διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών αν νοσηλεύεται και 4 εβδομάδων αν είναι εξωτερικός ασθενής και στον οποίο η διάγνωση δεν έχει τεθεί μετά από κατάλληλη εκτίμηση για  $\geq 3$  ημέρες, η οποία περιλαμβάνει και καλλιέργειες που επωάζονται για  $\geq 2$  ημέρες. Δεν είναι ιατρικώς επείγουσα κατάσταση, αν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός και χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια. Η διαφοροδιάγνωση θα στηριχθεί στην τιμή των CD<sub>4</sub> T λεμφοκυττάρων, αφού

αυτή καθορίζει και το εύρος των παθογόνων στα οποία είναι ευάλωτος ο ασθενής. Στον σταθερό ασθενή με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας, η έναρξη αγωγής για ευκαιριακές λοιμώξεις δεν είναι επείγουσα και δεν συνιστάται να γίνεται εμπειρικά.

**Για τις υπόλοιπες ομάδες ανοσοκατασταλμένων ασθενών, ο κλινικός χειρισμός είναι συνάρτηση του είδους της ανοσοκαταστολής και της βαρύτητας/είδους της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.** Π.χ. στον ασθενή που λαμβάνει αναστολείς του TNF, η διαγνωστική σκέψη στον FUO πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την φυματίωση (και μάλιστα την εξωπνευμονική μορφή, με ατυπία εικόνων). Στον ασθενή που λαμβάνει χρονίως κορτικοειδή και στον ασθενή με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας (μεταμόσχευση, λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα, HIV, λήψη φαρμάκων όπως το fludarabine), η διαφοροδιάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει τα: *Listeria*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Candida*, *Cryptococcus*, *P. jirovecii*, ενδημικούς μύκητες, ερπητοϊούς (CMV, HSV, VZV), JC virus, ιούς αναπνευστικού, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* και *Strongyloides*.

## ΠΥΡΕΤΟΣ<sup>1</sup> (FUO) ΣΤΟΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ<sup>2</sup> ΑΣΘΕΝΗ





## Αρχική εμπειρική αγωγή στον ασθενή με ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας (FUO)<sup>6</sup>

Αντιψευδομοναδική β- λακτάμη (πιπερακιλλίνη-ταζοπακτάμη, κεφταζιμίμη, κεφεπίμη) **ή** αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (μιπενέμη, μεροπενέμη)<sup>7</sup> **μ**ε αμινογλυκοσίδη<sup>8</sup>

Αν ασθενής χαμηλού κινδύνου στις 48 ώρες, δυνατότητα εξόδου και per os αγωγής με σιπροφλοξασίνη (750mg/12ωρο) **και** αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό (1g/8ωρο) **ή** μονοθεραπεία με νεώτερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη)

Υπάρχει ένδειξη προσθήκης βανκομυκίνης;<sup>9</sup>

Αν ναι, προσθήκη βανκομυκίνης

Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά;<sup>10</sup>

Αν ναι, προσθήκη κολιστίνης **ή/και** τιγκεκυκλίνης **ή/και** φωσφομυκίνης

Υπάρχει γνωστός αποικισμός από VRE;

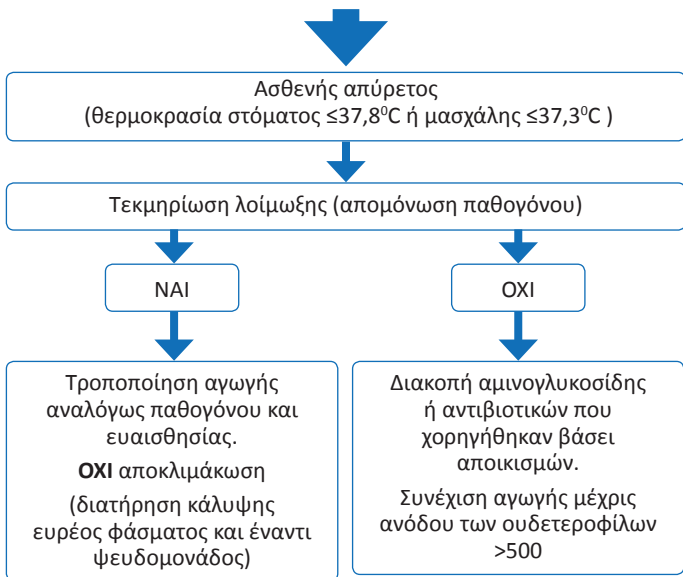
Αν ναι, προσθήκη νταπτομυκίνης **ή** λινεζολίδης αντί της βανκομυκίνης<sup>11</sup>

Υπάρχει αλλεργία στις β-λακτάμες;

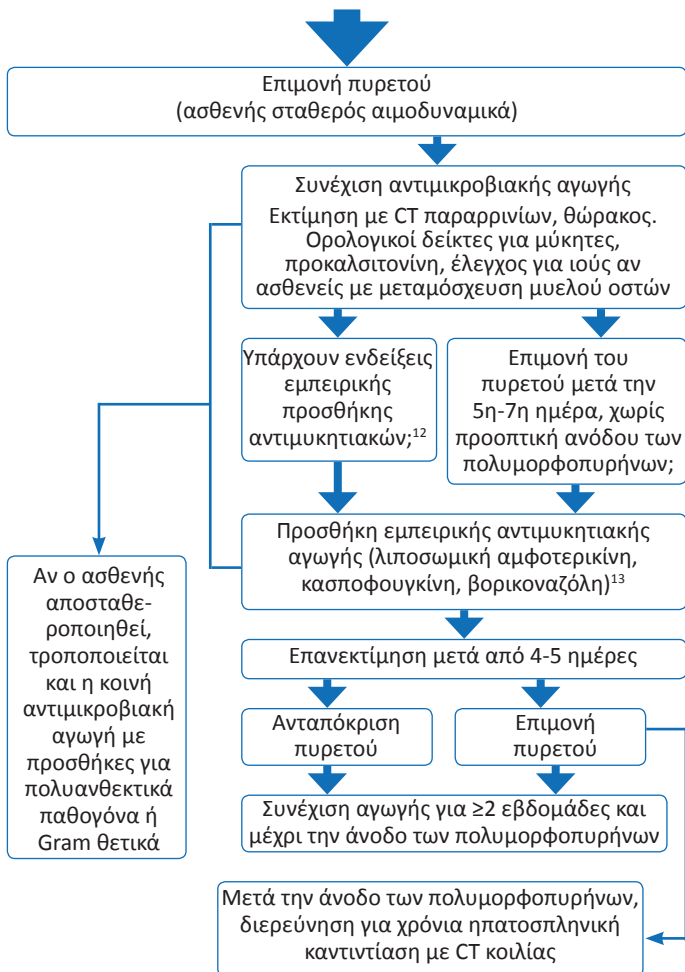
Αν η αλλεργία αφορά την πενικιλίνη **ή** τις κεφαλοσπορίνες χωρίς αναφυλαξία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν καρβαπενέμες.

Αν η αλλεργία αφορά όλες της β-λακτάμες **ή** αφορά αναφυλακτική αντίδραση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αζτρεονάμη **ή** σιπροφλοξασίνη (εφόσον δεν έχει χρησιμοποιηθεί σαν προφύλαξη). Σε αυτή την περίπτωση θα προστεθεί βανκομυκίνη για την κάλυψη των στρεπτοκόκκων του στόματος<sup>9</sup>

**Επανεκτίμηση ασθενούς με ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας σε 72-96 ώρες μετά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής**



## Επανεκτίμηση ασθενούς με ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας σε 72-96 ώρες μετά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής



## Σχόλια

1. Πυρετός θεωρείται ένα κύμα πυρετού  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , ή αν είναι  $37,9 - 38,2^{\circ}\text{C}$  να διαρκεί  $\geq 1$  ώρα. Η θερμομέτρηση πρέπει να γίνεται από το στόμα ή με όργανο που μετρά κεντρική θερμοκρασία. Αν μετρηθεί θερμοκρασία μασχάλης, τότε το κριτήριο του πυρετού είναι χαμηλότερο ( $\geq 37,9^{\circ}\text{C}$ ). Σημειώνεται ότι η μεγάλη ηλικία, η καταπληξία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η χορήγηση κορτικοειδών μπορούν να επηρεάσουν το ύψος του πυρετού ή τη δυνατότητα του ασθενούς να εμφανίσει πυρετό.
2. Ουδετεροπενικός ασθενής θεωρείται ο ασθενής που για οποιοδήποτε λόγο έχει απόλυτο αριθμό λειτουργικών ουδετεροφίλων  $< 500$ , ή αν έχει περισσότερα, υπάρχει προοπτική να μειωθούν σε  $< 500$  μέσα στις επόμενες 48 ώρες.
3. Η αρχική κλινική εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνει: **σχολαστική κλινική εξέταση** (οι ουδετεροπενικοί εμφανίζουν συχνότερα τεκμηριωμένες λοιμώξεις από το αναπνευστικό και τα μαλακά μόρια), παρά την αναμενόμενη απουσία κλινικών ευρημάτων λόγω της αδυναμίας οργάνωσης πυώδους φλεγμονώδους αντίδρασης, **αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, ακτινογραφία θώρακος** (παρότι συχνά είναι χωρίς ευρήματα), δυο **αιμοκαλλιέργειες** με διαφορά 10-15 λεπτών, αιμοκαλλιέργειες κεντρικά και περιφερικά αν υπάρχει κεντρικός καθετήρας και **καλλιέργειες και βιοψίες από όποια εστία φαίνεται να συμμετέχει στην πιθανή λοίμωξη**. Για τα πτύελα δεν ισχύει το κριτήριο της καταλληλότητας με την παρουσία  $> 20$  πυοσφαιρίων κοπ. Η προκαλιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην πρόγνωση του ουδετεροπενικού πυρετού. Η αρχική και διαδοχικές ανά διήμερο μετρήσεις γαλακτομαννάνης ή/και β-d γλουκάνης ή PCR για ασπέργιλλο, μπορούν να θέσουν πρώιμα την υποψία μυκητιακής λοίμωξης.
4. Η διαστρωμάτωση κινδύνου συσχετίζεται με το αίτιο της ουδετεροπενίας, τις συννοσηρότητες και την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αξιόπιστο κρίθηκε κλινικά το MASCC score (Πίνακας 1) με τιμές  $\geq 21$  να καθορίζουν τον ασθενή χαμηλού κινδύνου ο οποίος θα μπορούσε να λάβει θεραπεία και εκτός νοσοκομείου. Το προφίλ αυτό συνήθως αφορά ασθενείς με συμπαγείς όγκους όπου η ουδετεροπενία έχει μικρή διάρκεια.
5. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να συνεχίσουν αγωγή από το στόμα και στο σπίτι αν δεν έχουν γαστρεντερικές διαταραχές, έχουν

φροντίδα στο σπίτι και υπάρχει η δυνατότητα πρόσβασης στο νοσοκομείο σε λιγότερο από μια ώρα αν παραστεί ανάγκη, υπάρχει δε δυνατότητα το νοσοκομείο να τους δεχτεί σε 24ωρη βάση, 7 μέρες την εβδομάδα. Στην ελληνική πραγματικότητα δεν υπάρχει πάντα η δυνατότητα εφαρμογής του μέτρου της θεραπείας στο σπίτι του ασθενούς με εμπύρετη ουδετεροπενία

6. Η αρχική εμπειρική αγωγή καλύπτει τα κοινά μικροβιακά παθογόνα στα οποία είναι ευάλωτος ο ουδετεροπενικός ασθενής. Πύλη εισόδου για αυτά αποτελεί συνήθως ο πεπτικός σωλήνας λόγω της συνυπάρχουσας βλεννογονιτίδας, ο οποίος και είναι αποικισμένος με νοσοκομειακά παθογόνα έναντι των οποίων πρέπει να στρέφεται η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.
7. Η αρχική εμπειρική αγωγή πρέπει να καλύπτει τα νοσοκομειακά Gram αρνητικά παθογόνα (οπωσδήποτε την ψευδομονάδα που είναι το παθογόνο με την μεγαλύτερη θνητότητα σε βακτηριαμία) και τους στρεπτοκόκκους του στόματος (καλύπτονται από την πιπερακιλλίνη ταζομπακτάμη, την κεφεπίμη και τις καρβαπενέμες, αλλά όχι από την κεφταζιμίμη, την αζτρεονάμη και την συπροφλοξασίνη, στα οποία αν χρησιμοποιηθούν εμπειρικά πρέπει να προστίθεται και κάλυψη για τους στρεπτοκόκκους). Η αρχική αγωγή μπορεί να τροποποιείται ανάλογα με την επιδημιολογία της αντοχής στο νοσοκομείο και τα παθογόνα που απομονώνονται στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, πληροφορίες που απαιτούν συνεχή καταγραφή. Αν είναι εφικτό, κατά την εμπειρική κάλυψη να μην επιλέγονται αντιμικροβιακά που χορηγήθηκαν τον τελευταίο μήνα.
8. Η προσθήκη της αμινογλυκοσίδης δεν γίνεται για συνέργεια αλλά για διεύρυνση του φάσματος, αφού 50-60% των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών παραμένουν ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες και ειδικά την γενταμικίνη. Η αμινογλυκοσίδα χορηγείται σε εφάπαξ ημερήσια δόση και όχι για περισσότερες από 3 ημέρες αν δεν απομονωθεί παθογόνο.
9. Ενδείξεις προσθήκης βανκομυκίνης ή άλλης αγωγής για Gram-θετικά α) αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλο κριτήριο σοβαρής σήψης, β) ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο ότι απομονώθηκε Gram-θετικό, γ) κλινική υποψία λοίμωξης κεντρικού αγγειακού καθετήρα, δ) λοίμωξη μαλακών μορίων, ε) γνωστός αποικισμός από MRSA, VRE (σε αυτή την περίπτωση επιλογή νταπτομυκίνης ή λινεζολίδης), ή ανθεκτικό πνευ-

μονιόκοκκο (ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού), στ) βαριά βλεννογονίτιδα σε ασθενή που έλαβε προφύλαξη με κινολόνες, ζ) χρήση κεφταζιμίδης, αζτρεονάμης ή συτροφλοξασίνης στην αρχική εμπειρική αγωγή.

10. Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά: γνωστή ενδημία ή επιδημία στο νοσοκομείο, προηγηθείσα λοίμωξη, ανάπτυξη του πυρετού κατά ή μετά τη χορήγηση καρβαπενέμης, ή γνωστός αποικισμός με πολυανθεκτικά. Αν τα πολυανθεκτικά ενδημούν στο νοσοκομειακό περιβάλλον, συνιστάται η εβδομαδιαία λήψη ορθικών δειγμάτων (περιορθικών για τον ουδετεροπενικό ασθενή) για έλεγχο της παρουσίας αποικισμού από πολυανθεκτικά, γεγονός που θα τροποποιήσει αναλόγως και την αρχική εμπειρική αγωγή.
11. Η χρήση της βανκομυκίνης απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων της στον ορό ώστε τα επίπεδα να είναι θεραπευτικά (ελάχιστα επίπεδα: 15-20mg/L). Η δαπτομυκίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πνευμονίας και η δοσολογία της πρέπει να είναι υψηλή (8-10mg/kg). Με τη χρήση της λινεζολίδης καθυστερεί η ανάπλαση του μυελού (περίπου μια εβδομάδα).
12. Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής: Ευαισθησία παραρρινίων και οίδημα προσώπου, ελκωτικές βλάβες με μαύρη εσχάρα στο βλεννογόνο της μύτης ή το στοματοφάρυγγα, πνευμονικά διηθήματα που εμφανίζονται ή επιμένουν υπό αντιμικροβιακή αγωγή, βαρύς αποικισμός με *Candida* (σε 2 θέσεις τουλάχιστον), αποικισμός με ασπέργιλλο, διαδοχικά θετικός δείκτης γαλακτομαννάνης, επιδεινούμενη γενική κατάσταση ασθενούς. Ο κίνδυνος των μυκητιάσεων εμφανίζεται σημαντικός μετά τις πρώτες 10 ημέρες σοβαρής ουδετεροπενίας.
13. Αν υπάρχει θετικός δείκτης γαλακτομαννάνης ή/και πνευμονικά διηθήματα, προτιμάται η προσθήκη βορικοναζόλης σαν θεραπεία εκλογής για πιθανή ασπεργίλλωση.

**Πίνακας 1.** MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Score για αναγνώριση ουδετεροπενικών ασθενών με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών όταν εμφανίζουν πυρετό αγνώστου αιτιολογίας. Βαθμολογία  $\geq 21$  είναι ένδειξη σχετικά χαμηλού κινδύνου (Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%)

Χαρακτηριστικό	Βαθμοί
Κατάσταση βασικής νόσου	
• Απουσία συμπτωμάτων ή ήπια συμπτώματα	5
• Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα	3
Απουσία υπότασης	5
Απουσία ΧΑΠ	4
Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιακής λοίμωξης	4
Απουσία αφυδάτωσης	3
Έναρξη πυρετού εξωνοσοκομειακά	3
Ηλικία <60 ετών (δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς $\leq 16$ ετών)	2

## Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων, 2<sup>η</sup> έκδοση, ΚΕΕΛΠΝΟ 2015, κεφ. 13, σελ. 181-204.
2. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multiresistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Hematologica* 2013;98:1836-1847.
3. Flowers C, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:794-810.
4. Freifeld A, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–e93.
5. Kern W, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC Infectious Diseases Group Trial XV. *J Clin Oncol* 2013;31:1149-1156.

## ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE*

Ηλίας Καραΐσκος – Σωτήριος Τσιόδρας

### Ορισμός

Η λοίμωξη από *Clostridioides difficile* (CDI–*Clostridioides difficile* infection) χαρακτηρίζεται από διάρροιες που ορίζονται ως  $\geq 3$  υδαρείς κενώσεις το 24ωρο (που αντιστοιχούν σε κόπρανα Bristol Stool Chart 5 -7 ή καταλαμβάνουν το σχήμα του δοχείου στο οποίο εμπεριέχονται).

Ο μικροβιολογικός διαγνωστικός έλεγχος που εφαρμόζεται για τη επιβεβαίωση της διάρροιας που σχετίζεται με *Clostridioides difficile* περιγράφεται στον αλγόριθμο 1.

### Θεραπεία λοίμωξης από *Clostridioides difficile*

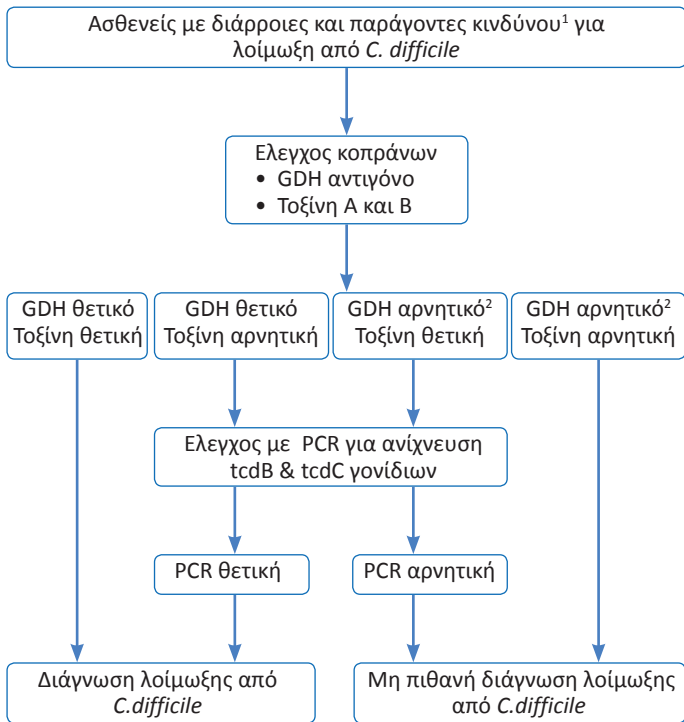
#### Γενικά μέτρα θεραπείας

- Εάν είναι εφικτό, διακοπή των ενοχοποιούμενων αντιβιοτικών και των αναστολέων αντλιών πρωτονίων και αποφυγή αντιδιαρροϊκών και αναλγητικών διότι η αντιπερισταλτική δράση μπορεί να οδηγήσει σε τοξικό megacolon.
- Ενυδάτωση του ασθενούς
- Άμεσα μέτρα για την πρόληψη διασποράς της λοίμωξης, ήτοι απομόνωση ασθενούς, χρήση γαντιών και ρόμπας μιας χρήσης για τους εισερχόμενους, απολύμανση του ιατρικού εξοπλισμού (αν είναι εφικτή) ή εξοπλισμός μίας χρήσης, υγιεινή των χεριών με σαπούνι διότι το οινόπνευμα και τα αντισηπτικά δεν σκοτώνουν τους σπόρους του *C. difficile*. Απολύμανση του χώρου με χλωρίνη μετά την έξοδο του ασθενούς)
- Η διαίτα εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς.
- Άρση των μέτρων επαφής γίνεται μετά από 48ωρο από την διακοπή της διάρροιας.

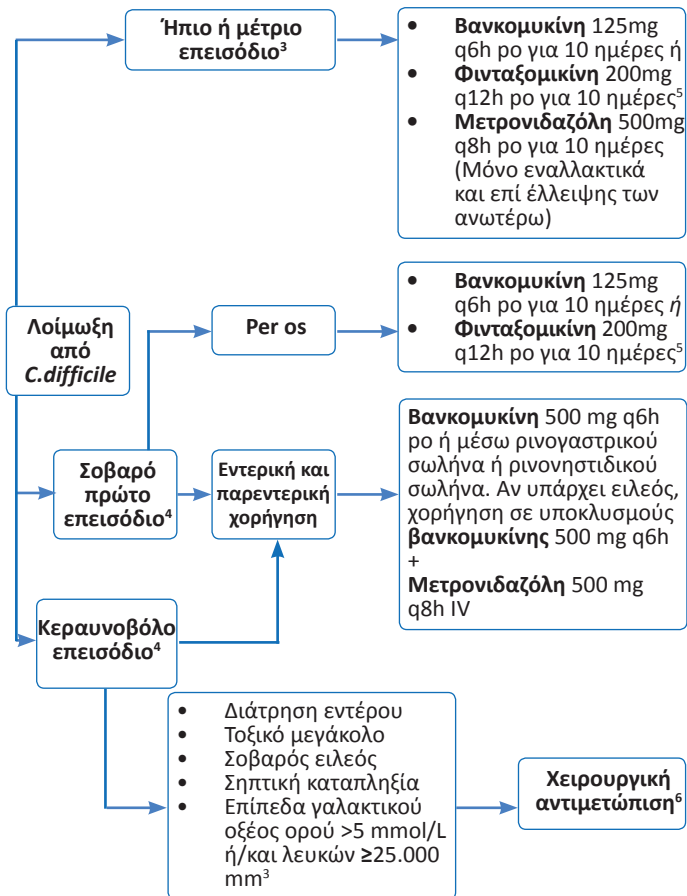
#### Ειδική θεραπεία: Βλέπε αλγορίθμους 2 και 3



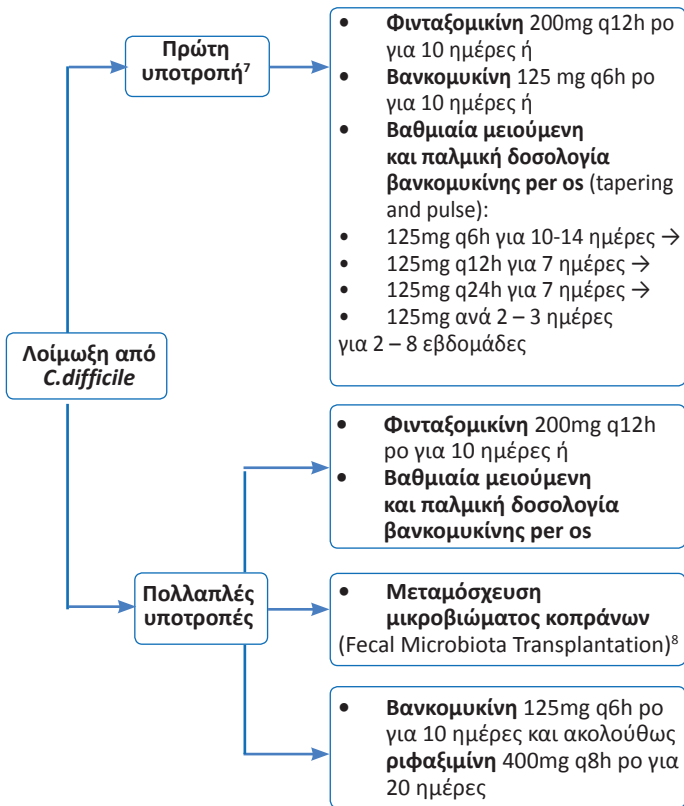
### Αλγόριθμος 1. Εργαστηριακή επιβεβαίωση CDI.



## Αλγόριθμος 2. Θεραπευτική προσέγγιση πρώτου επεισοδίου



### Αλγόριθμος 3. Θεραπευτική προσέγγιση υποτροπής



## Σχόλια

### 1. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *C. difficile*:

- Χρήση αντιβιοτικών (κυρίως κινολόνες, κλινδαμυκίνη, κεφαλοσπορίνες, β-λακτάμες) το τελευταίο τρίμηνο
- Ηλικία  $\geq 65$  ετών
- Παρατεταμένη νοσηλεία στο Νοσοκομείο
- Ασθενείς κέντρων αποκατάστασης και μονάδων φροντίδας ηλικιωμένων
- Ανοσοκαταστολή: HIV λοίμωξη, αντινεοπλασματικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
- Χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν την αντλία πρωτονίων (PPIs)
- Εντερική διατροφή
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό και σωλήνες σίτισης

2. **GDH (Γλουταμινική Δεϋδρογενάση):** Ανιχνεύει ένα ένζυμο που παράγεται από όλα τα στελέχη *C.difficile* (με ένα ποσοστό όμως 7 – 10% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων). Η ανίχνευσή του δεν διακρίνει τα τοξινογόνα από τα μη τοξινογόνα στελέχη και αποτελεί χρήσιμη εξέταση ως μέθοδος διαλογής.

### 3. Οι μη σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις αφορούν:

- **Ήπια ή μέτρια εικόνα (non-severe):** 3-5 διαρροϊκές κενώσεις/24ωρο, λευκά:  $\leq 12.000\text{mm}^3$  και κρεατινίνη  $<1,5\text{mg/dl}$

### 4. Οι σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις αφορούν:

- **Σοβαρή εικόνα (severe):**  $>10$  διαρροϊκές κενώσεις /24ωρο ή/και αιματηρές κενώσεις με έντονο κοιλιακό άλγος, υψηλός πυρετός με ρίγη  $>38,9^\circ\text{C}$ , Λευκά  $\geq 15.000\text{mm}^3$  ή κρεατινίνη  $>1,5\text{mg/dL}$
- **Κεραυνοβόλος, εικόνα (fulminant):** τοξικό megacolon, περιτονίτιδα, υπόταση, λήθαργος, ειλεός, αιμοδυναμική αστάθεια και πολυοργανική ανεπάρκεια.

5. Η φινταξομικίνη μπορεί να χορηγηθεί όταν υπάρχει υψηλή πιθανότητα υποτροπής (ηλικία  $>65$  έτη, συννοσηρότητες, αναγκαιότητα συνέχισης αντιμικροβιακής αγωγής, συνέχιση αγωγής με PPI), διότι μειώνει το ποσοστό των υποτροπών.

6. Η χειρουργική αντιμετώπιση αφορά σε υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία ή σε προσωρινή ειλεοστομία, διεγχειρητικά lavage με διάλυμα πολυαιθυλενογλυκόλης και έγχυση βανκομυκίνης 500 mg q8h διά της στομίας για 10 ημέρες.

7. **Υποτροπή:** επανεμφάνιση λοίμωξης από *C.difficile* < 8 εβδομάδες μετά την έναρξη προηγμένου επεισοδίου, υπό την προϋπόθεση ότι το πρώτο επεισόδιο ανταποκρίθηκε με επιτυχία στην αρχική θεραπεία.

8. Η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία σε λοίμωξη από *C.difficile* που δεν ανταποκρίνεται σε φαρμακευτική αγωγή. Στις περισσότερες αναφορές χρησιμοποιούνται φρέσκα κόπρανα, ενώ η χορήγηση κατεψυγμένων κοπράνων σε μορφή κάψουλας για per os χρήση αποτελεί μια νέα εναλλακτική, εξίσου αποτελεσματική και πιο πρακτική μέθοδο, αφού είναι ευκολότερα αποδεκτά από τον ασθενή.

## Βιβλιογραφία

1. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. JAMA 2015; 313: 398-408.
2. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 2: 1-26.
3. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011;52: 1451-1457.
4. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2015; 372: 1539-1548.
5. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med 2011; 365: 1693-1703.
6. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: e1-e48.
7. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. JAMA 2014;312:1772-1778.

# ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Διονύσιος Βώρος

Η χειρουργική προφύλαξη αφορά σε βραχεία περιεγχειρητική χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών με σκοπό την προφύλαξη από λοίμωξη του εγχειρητικού τραύματος και γενικά του χειρουργικού πεδίου (Surgical Site Infection).

## I. Κατηγορίες εγχειρήσεων σε σχέση με την πιθανότητα λοίμωξης.

Οι διάφορες επεμβάσεις κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την πιθανότητα λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου (Πίνακας 1).

## II. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου.

Η γνώση των παραγόντων κινδύνου έχει σημασία για την διόρθωσή τους προεγχειρητικά και την αποφυγή τους διεγχειρητικά, ενώ επηρεάζουν και την επιλογή του αντιβιοτικού (Πίνακας 2). Στις «καθαρές» εγχειρήσεις, όπως η θυρεοειδεκτομή και η μαστεκτομή που δεν χρειάζονται προφυλακτικά αντιβιοτικά, η χορήγησή τους ενδείκνυται: α) αν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, και β) αν τοποθετείται ξένο σώμα (π.χ. πλέγμα κήλης, βαλβίδες καρδιάς, αγγειακά μοσχεύματα, μεταλλικές προθέσεις στην ορθοπεδική).

## III. Είδος αντιβιοτικών - χρόνος έναρξης - διάρκεια χορήγησης

1) Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για προφύλαξη είναι ανάλογα με την ενδογενή χλωρίδα του οργάνου που χειρουργείται (π.χ. έντερο), πρέπει όμως να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για αποικισμό των χλωρίδων με πολυανθεκτικά νοσοκομειακά βακτήρια, όπως η *Klebsiella pneumoniae* και το *Acinetobacter baumannii*. Αν ο ασθενής έχει λάβει αντιβιοτικά το τελευταίο 6μηνο, επιλέγεται αντιβιοτικό άλλης ομάδας από αυτό που έχει χορηγηθεί (Πίνακες 3 και 5).

2) Ο χρόνος έναρξης είναι πρακτικά η φάση της «εισαγωγής» στην αναισθησία ή με την είσοδο στην αναισθησία, δηλαδή ενδοφλεβίως

σε  $\leq 1$  ώρα πριν από την εγχειρητική τομή ή με την είσοδο στην αναισθησία. Για αντιβιοτικά που έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης (~1 ώρα), όπως η βανκομυκίνη και οι κινολόνες, ο χρόνος είναι 2 ώρες πριν την εγχειρητική τομή.

3) **Η διάρκεια προφυλακτικής αγωγής** για τις περισσότερες εγχειρήσεις αφορά μια και μόνο δόση. Εντούτοις: α) αν η εγχείρηση παραταθεί περισσότερο από 3 ώρες χορηγείται και δεύτερη δόση, εκτός αν το αντιβιοτικό έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (π.χ. κεφτριαξόνη σε κολεκτομές), β) αν κατά την εγχείρηση χορηγηθούν μεγάλες ποσότητες αίματος ή κρυσταλλοειδών, χορηγείται και δεύτερη δόση στο χειρουργείο επειδή προκαλείται μεγάλη αραιώση της πρώτης δόσης στην κυκλοφορία, γ) σε εγχειρήσεις που η ενδεχόμενη λοίμωξη «καταστρέφει» την εγχείρηση ή απειλεί άμεσα τη ζωή, όπως βαλβίδες καρδιάς, αγγειακά μοσχεύματα, προθέσεις σε ορθοπεδική, η χορήγηση του αντιβιοτικού παρατείνεται σε 48 ώρες, δ) μεγαλύτερη δόση χορηγείται σε ασθενείς υπέρβαρους (νοσογόνος παχυσαρκία). Τονίζεται ότι σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια η πρώτη δόση είναι ίδια με εκείνη επί φυσιολογικής νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

**Πίνακας 1.** Κατηγορίες εγχειρήσεων και ποσοστά λοίμωξης τραύματος.

Είδος επέμβασης	Πρόελευση μόλυνσης	Συχνότητα λοίμωξης	Προφύλαξη	Παραδείγματα
Καθαρή	Εξωγενής ή από τη δερματική χλωρίδα	1-2%	Καλή ασηψία	Βουβωνοκήλη, μαστεκτομή
Δυνητικά μολυσμένη	Ενδογενής χλωρίδα	2-10%	Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (1-2 δόσεις)	Προγραμματισμένη κολεκτομή, εγχειρήσεις χοληφόρων, στομάχου

Μολυσμένη	Ενδογενής χλωρίδα	2-20%	Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (2-3 μέρες)	Τραύματα κοιλίας με ρήξη εντέρου - ειλεός
Ρυπαρή	Ενδογενής χλωρίδα	40%	Θεραπευτική χορήγηση αντιβιοτικών	Περιτονίτιδα

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου

- Ηλικία > 70 και πρόωρα νεογνά
- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Ουραιμία, κίρρωση, αλκοολισμός
- Κακή θρέψη
- Μειονεκτική αιματική ροή, π.χ. χαμηλός όγκος παλμού, περιοχική έκπτωση αιματώσεως ιστών, shock
- Εκτεταμένα νεοπλάσματα
- Ακτινοθεραπεία, αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, κορτικοειδή
- Συνύπαρξη άλλης εστίας λοίμωξης
- Εκτεταμένα εγκαύματα
- Αφαίρεση τριχωτού με κοινή ξυριστική μηχανή (και όχι clipper) την προηγούμενη της επέμβασης και όχι στο χειρουργείο



**Πίνακας 3.** Προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή για χειρουργικές επεμβάσεις της κοιλιάς.

Όργανο	Ενδείξεις	Φάρμακο	Διάρκεια
Οισοφάγος	Κάθε εγχείρηση που διανοίγεται ο αυλός του οργάνου	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>1</sup>	1-2 δόσεις
Στόμαχος, 12/λο	Ελκος στομάχου, νεόπλασμα στομάχου, πυλωρική στένωση, αιμορραγία	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>1</sup> + Μετρονιδαζόλη <b>ή</b> Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις
Χοληφόρα	Ηλικία >70, ίκτερος, λιθίαση χοληδόχου πόρου, Προηγηθείσα εγχείρηση, Οξεία χολοκυστίτιδα	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>1</sup>	1-2 δόσεις
Παχύ έντερο	Κάθε εγχείρηση που διανοίγεται ο αυλός του οργάνου	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>1</sup> + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
<b>Παχύ έντερο (σε επείγουσες περιπτώσεις)</b>	<b>Διάτρηση, ρήξη, ανοιχτά τραύματα, απόφραξη, τοξικό megacolon, νέκρωση</b>	<b>Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς<sup>1</sup> + Μετρονιδαζόλη</b>	<b>5-7 ημέρες</b>
Σύγκλειση κολοστομίας	Κολοστομία τύπου δίκανου όπλου ή τελική με περιφερικό κολόβωμα (Hartman)	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>1</sup> + Μετρονιδαζόλη <b>ή</b> Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις

Σκωληκο- ειδεκτομή		Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Κινολόνη <sup>2</sup> + Μετρονιδαζόλη ή Κεφτριαζόνη + Μετρονιδαζόλη	Αν βρεθεί απλή φλεγμονή, συνεχίζεται η αγωγή με ακόμη 2 δόσεις του αντιβιοτικού. Αν βρεθεί γαγγραινώδης σκωληκοειδής ή διάτρηση, γίνεται θεραπευτική αγωγή επί 5 ημέρες με το ίδιο φάρμακο ή άλλους συνδυασμούς.
Ηπατεκτομή	Ίδιες ενδείξεις όπως για τα χοληφόρα	Αγωγή χοληφόρων	
Παγκρεα- τεκτομή	Κριτήρια σύμφωνα με τη συνυπάρχουσα παθολογία χοληφόρων ή και στομάχου	Αγωγή χοληφόρων	1-2 δόσεις
Σπληνεκτομή	Σε κάθε περίπτωση	Αμπικιλίνη	Για 2-3 ημέρες IV Ακολουθεί πενικιλίνη per os για 1 έτος και εμβολιασμοί <sup>3</sup>
Κολπική υστερεκτομή	Σε κάθε περίπτωση	Αγωγή σκωληκο- ειδεκτομής	1-2 δόσεις <sup>3</sup>
Κοιλιακή υστερεκτομή	Αν τοποθετηθούν διακολπικές παροχετεύσεις	Αγωγή σκωληκο- ειδεκτομής	1-2 δόσεις
Καισαρική τομή	Ρήξη υμένων	Αγωγή σκωληκο- ειδεκτομής <sup>4</sup>	1-2 δόσεις

Νεφρεκτομή- Προστατεκτομή	Αν η καλλιέργεια ούρων είναι θετική	Αγωγή σύμφωνη με το αντιβιογράμμα (εμπειρικά: κεφτριαξόνη ή κινολόνες που απεκκρίνονται στα ούρα <sup>5</sup> )	Συνήθως 5 ημέρες
Εγχειρήσεις όπου χρησιμο- ποιούνται συνθετικά υλικά (πλέγματα κηλών κ.ά.)	Σε κάθε περίπτωση	Βανκομυκίνη <b>ή</b> Νταπτομυκίνη	1-2 δόσεις
ERCP ή/και σφιγκτη- ροτομή <sup>6</sup>	Εν ψυχρώ	Πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη <b>ή</b> Κεφταζιδίμη + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις

<sup>1</sup> Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς: κεφουροξίμη, κεφοξιτίνη, κεφορανίδη (μειονέκτημα της κεφοξιτίνης αποτελεί ο μικρός (<1h) χρόνος ημισείας ζωής)

<sup>2</sup> Πρέπει να μην δίδεται το ίδιο ή της ίδιας ομάδας αντιβιοτικό που τυχόν χορηγήθηκε για σποιονδήποτε λόγο το τελευταίο 3μηνο.

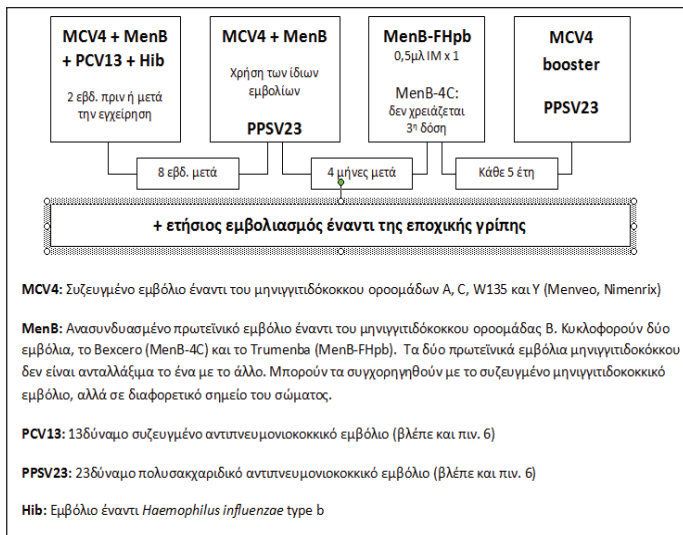
<sup>3</sup> Βλέπε πίνακα 4.

<sup>4</sup> Μετά την περίδεση του λώρου

<sup>5</sup> Κινολόνες που απεκκρίνονται στα ούρα με σύγχρονες υψηλές στάθμες στο αίμα: σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη

<sup>6</sup> Απαιτείται προφύλαξη για *Pseudomonas aeruginosa*

**Πίνακας 4.** Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών των ατόμων με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία



**Πίνακας 5.** Προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή για άλλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Είδος επεμβάσεως	Ενδείξεις	Φάρμακο	Διάρκεια
Ορθοπεδικές	-Εφαρμογή προθέσεων ισχίου και γόνατος -Ανοικτά κατάγματα -Τοποθέτηση ξένων σωμάτων	Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις, μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά
Νευροχειρουργικές	-Κακώσεις βάσης κρανίου -Εφαρμογή προθέσεων	Βανκομυκίνη <sup>1</sup> + κεφτριαζόνη	1-2 δόσεις

Κεφαλής-τραχήλου	-Αν διανοίγεται η αεροφόρος ή η ανώτερη πεπτική οδός ή αν τοποθετούνται προθέσεις	Όπως στις νευροχειρουργικές επεμβάσεις + μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
Πνευμόνων	-Πνευμονεκτομή ή λοβεκτομή -Τραύματα πνεύμονα	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <sup>2</sup> + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
Καρδιο-χειρουργική	-Γενικά εξωσωματική κυκλοφορία	Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά
Αρτηριών	-Προθέσεις -Δίοδος προθέσεων από βουβωνική χώρα	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + Μετρονιδαζόλη ή Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη ή Κεφτριαξόνη + Μετρονιδαζόλη + Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις
Πλαστική Χειρουργική	-Καθαρές με παράγοντες κινδύνου ή -Δυνητικά μολυσμένες	Ως επί αρτηριών	1-2 δόσεις

<sup>1</sup> Μπορεί να υποκατασταθεί από την λινεζολίδη, λόγω πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής στο ENY

<sup>2</sup> Βλέπε παρατήρηση 1 του Πίνακα 3

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

### 1. Νεκρωτική Παγκρεατίτιδα

Για την οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα (νέκρωση >45%, στην CT) και

εφ' όσον δεν υπάρχει θετική καλλιέργεια υλικού από διαδερμική FNA, έχει προταθεί προφύλαξη με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά. Όλα τα αντιβιοτικά, με εξαίρεση τις κεφαλοσπορίνες α' και γ' γενεάς, εισέρχονται στον παγκρεατικό ιστό.

**2. Εγκαύματα.** Αντιβιοτικά χορηγούνται βάσει καλλιέργειας αν παρουσιασθούν σημεία λοίμωξης. Προφυλακτική χορήγηση (1-2 δόσεις) βάσει των υπάρχοντων προεγχειρητικών καλλιεργειών, ενδείκνυται όταν γίνονται επεμβάσεις όπως η εκτομή των εσχάρων και η κάλυψη με δερματικά μοσχεύματα.

**3. Τραύματα μαλακών μορίων.** Τραύματα μαλακών μορίων. Τα συνηθη τραύματα που ράβονται στα Εξωτερικά Ιατρεία, εκτός από την αντιτετανική προφύλαξη (Πίνακας 6) χρειάζονται καλό πλύσιμο και κοινό αντισηπτικό. Αν ο καθαρισμός δεν κριθεί καλός, αρκεί μία δόση κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ενδομυϊκά. Αντιθέτως, τα τραύματα από δήγμα θηλαστικών και άλλων ζώων χρειάζονται θεραπευτική χορήγηση από το στόμα για 3-5 ημέρες με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (δραστικά έναντι της χλωρίδας του στόματος των θηλαστικών) όπως η αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό.

**Πίνακας 6.** Εμβολιασμός για τέτανο σε ασθενείς με τραύμα

		Καθαρά, ελάσσονα τραύματα		Όλα τα λουπά τραύματα*	
		DTaP ή Tdap/Td/Tdap-IPV <sup>1</sup>	TIG	DTaP ή Tdap/Td/Tdap-IPV <sup>1</sup>	TIG <sup>2</sup>
Εμβόλιο/ Ανοσοσφαιρίνη	Ιστορικό Εμβολιασμού				
	Άγνωστο ή λιγότερες από 3 δόσεις	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι
	3 ή περισσότερες δόσεις	Όχι <sup>3</sup>	Όχι	Όχι <sup>4</sup>	Όχι

**Συντομογραφίες:** DTaP: Εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, ακυτταρικό κοκκύτη. Tdap: Εμβόλιο τετάνου, διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη τύπου ενηλίκου. Td: Εμβόλιο τετάνου, διφθερίτιδας τύπου ενηλίκου. Tdap-IPV: Εμβόλιο τετάνου, διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη, πολιομυελίτιδας τύπου ενηλίκου. TIG: Αντιτετανική ανοσοσφαιρίνη.

\*Όπως, για παράδειγμα, στις περιπτώσεις πρόσφατου ρυπαρού τραύματος (με χώμα, κόπρα ή σίελο), συμπεριλαμβανομένων και των θλαστικών ή διατιτραινόντων τραυμάτων, των εγκαυμάτων ή του κρουπαγήματος, καθώς και εκείνων από δήγματα ζώων ή βλήματος

<sup>1</sup>Το εμβόλιο Tdap προτιμάται έναντι του Td για ενήλικες που δεν έχουν ποτέ εμβολιαστεί με Tdap.

<sup>2</sup>Ατομα με HIV λοίμωξη ή σοβαρή ανοσοανεπάρκεια που έχουν επιμολυσμένα τραύματα (συμπεριλαμβανομένων των μικρών τραυμάτων) θα πρέπει επίσης να λάβουν TIG, ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού έναντι του τετάνου.

<sup>3</sup>Ναι, εάν έχουν παρέλθει  $\geq 10$  έτη από την τελευταία δόση εμβολίου που περιέχει τοξοειδές τετάνου.

<sup>4</sup>Ναι, εάν έχουν παρέλθει  $\geq 5$  έτη από την τελευταία δόση εμβολίου που περιέχει τοξοειδές τετάνου.

Προσαρμογή από CDC, <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html> και REDBOOK σελ. 796.

#### **4. Δεν χρειάζεται προφύλαξη σε:**

- α) Τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων
- β) Διασωλήνωση τραχείας – Τραχειοστομία
- γ) Τοποθέτηση καθετήρα κύστεως (Foley)
- δ) Παροχέτευση θώρακα (Bülau)
- ε) Παροχτεύσεις της κοιλιάς

#### **Βιβλιογραφία**

1. Βώρος Δ, Γκιόκας Γ. Χειρουργικές Λοιμώξεις. Χειρουργική – Δ. Βώρος (2<sup>η</sup> έκδοση). Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. Αθήνα 2014, σσ. 121-133.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283.
3. Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of Surgical Site Infection. *Surg Clin North Am* 2009;89:365-389.
4. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2015. Eds: Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Black D, Freedman DO, Pavia AT, Schwartz BS. 45<sup>th</sup> Edition, 2015.

## ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Κυριακή Κανελλακοπούλου, Ελένη Γιαμαρέλλου,  
Γεώργιος Λ. Δαΐκος, Ηλίας Καραΐσκος, Αγγελος Στέφος

### Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη

Το αντιβιοτικό αυτό αποτελεί συνδυασμό δύο φαρμάκων, της κεφτολοζάνης, μιας νεώτερης κεφαλοσπορίνης που ομοιάζει με την κεφταζιδίμη, και της ταζομπακτάμης, γνωστού αναστολέα των β-λακταμασών. Βασική διαφορά της κεφτολοζάνης από την κεφταζιδίμη είναι η ισχυρότερη δράση της έναντι στελεχών *Pseudomonas aeruginosa*. Η αλλαγή της πλαγίας αλύσσου στην θέση 3 προσδίδει στην κεφτολοζάνη μεγαλύτερη αντοχή στην υδρόλυση από τις χρωμοσωματικές β-λακταμάσες τύπου AmpC οι οποίες εκφράζονται κυρίως από στελέχη *P. aeruginosa*. Επίσης ο μηχανισμός αντοχής, που οφείλεται στην αλλαγή των πορινών, δεν επηρεάζει την κεφτολοζάνη όπως παρατηρείται με την κεφταζιδίμη για την οποία και προκαλεί άνοδο των MICs. Η προσθήκη ταζομπακτάμης ευρύνει το φάσμα της κεφτολοζάνης έναντι των Gram-αρνητικών που παράγουν β-λακταμάσες συμπεριλαμβανομένων και των ESBLs (extended spectrum b-lactamases) όχι όμως και έναντι αυτών που παράγουν καρβαπενεμάσες.

**Αντιμικροβιακό φάσμα.** Περιλαμβάνονται Εντεροβακτηριακά π.χ. *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis* (εκείνων που παράγουν ESBL) όπως και στελέχη *P. aeruginosa* και των ανθεκτικών στην κεφταζιδίμη, ακόμη και έναντι στελεχών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες, που η αντοχή τους δεν οφείλεται στην παραγωγή καρβαπενεμασών. Η δραστηριότητα έναντι στρεπτοκόκκων και σταφυλοκόκκων είναι περιορισμένη, ενώ δεν είναι δραστική έναντι των αναερόβιων, για αυτό και απαιτείται η προσθήκη μετρονιδαζόλης για την θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Η κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη δεν είναι εξ ορισμού δραστική έναντι στελεχών *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas spp* και *Enterococcus spp*.

**Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική.** Χορηγείται μόνον ενδοφλεβίως. Ο χρόνος ημισείας ζωής ( $t_{1/2}$ ) είναι 2,7 ώρες για αυτό και δίδε-



ται ανά 8ωρο. Απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς και απαιτείται προσαρμογή δόσεως όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/h. Η συγκέντρωση στο υγρό που επαλοΐφει τις κυψελίδες (ELF) υπερβαίνει τα 8 µg/ml για περισσότερο του 60% του χρόνου των μεσοδιαστημάτων χορήγησης.

**Ενδείξεις χορηγήσης.** Οι επίσημες ενδείξεις είναι η οξεία πυελονεφρίτιδα, οι επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού και οι επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις με την προσθήκη μετρονιδαζόλης. Ενδείκνυται όμως και για την νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία στον ασθενή με μηχανική αναπνοή από Gram-αρνητικά βακτήρια και ιδίως από πολυανθεκτική *P. aeruginosa* με κύριο σκοπό την διαφύλαξη των καρβαπενεμών.

**Τρόπος χορηγήσεως και δοσολογία.** Το φιαλίδιο περιέχει 1g κεφτολοζάνης και 0,5g ταζομπακτάμης και χορηγείται στην δόση του 1/0,5g ανά 8ωρο σε iv έγχυση μιάς ώρας. Η δόση δεν τροποποιείται σε CrCl ≥50ml/h (βλ. Κεφ. 16 Δοσολογικά Σχήματα Αντιβιοτικών). Στην περίπτωση πνευμονίας η δοσολογία πρέπει να διπλασιάζεται.

**Ανεπιθύμητες Ενέργειες.** Σχετικά συχνές εκδηλώσεις είναι η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, η κεφαλαλγία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, π.χ. δερματικά εξανθήματα, μπορεί να παρατηρηθούν. Συνιστάται να μην χρησιμοποιείται το φάρμακο σε ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες. Κολίτιδα από *Clostridioides difficile* έχει επίσης αναφερθεί. Μπορεί να θητικοποιηθεί η άμεση Coombs αλλά χωρίς αιμόλυση, καθώς και να προκαλέσει θρομβοκυττάρωση. Επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας είναι ασυνήθης. Δεν έχει περιγραφεί τερατογόνος δράση σε ζώα ή στον άνθρωπο, ωστόσο στην εγκυμοσύνη θα χορηγηθεί μόνον αν το πιθανόν όφελος υπερτερεί κατά πολύ των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο μέχρι να σωρευθούν περισσότερες πληροφορίες.

## **Βιβλιογραφία**

1. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2019;69(Suppl 7):S565-S575.
2. Los-Arcos I, Burgos J, Falcó V, et al. An overview of ceftolozane sulfate + tazobactam

for treating hospital acquired pneumonia. Expert Opin Pharmacother 2020;21:1005-1013.

- van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. Clin Infect Dis 2016;63:234–241
- Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2014;74:31-51.

## Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη (CAZ/AVI)

Η αβιμπακτάμη αποτελεί μη  $\beta$ -λακταμικό αναστολέα των  $\beta$ -λακταμικών τάξης A, που περιλαμβάνει τις ESBLs και KPC, τις  $\beta$ -λακταμάσες τάξης C (AmpC), καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D (OXA-48), που παράγουν τα εντεροβακτηριακά και η *P. aeruginosa*. Επιπλέον, στελέχη που η αντοχή τους οφείλεται σε απώλεια των πορινών σε συνδυασμό με παραγωγή ESBL ή AmpC ενζύμων είναι ευαίσθητα. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η αβιμπακτάμη δεν αναστέλλει τα μεταλλοζένζυμα (τύπου NDM και VIM για την Ελλάδα), ενώ ο συνδυασμός κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης δεν είναι εξ ορισμού δραστικός έναντι στελεχών *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, αναερόβιων και αερόβιων Gram-θετικών κόκκων. Τα πλέον πρόσφατα δεδομένα της μικροβιακής αντοχής των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* από το σύστημα Whonet (2020) δείχνουν αντοχή στις καρβαπενέμες που, σε συσχέτιση με την προέλευσή τους, ανέρχεται σε 46% (Παθολογικά Τμήματα), 64% (Χειρουργικά Τμήματα) και 88% (ΜΕΘ), με τις καρβαπενεμάσες τύπου KPC να υπερτερούν κατά 66,5% και τις MBL καρβαπενεμάσες να ανέρχονται σε 28,6%. Οι in vitro συγκριτικές αντοχές ελληνικών στελεχών *K. pneumoniae* και *P. aeruginosa* στην μεροπενέμη περιγράφονται στον πίνακα 1. Η φαρμακοκινητική της CAZ/AVI είναι παρόμοια με εκείνη της κεφταζιδίμης (πίνακας 2). Ως ευαίσθητα θεωρούνται τα στελέχη με MIC  $\leq 8\mu\text{g/ml}$ . Τα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα περιγράφονται στο Κεφ. 16.

Οι δημοσιευμένες μελέτες έως το 2018 αφορούσαν 5 μη συγκριτικές (4 αναδρομικές και 1 πρόδρομη) με 267 ασθενείς και 4 συγκριτικές (3 αναδρομικές και 1 πρόδρομη) με 163 ασθενείς. Αναφέρεται κλινική επιτυχία 55- 85% και θνητότητα 8-39,5% με κύριο μειονέκτημα την έλλειψη τυχαιοποίησης και τα ανεπαρκή μικροβιολογικά αποτελέσματα. Όσον αφορά μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2018, αναφέρο-

νται δύο Ελληνικές: Η πρώτη, αναδρομική, περιέλαβε 41 διασωληνωμένους ασθενείς ΜΕΘ, με απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, από στέλεχος *K. pneumoniae* KPC(+), συγκριτικά με 36 μάρτυρες. Οι λοιμώξεις αφορούσαν κυρίως βακτηριαμίες (55% vs 78%) και πνευμονίες (35% vs 17%), ενώ 76% έναντι 72% είχαν επιπλέον σηπτική καταπληξία. Μονοθεραπεία χορηγήθηκε σε 22% έναντι 2,8% των ασθενών κατά κύριο λόγο σε συνδυασμό με κολιστίνη (24 ασθενείς έναντι 31) και τιγεκυκλίνη (19 ασθενείς έναντι 26). Κλινική επιτυχία παρατηρήθηκε στο 80,5% έναντι του 53% ( $p$  0,01), μικροβιολογική εκκρίζωση στο 94% έναντι του 68% ( $p$  0,02), η θνητότητα των 28 ημερών ανήλθε σε 14,6% έναντι 38,9% ( $p$  0,035), ενώ η θεραπεία με CAZ/AVI απετέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα σχετιζόμενο με την επιβίωση των 28 ημερών. Η δεύτερη μελέτη αφορά εμπειρία ελληνικού μητρώου (Registry) καταγραφής όλων των ασθενών (Ιανουάριος 2018 – Μάρτιος 2019) που έλαβαν CAZ/AVI με τεκμηριωμένη λοίμωξη από *K. pneumoniae* [KPC ή OXA-48(+)] με την συμμετοχή 14 ελληνικών νοσοκομείων και αποτελεί προοπτική μελέτη παρατήρησης που οργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας. Καταγράφηκαν 147 ασθενείς με βακτηριαμίες (64,6% → 21,1% πρωτοπαθείς), VAP/HAP (25,2%) και ουρολοιμώξεις (22,4%). Στο 34% οι ασθενείς είχαν σηπτικό shock και οι υπόλοιποι σήψη, ενώ 14% είχαν ταχέως θανατηφόρα υποκειμένα νοσήματα και 31% τελικώς θανατηφόρα. Στο 46,3% χορηγήθηκε μονοθεραπεία με CAZ/AVI και στο 54% συνδυασμός με κολιστίνη. Η κλινική ίαση την 14η ημέρα ανήλθε στο 81%, η μικροβιολογική εκκρίζωση στο 87,8% και η θνητότητα στις 28 ημέρες στο 20%. Ανάπτυξη αντοχής στην CAZ/AVI παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς. Στατιστική ανάλυση που έγινε με την εφαρμογή “Propensity score” σε 71 ασθενείς που έλαβαν CAZ/AVI έναντι 71 που αφορούσαν “well matched historical controls” έδειξε επιβίωση στις 28 ημέρες 81,7% σε εκείνους που έλαβαν CAZ/AVI έναντι 59,2% στους ιστορικούς μάρτυρες, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι παράμετροι που συσχετίστηκαν με την επιβίωση ήταν η βαθμολογία McCabe, όπως και η θεραπεία με CAZ/AVI.

Επισημαίνεται ότι σε περίπτωση ασθενούς που έχει απομονωθεί στέλεχος που παράγει MBL επιπλέον της KPC, επιβάλλεται ο συνδυασμός με αζτρεονάμη ή κολιστίνη ή τιγεκυκλίνη σύμφωνα με το αντιβιογράμμα και την επιδημιολογία του νοσοκομείου, ιδιαίτερα αν ο ασθενής νοσηλεύεται σε ΜΕΘ.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η Ορθολογική Χρήση της CAZ/AVI η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας πρότεινε τον Μάιο του 2018 τις ακόλουθες οδηγίες:

Προϋπόθεση χορήγησης πρέπει να αποτελεί λοιμωξιολογική εκτίμηση από τον λοιμωξιολόγο του νοσοκομείου. Σε περίπτωση απουσίας λοιμωξιολόγου, τότε έγκριση από ιατρό με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις λοιμώξεις που έχει υποδειχθεί από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.

#### A. Στοχευμένη θεραπεία:

- Σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό shock ή επί λοιμώξεως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (π.χ. υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια-ταχέως θανατηφόρο υποκείμενο νόσημα) με λοιμώξεις από XDR εντεροβακτηριακά που παράγουν KPC ή OXA-48 και in vitro ευαισθησία στην CAZ/AVI, σε συνδυασμό με ένα ακόμα δραστικό in vitro αντιβιοτικό (π.χ. κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη).
- Σε λοιμώξεις από στέλεχος *P. aeruginosa* ευαίσθητο μόνο σε CAZ/AVI
- Σε ήπιες λοιμώξεις που οφείλονται στα προαναφερθέντα βακτήρια [εντεροβακτηριακά KPC(+) ή OXA-48(+)], όπως ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων, με in vitro ευαισθησίες στις αμινογλυκοσίδες ή στην τιγκεκυκλίνη ή στην κο-τριμοξαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί αντίστοιχη μονοθεραπεία ανάλογα με την εστία της λοίμωξης, ώστε να διαφυλάσσεται η CAZ/AVI.

#### B. Εμπειρική θεραπεία: Χορηγείται με τις κάτωθι προϋποθέσεις:

##### i. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE, όπως

- Προηγούμενη λοίμωξη ή γνωστός αποικισμός από εντεροβακτηριακό που παράγει KPC ή OXA-48 με in vitro ευαισθησία στην CAZ/AVI
- Προηγηθείσα θεραπεία με καρβαπενέμη
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 6μηνο
- Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστό φορέα εντεροβακτηριακού που παράγει KPC ή OXA-48

**και**

##### ii. Επιπλέον ένας τουλάχιστον παράγοντας από τους ακόλουθους:

- Κατάσταση του ξενιστή: βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς
- Βαρύτητα της λοίμωξης: ασθενείς με νοσοκομειακή σήψη ή νοσοκομειακή σηπτική καταπληξία.

Παρ' όλα τα πλεονεκτήματα της CAZ/AVI δεν θα πρέπει να θεωρείται το αντιβιοτικό επιλογή στην εμπειρική ή την στοχευμένη θεραπεία ασθενών με σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις όταν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές από το αντιβιογράμμα ή όταν είναι δυνατή η αποκλιμάκωση στην εμπειρική χορήγηση μετά τη λήψη του αποτελέσματος των καλλιέργειών. Η εφαρμογή "Antibiotic Stewardship" και στην CAZ/AVI φαίνεται επιβεβλημένη για τρεις λόγους:

1. Τον φόβο επιλογής στελεχών που παράγουν μεταλλοένζυμα εξ ορισμού ανθεκτικών στην CAZ/AVI
2. Την εμφάνιση στελεχών *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν μεταλλαγμένες KPC-2 και KPC-23 καθιστώντας ανθεκτικά τα στελέχη στην CAZ/AVI, και
3. Την παρουσία στο 8% των ελληνικών στελεχών *Klebsiella pneumoniae* πλασμιδίων μιας νέας β-λακταμάσης τύπου VEB που υδρολύει την CAZ/AVI χωρίς να έχει προηγηθεί αγωγή με αυτή.

Πίνακας 1. Ελλάδα: Ιούλιος-Δεκέμβριος 2020 – Βακτηριαμίες (Σύστημα Whonet)			
Είδος Gram-αρνητικών βακτηρίων	Ποσοστά Αντοχής στην Μεροπενέμη		
	Παθολογικά Τμήματα	Χειρουργικά Τμήματα	ΜΕΘ
<i>Acinetobacter baumannii</i>	90%	96%	97%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34%	32%	41%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46%	64%	88%
<i>Enterobacter spp</i>	15%	29%	32%

**Πίνακας 2.** Ευαισθησία 394 στελεχών *Klebsiella pneumoniae* με παραγωγή καρβαπενεμασών τύπου KPC και 160 στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* (που δεν παράγουν μεταλλοένζυμα) απομονωθέντων από 15 και 9 Ελληνικά νοσοκομεία αντιστοίχως το 2014-2016

Αντιμικροβιακοί παράγοντες	Ευαισθησία (%) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ευαισθησία (%) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Αμικασίνη	-	39,4
Γενταμικίνη	61,9	46,9
<b>Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη</b>	<b>99,6</b>	<b>80,6</b>
Κεφτολοζάνη/ ταζομπακτάμη	-	64,4
Κολιστίνη	59,6	96,3
Μεροπενέμη	-	27,5
Πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη	-	37,5
Σιπροφλοξασίνη	-	24,4
Τιγκεκυκλίνη	51,5	-

**Πίνακας 3. CAZ/AVI: Φαρμακοκινητικές παράμετροι**

<b>Παράμετροι</b>	<b>Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη</b>
C <sub>max</sub> (mg/L)	90,4/14,6
T <sub>½</sub> (ώρες)	2,7/2,7
V <sub>d</sub> (L)	17/22,2
AUC <sub>0-inf</sub> (mg*h/L)	291/38,2
CI (L/h)	6,9/13,1
Σύνδεση με πρωτεΐνες (%)	21/8
Αποβολή (%)	Νεφρική (83/>97)
Διείσδυση στο ELF (%)	20/25-30
Διείσδυση στο ENY (%) (φλεγμαινουσες μήνιγγες)	~40%

### **Βιβλιογραφία**

1. Falcone M, Viale P, Tiseo G, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam + ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:331-340.
2. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(31). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.30.1700775.

- Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, et al. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2164-2172.
- Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-783.
- Karaiskos I, Galani I, Souli M, et al. Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:133-149.
- Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02320-19.
- Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:566-577.
- Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M et al. Ceftazidime-Avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1664-1676.

## Μεροπενέμη/Βαμπορμπακτάμη

Η βαμπορμπακτάμη είναι αναστολέας των  $\beta$ -λακταμασών τάξης A και τάξης C κατά Ambler αλλά δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B και D. Ο συνδυασμός μεροπενέμης με βαμπορμπακτάμη (M/B) είναι δραστικός σε >99% των εντεροβακτηριακών που παράγουν KPC. Σημειωτέον, η M/B δεν έχει δράση έναντι μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου VIM, NDM, IMP και OXA (βλ. Πίνακα 1). Επίσης, η βαμπορμπακτάμη δεν αποκαθιστά τη δραστηριότητα της μεροπενέμης έναντι Gram-αρνητικών με μηχανισμούς αντοχής που οφείλονται σε πορίνες ή σε αντλίες εξόδου. Κατά τη EUCAST ως ευαίσθητα στη M/B θεωρούνται τα βακτήρια με MIC  $\leq 8/8$   $\mu\text{g/ml}$  και ως ανθεκτικά αυτά με MIC  $>8/8$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Πίνακας 1. Δραστηριότητα αναστολέων  $\beta$ -λακταμασών έναντι διαφόρων τάξεων  $\beta$ -λακταμασών**

β-λακταμάσες		Αβιμπακτάμη	Βαμπορμπακτάμη	Ρελεμπακτάμη
Τάξη A	TEM, SHV, CTX-M	NAI	NAI	NAI
	KPC	NAI	NAI	NAI
Τάξη B	IMP, VIM, NDM	OXI	OXI	OXI

Τάξη C	AmpC	NAI	NAI	NAI
Τάξη D	OXA-48	NAI	OXI	OXI

Η μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες (χρόνο ημισείας ζωής: 1,22 και 1,68 ώρες, όγκο κατανομής: 20,2 και 18,6 L, μέγιστες συγκεντρώσεις ορού: 43,4 και 55,6 μg/ml αντίστοιχα και οδό αποβολής τους νεφρούς). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι εάν επιτευχθούν συγκεντρώσεις ελεύθερου φαρμάκου υψηλότερες της MIC (fT>MIC) για το 30-45% του χρόνου μεταξύ των δόσεων επιτυγχάνεται βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα. Η συνιστώμενη δόση είναι: 2/2g κάθε 8 ώρες σε τριώρη έγχυση. Το δοσολογικό σχήμα τροποποιείται σε νεφρική ανεπάρκεια ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

## Πίνακας 2. Προσαρμογή δόσεων μεροπενέμης-βαμπορμπακτάμης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Δοσολογικό σχήμα M/B
≥ 50	2/2 g IV q 8 h
30-49	1/1 g IV q 8 h
15-29	1/1 g IV q 12 h
< 15	0,5/0,5 g IV q 12 h
Αιμοκάθαρση	0,5/0,5 g IV q 12 h (χορήγηση μετά την αιμοκάθαρση)

Ο συνδυασμός M/B έλαβε έγκριση από τον EMA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των κάτωθι λοιμώξεων:

- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
- Βακτηριαμία που σχετίζεται με μία από τις προαναφερθείσες λοιμώξεις
- Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια για τις οποίες υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές



Η Μ/Β πρέπει να χορηγείται μόνο σε επιβεβαιωμένες λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια για τα οποία δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

## **Βιβλιογραφία**

1. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, et al. New β-Lactam-β-Lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Rev 2020;34:e00115-20.

## **Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη**

(500mg ιμιπενέμη + 500mg σιλαστατίνη + 250mg ρελεμπακτάμη)

Η ρελεμπακτάμη είναι ένας μη λακταμικός αναστολέας των β-λακταμασών τάξης A και τάξης C κατά Ambler. Ο συνδυασμός Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη (Ι/Σ/Ρ) είναι δραστικός έναντι εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL, KPC, ή/και κεφαλοσπορινάσες τύπου AmpC και έναντι σημαντικού ποσοστού (80%) στελεχών ψευδομονάδας ανθεκτικών στις καρβαπενέμες (η ιμιπενέμη και η ρελεμπακτάμη δεν αποτελούν καλό υπόστρωμα στις αντλίες εξόδου της ψευδομονάδας). Σημειωτέον, η Ι/Σ/Ρ δεν έχει δράση έναντι μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου VIM, NDM, IMP και OXA (βλ. μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη). Επίσης, η ρελεμπακτάμη δεν αποκαθιστά τη δραστικότητα της ιμιπενέμης έναντι Gram-αρνητικών με μηχανισμούς αντοχής που οφείλονται σε πορίνες. Κατά τη EUCAST ως ευαίσθητα στη Ι/Σ/Ρ θεωρούνται τα βακτήρια με MIC ≤2μg/ml και ως ανθεκτικά αυτά με MIC >2 μg/ml.

Η ιμιπενέμη και η ρελεμπακτάμη έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες (χρόνο ημισείας ζωής: 1,0 και 1,2 hrs, όγκο κατανομής: 24,3 L και 19,0 L, μέγιστες συγκεντρώσεις ορού: 104,3 και 64 μΜ, δέσμευση από τις πρωτεΐνες: 20% και 22% αντίστοιχα και οδό αποβολής τους νεφρούς). Η συνιστώμενη δόση είναι: 500mg/500mg/250mg κάθε 6 ώρες σε έγχυση 30 min. Το δοσολογικό σχήμα τροποποιείται σε νεφρική ανεπάρκεια ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

## Πίνακας 1. Συνιστώμενη προσαρμογή των δόσεων ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

eGFR (ml/min)	Δοσολογικό σχήμα I/Σ/P
60-89	400/400/200 mg IV q 6 h
30-59	300/300/150 mg IV q 6 h
15-29	200/200/100 mg IV q 6 h
< 15 ή σε αιμοκάθαρση	200/200/100 mg IV q 6 h

Ο συνδυασμός I/Σ/P έλαβε έγκριση από τον EMA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των κάτωθι λοιμώξεων:

- Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) και πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (VAP)
- Βακτηριαμία σχετιζόμενη με HAP ή VAP
- Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια για τις οποίες υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Η I/Σ/P πρέπει να χορηγείται μόνο σε επιβεβαιωμένες λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια για τα οποία δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

## Βιβλιογραφία

1. Smith JR, Rybak JM, Claeys KC. Imipenem-Cilastatin-Relebactam: a novel beta-lactam beta-lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Pharmacotherapy*. 2020;40:343-356.

## Κεφιδεροκόλη (Fetcroja)

Η κεφιδεροκόλη (cefiderocol) αποτελεί σύζευξη μιας κεφαλοσπορίνης, παρόμοιας με την κεφταζιδίμη ή την κεφεπίμη, με ένα σιδηροφόρο μόριο, ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιούν τα Gram-αρνητικά βακτήρια για την μεταφορά στο κύτταρο τους, του σιδήρου που χρειάζονται για την αύξηση τους. Χρησιμοποιείται δηλαδή το σιδηροφόρο μόριο ως Δούρειος Ίππος προκειμένου η κεφιδεροκόλη να εισέλθει εντός του μικροβιακού κυττάρου, για να συνδεθεί με τις PBP's στον περιπλασμικό χώρο του μικροβίου.

**Αντιμικροβιακό φάσμα:** Το πλεονέκτημα της κεφιδεροκόλης είναι ότι δρα έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες, διότι δεν υδρολύεται από τις καρβαπενεμάσες (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48 κ.ά. και τις χρωμοσωματικές τύπου AmpC). Αναλυτικότερα είναι δραστική έναντι των εντεροβακτηριακών (*E. coli*, *Proteus sp*, *Providencia sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*), καθώς και έναντι των *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Στο φάσμα της δεν περιλαμβάνονται τα Gram-θετικά και τα αναερόβια βακτήρια.

**Ενδείξεις χορηγήσεως:** Από τον FDA έχει πάρει ένδειξη για επιτεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού και από τον EMA για σοβαρές περιπτώσεις λοιμώξεων κατόπιν συμβουλής λοιμωξιολόγου (επιτεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού, νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, μικροβιαίμια, σήψη όπως και περιπτώσεις με περιορισμένες δυνατότητες επιλογής αντιβιοτικού λόγω πολυαντοχής). Η κύρια ένδειξη της κεφιδεροκόλης και ιδίως σε χώρες με υψηλή αντοχή, όπως η Ελλάδα, είναι η αντιμετώπιση νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια για τις οποίες αποτελεί την μοναδική επιλογή.

**Δοσολογικά σχήματα:** Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία χορηγείται στην δόση των 2g/8ωρο σε iv έγχυση 3 ωρών. Η δόση προσαρμόζεται αναλόγως της νεφρικής λειτουργίας. Μετά από αιμοκάθαρση χορηγείται επί πλέον μια δόση του αντιβιοτικού. (Πίνακας 1)

**Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική:** Σε ποσοστό 40-60% συνδέεται με τα λευκώματα του πλάσματος. Ο χρόνος ημισείας ζωής μετά από χορήγηση 1g (iv έγχυση 1 ώρας) είναι 2-3 ώρες. Το 98,6% του φαρμάκου απεκκρίνεται από τους νεφρούς (αυτούσιο σε ποσοστό 90%) και ελάχιστα από τα κόπρανα. Συγκεντρώνεται ικανοποιητικά στο υγρό που επικαλύπτει το επιθήλιο των πνευμόνων (ELF).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Γενικώς αποτελεί φάρμακο καλώς ανεκτό. Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: διάρροια, συμπεριλαμβανομένης και της συνδεδεμένης με *Clostridioides difficile*, δυσκοιλιότητα, αλλεργικές αντιδράσεις (εξανθήματα), αύξηση τρανσαμινασών, βήχας, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, υποκαλιαίμια, καντιντιασική στοματίτιδα ή κολπίτιδα. Σύμφωνα με την πρόσφατη μελέτη CREDIBLE-CR

η παρατηρηθείσα διαφορά ως προς την μεγαλύτερη θνητότητα στο σκέλος της κεφιδεροκόλης σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος επιλογής αντιβιοτικού σε σοβαρές λοιμώξεις αποδόθηκε κυρίως σε πολυανθεκτικά στελέχη *Acinetobacter*.

### Πίνακας 1: Δοσολογία Κεφιδεροκόλης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

Νεφρική Λειτουργία Clcr (ml/min)	Δοσολογικό σχήμα
90-<120	2g IV q 8 h
60-<90	2g IV q 8 h
30-<60	1,5 g IV q 8 h
15-<30	1 g IV q 8 h
<15	750 mg IV q 12 h
Διαλείπουσα αιμοκάθαρση	750 mg IV q 12 h

### Βιβλιογραφία

1. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226-240.
2. Bonomo R. Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin defeating carbapenem-resistant pathogens. *Clin Infect Dis* 2019;69 (Suppl 7):s519-520.
3. Echols R, Ariyasu M, Nagata TD. Pathogen-focused clinical development to address unmet medical need: cefiderocol targeting carbapenem resistance. *Clin Infect Dis* 2019;69(Suppl 7):s559-564.
4. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69 (Suppl 7):s544-551.
5. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Infect Dis Ther* 2020;9:17-40.

## Εραβασουκλίνη (Eravacycline)

Η εραβασουκλίνη (eravacycline), αποτελεί μια νεότερη συνθετική τετρακυκλίνη που διαφέρει από την τιγκεκυκλίνη λόγω τροποποιήσεων στον δακτύλιο D της τετρακυκλίνης. Δρα ως αναστολέας της πρωτεϊνοσύνθεσης επιδρώντας στη λειτουργία της υπομονάδας 30S των ριβοσωμάτων. Δεν έχει διασταυρούμενη ανοχή με τις άλλες τετρακυκλίνες, διότι έχει την ικανότητα να μένει ανεπηρέαστη από τις «αντλίες εξόδου» και την ριβοσωματική ανοχή που αδρανοποιεί τις παλιές τετρακυκλίνες. Το αντιμικροβιακό φάσμα της περιλαμβάνει Gram-θετικά, όπως *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (και VRE), *Staphylococcus aureus* (περιλαμβανομένων και MRSA) και *Streptococcus anginosus group*. Από τα Gram-αρνητικά, είναι δραστική *in vitro* έναντι εντεροβακτηριακών (περιλαμβανομένων αυτών που παράγουν ESBL), καθώς και αναεροβίων όπως *Clostridium perfringens*, *Bacteroides species* και *Parabacteroides distasonis*. Επιπλέον, είναι δραστική *in vitro* έναντι στελεχών *Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter baumannii* που παράγουν καρβαπενεμάσες. Δεν έχει *in vitro* δραστικότητα έναντι στελεχών *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* και *Providencia spp.* Θεωρείται *in vitro* πιο δραστική (2x – 4x) από την τιγκεκυκλίνη έναντι Gram-θετικών κόκκων και (2x – 8x) έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων. Τα όρια ευαισθησίας κατά EUCAST αναφέρονται στο πίνακα 1. Η εραβασουκλίνη έχει χρόνο ημιζωής 20 ώρες με πρωτεϊνική δέσμευση 80%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εραβασουκλίνη έχει πλεονεκτική διείσδυση τόσο στο ELF όσο και στα μακροφάγα των κυψελίδων (6- έως 50 φορές τις συγκεντρώσεις του ορού). Έχει πάρει έγκριση από τον FDA και τον EMA το 2018 για επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, ενώ δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού λόγω μειωμένης απέκκρισης από το ουροποιητικό σύστημα. Η εραβασουκλίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δοσολογία 1 mg/kg κάθε 12 ώρες, ενώ σε ασθενείς που συγχορηγούνται επαγωγείς CYP3A4 (όπως φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, St. John's Wort) συνιστάται αύξηση της δοσολογίας σε 1,5 mg/kg κάθε 12 ώρες. Δεν χρήζει τροποποίησης σε νεφρική ανεπάρκεια, ενώ ιδιαίτερη προσοχή χρήζει σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Class C) και χορηγείται σε δοσολογία 1mg/kg κάθε 24 ώρες (μετά από δόση φόρτισης 1mg/kg ανά 12ωρο την πρώτη μέρα). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης (8%),

γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι, διάρροιες) (6,5%), τρανσαμινασαιμιά, διαταραχές ΚΝΣ (κεφαλαλγία, ζάλη), παγκρεατίτιδα και αναφυλακτικές αντιδράσεις. Δεν χορηγείται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης και στο θηλασμό, όπως επίσης σε παιδιά κάτω των 8 ετών.

**Πίνακας 1.** Όρια ευαισθησίας (breakpoints) εραβασουκλίνης κατά EUCAST

Παθογόνα	Όρια ευαισθησίας MIC (µg/ml)	
	Ευαίσθητο (S≤)	Ανθεκτικό (R>)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp</i>	0,125	0,125
<i>Viridans group Streptococci</i>	0,125	0,125

**Βιβλιογραφία**

1. Connors KP, Housman ST, Pope JS, et al. Phase I, open-label, safety and pharmacokinetic study to assess bronchopulmonary disposition of intravenous eravacycline in healthy men and women. AAC 201458: 2113-2118.
2. Scott LJ. Eravacycline: A review in complicated intra-abdominal infections. Drugs 2019; 79: 315-324.

**Λεφαμιουλίνη (Xenleta)**

Η Λεφαμιουλίνη (lefamulin) είναι ένα νεότερο αντιβιοτικό που ανήκει στην κατηγορία των πλευρομουτιλινών, χορηγούμενο παρεντερικά ή από του στόματος. Οι πλευρομουτιλίνες είναι αντιβιοτικά που ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1950 και αρχικά είχαν κτηνιατρική χρήση. Στον άνθρωπο χρησιμοποιήθηκαν ως τοπικό αντιμικροβιακό σε δερματικές λοιμώξεις και μόλις τα τελευταία 15 έτη αναπτύχθηκαν για συστηματική χρήση. Η λεφαμιουλίνη ασκεί μικροβιοκτόνο δράση μέσω αναστολής της πρωτεϊνικής σύνθεσης με τη σύνδεση στην περιοχή V του 23S rRNA της 50S υποομάδας του ριβοσώματος,

εμποδίζοντας την πρόσδεση του tRNA. Η χρήση της έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα από *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, και *Chlamydophila pneumoniae*. Παρά την in vitro δραστηριότητά της έναντι στελεχών MRSA, λόγω έλλειψης ισχυρών κλινικών δεδομένων, δεν έχει εγκριθεί η χρήση της στη πνευμονία από την κοινότητα από MRSA. Στελέχη *Streptococcus pneumoniae* με MIC  $\leq 0,5\mu\text{g/ml}$  θεωρούνται ευαίσθητα, ενώ το όριο ευαισθησίας για στελέχη *Staphylococcus aureus* είναι  $\leq 0,25\mu\text{g/ml}$ , όπως έχουν προσδιοριστεί από την EUCAST. Δεν παρουσιάζει in vitro δραστηριότητα έναντι των εντεροβακτηριακών ή της *Pseudomonas aeruginosa*. Είναι δραστική έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων παθογόνων *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* και *Neisseria gonorrhoeae*.

Ο λόγος AUC/MIC έχει καταδειχθεί ως η παράμετρος που συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της λεφαμιουλίνης. Το φάρμακο παρουσιάζει μέτρια προς ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής του στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}$ ) είναι 2,5 L/kg. Η κατανομή της λεφαμιουλίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες είναι ραγδαία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής σε υγιείς ενήλικες είναι κατά προσέγγιση 8 ώρες. Η λεφαμιουλίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP3A4 και επομένως αλληλεπιδρά με πληθώρα σκευασμάτων που είναι αναστολείς ή επαγωγείς του συμπλέγματος CYP3A4 ή αποτελούν υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP3A4. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι εξωνεφρική. Μόλις το 10-14% μιας ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Η δραστικότητα της λεφαμιουλίνης είναι παρόμοια με αυτή της μοξιφλοξασίνης στην αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας. Η μη κατωτερότητα του φαρμάκου σε σχέση με τη μοξιφλοξασίνη αναδείχθηκε σε δύο διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III (LEAP 1 και LEAP 2). Η συχνότητα διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 2,9% για τη λεφαμιουλίνη και 4,4% για την ομάδα της μοξιφλοξασίνης. Μπορεί να προκαλέσει παράταση του QTc διαστήματος, ως εκ τούτου η συγχορήγηση της λεφαμιουλίνης με άλλα φάρμακα που επιμηκύνουν το QTc διάστημα πρέπει να αποφεύγεται. Στη μελέτη έγκρισης του φαρμάκου η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν υψηλότερη σε σχέση

με τη μοξιφλοξασίνη (17,5% έναντι 7,6%). Η λεφαμιουλίνη πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς σε πειραματόζωα αναδείχθηκε σημαντική τοξικότητα για το έμβρυο.

Το δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας είναι 600mg δις ημερησίως per os για 5 ημέρες, μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το γεύμα ή 150mg δις ημερησίως σε ωριαία ενδοφλέβια έγχυση με επακόλουθη δυνατότητα μετατροπής σε per os χορήγηση, με συνολική διάρκεια ενδοφλέβιας αγωγής ή συνδυαστικής ενδοφλέβιας και από του στόματος αγωγής τις 7 ημέρες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στη νεφρική ανεπάρκεια.

## **Βιβλιογραφία**

1. Alexander E, Goldberg L, Das AF, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: The LEAP 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1661-1671.
2. File TM, Goldberg L, Das A, et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:1856-1867.
3. Veve MP, Wagner JL. Lefamulin: Review of a promising novel pleuromutilin antibiotic. *Pharmacotherapy* 2018;38:935-946.



# ΤΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ Ο ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥΣ

*Λαμπρινή Γαλανή, Αγγελος Πεφάνης*

## Γενικές παρατηρήσεις

Οι δοσολογίες αφορούν παρεντερική χορήγηση μόνο σε ενήλικες, εκτός αν αναφέρεται άλλη οδός χορήγησης. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι προτεινόμενες δοσολογίες είναι μεγαλύτερες από τις εγκεκριμένες από τον ΕΟΦ ή τον ΕΜΑ. Σε περιπτώσεις αμφιβολιών, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC).

## Συνομογραφίες

IHD	Intermittent Hemodialysis	Αιμοκάθαρση
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy	Συνεχής υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemofiltration	Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemodialysis	Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιάλυση
CVVHDF	Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration	Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση
SLEDD	Sustained Low-Efficiency Daily Diafiltration	Παρατεταμένη χαμηλής απόδοσης καθημερινή διαδιήθηση
ABW	Actual Body Weight	Πραγματικό σωματικό βάρος
IBD	Ideal Body Weight	Ιδανικό σωματικό βάρος (ΙΣΒ)
AW	Adjusted Weight	Προσαρμοσμένο βάρος (ΠΣΒ)

**Πίνακας 1.** Δοσολογικά σχήματα **πολλαπλών ημερησίων δόσεων** αμινογλυκοσιδών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με θεραπευία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αμινογλυκοσίδες <sup>1</sup>	Συνήθης δόση IV (mg/kg)	Τροποποίηση δόσης (mg/kg) σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)			Δοσολογία (mg/kg) επί αιμοκάθαρσης-IHD ή θεραπευίας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης- <b>CRRT</b>	Επιθυμητή στάθμη <sup>2</sup> του φαρμάκου (μg/ml) στο πλάσμα με στόχο:
		>50-90	10-50	<10		
Αμικασίνη	7,5 ανά 12 h	7,5 ανά 24 h	7,5 ανά 48 h	IHD ως επί CrCl <10: 7,5 ανά 48 h + επιπλέον δόση 3,75 post-IHD <sup>3</sup> . CRRT ως επί CrCl 10-50: 7,5 ανά 24 h	Μέγιστη: 15-30 Ελάχιστη: 5-10	
Γενταμικίνη-Τομπραμικίνη	Δόση φόρτισης: 2 <sup>4</sup> (γενταμικίνη)-5-7 (τομπραμικίνη) και μετά 1,7-2 ανά 8 h	1,7-2 mg/kg ανά 8 h	1,7-2 mg/kg ανά 12-24 h	IHD ως επί CrCl <10: 1,7-2 ανά 48 h + επιπλέον δόση 0,85-1 post-IHD <sup>3</sup> . CRRT ως επί CrCl 10-50: 1,7-2 ανά 12-24 h	Μέγιστη: 4-10 Ελάχιστη: 1-2	
Νετυλμικίνη	1,7 - 2 ανά 8 h	2 mg/kg ανά 8 h	2 mg/kg ανά 48 h	IHD ως επί CrCl <10: 1,7-2 ανά 48 h + επιπλέον δόση 0,85-1 post-IHD <sup>3</sup> . CRRT: ως επί CrCl 10-50: 1,7-2 ανά 12-24 h	Μέγιστη: 4-10 Ελάχιστη: 1-2	
<b>Συνεχής Φορητή Περιτοναική Κθάραση - CAPD</b>	IV/IM χορήγηση	Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με την περιτονιακή κάθαρση			Συνεχής ενδοπεριτονιακή χορήγηση (προστίθενται σε όλους τους ασικούς)	
		Διαλείπεται ενδοπεριτονιακή χορήγηση (προστίθενται σε ένα μόνο ασικό την ημέρα)				
		Αμικασίνη	5-12,5 mg/kg ανά 48-72 h ανάλογα με τα επίπεδα	2 mg/kg		
Γενταμικίνη-Τομπραμικίνη	1-3 mg/kg ανά 48-72 h ανάλογα με τα επίπεδα	0,6 mg/kg	Δόση φόρτισης: 8 mg/L Δόση συντήρησης: 4 mg/L			
Νετυλμικίνη			0,6 mg/kg	Δόση συντήρησης: 10 mg/L		

**Πίνακας 2.** Δοσολογία αμινογλυκοσιδών σε εφάπαξ χορηγούμενα σχήματα.

Αντιμικροβιακή ουσία	CrCl (ml/min)						Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης του φαρμάκου στο πλάσμα (μg/ml) με στόχο:
	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	
Αμινογλυκοσίδες	Δόση ανά 24 h, IV (mg/kg)						Δόση ανά 72 h, IV (mg/kg) και AD
Αμικασίνη, Στρεπτομικίνη	15	12	7,5	4	7,5	4	3
Γενταμικίνη, Τομπραμικίνη	5,1 (7 σε βαρέως πάσχοντες)	4	3,5	2,5	4	3	2
Νετυλμικίνη	6,5	5	4	2	3	2,5	2
							Αμικασίνη Μέγιστη: 56-64 Ελάχιστη: <1  Μέγιστη: 16-24 Ελάχιστη: <1  Μέγιστη: 22-30 Ελάχιστη: <1

**Πίνακας 3.** Δοσολογία αμινογλυκοσιδών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπό θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης CRRT. Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι επιθυμητές θεραπευτικές συγκεντρώσεις ποικίλουν ανάλογα με το είδος της λοίμωξης.

Δοσολογία για Gram-αρνητικές λοιμώξεις		
Αμινογλυκοσίδη	Δόση φόρτισης IV	Δόση συντήρησης IV
Γενταμικίνη	3 mg/kg	2 mg/kg/24-48 h
Τομπραμικίνη	3 mg/kg	2 mg/kg/24-48 h
Αμικασίνη	10 mg/kg	7,5 mg/kg/24-48 h

**Πίνακας 4.** Δοσολογικά σχήματα **πενικιλλινών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)		Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50		
Πενικιλίνη G	0,5-4 εκ. IU ανά 4 h	ανά 4 h	ανά 8 h	IHD: ανά 12 h (την ημέρα της IHD η μιά δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: ανά 12ωρο	1-4 εκ. IU ανά 6-8 h
Κλοξακιλίνη ή Δικλοξακιλίνη	2-3 g ανά 4-6 h (έως 12 g ημερησίως)	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			
Αμοξικιλίνη ή Αμπικιλίνη	1-2 g ανά 4-6 h	ανά 4-6 h	ανά 6-12 h	IHD: ανά 12 h (την ημέρα της IHD η μιά δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 0,5-1 g ανά 12 h	1-2 g ανά 8-12 h
Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό <sup>5</sup>	1,2 g ανά 8 h	ανά 8 h	CrCl 10-30: δόση εφόδου 1,2 g και μετά 0,6 g ανά 12 h	IHD: Όπως σε CrCl <10 + επιπλέον δόση 600 mg AD CAPD: ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Αμπικιλίνη/Σουλμπακτάμη	3 g ανά 6 h	ανά 6 h	ανά 8-12 h	IHD: 3 g ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 3 g ανά 24 h	3 g ανά 12 h
Πιπερακιλίνη/Ταζομπακτάμη	Για αντιψευδομοναδική δράση: 4,5 g ανά 6 h (30 min έγχυση)	ανά 6 h	CrCl >40: ανά 6 h CrCl 20-40: 3,375 g ανά 6 h CrCl <20: 2,25 g ανά 6 h	IHD: 2,25 ανά 8 h + επιπλέον δόση 0,75 g post-IHD <sup>3</sup> CAPD: 2,25 ανά 8 h	3,375 g ανά 6 h

**Πίνακας 5.** Δοσολογικά σχήματα **κεφαλοσπορινών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)			Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50	<10		
Κεφαλοξίνη	1-2 g ανά 8 h έως 12 g ημερησίως	ανά 8 h	ανά 12 h	ανά 24 h	IHD: ανά 24 h + επιπλέον δόση 0,5-1 g post-IHD <sup>3</sup> CAPD: 0,5 g ανά 12 h	ανά 12 h
Κεφουροξίμη	1,5 g ανά 6-8 h	ανά 8 h	ανά 8-12 h	ανά 24 h	IHD: 0,75-1,5 g ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD) CAPD: 0,75-1,5 g ανά 24 h	ανά 8-12 h
Κεφοξίτινη	2 g ανά 6-8 h	ανά 6-8 h	ανά 8-12 h	ανά 24-48 h	IHD: 2g ανά 24-48 h + επιπλέον δόση 1 g post-IHD <sup>3</sup> CAPD: 1 g ανά 24 h	ανά 8-12 h
Κεφταξίμη	2 g ανά 8 h Μηνγγιτάδα και σοβαρές λοιμώξεις 2 g ανά 4-6 h	ανά 8-12 h	ανά 12-24 h	ανά 24 h	IHD: 2 g ανά 24 h + επιπλέον δόση 1 g post-IHD <sup>3</sup> CAPD: 0,5-1 g ανά 24 h	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφτριαξόνη	2 g ανά 12-24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			Χρήζει μείωση της δόσης αν συνυπάρχει και ηπατική ανεπάρκεια σε: 2 g ανά 24 h	
Κεφταζόλημη	1-2 g ανά 8-12 h	ανά 8-12 h	ανά 12-24 h	ανά 24h	IHD: 0,5-1 g ανά 24h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD) CAPD: 1-2 g ανά 24 h	ανά 8-12 h

Κεφταζιδίμιο/ αβιμπακτάμιο	2,5 g ανά 8 h (σε έγχυση 2 ωρών)	2,5 g ανά 8 h	CrCl 31-50: 1,25 g ανά 8 h CrCl 16-30: 0,94 g ανά 12 h	CrCl 16-15: 0,94 g ανά 24h	IHD: 0,94 g ανά 48 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> )	CVWH: 1,25 g ανά 8 h
Κεφετιμίη	2 g ανά 8 h (υψηλή δόση)	CrCl >60: 2 g ανά 8 h	CrCl 30-60: 2 g ανά 12 h CrCl 11-29: 2 g ανά 24 h	1 g ανά 24 h	IHD: 1 g ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 2 g ανά 48 h	2 g ανά 24 h 2 g ανά 12 h σε λοιμώξη από <i>P. aeruginosa</i>
Κεφταρολίνη	600 mg ανά 8-12 h	600 mg ανά 12 h	CrCl >30 - ≤50 400 mg ανά 12 h CrCl ≥15 - ≤30 300 mg ανά 12 h	CrCl: <15 200 mg ανά 12h	IHD: 200 mg ανά 12 h  CAPD: 200 mg ανά 12 h	400 mg ανά 12 h ( <i>Expert opinion:</i> <i>Pharmacotherapy</i> 2021;41:205)
Κεφτολοζάνη/ ταζοπακτάμιο	1,5 g ανά 8 h HAP/VAP: 3 g ανά 8 h με έγχυση 3 h	1,5 g ανά 8 h HAP/VAP: 3 g ανά 8 h	CrCl 30-50: 750 mg ανά 8 h HAP/VAP: 1,5 g ανά 8 h CrCl 15-29: 375 mg ανά 12 h HAP/VAP: 750 mg ανά 8 h	CrCl <15: 375 ανά 8 h HAP/VAP: 750 mg ανά 8h	IHD: Δόση φόρτισης 750mg (HAP/VAP: 2,25 g) και μετά δόση συντήρησης 150 mg, ανά 8 h (HAP/VAP: 450 mg ανά 8 h) Τις ημέρες της IHD, η δόση να δίνεται άμεσα post-IHD <sup>3</sup>	CVWH/CVVHD/ CVWHDF 1,5 g ανά 8 h

**Πίνακας 6.** Δοσολογικά σχήματα **αζτρεονάμης και καρμπαπενεμικών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)			Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50	<10		
<b>Μονομιτακτάμεις</b>						
Αζτρεονάμη	2 g ανά 8 h	2 g ανά 8 h	1-1,5 g ανά 8 h	1-2 g ανά 24h	IHD: 1-2 g ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 500 mg ανά 8 h	1-1,5 g ανά 8 h
<b>Καρμπαπενέμεις</b>						
Ερταπενέμη	1 g ανά 24 h	1 g ανά 24 h	CrCl > 30 1 g ανά 24 h CrCl <30: 500 mg ανά 24 h	0,5 g ανά 24 h	IHD: 500 mg ανά 24 h, αν η δόση δοθεί <6 h πριν την IHD τότε + επιπλέον 150 mg post-IHD <sup>3</sup> PK/PD δεδομένα προτείνουν: 500 mg/3 φορές την εβδομάδα post-IHD <sup>3</sup> (AAC 2019:63:e01427-19) CAPD: 500 mg ανά 24 h	0,5-1 g ανά 24 h  SLED: 1 g ανά 24 h
Ιμπενέμη/ σιλαστατίνη <sup>6</sup>	500 mg ανά 6 h ή 1 g ανά 8 h <sup>6</sup>	CrCl 60 -<90: 500 mg ανά 6 h <sup>6</sup>	CrCl 30-<60: 300 mg ανά 6 h ή 500 mg ανά 8 h <sup>6</sup> CrCl 15-<30: 200 mg ανά 6 h ή 500 mg ανά 12 h	CrCl <15: Δεν χορηγείται, εκτός εάν γίνει HD εντός 48 h. Δόση όπως IHD	IHD: 250-500 mg ανά 12 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> και η επόμενη δόση να δοθεί 12 h μετά). CAPD: 125-250 mg ανά 12 h	0, 5-1 g ανά 12 h
Μεροπενέμη	2 g ανά 8 h (σε παρατεταμένη έγχυση 3 h)	2 g ανά 8 h	CrCl 25-50: 2 g ανά 12 h CrCl 10-25: 1 g ανά 12 h	1 g ανά 24 h	IHD: 1 g ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 1 g ανά 24 h	CVVH/CVVHD/ CVVHDF 1 g κάθε 8 - 12 h



**Πίνακας 7.** Δοσολογικά σχήματα γλυκοπεπτιδίων, λιπογλυκοπεπτιδίων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)		Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT	
		>50-90	10-50			<10
Βανκομυκίνη	Δόση εφόδου: 20-30 mg/kg με έγχυση 10-15 mg/min (με βάση το ABW- μέγιστη δόση 3 g) Συντήρηση: 15-20 mg/kg ανά 8-12 h (έγχυση ≥ 60 min) <b>Μέγιστη ελάχιστη επιπέδων στο πλάσμα με στόχο: 15-20 µg/ml</b>	15-20 mg/kg ανά 12 h*	CrCl 20-49: 15-20 mg/kg ανά 24h*	CrCl <20 15-20 mg/kg ανά 48 h	Δόση εφόδου: 25 mg/kg post-IHD <sup>3</sup> (με βάση ABW) Συντήρηση: 7.5-10 mg/kg AD Μέγιστη επιπέδων στο πλάσμα μια φορά/εβδομάδα με στόχο ελάχιστα επίπεδα 15-20 µg/ml CAPD: 7.5 mg/kg ανά 48-96 h	7,5 mg/kg ανά 12 h (Am J Health Sys Pharm 2020;77:835)
Τεϊκοπλανίνη	Δόση εφόδου: 6-12 mg/kg ανά 12 h για 3-5 δόσεις και Συντήρηση: 6-12 mg/kg/24 h. Στόχος ελάχιστα επίπεδα: 15-20 µg/ml (30-40 µg/ml σε ενδοκαρδιόδο)	CrCl 50-80 Ίδια δόση εφόδου Συντήρηση ανά 48 h	CrCl 30-50 Ίδια δόση εφόδου Συντήρηση ανά 48 h	CrCl <30 Ίδια δόση εφόδου Συντήρηση ανά 72 h	IHD: Ίδια δόση εφόδου Συντήρηση ανά 72 h <u>Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με ΠΕΡΙΤΟΝΟΚΙΝΗ ΚΑΘΑΡΣΗ</u> - Διαλείτρουσι: 15 mg/kg/5ημέρες - Συνεχώς: 20 mg/ασκό	Όπως σε CrCl: 10-50
Νιταλιμαβανίνη	Εφάπαξ δόση 1000 mg, IV ακολουθούμενα από 500 mg, μια εβδομάδα μετά ή 1500 mg σε μία έγχυση, IV	CrCl >30ml/min Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	CrCl <30ml/min εφάπαξ δόση 750mg ακολουθούμενα μια εβδομάδα μετά από 375mg ή εφάπαξ 1125 mg	CrCl <30 ml/min εφάπαξ δόση 750 mg ακολουθούμενα μια εβδομάδα μετά από 375mg ή εφάπαξ 1125 mg	IHD: εφάπαξ 1000 mg, IV ακολουθούμενα από 500 mg, μια εβδομάδα μετά ή 1500 mg σε μία έγχυση IV CAPD: Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Δαστιμουκίνη	6-12 mg/kg ανά 24 h (ανάλογα με το είδος της λοίμωξης)	CrCl >30 100% της δόσης	CrCl <30 ανά 48 h	CrCl <30 ανά 48 h	IHD: ανά 48h, AD Αν η επόμενη συνεδρία είναι σε 72 h δίδονται 9 mg/kg CAPD: ανά 48 h	Ανά 24 h

**Πίνακας 8.** Δοσολογικά σχήματα **κινολονών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)			Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50	<10		
Σπρροφλοξασίνη	400 - 600 mg ανά 12 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	CrCl 30-50 Δεν χρειάζεται Τροποποίηση δόσης CrCl <30 200-400 mg ανά 18-24 h	200-400 mg ανά 24 h	IHD: 400 mg ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD) <sup>3</sup> CAPD: 200-400 mg ανά 24 h	200-400 mg ανά 12 h
Λεβηφλοξασίνη	750 mg ανά 24 h	750 mg ανά 24 h	CrCl 20-49 750 mg ανά 48 h CrCl <20 750 mg η πρώτη δόση και μετά 500 mg ανά 48 h	750 mg η πρώτη δόση και μετά 500mg ανά 48 h	IHD: 750 mg η πρώτη δόση και μετά 500mg ανά 48 h CAPD: 750 mg η πρώτη δόση και μετά 500 mg ανά 48 h	750 mg η πρώτη δόση και μετά 500 mg ανά 48 h
Οφλοξασίνη	400 mg ανά 12 h	400 mg ανά 12 h	200-400 mg ανά 24 h	200 mg ανά 24 h	IHD: 200 mg ανά 24 h (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD) <sup>3</sup> CAPD: 200 ανά 24 h	200-400 mg ανά 24 h
Μοξιφλοξασίνη	400 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				

**Πίνακας 9.** Δοσολογικά σχήματα **μακρολιδών-λινκοσαμιδών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)			Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50	<10		
Κλαριθρομυκίνη	500 mg ανά 12 h	500 mg ανά 12 h	500 mg ανά 12-24 h	500 mg ανά 24 h	IHD: 500 mg ανά 24 h  (την ημέρα της IHD η δόση να δοθεί post-IHD <sup>3</sup> )  CAPD: 500 ανά 24 h	500 mg ανά 12-24 h
Αζιθρομυκίνη	500 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	
Κλιδαμυκίνη	600-900 mg ανά 8 h	Προσοχή σε CrCl <10 (Αύξηση AUC κατά 35%)			Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	

**Πίνακας 10.** Δοσολογικά σχήματα **άλλων αντιμικροβιακών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια - CrCl (ml/min)			Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50	<10		
Κολιστίνη	<u>Δόση φόρτισης:</u> <u>9 x 10<sup>6</sup> IU</u> <u>ανεφάρτητα νεφρικής λειτουργίας</u>  Δόση συντήρησης: CrCl ≥ 90: 10,9 x 10 <sup>6</sup> IU διαφευμένη σε 2 δόσεις (εναρτή 12 h μετά τη δόση φόρτισης)	Δόση συντήρησης διαφευμένη σε 2 δόσεις: CrCl 80-90: 10,3 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 70-80: 9 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 60-70: 8,35 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 50-60: 7,4 x 10 <sup>6</sup> IU	Δόση συντήρησης διαφευμένη σε 2 δόσεις: CrCl 40-50: 6,65 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 30-40: 5,9 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 20-30: 5,3 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 10-20: 4,85 x 10 <sup>6</sup> IU	Δόση συντήρησης διαφευμένη σε 2 δόσεις: CrCl 5-10: 4,4 x 10 <sup>6</sup> IU CrCl 0-5: 3,95 x 10 <sup>6</sup> IU	Η βασική ημερήσια δόση συντήρησης είναι: 3,95 x 10 <sup>6</sup> IU διαφευμένη σε 2 δόσεις.  Σε αυτή προστίθεται 10% επιπλέον για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης <sup>a</sup> (δόση ~13 x 10 <sup>6</sup> IU σε 24ωρη συνεδρία)	Η βασική ημερήσια δόση συντήρησης είναι: 3,95 x 10 <sup>6</sup> IU διαφευμένη σε 2 δόσεις.  Σε αυτή προστίθεται 10% επιπλέον για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης <sup>a</sup> (δόση ~13 x 10 <sup>6</sup> IU σε 24ωρη συνεδρία)
Φωσφομικίνη	12-24 g την ημέρα, διαφευμένα σε 2-3 δόσεις	100% της δόσης	CrCl 40-50: 100% CrCl 30-40: 75% CrCl 20-30: 60% CrCl 10-20: 40%	20%	Αρχικά: 2 - 4 g και μετά 2 - 4 g τρεις φορές/εβδομάδα post-IHD <sup>3</sup> CAPD: 2 - 4 g/ 48 h	6 - 8 g ανά 12 h
Τιγεκυλίνη	100 mg δόση εφόδου και μετά 50 mg ανά 12 h <sup>4</sup>	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				

Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης					
Δοξυκυκλίνη	100 mg ανά 12 h	7,5 mg/kg ανά 6 h	7,5 mg/kg ανά 6 h	7,5 mg/kg ανά 12 h	7,5 mg/kg ανά 6 h
Μετρονιδαζόλη	7,5 mg/kg ανά 6 h	7,5 mg/kg ανά 6 h	7,5 mg/kg ανά 12 h	IHD: 7,5 mg/kg ανά 12 h (η μία δόση να διίνεται post-IHD <sup>3</sup> ) CAPD: 7,5 mg/kg ανά 12 h	
Τριμεθοπρίμη (TM)- Σουλφαμεθοξάλη <sup>10</sup>	5-20mg TM/kg την ημέρα, διαφευμένο ανά 6-12 h	5-20mg TM/kg την ημέρα, διαφευμένο ανά 6-12 h	CrCl 30-50: 5-20 mg TM/kg την ημέρα, διαφευμένο ανά 6-12 h. CrCl <30: 5-10mg TM/kg την ημέρα, διαφευμένο ανά 12 h	Να αποφεύγεται. Αν πρέπει να χορηγηθεί: 5-10 mg/kg (TM) ανά 24 h	IHD: Να αποφεύγεται. Αν πρέπει να χορηγηθεί: 5-10 mg TM/kg ανά 24 h, post-IHD <sup>3</sup> CAPD: Να αποφεύγεται. Αν πρέπει να χορηγηθεί: 5-10 mg TM/kg ανά 24 h
Ριφαμπικίνη	600-900 mg σε 1 ή 2 δόσεις	600-900 mg σε 1 ή 2 δόσεις	600-900 mg σε 1 ή 2 δόσεις	CrCl <15: έως 600 mg ανά 24 h	600-900 mg σε 1 ή 2 δόσεις
Λινεζολίδη	600 mg ανά 12 h	600 mg σε 1 ή 2 δόσεις	600 mg σε 1 ή 2 δόσεις	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης (αυξημένος κίνδυνος θρομβοπενίας σε ασθενείς με CrCl <30: πιθανή μείωση δόσης σε 300 mg ανά 12 h)	
Τεδίζολιδη	200 mg ανά 24 h	200 mg σε 1 ή 2 δόσεις	200 mg σε 1 ή 2 δόσεις	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	

**Πίνακας 11.** Δοσολογικά σχήματα **αντιμυκητιακών** σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμυκητιακή ουσία	Συνήθης δόση IV	Τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)		Τροποποίηση δόσης σε IHD ή CAPD	Τροποποίηση δόσης σε CRRT
		>50-90	10-50 <10		
<b>Πολυένα</b>					
Αιφασερκίνη Β (AMB) Λιποσωματική AMB: Λιπιδιακό σύμπλεγμα	0,3-1 mg/kg ανά 24 h 3-5 mg/kg ανά 24 h 5 mg/kg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			
<b>Αζόλεις</b>					
Βορικοναζόλη™ (V/PO)	6 mg/kg/12 h την 1η ημέρα, ακολουθώς 4 mg/kg/12 h, IV. Αν ΣΒ >40 kg: 400 mg/12 h, για 2 δόσεις, PO και μετά 200 mg ανά 12 h, PO	100% της δόσης	Αν CrCl <50: Να χορηγείται μόνο από του στόματος (100% της δόσης) και όχι IV	Δεν υπάρχουν δεδομένα. Αν χορηγηθεί, δίδεται μόνο το PO διάλυμα	Μόνο από του στόματος σε δόση 4 mg/kg ανά 12 h
Τρακοναζόλη (V/PO)	100-200 mg/12 h, PO ή 200 mg ανά 12 h, IV	100-200 mg/12 h, PO	100-200 mg/12 h 50-100 mg/12 h Μόνο PO, όχι IV αν CrCl <30	IHD: 100 mg/12-24 h CAPD: 100mg/12-24 h αφόστερα μόνο PO	100-200 mg ανά 12 h, PO
Ισαβουκοναζόλη (V/PO)	Δόση εφόδου: 200 mg/8 h, IV/PO, για 6 δόσεις Δόση συντήρησης <sup>21</sup> : 200 mg ανά 24 h, IV/PO	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			

Προσκαταζόλη (IV/PO)	300 mg/12 h την 1 <sup>η</sup> ημέρα και μετά 300 mg ανά 24 h, IV <b>Delayed release tabl:</b> 300 mg/12 h την 1 <sup>η</sup> ημέρα και μετά 300 mg/24 h <b>Suspension:</b> 100 mg/12 h την 1 <sup>η</sup> ημέρα και μετά 100 mg/24 h <sup>13</sup>	100% της δόσης	<p style="text-align: center;">Αν CCl &lt;50:</p> <p style="text-align: center;"><b>Να χρησιμοποιείται μόνο από τον στόματο στο 100% της δόσης και όχι ενδοφλέβιας</b></p>			
Φλουικοναζόλη	200-800 mg την ημέρα σε 1 δόση <sup>14</sup>	200-800 mg την ημέρα σε 1 δόση <sup>14</sup>	Μείωση κατά 50% της δόσης	Μείωση κατά 50% της δόσης	IHD: 50% της δόσης τις ημέρες χωρίς αιμοκάθαρση 100% της δόσης post-IHD <sup>15</sup> . CAPD: Όπως σε CCl <10	400-800 mg ανά 24 h <sup>15</sup>
Εχυσκανδίνες						
Αντιουλοφουκίνη	200 mg δόση εφόδου και μετά 100 mg/24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				
Κασποφουκίνη	70 mg δόση εφόδου και μετά 50 mg/24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				
Μικαφουκίνη	100 mg/24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				
Άλλα						
5-Φθοροουρακίνη	25 mg/kg/6 h	25 mg/kg/6 h	25 mg/kg/24 h	25 mg/kg/12 h	IHD: 25 mg/kg/24 h (την ημέρα της IHD να δοθεί post-IHD) <sup>16</sup> CAPD: 0,5-1 g/24 h	25 mg/kg/12 h Επιθύμητα, μέγιστα επίπεδα πλασματος 25-100 µg/ml

## Σχόλια

1. Για τις αμινογλυκοσίδες η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται με βάση το ιδανικό ΣΒ (ΙΣΒ). Για παχύσαρκους ασθενείς (BMI> 30 ή ΣΒ >20% του ΙΣΒ) η κάθαρση υπολογίζεται με βάση το προσαρμοσμένο ΣΒ (ΠΣΒ) ως εξής:  $ΠΣΒ = ΙΣΒ + 0,4 (ΣΒ - ΙΣΒ)$ .
2. Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα μετρώνται σε 1 ώρα από την έναρξη της έγχυσης ενώ τα ελάχιστα αμέσως προ της δόσης. Σε αιμοκάθαρση και CRRT, αναλόγως της χρησιμοποιούμενης μεμβράνης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα μπορεί να έχουν μεγάλη διακύμανση.
3. Το σχόλιο post-IHD σημαίνει ότι η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση χωρίς επιπλέον δόση. Αν η δόση των 48 h είναι την ίδια ημέρα θα πρέπει να την λάβει πριν την αιμοκάθαρση και την επιπλέον δόση μετά την αιμοκάθαρση.
4. Συστήνεται δόση φόρτισης 2mg/kg. Η μεγαλύτερη δόση συστήνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με υπερκινητική κυκλοφορία και αυξημένη νεφρική κάθαρση (augmented renal clearance).
5. Το κλαβουλανικό καθαίρεται από το ήπαρ. Ως εκ τούτου όταν χορηγείται μικρότερη συνολική δόση μπορεί η ποσότητα του κλαβουλανικού να μην είναι επαρκής.
6. Κίνδυνος σπασμών αν γίνει υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογίας. Μείωση δόσης συστήνεται σε ασθενείς με CrCl <70 ή/και ΣΒ <70kg (βλέπε περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος). Η μεγαλύτερη δόση συστήνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοιμώξεις από *P. aeruginosa* ή παθογόνα με μειωμένη ευαισθησία.
7. Η δόση εφόδου υπολογίζεται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος. Να παρακολουθείται η στάθμη στο αίμα ώστε τα ελάχιστα επίπεδα (αμέσως προ της επόμενης δόσης) να είναι 15-20μg/ml.
8. Μεταξύ ιδανικού και πραγματικού ΣΒ, για τον υπολογισμό της δόσης χρησιμοποιούμε αυτό με τη μικρότερη τιμή.
9. Για μικρόβια με MIC ≥1 μg/ml δίνονται διπλάσιες δόσεις
10. Η δόση υπολογίζεται με βάση την τριμεθοπρίμη (TM). Όταν χορηγείται για χημειοπροφύλαξη (1 δισκίο καθημερινά ή τρεις εβδομαδιαίως), δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης.
11. Η δόση της βορικοναζόλης σε παχυσαρκία υπολογίζεται με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος. Να παρακολουθείται η στάθμη στο αίμα ώστε τα ελάχιστα επίπεδα (αμέσως προ της επόμενης δόσης) να είναι 1-5,5 μg/ml.



12. Η δόση συντήρησης ξεκινάει 12-24 ώρες μετά την τελευταία δόση εφόδου.
13. Μαζί με πλήρες γεύμα ή ανθρακούχο αναψυκτικό. Η προτεινόμενη δόση εναιωρήματος αφορά στοματοφαρυγγική καντιντίαση. Η δόση εναιωρήματος για προφύλαξη επί ουδετεροπενίας είναι 200 mg ανά 8 h και η δόση εναιωρήματος για ανθεκτική στοματοφαρυγγική καντιντίαση είναι 400 mg ανά 12 h. Σε περίπτωση δυσχέρειας στη λήψη τροφής τα μεσοδιαστήματα αλλάζουν.
14. Δόση εφόδου 800 mg συστήνεται σε ασθενείς με διηθητική καντιντίαση.
15. Η δόση των 800 mg χορηγείται όταν η ροή του διαλύματος αιμοδιήθησης είναι 2L/h ή/και η θεραπεία αφορά στέλεχος με πιθανή ενδιάμεση ανοχή στις αζόλες όπως η *Candida glabrata*.

## Βιβλιογραφία

- Gilbert DN et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy - WEB Edition. Last updated Feb 2, 2022.
- [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- [www.drugs.com](http://www.drugs.com)

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ

*Αθηνά Αργυροπούλου*

Αντιβιογράμμα (έλεγχος ευαισθησίας) είναι η εργαστηριακή εξέταση κατά την οποία υπολογίζεται και καταγράφεται η *in vitro* ευαισθησία ενός συγκεκριμένου παθογόνου μικροοργανισμού σε μια επιλεγμένη σειρά αντιμικροβιακών ουσιών. Οι τρεις συνηθέστερες μέθοδοι εκτέλεσης του αντιβιογράμματος είναι οι παρακάτω:

### **1. Μέθοδος διάχυσης δίσκων συγκεκριμένης συγκέντρωσης αντιβιοτικών σε άγαρ (Kirby-Bauer).**

Στο αποτέλεσμα αναγράφονται τα ελεγχόμενα αντιβιοτικά και η κατάταξη τους σε τρεις ερμηνευτικές κατηγορίες, δηλαδή Ευαίσθητο (E)/Susceptible (S), Ενδιάμεσης Ευαισθησίας (ΕΕ)/Intermediate (I) και Ανθεκτικό (A)/Resistant (R).

**2. Μέθοδος αραιώσης των αντιβιοτικών.** Αποτελεί μέθοδο κατά την οποία με τον έλεγχο διαφορετικών, συνήθως υποδιπλάσιων, αραιώσεων του κάθε ελεγχόμενου αντιβιοτικού **υπολογίζεται η Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (ΕΑΠ)/Minimum Inhibitory Concentration (MIC)**, δηλαδή η μικρότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού, που αναστέλλει την ανάπτυξη του μικροοργανισμού *in vitro*. Στο αποτέλεσμα, αναγράφεται η τιμή της MIC και η ερμηνεία της σε μια από τις τρεις κατηγορίες E(S), EE(I) και A(R). Η μέθοδος αυτή είναι σήμερα ευρέως διαδεδομένη στα μεγάλα εργαστήρια και συνήθως εκτελείται με τη χρήση αυτόματων συστημάτων (π.χ. VITEK 2, Phoenix, Micro scan κλπ)

### **3. Μέθοδος ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης των αντιβιοτικών (E- test).**

Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να ελέγχονται μεμονωμένα αντιβιοτικά σε διαδοχικές αραιώσεις. Στο αποτέλεσμα αναγράφεται η τιμή της MIC και η ερμηνεία της σε μια από τις τρεις κατηγορίες E(S), EE(I) και A(R). Έχει ευρεία εφαρμογή για τον προσδιορισμό των MICs σε επιλεγμένα αντιβιοτικά και για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων άλλων μεθόδων.

- Οι τιμές και τα όρια των MICs διαφέρουν μεταξύ των αντιβιοτικών και μεταξύ των μικροοργανισμών και κατά συνέπεια οι απόλυτες τιμές δεν είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους.
- Το αντιβιογράμμα πρέπει να συνοδεύεται από την ταυτοποίηση του ελεγχόμενου μικροοργανισμού σε επίπεδο είδους.
- Το αντιβιογράμμα ερμηνεύεται ανάλογα με τον μικροοργανισμό, ακολουθώντας βασικές αρχές.

## A. Gram-θετικά βακτήρια

### A.1. *Staphylococcus aureus*

- Για να διαπιστωθεί αν το στέλεχος έχει αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) στο αντιβιογράμμα ελέγχεται η κεφοξιδίνη\* (δίσκος των 30μg, τιμή MIC ή «screening» μέθοδος στα αυτόματα μηχανήματα) και ποτέ η μεθικιλίνη.
- Στα στελέχη MRSA, ασχέτως των αναγραφόμενων τιμών στο αντιβιογράμμα, όλες οι β-λακτάμες (περιλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών και των καρβαπενεμών) θεωρούνται ανθεκτικές και δεν πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή.
- Ελέγχεται η ερυθρομυκίνη (Er) (η αντιπροσωπευτική μακρολίδη που συνήθως χρησιμοποιείται) και στη συνέχεια η κλινταμυκίνη (Cld). Αν βρεθεί ο φαινότυπος ερυθρομυκίνη(R) – κλινταμυκίνη(S) εξετάζεται αν έχει γίνει έλεγχος ύπαρξης επαγωγίμης αντοχής\*\*. Αν διαπιστωθεί επαγωγίμη αντοχή δεν πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή μακρολίδη ή κλινταμυκίνη.
- Για την βανκομυκίνη απαιτείται υποχρεωτικά ο ακριβής υπολογισμός της τιμής της MIC.

---

\* τα όρια ευαισθησίας που χρησιμοποιούνται είναι τα ίδια και για τα στελέχη του *S. lugdunensis*, αλλά διαφέρουν στους άλλους κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλοκόκκους.

\*\* το ίδιο ισχύει και για τον έλεγχο των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλοκόκκων και όλων των στελεχών στρεπτοκόκκων.

### A.2. *Streptococcus pyogenes*

- Όλα τα στελέχη είναι εξ ορισμού ευαίσθητα στην πενικιλίνη.

### A.3. *Viridans group Streptococci*

- Αναζητείται η ευαισθησία στη πενικιλίνη, γιατί στην ετερογενή αυτή ομάδα δεν αναμένεται εξ ορισμού ευαισθησία στην πενικιλίνη.

### A.4. *Streptococcus pneumoniae*

- Τα όρια ευαισθησίας για την πενικιλίνη και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη) είναι διαφορετικά για τα στελέχη που απομονώνονται από το ΕΝΥ (στελέχη από λοιμώξεις ΚΝΣ) και διαφορετικά για τα στελέχη που απομονώνονται από άλλες πηγές όπως π.χ. πνευμονία, ωτίτιδα κλπ (μη μηνιγγικά στελέχη) (πίνακας 1).
- Για την πενικιλίνη και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς απαιτείται υποχρεωτικά ο ακριβής υπολογισμός της τιμής της MIC.

**Πίνακας 1:** Όρια ευαισθησίας (MIC σε  $\mu\text{g/ml}$ ) για τη πενικιλίνη και τη κεφτριαξόνη σε στελέχη *S. pneumoniae* ανάλογα με την εντόπιση της λοίμωξης.

	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσης Ευαισθησίας	Ανθεκτικό
<b>Πενικιλίνη</b>			
Μη μηνιγγική λοίμωξη	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Λοίμωξη ΚΝΣ	$\leq 0,06$	-	$\geq 0,12$
<b>Κεφτριαξόνη</b>			
Μη μηνιγγική λοίμωξη	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Λοίμωξη ΚΝΣ	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$

### A.5. *Enterococcus spp*

- Οι εντερόκοκκοι έχουν ενδογενή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες, τις αντισταφυλοκοκκικές και αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες και την τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη. Επομένως, ακόμα και στη περίπτωση που *in vitro* αναγράφεται ευαίσθητο αποτέλεσμα ο κλινικός ιατρός το απορρίπτει.
- Αναζητείται η ευαισθησία στα γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη) για την ανίχνευση των VRE (Vancomycin Resistant Enterococci) στελεχών (ιδιαίτερα στα στελέχη *E. faecium*).

- Στις περιπτώσεις που απαιτείται χορήγηση συνδυασμού β-λακτάμης ή γλυκοπεπτιδίου με αμινογλυκοσίδη, για τη επίτευξη συνεργικής δράσης σε απειλούσες τη ζωή λοιμώξεις (βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα), αναζητείται στο αντιβιογράμμα η ευαισθησία στη γενταμικίνη και στη στρεπτομυκίνη, σε υψηλή συγκέντρωση. Αν διαπιστωθεί υψηλού επιπέδου αντοχή (High Level Resistance - HLR) στη μία ή και στις δύο αυτές αμινογλυκοσίδες, δεν αναμένεται συνέργεια αυτής/ών με τις β-λακτάμες ή τα γλυκοπεπτίδια, και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυτοί οι συνδυασμοί, αλλά να αναζητηθεί εναλλακτική θεραπευτική αγωγή.

## B. Gram-αρνητικά βακτήρια

### B.1. Εντεροβακτηριακά

Ονομάζονται τα Gram-αρνητικά βακτηρίδια που έχουν σαν κοινή χαρακτηριστική ιδιότητα τη ζύμωση της γλυκόζης. Τα συνηθέστερα απαντώμενα γένη είναι τα: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*. Διακρίνονται σε λακτόζη-αρνητικά (όπως *Proteus*, *Providencia*) και λακτόζη-θετικά (όπως *Escherichia*, *Klebsiella*).

- Σε πολλά γένη, αλλά και σε ορισμένα είδη υπάρχει χαρακτηριστική ενδογενής αντοχή σε διάφορα αντιμικροβιακά. Η γνώση της ενδογενούς αντοχής χρησιμεύει για την επιβεβαίωση της ταυτοποίησης των στελεχών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η αντοχή της *Klebsiella pneumoniae* στην αμπικιλίνη, πιπερακιλλίνη και τικαρκιλίνη ή η αντοχή των στελεχών *Proteus* και *Providencia* στις τετρακυκλίνες και στη κολιστίνη.
- Κατά την ανάγνωση του αντιβιογράμματος, ελέγχεται η κάθε κατηγορία των αντιμικροβιακών ξεχωριστά, ξεκινώντας συνήθως από την ομάδα των β-λακταμών.

#### β-λακταμικά αντιβιοτικά:

Σχετικά με τις **β-λακτάμες**, δηλαδή την αμπικιλίνη, τους συνδυασμούς με αναστολείς, τις κεφαλοσπορίνες, τις μονομπακτάμες και τις καρβαπενέμες, αναζητούνται οι συγκεκριμένοι φαινότυποι αντοχής που υποδεικνύουν παραγωγή ενζύμων (πίνακας 2).

Να σημειωθεί ότι όταν υπάρχει ταυτόχρονη παραγωγή περισσοτέρων του ενός ενζύμων η εξαγωγή συμπερασμάτων καθίσταται δύσκολη ή και αδύνατη.

**Πίνακας 2**

ΤΥΠΟΣ ENZYMOY	Αμικιλ- λίνη	β-λακτάμη + αναστολείς	Κεφο- ξιτίνη	3 <sup>ης</sup> γενιάς κεφαλ/νες	Αζτρεο- νάμη	Καρβα- πενέμες
ESBLs <sup>1</sup>	A	E	E	A	A	E
AmpCs <sup>2*</sup>	A	A	A	A	A	E
Carbap <sup>3**</sup>	A	A	A	A	E/A	A

<sup>1</sup>ευρέος φάσματος β-λακταμάσες, <sup>2</sup> κεφαλοσπορινάσες, <sup>3</sup>καρβαπε-  
νεμάσες

\*Είναι σκόπιμο να αποφεύγεται η χορήγηση κεφαλοσπορινών γ' γε-  
νιάς σε απομόνωση βακτηρίων όπως *Enterobacter spp*, *Serratia spp*,  
*Citrobacter spp*, *Providencia spp*, διότι κατά τη θεραπεία επάγεται  
αντοχή, παρά την ευαισθησία στο αντιβιογράμμα, με επακόλουθη  
αποτυχία της θεραπείας.

\*\*Ο ακριβής προσδιορισμός του είδους της καρβαπενεμάσης δεν εί-  
ναι δυνατόν να γίνει από το αντιβιογράμμα.

### Αμινογλυκοσίδες

Για τις αμινογλυκοσίδες, η ανάγνωση γίνεται λαμβανομένου υπόψη  
ότι η αντοχή οφείλεται σε παραγωγή διαφόρων ενζύμων που προσ-  
δίδουν αντοχή σε συγκεκριμένες αμινογλυκοσίδες και όχι σε όλα τα  
μέλη της ομάδας. Ως εκ τούτου, αναζητούμε στο αντιβιογράμμα το  
αποτέλεσμα για την κάθε επί μέρους αμινογλυκοσίδη δεδομένου ότι  
δεν υπάρχει η δυνατότητα με τον έλεγχο μιας και μόνο αμινογλυκοσί-  
δης να γίνει εξαγωγή συμπερασμάτων για το σύνολο τους.

### Φθοριοκινολόνες

Συνήθως στο αντιβιογράμμα υπάρχει πάντα η σιπροφλοξασίνη, σαν  
κινολόνη αντιπροσωπευτική της ομάδας. Η νορφλοξασίνη ελέγχεται  
μόνο στις ουρολοιμώξεις. Στις υπόλοιπες λοιμώξεις αναζητούνται στο  
αντιβιογράμμα και οι άλλες κινολόνες. Να σημειωθεί ότι οι τιμές των  
MICs δεν είναι κοινές για όλα τα μέλη της ομάδας.

Στις περιπτώσεις που στο αντιβιογράμμα οι κινολόνες είναι ευαίσθη-  
τες, θα πρέπει να αναζητηθεί επιμελώς και η ευαισθησία στο ναλι-  
διξικό οξύ που υπάρχει στο αντιβιογράμμα σαν αντιβιοτικό-δείκτης.  
Με την αντοχή στο ναλιδιξικό οξύ ανιχνεύεται η πρώτη μεταλλαγή  
στο γονίδιο της γυράσης/τοποϊσομεράσης, το προστάδιο δηλαδή της  
αντοχής δεδομένου ότι στις κινολόνες η αντοχή γίνεται σταδιακά και  
είναι αποτέλεσμα πολλών μεταλλάξεων. Όταν ευρίσκεται ο φαινό-

τυπος σιπροφλοξασίνη(S) - ναλιδιξικό οξύ(R) υπάρχει ο κίνδυνος για “πιθανή αποτυχία της θεραπείας με φθοριοκινολόνες”

### Τιγκεκυκλίνη

Η τιγκεκυκλίνη, είναι γλυκυλκυκλίνη, παράγωγη ουσία της τετρακυκλίνης. Εμφανίζει in vitro δραστικότητα έναντι των περισσότερων εντεροβακτηριακών που είναι ανθεκτικά στις τετρακυκλίνες. Η *Pseudomonas* είναι ανθεκτική. Κατά τον έλεγχο ευαισθησίας με τη χρήση των αυτομάτων αναλυτών ανευρίσκονται συχνά αυξημένες MICs. Στις περιπτώσεις που η τιμή της MIC είναι > 2 µg/ml, χρειάζεται να επιβεβαιωθεί το αποτέλεσμα με άλλη πλέον αξιόπιστη μέθοδο, όπως το E-test. Για την τιγκεκυκλίνη υπάρχει η ιδιομορφία ότι εφαρμόζονται άλλα όρια ευαισθησίας στην Ευρώπη και άλλα στην Αμερική (που διαφέρουν μεταξύ τους κατά μία αραιώση).

### Κολιστίνη

Η κολιστίνη ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Είναι αντιβιοτικό του 1960, το οποίο επανήλθε στη θεραπευτική για την αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών βακτηρίων. Εμφανίζει in vitro δραστικότητα μόνο έναντι ορισμένων από τα εντεροβακτηριακά (με κλασσικό παράδειγμα τα στελέχη *Klebsiella pneumoniae*) ενώ ΔΕΝ έχει καμία δραστικότητα έναντι των *Proteus spp*, *Serratia spp*, *Providentia spp*, *Burkholderia spp*, *Stenotrophomonas spp*, των αναεροβίων όπως και των αεροβίων Gram-θετικών κόκκων.

### Φωσφομυκίνη

Η φωσφομυκίνη, είναι βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, γνωστό από το 1970, το οποίο επανήλθε στη θεραπευτική για την αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών βακτηρίων. Εμφανίζει in vitro δραστικότητα έναντι πολλών εντεροβακτηριακών, όπως *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* και άλλων στα οποία περιλαμβάνονται και αυτά που παράγουν καρβαπενεμάσες.

Η ύπαρξη ευαισθησίας στην φωσφομυκίνη πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται in vitro πριν την έναρξη θεραπείας. Όταν δεν περιλαμβάνεται στα αντιβιοτικά των συνήθων αντιβιογραμμάτων (αυτόματα συστήματα) η φωσφομυκίνη μπορεί να ελεγχθεί μεμονωμένα με τη μέθοδο των δίσκων ή του E-test.

## **B.2. Αζιμωτικά Gram-αρνητικά βακτήρια**

Ονομάζονται τα Gram-αρνητικά βακτηρίδια τα οποία δεν ζυμούν την γλυκόζη. Πρόκειται για νοσοκομειακά και συνήθως πολυανθεκτικά

παθογόνα με πολλαπλούς μηχανισμούς ανοχής. Το αντιβιογράμμα, σε αντιδιαστολή με τα εντεροβακτηριακά, δεν αποτελεί εργαλείο αναζήτησης μηχανισμών ανοχής. Ακολουθούν βασικές πληροφορίες για τα τρία συνηθέστερα γένη που απασχολούν τον κλινικό ιατρό.

#### *Pseudomonas spp*

Συνηθέστερο είδος η *Pseudomonas aeruginosa*. Στο αντιβιογράμμα δεν πρέπει να ελέγχεται η τιγκεκυκλίνη γιατί δεν έχει καμία δραστηκότητα σε αυτό το γένος.

#### *Acinetobacter spp*

Συνηθέστερο είδος το *Acinetobacter baumannii*. Στο αντιβιογράμμα δεν πρέπει να ελέγχεται η φωσφομυκίνη γιατί δεν έχει καμία δραστηκότητα σε αυτό το γένος.

#### *Stenotrophomonas maltophilia*

Συνήθως υπάρχει ευαισθησία σε τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη, τικαρκιλίνη - κλαβουλανικό και στη λεβοφλοξασίνη αλλά υπάρχουν και στελέχη που έχουν αναπτύξει ανοχή.

### **Βιβλιογραφία**

1. EUCAST Breakpoint table for bacteria (ηλεκτρονικό) 01/01/2016 [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf)
2. Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility Test Methods; Dilution and Disk Diffusion Methods. In: Jorgensen JH, (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 11<sup>th</sup> ed. ASM Press, 2015, p.1253-1273.
3. Limbago BM, Swenson JM. Special Phenotypic Methods for Detecting Antibacterial Resistance, In: Jorgensen JH, (ed.). Manual of Clinical Microbiology. 11<sup>th</sup> ed. ASM Press, 2015, p.1286-1313.
4. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP, et al. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J. Antimicrob. Chemotherapy*. 2001;48(S1):87-102.
5. Turnidge JD. Susceptibility Test Methods; General Considerations. In: Jorgensen JH, (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 11<sup>th</sup> ed. ASM Press, 2015, p. 1245-1152.



## ANTIBIOTIC STEWARDSHIP: Η ΕΠΙΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

*Ελένη Γιαμαρέλλου*

Η χώρα μας δυστυχώς εξακολουθεί να διατηρεί την πρώτη θέση μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών σε κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα και την πρώτη θέση στην κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών στα νοσοκομεία μας, όπως οι καρβαπενέμες και η κολιστίνη, με αποτέλεσμα την τρίτη ελληνική πρωτιά, την αντοχή των πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηριδίων, είτε ως XDR είτε ως PDR, στα νοσοκομεία μας. Συγχρόνως, πληθαίνουν παγκόσμια οι φωνές που μιλούν για το «Τέλος των Αντιβιοτικών», των θαυμαστών αυτών φαρμάκων, αφού για περισσότερα από 25 χρόνια έχουν κυκλοφορήσει ελάχιστα αντιβιοτικά καινούριας γενιάς δραστικά στα πολυανθεκτικά βακτηρίδια. Συνηθίσαμε λοιπόν και σε αυτή την πραγματικότητα, περνώντας δίπλα της αδιάφορα μέσα στην καθημερινότητά μας, αφηρημένοι και ανέγγιχτοι για την σημασία της. Όμως η καταπολέμηση της αντοχής για τη χώρα μας αφορά πλέον «Ανθρωπιστικό Έργο», αφού η διάσωση των δραστικών αντιβιοτικών που μας έχουν απομείνει, όπως και η εκστρατεία να ξαναγίνουν δραστικά τα αντιβιοτικά στην Ελλάδα, αποτελεί μονόδρομο, με καθολική ευθύνη εθνικών οργανισμών, παραγόντων υγείας, επιστημονικών εταιρειών, της πολιτείας και των ιδίων των πολιτών-καταναλωτών. Για τον ιατρό όμως του σήμερα και του αύριο η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών δεν θα πρέπει να είναι μετατόπιση ευθύνης σε άλλους φορείς, αλλά έργο προσωπικής ζωής και συνεργασίας. Είναι δυνατόν και πώς;

Για τη μείωση της μικροβιακής αντοχής ή ακόμα και για την διάσωση από την ανάπτυξη αντοχής των αντιβιοτικών που είναι ακόμα δραστικά στα Ελληνικά νοσοκομεία, απαιτείται η εφαρμογή ειδικού προγράμματος «Επιστασίας της Χρήσης των Αντιβιοτικών», του αποκαλούμενου διεθνώς ως «Antibiotic Stewardship», αφού έχει αποδειχθεί, από πολλές τεκμηριωμένες μελέτες, ότι μπορεί να οδηγήσει σε αναστροφή της αντοχής (Εικόνα 1).

Τι αφορά αυτό το Ειδικό Πρόγραμμα; Σκοπός του είναι η «Επιτήρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών» με την εφαρμογή προγράμματος συντονισμένων παρεμβάσεων για την επιστασία της χρήσης τους, ώστε να επιλέγεται για τον κάθε ασθενή με λοίμωξη το καταλληλότερο αντιβιοτικό ως προς το είδος, δοσολογία, χρόνο έναρξης, όσο και διάρκεια χορήγησης, με τελικό σκοπό το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα και συγχρόνως την αποφυγή ή/και τη μείωση της ανάπτυξης αντοχής. Για την υλοποίηση ενός παρομοίου προγράμματος είναι απαραίτητο να οργανωθεί σε κάθε νοσοκομείο ειδική «Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ) που θα ασχολείται επίσημα και ενταταλμένα με το σχετικό αντικείμενο, όπως έχει ήδη εγκριθεί και σχεδιαστεί από τους επίσημους φορείς της πολιτείας (ΦΕΚ 388/18-2-2014). Η ΟΕΚΟΧΑ αποτελείται από λοιμωξιολόγο (επί απουσίας λοιμωξιολόγου, ένας παθολόγος με ενδιαφέρον στις λοιμώξεις), κλινικό μικροβιολόγο, εντατικολόγο, χειρουργό, αιματολόγο/ογκολόγο και κλινικό φαρμα-

κοποιοί. Είναι διαφορετική από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, με την οποία όμως συνεργάζεται στενά. Στην ΟΕΚΟΧΑ δίδεται από την Διοίκηση η δυνατότητα να ασκεί εξουσία, ενώ ο λοιμωξιολόγος πρέπει να απασχολείται αποκλειστικά με το έργο της ΟΕΚΟΧΑ (Dedicated Infectious Diseases Physician). Σε περίπτωση ελλείψεως λοιμωξιολόγου πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης, τότε θα δίδεται από την Διοίκηση στον λοιμωξιολόγο απαλλαγή καθηκόντων ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ώστε να απασχοληθεί αποκλειστικά με το έργο της ΟΕΚΟΧΑ. Τι όμως αφορά το έργο της ΟΕΚΟΧΑ;

1. Ακριβή καθορισμό των «Υπό Περιορισμό Προωθημένων Αντιβιοτικών». Τα αντιβιοτικά αυτά χορηγούνται από το Φαρμακείο μόνο μετά από συμπλήρωση ειδικού εντύπου και έγκριση του λοιμωξιολόγου της ΟΕΚΟΧΑ (Πίνακας 1).
2. Προοπτική επιτήρηση και συγχρόνως παρέμβαση για την ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών που αφορούν:
  - I. **Καθημερινή επιτήρηση και έγκριση των ειδικών εντύπων της συνταγογράφησης των «Προωθημένων υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών» σε συνεργασία με το φαρμακείο.**
  - II. **Έλεγχο των ήδη χορηγουμένων «υπό περιορισμό» αντιβιοτικών και αποκλιμάκωση 48-72 ώρες μετά τη συνταγογράφηση τους μετά από συνεργασία με τους κλινικούς ιατρούς κάθε Τμήματος και Κλινικής.** Η αποκλιμάκωση αφορά στην ταχεία εφαρμογή εμπειρικής ευρέος φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας, η οποία στη συνέχεια αποκλιμακώνεται, στοχεύοντας μετά το αποτέλεσμα των καλλιέργειών σε: (i) χορήγηση αντιβιοτικών στενότερου φάσματος, (ii) μείωση του αριθμού των χορηγούμενων αντιβιοτικών, (iii) διακοπή των αντιβιοτικών εφόσον δεν πρόκειται για λοίμωξη, (iv) στοχευμένη διάρκεια θεραπείας.
- III. **Έγκαιρη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας, και**
- IV. **Επιτήρηση των δελτίων χειρουργικής προφύλαξης (Πίνακας 2)**
3. Μέτρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών κατά τακτά χρονικά διαστήματα όπως και των ποσοστών αντοχής της αντοχής (4μηνο-6μηνο) ανά Κλινική και Τμήμα όπως και συνολικά!
4. Κοινοποίηση των ποσοστών αντοχής και κατανάλωσης των αντιβιοτικών στη Διοίκηση και στα Τμήματα του νοσοκομείου για ενημέρωση και συζήτηση ανά Κλινική και Τμήμα (4μηνο-6μηνο).

Ενα παράδειγμα πρακτικής εφαρμογής του τρόπου επιτήρησης των προωθημένων υπό περιορισμό αντιβιοτικών, όπως και της χειρουργικής προφύλαξης, περιγράφεται στον Πίνακα 2.

Σε περίπτωση που η αντιμικροβιακή θεραπεία λόγω αρνητικών καλλιέργειών δεν είναι στοχευμένη, ή όταν αναμένονται τα αποτελέσματα των καλλιέργειών από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο, η εμπειρική επιλογή προκειμένου να χορηγηθούν ή όχι «Υπό Περιορισμό Προωθημένα Αντιβιοτικά», ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη και να μειωθεί η αντοχή, χρειάζεται να βασίζεται:

- I. Στην προέλευση της λοίμωξης, νοσοκομειακή ή από την κοινότητα
- II. Στην γνώση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την παρουσία πολυανθεκτικών μικροβίων
- III. Στην προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο 3-6μηνο, ώστε να μην χορηγούνται αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας
- IV. Στην ένδειξη συνδυασμού ή όχι αντιβιοτικών
- V. Στη σωστή δοσολογία και τρόπο χορήγησης των αντιβιοτικών
- VI. Στη σωστή διάρκεια θεραπείας
- VII. Στην αποκλιμάκωση με αναπροσαρμογή της θεραπείας σε 48-72 ώρες με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών και το αντιβιογράμμα
- VIII. Στη συνεργασία με το Μικροβιολογικό Εργαστήριο

Είναι βέβαιο ότι η Επιστασία των Αντιβιοτικών θα είναι επιτυχής μόνο εάν συνοδεύεται και από πρόγραμμα «Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων» από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων κάθε νοσοκομείου. Στο πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνεται και η αυστηρή εφαρμογή των «Μέτρων Επαφής» που αποσκοπεί στην πρόληψη της διασποράς των ανθεκτικών μικροβίων από ασθενή σε ασθενή, κυρίως με την πιστή εφαρμογή της «Υγιεινής των Χεριών» από όλο το Υγειονομικό προσωπικό.

Τι θα γίνει όμως αν αδιαφορήσουμε; Σύμφωνα με πρόβλεψη Άγγλων ειδικών, έως το 2050 παγκοσμίως θα πεθαίνουν κάθε χρόνο 10εκ. άνθρωποι από λοιμώξεις, δηλαδή πολλοί περισσότεροι από όσους θα πεθαίνουν από καρκίνο, για τις οποίες δεν θα υπάρχει δραστικό αντιβιοτικό, ενώ σήμερα παγκοσμίως πεθαίνει κάθε 45 δευτερόλεπτα ένας ασθενής ως συνέπεια της πολυαντοχής.

**Πίνακας 1:** Προτεινόμενα προωθημένα αντιβιοτικά για να τεθούν υπό περιορισμό και να συνταγογραφούνται, προκειμένου να χορηγηθούν, σε ειδικό δελτίο συνταγογράφησης,

1. Κολιστίνη
2. Τιγκεκυκλίνη
3. Φωσφομυκίνη
4. Λινεζολίδη
5. Γλυκοπεπτίδια (Βανκομυκίνη, Τείκοπλανίνη)
6. Νταπτομυκίνη
7. Καρβαπενέμες<sup>1</sup> (Ιμιπενέμη, Μεροπενέμη, Ερταπενέμη)
8. Αζτρεονάμη
9. Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη
10. Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη
11. Μεροπενέμη/Βαμπορμπακτάμη

<sup>1</sup> Ο περιορισμός αφορά μόνο στα τμήματα του νοσοκομείου και ΟΧΙ στις ΜΕΘ

**Πίνακας 2:****ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΔΕΛΤΙΟ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ (ΧΑΠ) ΠΕΡΑΝ ΤΟΥ 24 ΩΡΟΥ**

Νοσοκομείο/Κλινική.....

Ημερομηνία συνταγογράφησης.....

Όνομα ασθενούς.....

Αριθμός Μητρώου.....

ΧΑΠ (αντιμικροβιακές ουσίες)		mg/ flacon	Οδός χορήγησης	Συνέχιση ΧΑΠ	
1				ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>
2				ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>

**Αιτιολόγηση συνέχισης****Είδος χειρουργικής επέμβασης:****Ημερομηνία χειρουργικής επέμβασης:**

ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ

Υπογραφή-σφραγίδα

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Υπογραφή-σφραγίδα

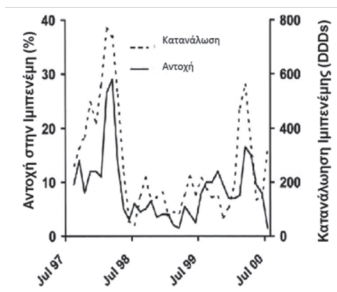
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ  
ΟΕΚΟΧΑ

Υπογραφή-σφραγίδα

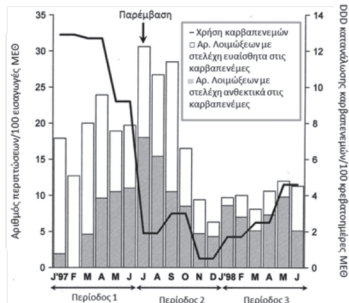
## Εικόνα 1:

Συσχέτιση κατανάλωσης Ιμπενέμης και ανάπτυξης αντοχής σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa*

Συσχέτιση κατανάλωσης Ιμπενέμης με τον αριθμό νέων αποικισμών και λοιμώξεων από *Acinetobacter baumannii*



Reprinted from Lepper PM et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2920-2925.



## Βιβλιογραφία

1. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(9):990-1001.
2. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:13.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-177.
4. File TM, Jr, Srinivasan A, Bartlett JG. Antimicrobial Stewardship: patients over process. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl 3):S93-S192.
5. O' Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014 (<https://amr-review.org/sites/default/files/Report-52.15.pdf>)
6. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union November 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-news/Documents/antimicrobial-consumption-ESAC-Net-summary-2015.pdf>

**Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά ηλικιακή ομάδα, 2022**

Εμβόλιο ▼	19 έως 26 ετών	27 έως 59 ετών	60 έως 64 ετών	65 έως 75 ετών	άνω των 75 ετών
Γρίπη	1 δόση ετησίως				
Τέτανου, Διφθερίτιδας, Κοκκύτη (Td ή Tdap ή Tdap-IPV)	Αναμνηστική δόση 19 με 25 ετών με Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια				
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)	1-2 δόσεις ανάλογα με το ιστορικό εμβολιασμών (για γεννηθέντες μετά το 1970)				
Ανεμελιογιάς (VAR)	2 δόσεις (για γεννηθέντες μετά το 1990)				
Έπιστα ζωστήρα (HZV)	1 δόση				
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)	3 δόσεις*				
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV13)	1 δόση				
Πνευμονιόκοκκου πολυσακχαριδικό (PPSV23)	1-2 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις				
Ηπατίτιδας Α (HepA)	2 δόσεις				
Ηπατίτιδας Β (HepB)	3 δόσεις				
Μηνιγγιτιδόκοκκου ορομοιάδων A,C,W135,Y, συζευγμένο (MenACWY)	1, 2 ή 3 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις				
Μηνιγγιτιδόκοκκου ορομοιάδας Β προσαρτητικό (MenB-4C ή MenB-Hbp)	2-3 δόσεις ανάλογα με το εμβόλιο				
Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b συζευγμένο(Hib)	1-3 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις				

Συστήνονται για ενήλικες που πληρούν το ηλικιακό κριτήριο  
 Συστήνονται για ενήλικες με συννοσές ιατρικές καταστάσεις (ομάδες αυξημένου κινδύνου) ή άλλες ενδείξεις  
 Δεν συστήνονται

\* Συστήνονται μεταξύ 19 και 26 ετών, ανεξαρτήτως φύλου, σε συγκεκριμένες ομάδες αυξημένου κινδύνου.

Πίνακας 2. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά νόσο ή άλλη ένδειξη, 2022

Εμβόλιο ▼	Κύηση ή λοχεία	Ανοσοκαταστολή (παύση HIV)	Λοίμωξη με HIV (CD4+ κύτταρα)		Ασπληνία, μόνη ή έλλειψη τελικών κλασμάτων συμπληρώματος	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοδialυση	Χρόνιες καρδιοπαθείες, πνευμονοπάθειες, κάπνισμα, χρόνιος ηπατικός αλκοολισμός,	Χρόνιες παθήσεις του ήπατος	Σακχαρώδης διαβήτης	Υγειονομικό προσωπικό	MSM
			<200	≥200							
<b>1 δόση ετησίως</b>											
Γρίπης	1 δόση										
Tdap ή Tdap-IPV ή Td	1 δόση Tdap σε κάθε κύηση										
Μία δόση Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια αναμνηστική δόση Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια											
MMR		Ανευδένιουται					1-2 δόσεις ανάλογα με την περίπτωση				
VAR		Ανευδένιουται					2 δόσεις				
H2V		Ανευδένιουται					1 δόση				
HPV - γυναίκες			3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών								
HPV - άνδρες			3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών								3 δόσεις μέχρι 26 ετών
PCV13	1 δόση						1 δόση			1 δόση	
PPSV23	1 δόση		1, 2 ή 3 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις*					1 δόση		1, 2 ή 3 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις	
HepA				2 δόσεις							
HepB				3 δόσεις							
MenACWY			1 ή περισσότερες δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις								
MenB		2-3 δόσεις ανάλογα με το εμβόλιο		2-3 δόσεις ανάλογα με το εμβόλιο						2-3 δόσεις ανάλογα με το εμβόλιο**	
I Hib		Σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων χορηγούνται 3 δόσεις ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού					1 δόση				

Συστήνονται για ενήλικες που πληρούν το ηλικιακό κριτήριο και δεν έχουν αποδεικτικό προηγούμενου εμβολιασμού ή νόσησης. Συστήνονται για ενήλικες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή άλλες ενδείξεις

Καθυστέρηση του εμβολιασμού έως και μετά την εκμυσίωση εάν ενδείκνυται το εμβόλιο

\*Βλ. Εμβόλιο πνευμονοκόκκου (επιτέληση)

\*\*Συστήνεται για το προσωπικό μεροβιολογικών εργαστηρίων που είναι δυνατόν να εκτεθεί σε καλλιεργιές μνημονοδοκικού


Πίνακας 3. Ενδείξεις για τη χορήγηση PCV13 και PPSV23 στους ενήλικες

▼ Ιατρική ένδειξη	Ηλικία Εμβόλιο ▶	19 έως και 64 ετών		65 ετών και άνω	
		PCV13 Συστήνεται	PPSV23 Επαναληπτική δόση	PCV13 Συστήνεται	PPSV23 Συστήνεται
Καμία	Καμία από τις παρακάτω	OXI	OXI	NAI	NAI
	Αλκοολισμός				
	Χρόνιες καρδιοπάθειες	NAI		NAI	NAI
	Χρόνια παθιακή νόσος	NAI		NAI	NAI
	Χρόνια πνευμονοπάθεια	Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	OXI	Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	NAI
	Κάπνισμα				
Ανοσοεπαρκή άτομα	Σταχοκοκκίτης διαβητικής				
	Κοχλιακό εμφύτευμα	NAI		NAI	NAI
	Διαφυγή ENY	NAI	OXI	Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	OXI
Άτομα με αναστομική ή λειτουργική ασπληνία	Συγγενής ή επίκτητη ασπληνία				
	Δρεπανοκυτταρική νόσος ή άλλες αιμοσφαινοπάθειες				
	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια				
	Συγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες (π.χ. έλλειψη IgG2)				
	Κακοήθειες νεοπλασίες				
	ΗIV λοίμωξη				
	Νόσος Hodgkin				
	Ιατρογενής ανοσοκαταστολή				
	Λευκαμία				
	Λέμφωμα				
Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς	Πολυπλοίων μυέλωμα	NAI	NAI	NAI	NAI
	Νεφρωσικό σύνδρομο	OXI	OXI	OXI	OXI
	Μεταμόσχευση συμπαγοκύτταρου οργάνου				