

2^η έκδοση



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ &
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων



ΑΘΗΝΑ 2015

2^η έκδοση



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ &
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων

ΑΘΗΝΑ 2015

Τίτλος πρωτοτύπου

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων

ISBN 978-618-80655-8-1

© Copyright 2015

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων

Ερυθρού Σταυρού 6

Τ.Θ. 142 23, Τ.Κ. 115 10 Αθήνα

Τηλ.: +30 210 77 76 688, 210 74 89 252

Φαξ: +30 210 77 88 110

e-mail: info@loimoxeis.gr

Εκδότης:

Focus on Health Ltd

Ιωάννου Γενναδίου 16

115 21 Αθήνα

Τηλ.: +30 210 72 23 046

Φαξ: +30 210 72 23 220

e-mail: info@focusonhealth.gr

www.focusonhealth.gr

Εξώφυλλο: Θερμές ευχαριστίες στον Ιατρό-Ζωγράφο, κ. Γεώργιο Δενδρινό για την ευγενή προσφορά του έργου του "Θαλασσογραφία-Άτιτλο" το οποίο κοσμεί το εξώφυλλο του βιβλίου

Επιμέλεια κειμένων: Βάσω Κωτσόβολου, Ιάσων Πετρίδης

Εικαστική επιμέλεια: Γιάννης Βασαλάκης, Χρύσα Μαμουνέα

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση: Γιάννης Βασαλάκης, Χρύσα Μαμουνέα

Φιλμ-Μοντάζ-Εκτύπωση: GS Print Γραφικές Τέχνες

Κεντρική διάθεση: Focus on Health Ltd, Ιωάννου Γενναδίου 16, 115 21 Αθήνα

Το παρόν έργο πνευματικής ιδιοκτησίας προστατεύεται κατά τις διατάξεις της ελληνικής νομοθεσίας (Ν. 2121/1993 όπως έχει τροποποιηθεί και ισχύει σήμερα) και τις διεθνείς συμβάσεις περί πνευματικής ιδιοκτησίας. Απαγορεύεται απολύτως άνευ γραπτής άδειας του εκδότη η κατά οποιονδήποτε τρόπο ή οποιοδήποτε μέσο (ηλεκτρονικό, μηχανικό ή άλλο) αντιγραφή, φωτοανατύπωση και εν γένει αναπαραγωγή, εκμίσθωση ή δανεισμός, μετάφραση, διασκευή, αναμετάδοση στο κοινό σε οποιαδήποτε μορφή και η εν γένει εκμετάλλευση του συνόλου ή μέρους του έργου χωρίς την ταυτόχρονη άδεια της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και του Εκδότη.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Πρόεδρος:	Α. Σκουτέλης
Αντιπρόεδρος:	Π. Νικολαΐδης
Γεν. Γραμματέας:	Μ. Μαραγκός
Ταμίας:	Γ. Αδάμης
Μέλη:	Γ. Ξυλωμένος Α. Πεφάνης Γ. Τσεκές
Επίτιμο Μέλος:	Γ.Κ. Δαΐκος

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Ε. Γιαμαρέλλου
Μ.Κ. Λαζανάς

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Μ. Μαραγκός
Α. Πεφάνης
Γ. Τσεκές

Πρόλογος

Η εκπόνηση ενός Εγχειριδίου που έχει σκοπό την ενημέρωση της Ιατρικής Κοινότητας για τη σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των λοιμώξεων είναι ασφαλώς δύσκολη προσπάθεια που όμως αξίζει. Αξίζει ακόμα περισσότερο αν αναλογιστεί κανείς ότι σήμερα πεθαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, σαν συνέπεια λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια, περισσότεροι από 100.000 ασθενείς.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι σύγχρονες εξελίξεις της Ιατρικής επιστήμης στον τομέα της διαγνωστικής των λοιμώξεων, και ειδικότερα των νοσοκομειακών, είναι επαναστατικές. Στον τομέα όμως της ανάπτυξης νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων δραστικών στα πολυανθεκτικά μικρόβια, επαληθεύεται σήμερα για άλλη μια φορά το «Τέλος των Αντιβιοτικών». Επιπλέον, η εμφάνιση νέων παθογόνων, όπως και η συνεχώς αυξανόμενη αντοχή των μικροβίων στα αντιμικροβιακά φάρμακα, με πρωταγωνιστή τη χώρα μας στην Ευρώπη, αποτελούν μια συνεχή απειλή για τον Έλληνα ασθενή επιτείνοντας την ανάγκη της εφαρμογής ορθολογικής διαχείρισης για να «διασωθούν» τουλάχιστο τα υπάρχοντα ακόμα δραστικά αντιβιοτικά, ενώ συγχρόνως να ενεργοποιηθεί η προσπάθεια για να μειωθεί η αντοχή.

Είναι γεγονός ότι η παρουσία στη βιβλιογραφία πολλαπλών «Διεθνών Οδηγιών» για τη θεραπευτική των λοιμώξεων δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη συγγραφή «Εθνικών Οδηγιών», αφού το φάσμα του επιπολασμού και της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Η σύνταξη λοιπόν «Εθνικών Οδηγιών» με τη μορφή Θεραπευτικών Αλγορίθμων με στόχο την ορθολογική επιλογή των υπάρχοντων αντιβιοτικών για την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών, στηριζόμενη στην «Ιατρική των Ενδείξεων» και όχι στην προσωπική μόνο γνώμη και εμπειρία του θεράποντος ιατρού, αποτελεί σήμερα και περισσότερο από ποτέ, εθνική ανάγκη. Επειδή στην πράξη η εφαρμογή των θεραπευτικών αλγορίθμων μπορεί να αφήσει ερωτηματικά, θεωρήθηκε σκόπιμη στο παρόν εγχειρίδιο και η προσθήκη ανάλογων επεξηγηματικών κειμένων για τη στήριξη της ορθολογικής επιλογής.

Οι ανά χείρας «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων» συντάχθηκαν από την επίσημη λοιμωξιολογική κοινότητα της χώρας σε συνεργασία με τις αντίστοιχες Επιστημονικές Εταιρείες κάθε εμπλεκόμενης ειδικότητας. Φιλοδοξία των επιμελητών της παρούσας έκδοσης, η οποία αποτελεί συνέχεια της πρώτης του 2007, είναι να τύχει, όπως και η παλαιότερη, της ανάλογης αποδοχής από τους συναδέλφους ιατρούς ως απαραίτητο εργαλείο στην άσκηση του λειτουργήματος της Ιατρικής των Λοιμώξεων.

Είναι απόλυτη ανάγκη να εκφραστούν θερμές ευχαριστίες σε όλους τους Συντονιστές και τους Συγγραφείς των κεφαλαίων του παρόντος πονήματος.

Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Ελένη Γιαμαρέλλου
Μάριος Κ. Λαζανάς

ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Ελληνική Αγγειοχειρουργική Εταιρεία
Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία
Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία
Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας
Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων
Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων
Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων
Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας
Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
Ελληνική Καρδιοχειρουργική Εταιρεία
Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία
Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
Ελληνική Νευροχειρουργική Εταιρεία
Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
Ελληνική Ογκολογική Εταιρεία
Ελληνική Ορθοπαιδική Εταιρεία
Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία
Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία
Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
Ελληνική Ωτορινολαρυγγολογική Εταιρεία
Παιδιατρική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος

Περιεχόμενα

Πρόλογος	i
Συνεργαζόμενες Εταιρείες	ii
Κεφάλαιο 1: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας σε ενήλικες	1
Κεφάλαιο 2: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας σε ενήλικες	9
Κεφάλαιο 3: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμωδών παροξύνσεων της ΧΑΠ	15
Κεφάλαιο 4: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα	23
Κεφάλαιο 5: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας	33
Κεφάλαιο 6: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία του διαρροϊκού συνδρόμου	51
Κεφάλαιο 7: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος	65
Κεφάλαιο 8: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων	83
Κεφάλαιο 9: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος	109
Κεφάλαιο 10: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	131
Κεφάλαιο 11: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες	151

Κεφάλαιο 12:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή	173
Κεφάλαιο 13:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και νεοπλασματικά νοσήματα	181
Κεφάλαιο 14:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων	205
Κεφάλαιο 15:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων των οστών, των αρθρώσεων και των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων	221
Κεφάλαιο 16:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την προφύλαξη των χειρουργικών λοιμώξεων	249
Κεφάλαιο 17:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία των παιδιατρικών λοιμώξεων	275
Κεφάλαιο 18:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της σοβαρής σήψης	317
Κεφάλαιο 19	Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των λοιμώξεων	325
Κεφάλαιο 20:	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία ειδικών λοιμώξεων	345
Κατάλογος συγγραφέων		387

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΥΓΓΟΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Ομάδα εργασίας: Δ. Ασημακόπουλος

Κ. Γεωργιλής

Ε. Γιαμαρέλλου

Π. Νικολαΐδης

Α. Πεφάνης

Μ. Χίνη

Α. Ψηφίδης

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Α. Πεφάνης

Ομάδα εργασίας: Γ. Αδάμης

Λ. Γαλανή

Κ. Γεωργιλής

Δ. Κυρμιζάκης

Α. Τόσκακας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (ΦΑ) εμφανίζεται, κυρίως, προς το τέλος του χειμώνα και την αρχή της άνοιξης. Επισυμβαίνει μετά από ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και η μετάδοση γίνεται κυρίως με την επαφή των χεριών και με τις ρινικές εκκρίσεις. Ο χρόνος επώασης είναι 24-72 ώρες.

2. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ

Η ΦΑ από ομάδα Α β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (GAS) έχει συνήθως οξεία έναρξη με πυρετό, κεφαλαλγία, φαρυγγαλγία, φλεγμονή του φάρυγγα και των αμυγδαλών, οίδημα σταφυλής και επώδυνους, διογκωμένους πρόσθιους τραχηλικούς λεμφαδένες.

Η συνύπαρξη επιπεφυκίτιδας, ρινίτιδας, βήχα ή βράγχους φωνής και κακουχίας με χαμηλό πυρετό, παραπέμπει σε ΦΑ ιογενούς αιτιολογίας. Ιδιαίτερα για τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, πρέπει να τονιστεί ότι παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 15 έως 30 ετών και ότι η παρουσία $\geq 10\%$ άτυπων λεμφοκυττάρων έχει 92% ειδικότητα. Σε ασθενή με συμβατή αιματολογική εικόνα και τυπικά συμπτώματα δεν απαιτείται άλλος εργαστηριακός έλεγχος. Η κλινική εικόνα από τον φάρυγγα μπορεί να μοιάζει με αυτή της στρεπτοκοκκικής ΦΑ, σε αντίθεση όμως με αυτή, ανευρίσκονται διογκωμένοι οπίσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες. Μπορεί να υπάρχει διάχυτη διόγκωση των λεμφαδένων και μικρού βαθμού σπληνομεγαλία, ενώ η χορήγηση αντιμικροβιακών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση εξανθήματος, μη αλλεργικής αιτιολογίας. Το Monospot είναι αρνητικό στο 1/3 των περιπτώσεων την 1^η εβδομάδα της νόσου, ενώ έχει 80% ευαισθησία τη 2^η εβδομάδα. Σε αμφίβολες περιπτώσεις πρέπει να αναζητηθούν τα VCA-IgM αντισώματα για τον ιό Epstein-Barr. Συνήθως παρατηρείται αυξημένη ALT και AST. Δεν πρέπει, επίσης, να ξεχνά κανείς την πιθανότητα η κλινική εικόνα να οφείλεται σε πρωτολοίμωξη από τον HIV. Η νόσος εκδηλώνεται με εικόνα που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση, 3 έως 5 εβδομάδες μετά τη μόλυνση από τον

ιό. Μπορεί να υπάρχει κυνάγχη χωρίς εξίδρωμα, διάρροια και εξάνθημα, χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη αντιμικροβιακών.

Ο εργαστηριακός έλεγχος στη ΦΑ περιλαμβάνει την καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή την ταχεία ανίχνευση αντιγόνου του πυογόνου στρεπτόκοκκου στον φάρυγγα (Strep-test). Η ευαισθησία του Strep-test κυμαίνεται από 85% έως 91%, ενώ η ειδικότητα από 90% έως 96%. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Strep-test δεν ανιχνεύει στρεπτοκόκκους ομάδων C και G, οι οποίοι ευθύνονται για το 20% των περιστατικών ΦΑ στους ενήλικες. Επίσης, με το τεστ αυτό δεν ανιχνεύονται άλλα παθογόνα που προκαλούν σοβαρή νόσο, όπως το *Fusobacterium necrophorum* που προκαλεί το ενίοτε απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο Lemierre (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της σφαγίτιδας).

Η κλινική διάγνωση της ΦΑ από GAS στηρίζεται στην αναζήτηση των τεσσάρων κριτηρίων Centor (Πίνακας 1). Σε σύγκριση με την καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος, η ειδικότητα και η ευαισθησία των 3 ή 4 κλασικών κλινικών κριτηρίων είναι περίπου 75%. Η προτεινόμενη αντιμετώπιση της ΦΑ, βάσει των κριτηρίων Centor, παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1. Κλασικά κριτήρια Centor.⁷

Κριτήρια Centor	Βαθμοί
Εξίδρωμα στις αμυγδαλές	1
Ευαίσθητοι, διογκωμένοι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες	1
Απουσία βήχα (και ρινίτιδας)	1
Πυρετός >38°C	1

Πίνακας 2. Αντιμετώπιση της ΦΑ με βάση τα κριτήρια Centor.*

Βαθμολογία	Έλεγχος	Θεραπεία
0	Όχι	Όχι
1	Όχι	Όχι
2	Strep-test	Αν (+) χορήγηση αντιμικροβιακού
3	Όχι ή	Εμπειρική αγωγή με αντιμικροβιακό ή
	Strep-test	Χορήγηση αγωγής μόνο αν το Strep-test είναι θετικό
4	Όχι	Εμπειρική αγωγή με αντιμικροβιακό

* Με βάση δεδομένα από τις βιβλ. παραπομπές.

Αν ο ασθενής, με την προτεινόμενη αντιμετώπιση (Πίνακας 2), δεν βελτιώνεται ή επιδεινώνεται, επιβάλλεται επανεκτίμηση. Αν ο ασθενής δεν βελτιώνεται και είναι 15-30 ετών, συνιστάται έλεγχος για λοιμώδη μονοπυρήνωση με Monospot. Η καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος και η ASTO δεν συνιστώνται ως εξετάσεις ρουτίνας για τη διάγνωση της οξείας ΦΑ. Στην

περίπτωση που έχει γίνει καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος και αυτή είναι θετική, δεν συνιστάται επανάληψη της καλλιέργειας μετά το πέρας της θεραπείας, εκτός εάν ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός ή έχει ιστορικό ρευματικού πυρετού. Χρόνιοι φορείς GAS χαρακτηρίζονται τα άτομα με θετική καλλιέργεια που είναι όμως ασυμπτωματικά και έχουν αρνητική ASTO.

Η διαφορική διάγνωση της ΦΑ περιλαμβάνει την επιγλωττίτιδα, την κυνάγχη Ludwig, το οπισθοφαρυγγικό και περιαμυγδαλικό απόστημα, τη θυροειδίτιδα, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τους όγκους του λάρυγγα ή του στοματοφάρυγγα και την τραυματική φaryγγίτιδα.

Σύσταση για ενήλικες ασθενείς:

- Αναζητήστε τα κριτήρια Centor (Πίνακας 1).
- Ασθενείς με κανένα ή μόνο ένα κριτήριο είναι πολύ λίγο πιθανό να έχουν στρεπτοκοκκική λοίμωξη, επομένως δεν χρειάζονται θεραπεία με αντιμικροβιακά.
- Σε ασθενείς με ≥ 2 κριτήρια, εφαρμόστε το Strep-test και χορηγήστε αντιμικροβιακό μόνο εάν αυτό είναι θετικό.
- Σε ασθενείς με 4 κριτήρια χορηγήστε εμπειρικά αντιμικροβιακό.
- Η καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος και η ASTO δεν είναι απαραίτητες.

3. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η στρεπτοκοκκική ΦΑ είναι αυτοϊώμενη νόσος. Οι λόγοι για τους οποίους συνιστάται η χορήγηση αντιμικροβιακών είναι: α) η μείωση του χρόνου διάρκειας των συμπτωμάτων, β) η πρόληψη των πυογόνων επιπλοκών, γ) η πρόληψη του ρευματικού πυρετού και δ) ο περιορισμός της διασποράς των GAS. Η επίπτωση των επιπλοκών παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Επίπτωση επιπλοκών φaryγγοαμυγδαλίτιδας.

Κίνδυνος ρευματικού πυρετού χωρίς θεραπεία	5/10.000
Κίνδυνος ρευματικού πυρετού μετά από θεραπεία	1,5/10.000
Κίνδυνος περιαμυγδαλικού αποστήματος χωρίς θεραπεία	24/1.000
Κίνδυνος περιαμυγδαλικού αποστήματος υπό θεραπεία	4/1.000
Κίνδυνος αφυλακτικής αντίδρασης μετά από χορήγηση πενικιλίνης V	1/10.000

Δεδομένου όμως ότι: α) ο ρευματικός πυρετός (ΡΠ) είναι εξαιρετικά σπάνιος (ακόμη και σε περίπτωση επιδημίας μόνο το 2-4% αυτών που θα νοσήσει από στρεπτοκοκκική ΦΑ θα προσβληθεί από ΡΠ) και δεν προκαλεί καρδίτιδα στους ενήλικες, β) η ενδεδειγμένη αναζήτηση και η θεραπεία των περιπτώσεων στρεπτοκοκκικής ΦΑ δεν μείωσε την επίπτωση του οξέος ΡΠ σε ενδημικές περιοχές, γ) η έναρξη χορήγησης θεραπείας έως και 9 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της ΦΑ είναι αποτελεσματική για

την προφύλαξη από ανάπτυξη οξέος ΡΠ, δ) δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει την επίπτωση της μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας, και ε) το 44% των ασθενών με περιαμυγδαλικό απόστημα ή άλλες πρώιμες επιπλοκές προσέρχονται για πρώτη φορά στον ιατρό έχοντας ήδη την επιπλοκή (ενώ από το υπόλοιπο 56%, τα δύο τρίτα έχουν ήδη λάβει κατάλληλη αγωγή για GAS), το όφελος από τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής αναμένεται να είναι μικρό.

Εκεί όπου αναμένεται όφελος είναι: α) στη μείωση της νοσηρότητας δεδομένου ότι η άμεση χορήγηση πενικιλίνης V οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων σε 1 έως 2,5 ημέρες από την έναρξη της αγωγής και β) στην πρόληψη διασποράς της νόσου, ιδιαίτερα όταν το κρούσμα αφορά σε άτομο, μέλος κλειστής κοινότητας (ίδρυμα, σχολείο, στρατόπεδο, κ.λπ.), δεδομένου ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει σημαντικά την πιθανότητα απομόνωσης GAS, ήδη από το πρώτο 24ωρο της αγωγής.

Η πενικιλίνη V παραμένει το αντιμικροβιακό επιλογής για τις περισσότερες περιπτώσεις ΦΑ, ιδιαίτερα στους ενήλικες. Στη θεραπεία της ΦΑ παραμένουν δύο σημαντικά ερωτήματα, ο ρόλος των μακρολιδών και των κεφαλοσπορινών. Όσον αφορά στις κεφαλοσπορίνες, τα αποτελέσματα διαφόρων μετα-αναλύσεων δείχνουν ότι η κεφαδροξίλη, η κεφουροξίμη, η κεφπροζίλη και η κεφπρονοξίμη πλεονεκτούν της πενικιλίνης V όσον αφορά στα ποσοστά κλινικής ίασης της ΦΑ και βακτηριολογικής εκρίζωσης του GAS, ενώ η κεφακλόρη, η κεφεταμέτη και η λορακαρμπέφη δεν υπερτερούν αυτής. Η μεθοδολογία αυτών των μετα-αναλύσεων έχει δεχθεί έντονη κριτική, ενώ σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρεται ότι υπάρχουν λίγα δεδομένα για την υπεροχή των κεφαλοσπορινών στη μείωση των υποτροπών ΦΑ, σε ενήλικες. Πρέπει να τονισθεί ότι όλες οι μέχρι τώρα εκδοθείσες εθνικές (πλην της Γαλλίας) κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την πενικιλίνη V ως φάρμακο πρώτης επιλογής.

Η αυξανόμενη αντοχή των GAS στις μακρολίδες δημιουργεί ερωτηματικά για την αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας αντιμικροβιακών στη ΦΑ. Τα τελευταία δεδομένα από την Ελλάδα δείχνουν ότι το 15-30% των στελεχών GAS που απομονώνονται από τον φάρυγγα είναι ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη και όλες τις μακρολίδες. Ενώ η κατανομή μεταξύ των δύο κυρίων τύπων αντοχής ήταν μέχρι τώρα ισοβαρής, στην πιο πρόσφατη μελέτη από την κεντρική Ελλάδα ο φαινότυπος αντοχής iMLSB παρατηρήθηκε στο 83% των ανθεκτικών στελεχών. Στον συγκεκριμένο φαινότυπο, εκτός των μακρολιδών, υπάρχει και αντοχή στην κλινδαμυκίνη. Όσον αφορά στην κλινική σημασία της αντοχής, σε παλαιότερη ελληνική μελέτη, τα ποσοστά κλινικής αποτυχίας των μακρολιδών (εν προκειμένω της κλαριθρομυκίνης, σε πενθήμερης διάρκειας σχήμα), δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με

ευαίσθητα ή ανθεκτικά στελέχη. Ωστόσο, διαφορά διαπιστώθηκε στα ποσοστά βακτηριολογικής εκρίζωσης τα οποία ήταν σαφώς υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με ευαίσθητα στελέχη (83%), συγκριτικά με τους ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη (14%).

Με βάση τα παραπάνω, τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων και τα αποτελέσματα πρόσφατης τυχαιοποιημένης, με ομάδα έλεγχου, κλινικής μελέτης τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της ΦΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Ασθενείς με υπερπυρεξία, αδυναμία κατάποσης, αφυδάτωση ή επιπλοκές (π.χ. περιαμυγδαλικό απόστημα, σύνδρομο Lemierre, κ.ά.) πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο.

Η θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών με πολλαπλά, υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΑ όπως και η εκρίζωση των φορέων (εφόσον ενδείκνυται) παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Η αποτελεσματικότητα της αμυγδαλεκτομής σε ενήλικες με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΑ, έχει εκτιμηθεί σε μία μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη. Ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή για να προληφθεί μία υποτροπή ΦΑ ήταν 5 (εύρος 3-16).

Πίνακας 4. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της ΦΑ.

Αντιμικροβιακό	Δόση	Διάρκεια
α' επιλογής		
Πενικιλίνη V	1.500.000 IU x 2 ^α ή x 3 ^α	10 ημέρες
Αμοξικιλίνη	500 mg x 2 ή x 3	10 ημέρες
β' επιλογής^β		
Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2	10 ημέρες
Ροξιθρομυκίνη	150 mg x 2 ή 300 mg x 1	10 ημέρες
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1	5 ημέρες

^α Η πενικιλίνη πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα προ του φαγητού.

^β Εναλλακτική επίσης αγωγή επί αλλεργίας στην πενικιλίνη.

Πίνακας 5. Θεραπεία συμπτωματικών ασθενών με πολλαπλά, υποτροπιάζοντα επεισόδια φαρυγγοαμυγδαλίτιδας που αποδεδειγμένα (με καλλιέργεια ή Strept-test) οφείλονται σε GAS.

Αντιμικροβιακό	Δόση	Διάρκεια
Κλινδαμυκίνη ^α	300 mg x 3 ^β	10 ημέρες
Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό ^α	625 mg x 3	10 ημέρες

^α Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε ενήλικες για αυτή την ένδειξη και το δοσολογικό σχήμα προτείνεται κατά αναλογία με την παιδιατρική δοσολογία. Η πενικιλίνη πρέπει να δίδεται τουλάχιστον μία ώρα πριν το φαγητό.

^β Η δοσολογία ισχύει για άτομα >70 kg.

Επίσης, τονίζεται ότι πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά και αντιπυρετικά σε όλους τους ασθενείς με ΦΑ. Η συμπτωματική αγωγή της ΦΑ περιλαμβάνει επίσης γαργαρισμούς με θερμό φυσιολογικό ορό, ανάπαυση και χορήγηση υγρών. Για την αντιμετώπιση της φορέας GAS βλ. Κεφάλαιο Παιδιατρικών Λοιμώξεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abad-Santos F, Gálvez-Múgica M.A., Espinosa de los Monteros M.J., Gallego-Sandín S., Novalbos J. Meta-analysis of clarithromycin compared with other antimicrobial drugs in the treatment of upper respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:313-24.
2. Alcaide M.L., Bisno A.L. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:449-469.
3. Alho O.P., Koivunen P., Penna T., Teppo H., Koskela M., Luotonen J. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334(7600):939.
4. Bisno A.L. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis.* 2004;38:1535-7.
5. Bourbeau P.P. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3467-72.
6. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;4:909-17.
7. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004;113:866-82.
8. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1526-34.
9. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1748-55.
10. Centor R.M., Allison J.J., Sepi M., Cohen S.J. Pharyngitis Management: Defining the Controversy. *J Gen Intern Med.* 2007;22:127-130.
11. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-46.
12. Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G., Besser R.E., Gonzales R., Hickner J.M., Sande M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. *Ann Intern Med.* 2001;134:509-17.
13. Gerber M.A., Shulman S.T. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:571-80.
14. Humair J.P., Fevaz S.A., Bovier P., Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: Reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med.* 2006;166:640-44.
15. Jorgensen D.M. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: A double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1103-10.
16. Malli E., Tatsidou E., Damani A., Pantelidi K., Petinaki E., Skoulakis C., Drougka E., Spiliopoulou I. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in Central Greece: Prevalence; mechanism and molecular identification. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:614-5.
17. Matthys J., De Meyere M., van Driel Mieke L., De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: Not just Academic. *Ann Fam Med.* 2007;5:436-443.
18. Michos A.G., Bakoula C.G., Braoudaki M., Koutouzi F.I., Roma E.S., Pangalis A., Nikolopoulou G., Kirikou E., Syriopoulou V.P. Macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes*: Prevalence, resistance determinants, and emm types. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64:295-9.
19. Pelucchi C., Grigorgan L., Galeone C. et al. Guideline for the management at acute sore throat. ESCMID Sore Throat Guideline Group. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18(Suppl 1):1-27.
20. Pichichero M., Casey J. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:354-64.
21. Ruiz-Aragón J., Rodríguez López R., Molina Linde J.M. Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. Systematic review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:391-402.

22. Singh S., Dolan J.G., Centor R.M. Optimal management of adults with pharyngitis - a multi-criteria decision analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2006;6:14.
23. Syrogiannopoulos G.A., Bozdogan B., Grinea I.N., Ednie L.M., Kritikou D.I., Katopodis G.D., Beratis N.G., Applebaum P.C. Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:857-65.
24. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102.
25. van Driel M.L., De Sutter A.I., Keber N., Habraken H., Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD004406.
26. Vincent M.T., Celestin M.T., Hussain A.N. Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2004;69:1465-70.
27. Zwart S., Sachs A.P., Ruijs G.J., Gubbels J.W., Hoes A.W., de Melker R.A. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ*. 2000 Jan 15;320(7228):150-4.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Ομάδα εργασίας: Δ. Ασημακόπουλος

Κ. Γεωργιλής

Ε. Γιαμαρέλλου

Π. Νικολαΐδης

Α. Πεφάνης

Μ. Χίνη

Α. Ψηφίδης

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Α. Πεφάνης

Ομάδα εργασίας: Γ. Αδάμης

Λ. Γαλανή

Κ. Γεωργιλής

Δ. Κυρμιζάκης

Α. Τόσκας

Σ. Τσιόδρας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως οξεία ρινοκολπίτιδα (ΟΡΚ) ορίζεται η φλεγμονή του βλεννογόνου που επικαλύπτει τις ρινικές οδούς και τους παραρρινίους κόλπους και διαρκεί έως 4 εβδομάδες. Μπορεί να προκληθεί από αλλεργιογόνα, περιβαλλοντικούς ερεθιστικούς παράγοντες, ιούς, βακτήρια ή μύκητες. Εκτιμάται ότι μόνο των 2%-10% των επεισοδίων ΟΡΚ έχουν βακτηριακή αιτιολογία και απαιτούν θεραπεία με αντιμικροβιακά. Για την κλινική διάγνωση της ΟΡΚ χρειάζεται να υπάρχουν τουλάχιστον δύο μείζονα ή ένα μείζον και τουλάχιστον δύο ελάσσονα από τα κριτήρια του Πίνακα 1. Όμως, τα κριτήρια αυτά δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν με ακρίβεια την οξεία βακτηριακή (ΟΒΡΝ) από την οξεία μη βακτηριακή (συνήθως ιογενή) ρινοκολπίτιδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γίνεται υπερσυνταγογράφηση αντιμικροβιακών, παρά το γεγονός ότι εκτιμάται ότι το 70% των ασθενών με ΟΡΚ αυτοϊώνονται. Η πιο ακριβής μέθοδος διάγνωσης της ΟΒΡΝ είναι η καλλιέργεια αναρροφηθέντος υλικού μετά από παρακέντηση των παραρρινίων κόλπων. Η ανάπτυξη μικροοργανισμού/ών σε πυκνότητα $>10^4$ cfu/ml αποτελεί το διαγνωστικό gold standard. Όμως, η μέθοδος είναι επεμβατική και δεν μπορεί να εφαρμοσθεί ως εξέταση ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι απεικονιστικές τεχνικές, όταν δεν αναδεικνύουν παθολογικές εικόνες, μπορούν με σχετική βεβαιότητα να αποκλείσουν την παραρινοκολπίτιδα ως το αίτιο της νόσου σε ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό. Όμως, όταν αναδεικνύουν παθολογικές εικόνες, δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν ΟΒΡΝ από οξεία μη βακτηριακή ρινοκολπίτιδα. Ως εκ τούτου, συστήνεται να γίνεται στις επιπλεγμένες περιπτώσεις η αναζήτηση ανατομικών παραλλαγών. Η καλλιέργεια ρινικού εκκρίματος είναι αναξιόπιστη και πρέπει να αποφεύγεται. Σε μετα-ανάλυση μελετών οξείας ιγμορίτιδας, που ελήφθησαν καλλιέργειες από τον μέσο ρινικό πόρο υπό ενδοσκοπικό έλεγχο, βρέθηκε ακρίβεια της τάξης του 87% συγκριτικά με δείγματα από τον γναθιαίο κόλπο.

Ο ασθενής με κλινική συμπτωματολογία ΟΡΝ, είναι πιθανό να έχει ΟΒΡΝ και επομένως να χρειάζεται θεραπεία με αντιμικροβιακά όταν: α) τα συμπτώματα

του επιμένουν για τουλάχιστον 10 ημέρες, χωρίς να βελτιώνονται, β) η έναρξη της νόσου είναι οξεία με πυρετό $\geq 39^{\circ}\text{C}$, με πυώδεις ρινικές εκκρίσεις ή άλγος στο πρόσωπο που διαρκεί τουλάχιστον 3-4 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, γ) μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων μιας τυπικής ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, που είχε διαρκέσει 5-6 ημέρες, παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων και σημείων, με έναρξη ή επανεμφάνιση πυρετού, κεφαλαλγίας και αύξησης της ποσότητας των ρινικών εκκρίσεων (διπλή νόσηση).

Πίνακας 1.

Μειζονα κριτήρια	Ελάσσονα κριτήρια
Πυώδης πρόσθια ρινική καταρροή	Κεφαλαλγία
Πυώδης οπισθορινική καταρροή	Ωτικό άλγος, πίεση ή αίσθημα πληρότητας
Ρινική συμφόρηση ή απόφραξη	Δύσσομη αναπνοή
Αίσθημα συμφόρησης ή πληρότητας στο πρόσωπο	Οδονταλγία
Άλγος ή αίσθημα πίεσης στο πρόσωπο	Βήχας
Υποσμία ή ανοσμία	Καταβολή
Πυρετός (ισχύει μόνο για την οξεία ΡΚ)	Πυρετός (ισχύει για υποξεία και χρόνια ΡΚ)

2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ

Τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα είναι η αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, η δοξκυκλίνη και οι νεότερες κινολόνες λεβοφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη (Πίνακας 2). Οι μακρολίδες δεν συνιστώνται λόγω των υψηλών ποσοστών αντοχής του πνευμονιοκόκκου σε αυτές, στον ελληνικό χώρο. Το ίδιο ισχύει, εν μέρει, και για τις κεφαλοσπορίνες β' και γ' γενεάς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη σε παιδιά και νεότερους ασθενείς. Παρότι ο *Staphylococcus aureus* αποτελεί δυνητικό παθογόνο ρινοκολπίτιδας, δεν συνιστάται κάλυψη έναντι αυτού στο αρχικό εμπειρικό σχήμα.

Η συνήθης διάρκεια της αγωγής είναι 5-7 ημέρες στους ενήλικες και μακρότερη στα παιδιά. Ως επικουρικά της αντιμικροβιακής θεραπείας συνιστώνται οι ενδορινικές εκπλύσεις με φυσιολογικό ορό ή υπέρτονο διάλυμα NaCl και η ενδορινική χορήγηση κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας. Τα αντιισταμινικά και τα τοπικώς ή συστημатικώς δρώντα αποσυμφορητικά δεν συνιστώνται.

Ο αλγόριθμος της αντιμετώπισης ασθενούς με ΟΡΚ παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

Πίνακας 2. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα.

	Πρώτη επιλογή	Δεύτερη επιλογή
Αρχική εμπειρική θεραπεία	Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό 625 mg x 3 ή 1 g x 2, PO	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 ή 200 mg x 1, PO
Ασθενής με ιστορικό αλλεργίας στις β-λακτάμες	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 ή 200 mg x 1, PO	Λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1, PO Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1, PO
Αποτυχία αρχικής αγωγής ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για αντοχή ^α	Λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1, PO Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1, PO	
Αγωγή σε νοσοκομείο λόγω σοβαρής λοίμωξης ^β	Λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1, PO ή IV Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1, PO ή IV Κεφτριαξόνη 1-2 g x (1 ή 2), IV	

^α Παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα: Ηλικία <2 ετών ή >65 ετών, παιδικός σταθμός, λήψη αντιβιοτικών τον προηγούμενο μήνα, νοσηλεία τις προηγούμενες 5 ημέρες, συννοσηρότητα, ανοσοκαταστολή.

^β Συνιστάται άμεση παραπομπή στο νοσοκομείο όταν υπάρχουν: Περιοφθαλμικό οίδημα ή ερυθρότητα βλεφάρων, παρεκτόπιση βολβού, διπλωπία, οφθαλμοπληγία, μείωση οπτικής οξύτητας, έντονη ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μετωπιαία κεφαλαλγία, οίδημα ύπερθεν των μετωπιαίων κόλπων, μηνιγγίτιδα ή εστιακά νευρολογικά σημεία.

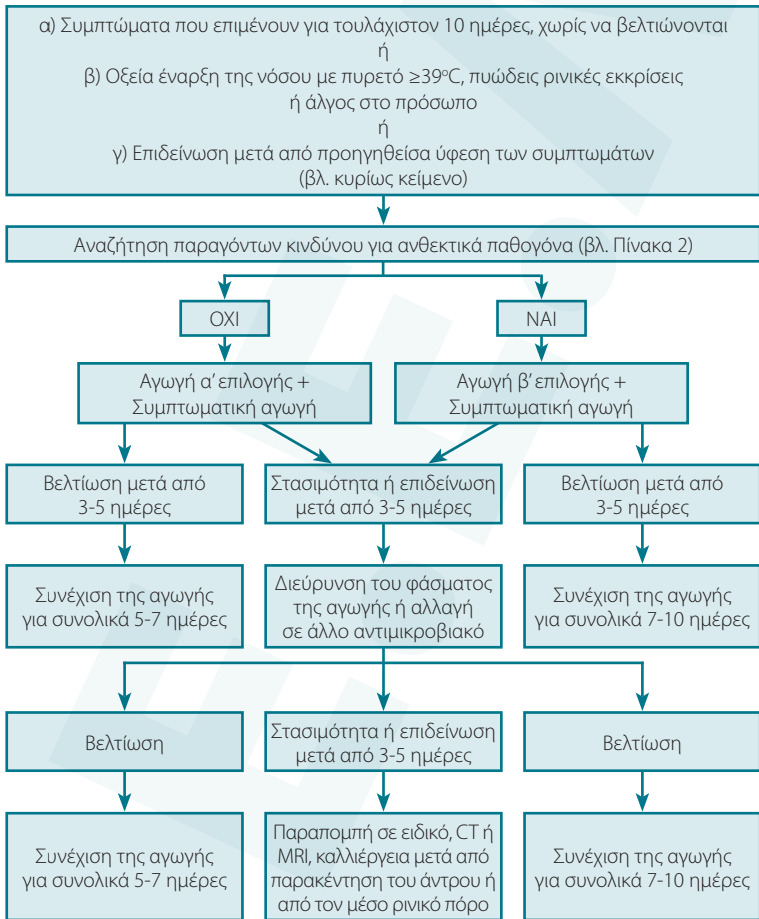
3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΟΡΚ

Οι επιπλοκές της ρινοκολπίτιδας διακρίνονται σε οφθαλμικές, οστικές και ενδοκρανιακές, αν και μπορούν να εμφανιστούν και κάποιες πιο ασυνήθεις επιπλοκές. Οι επιπλοκές στον οφθαλμό μπορούν να εξελιχθούν στα ακόλουθα στάδια: περιοφθαλμική κυτταρίτιδα (προδιαφραγματικό οίδημα), κυτταρίτιδα του κόγχου, υποπεριοστικό απόστημα, απόστημα ή φλέγμων του κόγχου και θρόμβωση του σφραγγώδους κόλπου. Η συμμετοχή του οφθαλμού εκδηλώνεται με οίδημα, εξόφθαλμο και επηρεασμό της κινητικότητας. Η περιοφθαλμική και οφθαλμική κυτταρίτιδα μπορεί να συμβεί κατά συνέχεια ιστού ή από αγγειακή διασπορά της φλεγμονής του υπεύθυνου κόλπου. Συνήθως οι αρχικές εκδηλώσεις είναι οίδημα και ερύθημα της έσω περιοχής των βλεφάρων. Επέκταση της φλεγμονής από το ιγμόρειο ή τον μετωπιαίο κόλπο προκαλεί οίδημα του κάτω ή άνω βλεφάρου, αντιστοίχως.

Οι ενδοκρανιακές επιπλοκές (σχετίζονται συχνότερα με ηθμοειδίτιδα ή μετωπιαία κολπίτιδα) περιλαμβάνουν το επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο

απόστημα, το εγκεφαλικό απόστημα, τη μηνιγγίτιδα και τη θρόμβωση του σφραγγώδους κόλπου. Η φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων μπορεί να επεκταθεί στα οστά προκαλώντας οστεομυελίτιδα και τελικά προσβολή ενδοκρανιακών δομών. Οι συχνότερες οστικές επιπλοκές είναι η οστεομυελίτιδα της άνω γνάθου ή του μετωπιαίου οστού.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος διάγνωσης και αντιμετώπισης της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες ασθενείς.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:155-212.
2. Gwaltney J.M. Jr, Wiesinger B.A., Patrie J.T. Acute community acquired bacterial sinusitis: The value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis.* 2004;38:227-233.
3. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:S31-80.
4. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Vardakas K.Z. et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:543-552.
5. Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E., Grammatikos A.P. et al. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: A meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:161-171.
6. Katsarolis I., Poulakou G., Analitis A. et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Data from a nation-wide surveillance study in Greece. *BMC Infect Dis.* 2009 Jul 29;9:120.
7. Maraki S., Mantadakis E., Samonis G. Serotype distribution and antimicrobial resistance of adult *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates over the period 2001-2008 in Crete, Greece. *Chemotherapy.* 2010;56:325-332.
8. Grivea I.N., Sourla A., Ntokou E. et al. Macrolide resistance determinants among *Streptococcus pneumoniae* isolates from carriers in Central Greece. *BMC Infect Dis.* 2012 Oct 11;12:255.
9. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-112.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Ομάδα εργασίας: Κ. Γεωργιλής
Ε. Γιαμαρέλλου
Γ. Δημόπουλος
Ι. Κιουμής
Κ. Κωνσταντίνου
Π. Νικολαΐδης
Δ. Ορφανίδου
Α. Πεφάνης
Μ. Χίνη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Γ. Δημόπουλος
Φ. Κλούβα-Μολυβδά
Α. Κοτανίδου
Κ. Κωνσταντίνου
Ε. Παπαδομιχελάκης
Γ. Πουλάκου
Α. Πρεκατές
Μ. Χίνη

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ)

Ως παρόξυνση ορίζεται η επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς με ΧΑΠ πέρα από τη συνήθη σταθερή κατάσταση και τις ημερήσιες διακυμάνσεις της, που απαιτεί αλλαγή στη θεραπευτική αγωγή. Το 80% των παροξύνσεων είναι λοιμώδους αιτιολογίας και οι μικροοργανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι είναι τα βακτήρια (40-50%), οι ιοί (30-50%) και τα άτυπα παθογόνα (5-10%) (Πίνακας 1). Σε ποσοστό 10-20% των περιπτώσεων οι παροξύνσεις της ΧΑΠ οφείλονται σε περισσότερους από έναν παθογόνους μικροοργανισμούς.

2. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΧΑΠ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η παρουσία πυωδών πτυέλων κατά τη διάρκεια παρόξυνσης ΧΑΠ αποτελεί ένδειξη για έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής σε αντίθεση με την οξεία βρογχίτιδα, όπου τα πυώδη πτύελα δεν προδικάζουν βακτηριακή λοίμωξη αλλά σχεδόν στο 100% αφορούν ιογενείς λοιμώξεις. Εντούτοις, η ύπαρξη μόνο (και όχι η αύξηση) διαπύησης των πτυέλων δεν αποτελεί ένδειξη αντιμικροβιακής αγωγής. Θετικές καλλιέργειες πτυέλων διαπιστώνονται στο 84% των ασθενών με πράσινα πυώδη πτύελα, ενώ σε ασθενείς με διαυγή πτύελα διαπιστώνονται θετικές καλλιέργειες μόνο στο 38% των περιπτώσεων. Έλεγχος των πτυέλων με καλλιέργεια και Gram χρώση πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς με: α) συχνές παροξύνσεις, β) χρόνια αποβολή πυωδών πτυέλων, και γ) μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία. Θεωρείται όμως σκόπιμο, κατά τακτά χρονικά διαστήματα, να γίνεται μια αξιόπιστη καλλιέργεια πτυέλων ώστε να γνωρίζει ο θεράπων το είδος των βακτηρίων με τα οποία είναι αποικισμένος ο ασθενής του.

Η ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστική, αλλά μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις άτυπης κλινικής εικόνας και εμμονής της παροξύνσεως ή σε υποψία υποκείμενης πνευμονίας.

Πίνακας 1. Λοιμώδεις παράγοντες που προκαλούν παρόξυνση ΧΑΠ.

Λοιμώδεις παράγοντες	Παθογόνος μικροοργανισμός
Ιοί (30%-50%)	<i>Influenza A και B</i> <i>Parainfluenza 1, 2 και 3</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>Adenovirus</i> <i>Respiratory Syncytial Virus (RSV)</i>
Ατυπα (ενδοκυττάρια) παθογόνα (5%-10%)	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Βακτήρια (40%-50%)	<i>Haemophilus influenzae</i> (στελέχη που δεν τυποποιούνται) <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Εντεροβακτηριακά (Klebsiella pneumoniae)</i>

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των παροξύνσεων της ΧΑΠ ανάλογα με τη βαρύτητα (κριτήρια Winnipereg).

Τύπος παρόξυνσης	Χαρακτηριστικά
I	Αύξηση της δύσπνοιας, του όγκου και εμφάνιση πυωδών πτυέλων (παρουσία και των τριών συμπτωμάτων)
II	Παρουσία δύο εκ των ανωτέρω συμπτωμάτων
III	Ένα εκ των ανωτέρω και παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των ακόλουθων: <ul style="list-style-type: none"> • Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού τις προηγούμενες 5 ημέρες • Πυρετός χωρίς άλλη εμφανή αιτία, επίταση ακροαστικών ευρημάτων, επίταση βήχα, αύξηση αναπνοών ή αύξηση των σφύξεων κατά τουλάχιστον 20%

Ο προσδιορισμός των αερίων αίματος είναι απαραίτητος τόσο για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου όσο και για την ορθή αντιμετώπιση του ασθενούς. Ο προσδιορισμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν παρέχει συνήθως χρήσιμες πληροφορίες. Τα κριτήρια Winnipereg καθορίζουν τον τύπο και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων (Πίνακας 2).

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ

Αντιβιοτικά έχουν ένδειξη χορηγήσεως σε ασθενείς με:

Παρόξυνση της ΧΑΠ με δύο τουλάχιστον από τα τρία κύρια συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την παρόξυνση της ΧΑΠ, δηλαδή αύξηση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων και εμφάνιση ή επίταση πυώδους χροιάς πτυέλων εφόσον το ένα εκ των δύο αφορά τη διαπίθηση των βρογχικών εκκρίσεων.

Πίνακας 3. Παροξύνσεις Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Στάδια Βαρύτητας της ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006].

Στάδιο I	Ήπια ΧΑΠ FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≥80% προβλεπόμενη
Στάδιο II	Μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ FEV ₁ /FVC <0,70 50% ≤FEV ₁ <80% προβλεπόμενη
Στάδιο III	Σοβαρή ΧΑΠ FEV ₁ /FVC <0,70 30% ≤FEV ₁ <50% προβλεπόμενη
Στάδιο IV	Πολύ σοβαρή ΧΑΠ FEV ₁ <30% προβλεπόμενη FEV ₁ <50% προβλεπόμενη + χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

Πίνακας 4. Κατάταξη ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και πιθανοί υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.

Ομάδα	Σοβαρότητα παρόξυνσης	Μικροοργανισμοί
A Ασθενείς που δεν χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο Στάδιο I: Ήπια ΧΑΠ	Ήπια παρόξυνση	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> λοί
B Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο Στάδιο II: Μέτρια ΧΑΠ	Μέτρια παρόξυνση, χωρίς παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Ότι στην ομάδα A και επιπλέον <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , κ.λπ.)
Γ Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο Στάδιο III-IV: Σοβαρή ΧΑΠ	Σοβαρή παρόξυνση με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Ότι στην ομάδα B και επιπλέον <i>P. aeruginosa</i>

* Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *P. aeruginosa* είναι: Η πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο, η συχνή χρήση αντιβιοτικών, η απομόνωση *P. aeruginosa* κατά τη διάρκεια προηγούμενης παρόξυνσης, ο αποικισμός με *P. aeruginosa* κατά τη διάρκεια της σταθερής φάσης της ΧΑΠ και η παρουσία βρογχεκτασιών.

Εντούτοις, σε πρόσφατη μεγάλη μελέτη για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι στις παροξύνσεις της ΧΑΠ δεν απαιτούνται αντιβιοτικά παρά μόνον εάν ο ασθενής απαιτεί νοσηλεία στο νοσοκομείο.

Για την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να συνεκτιμώνται το αντιμικροβιακό φάσμα, η αντοχή των συνήθων παθογόνων στα αντιβιοτικά σε εθνικό επίπεδο, η πλεονεκτική φαρμακοκινητική στο τραχειοβρογχικό δένδρο και στα πτύελα. Τα είδη των υπεύθυνων παθογόνων στις παροξύνσεις της ΧΑΠ ποικίλλουν και εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου.

Στον Πίνακα 3 περιγράφονται τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ, ενώ στον Πίνακα 4 καταγράφονται οι πιθανοί υπεύθυνοι μικροοργανισμοί στις παροξύνσεις της ΧΑΠ σε σχέση με τη βαρύτητα της παρόξυνσης.

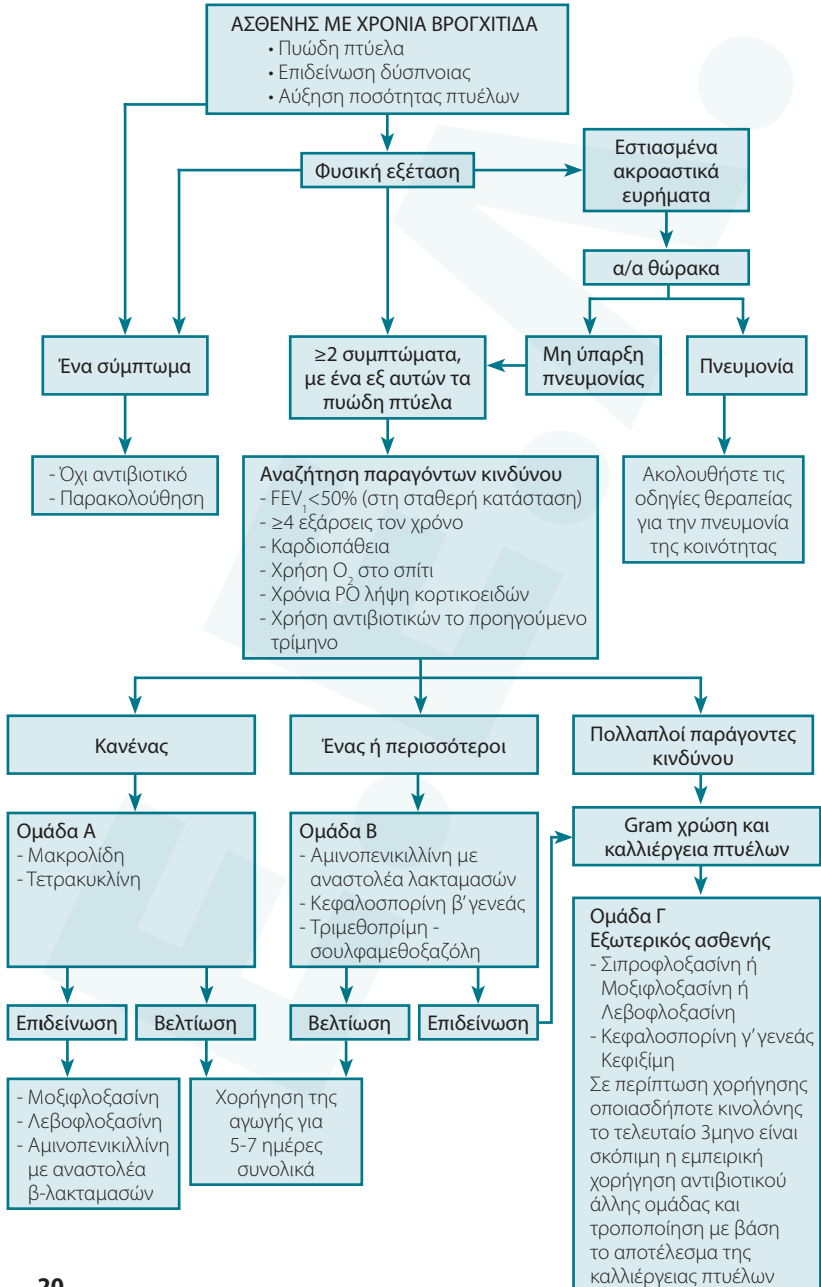
Στον Πίνακα 5 περιγράφονται τα ενδεικνυόμενα αντιβιοτικά και η δοσολογία τους, ενώ στο Σχήμα 1 παρατίθεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με παρόξυνση ΧΑΠ. Η θεραπεία με αντιβιοτικά πρέπει να διαρκεί 5-7 μέρες με εξαίρεση το τριήμερο σχήμα της αζιθρομυκίνης που βασίζεται στο μακρό χρόνο ημισείας ζωής του αντιβιοτικού.

Πίνακας 5. Ενδεικνυόμενα, από του στόματος, αντιβιοτικά και η δοσολογία τους.

Κατηγορία	Αντιβιοτικό
Μακρολίδες	<ul style="list-style-type: none"> Αζιθρομυκίνη: 500 mg x 1 για 3 ημέρες Κλαριθρομυκίνη: 500 mg x 2 ή Κλαριθρομυκίνη ER 1.000 mg x 1 Ροξιθρομυκίνη: 150 mg x 2 ή 300 mg x 1
Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς	<ul style="list-style-type: none"> Κεφουροξίμη αξετίλ: 500 mg x 2 Κεφπροζίλη: 500 mg x 2
Κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς	<ul style="list-style-type: none"> Κεφιξιμη: 400 mg x 1
Τετρακυκλίνες	<ul style="list-style-type: none"> Δοξυκυκλίνη: 100 mg x 2
Κινολόνες	<ul style="list-style-type: none"> Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1 Λεβοφλοξασίνη: 500 mg x 1 Σιπροφλοξασίνη: 750 mg x 2*
Αμινοπενικιλίνες	<ul style="list-style-type: none"> Αμοξικιλίνη: 1 g x 3 Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό: 875/125 mg x 2 ή 500/125 mg x 3 Σουλταμπικιλίνη: 750 mg x 3 Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη: 960 mg x 2

* Μόνο για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* (βλ. Πίνακα 4).

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης παρόξυνσης ΧΑΠ.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams S.G., Anzueto A. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Sem Resp Infect.* 2000;16:234-47.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
3. Baiter M.S., Hyland R.H., Low D.S. et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis: A practical guide for Canadian physicians. *Can Respir J.* 2003;10:248-58.
4. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. *Ann Intern Med.* 2001;134:490-4.
5. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: Background. *Ann Intern Med.* 2001;134:521-9.
6. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134:518-20.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Ομάδα εργασίας: Κ. Γεωργιλής
Ε. Γιαμαρέλλου
Γ. Δημόπουλος
Ι. Κιουμής
Κ. Κωνσταντίνου
Π. Νικολαΐδης
Δ. Ορφανίδου
Α. Πεφάνης
Μ. Χίνη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Α. Αργυροπούλου
Γ. Δημόπουλος
Α. Κοτανίδου
Κ. Κωνσταντίνου
Ε. Παπαδομιχελάκης
Γ. Πουλάκου
Α. Πρεκατές
Μ. Χίνη

1. ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί το συχνότερο αίτια πνευμονίας από την κοινότητα και ακολουθεί ο *Haemophilus influenzae*, ενώ το *Mycoplasma pneumoniae* προκαλεί σποραδικές επιδημίες (Πίνακας 1). Η αντοχή των κυριότερων παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική θέση. Στην Ελλάδα η αντοχή του *S. pneumoniae* στις μακρολίδες από στελέχη που έχουν απομονωθεί από απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις προσεγγίζει το 40%, ενώ η υψηλού επιπέδου αντοχή στην πενικιλίνη (MIC>4 mg/L) είναι χαμηλή, ώστε να επιτρέπει τη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού με μεγαδόσεις κρυσταλλικής πενικιλίνης (24-30 εκ. IU/24ωρο) ή αμοξικιλίνη (ενώ είναι απαγορευτική η χορήγηση της πενικιλίνης στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα). Επιπλέον, και η αντοχή στην κεφοταξίμη-κεφτριαξόνη είναι εξαιρετικά σπάνια. Όσον αφορά στον *H. influenzae*, το πρόβλημα της αντοχής δεν είναι ιδιαίτερα υψηλό δεδομένου ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην αμοξικιλίνη στελεχών που έχουν απομονωθεί από το κατώτερο αναπνευστικό είναι περίπου 23%, ενώ ελάχιστα από αυτά παρουσιάζουν αντοχή στην αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ και τις κεφαλοσπορίνες της β' γενεάς.

2. Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ή ΓΙΑ ΕΞΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η εισαγωγή ενός ασθενούς με πνευμονία από την κοινότητα στο νοσοκομείο είναι μία **κλινική απόφαση** όπου θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος θανάτου. Η κλίμακα CURB-65 (Πίνακας 2) βοηθά στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην πρόγνωση του ασθενούς, αλλά μειονεκτεί στην εκτίμηση ηλικιωμένων ασθενών με υποκείμενα νοσήματα. Οι ασθενείς που μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι είναι αποτέλεσμα πάντα της κρίσης του θεράποντος ιατρού, με την προϋπόθεση ότι η συχνή ιατρική παρακολούθηση είναι δυνατή. Πολύ πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι αρκεί κορεσμός O₂ ≤92% ως κριτήριο για την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Πίνακας 1. Παθογόνοι μικροοργανισμοί που προκαλούν πνευμονία από την κοινότητα.

	Παθογόνος μικροοργανισμός
Βακτήρια	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (~40%) <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ¹
Άτυπα παθογόνα	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Legionella</i> sp.
Ιοί	Influenza A και B Respiratory syncytial virus (RSV)

¹ Σε νέα άτομα, χωρίς υποκείμενα νοσήματα έχει αυξηθεί η επίπτωση της πνευμονίας από στελέχη *Staphylococcus aureus* που παράγουν μία τοξίνη που φέρεται υπό το όνομα Panton-Valentine λευκοκοτονίνη (PVL). Η πνευμονία αυτή είναι γνωστή ως CAMRSA pneumonia (Community-Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia), χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη και σπηλαιοποίηση, αιμοποϊκό, λευκοπενία, όπως και ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ (κυρίως κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης). Σε αντίθεση με τα κλασικά, νοσοκομειακής προέλευσης στελέχη MRSA, τα στελέχη τύπου CAMRSA από την κοινότητα είναι συνήθως ευαίσθητα στα αντιβιοτικά με αντισταφυλοκοκκική δράση (τετρακυκλίνες, κλινδαμυκίνη, κινολόνες, κοτριμοξαζόλη).

3. ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΙΕΡΕΥΝΑΤΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΕΙΣΑΓΕΤΑΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς:

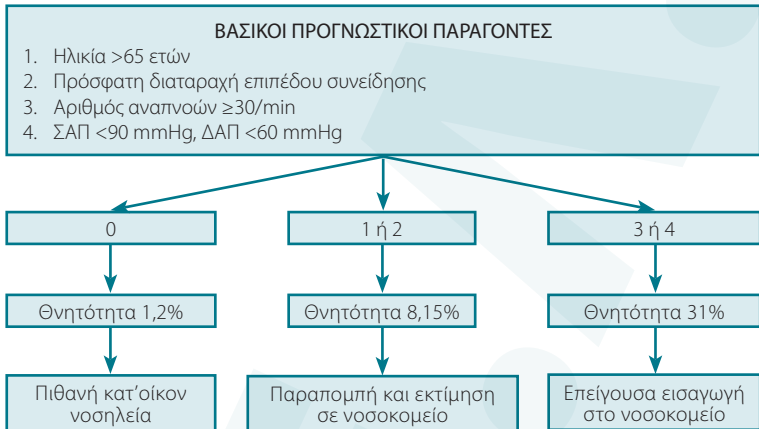
1. Ακτινογραφία θώρακα (πρόσθια και πλάγια)
2. Μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος ή παλμική οξυμετρία (κορεσμός O₂)
3. Γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος
4. Μικροβιολογικός έλεγχος (Πίνακας 3).

4. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΘΑ ΒΟΗΘΗΣΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

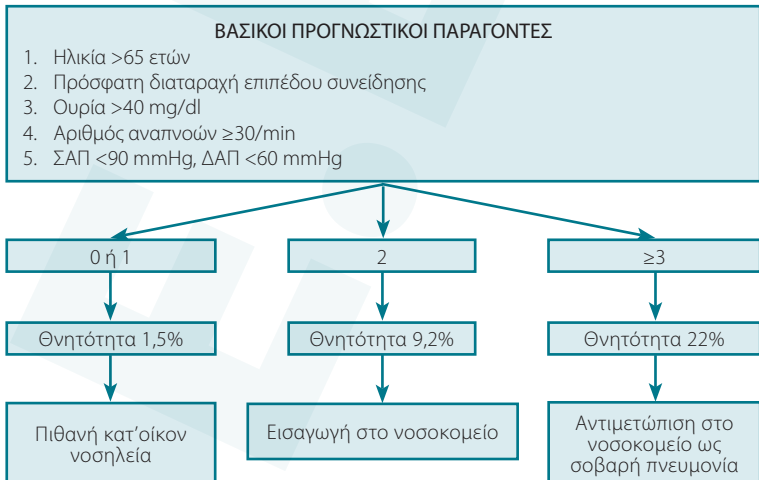
- Παρακέντηση θώρακος
 - Σε σημαντική πλευριτική συλλογή (>500 ml)
- Λήψη βρογχικών εκκρίσεων με προστατευμένη βούρτσα (PSB) ή βρογχοψευελιδικό έκπλυμα (BAL) μέσω βρογχοσκοπίου
- Διαθωρακική βιοψία διά βελόνης
 - Σε εστιακό διήθημα του πνεύμονα σε ασθενή όπου έχουν αποτύχει όλες οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι.

Πίνακας 2. Δείκτης CURB-65. Εκτίμηση της βαρύτητας της πνευμονίας από την κοινότητα.*

Εκτίμηση βαρύτητας - Στο ιατρείο



Εκτίμηση βαρύτητας - Στο ΤΕΠ



* Προσοχή: Η κλίμακα CURB-65 μειονεκτεί στην εκτίμηση ηλικιωμένων ασθενών με υποκείμενα νοσήματα.

Πίνακας 3. Μικροβιολογική διερεύνηση ασθενούς με σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα που εισάγεται στο νοσοκομείο.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται:

1. Δύο ζεύγη καλλιέργειών αίματος πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών
2. Πτύελα από το κατώτερο αναπνευστικό για άμεσες χρώσεις Gram για κοινά βακτήρια και Ziehl-Neelsen για β. Koch
3. Καλλιέργειες πτυέλων πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών (συναξιολογούνται με τα ευρήματα από τη χρώση Gram)*
4. Βιοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος πλευριτικού υγρού (εάν υπάρχει)
5. Αντιγόνο ούρων για *Legionella* sp. (ορομάδα 1, με ευαισθησία >95%) και *Streptococcus pneumoniae* (με ευαισθησία 50%)
6. Τους χειμερινούς μήνες, σε περιόδους έξαρσης ή επιδημίας γρίπης, ταχεία ανίχνευση αντιγόνου του ιού της γρίπης από ρινοφαρυγγικό έκκριμα και ενίοτε δείγματα πτυέλων για άμεσο ανοσοφθορισμό ή PCR για ιούς της γρίπης και αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)
7. Ορολογικός έλεγχος για άτυπα παθογόνα (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* sp.) δεν συνιστάται σε βάση ρουτίνας γιατί προσφέρει περισσότερο στην επιδημιολογική διερεύνηση και λιγότερο στην κατευθυνόμενη αντιμετώπιση, εφόσον η θετική απάντηση απαιτεί νόσηση >7 ημέρες
8. Εάν είναι διαθέσιμες εφαρμόζονται επιπρόσθετα ειδικές καλλιέργειες πτυέλων ή PCR για *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και *Legionella* sp.
9. Σε ειδικές περιπτώσεις έλεγχος για HIV λοίμωξη.

* Προσοχή: Το δείγμα θεωρείται αξιόπιστο όταν ο αριθμός των πυλοσφαιρίων είναι >25 και ο αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων <10 κύτταρα ανά οπτικό πεδίο (δεν ισχύει στους ουδετεροπενικούς ασθενείς). Άλλως πρέπει να απορρίπτεται και να λαμβάνεται νέο κατάλληλο δείγμα πτυέλων.

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Περιγράφεται λεπτομερώς στους Πίνακες 4 και 5.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΑΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

- Η αρχική θεραπεία είναι **εμπειρική** και πρέπει να αρχίζει εντός των πρώτων 2-4 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και εντός μίας ώρας από την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο πνευμονιόκοκκος είναι ο συχνότερος παθογόνος μικροοργανισμός, όπως και η επιδημιολογία της αντοχής του.
- Η επιλογή του σχήματος των αντιβιοτικών εξαρτάται από το πιθανό παθογόνο, τα επιδημιολογικά δεδομένα αντοχής, **την πιθανή χορήγηση και το είδος των αντιβιοτικών που έλαβε ο ασθενής το τελευταίο εξάμηνο**, τη βαρύτητα της πνευμονίας και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Τα αντιβιοτικά και οι δόσεις που συνιστώνται για εμπειρική θεραπεία περιγράφονται στους Πίνακες 6, 7 και 8.

- Η διάρκεια της θεραπείας σε ασθενή που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο είναι 7-10 ημέρες, ενώ σε πνευμονία από *Legionella* sp. τουλάχιστον 14 ημέρες και 21 ημέρες επί ανοσοκαταστολής και σε σταφυλοκοκκική πνευμονία 3 εβδομάδες. Επί εισροφήσεως η διάρκεια εξατομικεύεται.
- Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας πνευμονία πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη η αλλαγή της θεραπείας από ενδοφλέβια σε από του στόματος με οδηγό τη λύση των συμπτωμάτων του ασθενούς.

Πίνακας 4. Εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα εκτός νοσοκομείου με από του στόματος χορηγούμενα αντιβιοτικά.¹

Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο	Αμοξικιλίνη ± νεότερη μακρολίδη ²
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο ¹	Αμοξικιλίνη ± νεότερη μακρολίδη, ή Κινολόνη με δράση στο αναπνευστικό σύστημα ^{1,3}

¹ Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιβιοτικού ίδιας ομάδας με εκείνη που για οποιονδήποτε λόγο χορηγήθηκε στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο.

² Αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη.

³ Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη.

Προσοχή: Επί εμπειρικής χορηγήσεως δεν πρέπει (με βάση τα ποσοστά αντοχής του πνευμονιοκόκκου) να χορηγούνται κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς όπως και η κεφίξιμη (γ' γενεά) από του στόματος.

Πίνακας 5. Δοσολογικά σχήματα και διάρκεια εμπειρικής θεραπείας της πνευμονίας από την κοινότητα εκτός νοσοκομείου.

Νεότερες μακρολίδες	Δοσολογία
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1, για 5 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη, ή	500 mg x 2, για 7-10 ημέρες ή
Κλαριθρομυκίνη μακράς δράσεως	1.000 mg x 1, για 7-10 ημέρες
Κινολόνες με δράση στο αναπνευστικό σύστημα	Δοσολογία
Λεβοφλοξασίνη	750 mg x 1, για 7-10 ημέρες ή
	500 mg x 1, για 7-14 ημέρες
Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1, για 10 ημέρες
Αμινοπενικιλίνες	Δοσολογία
Αμοξικιλίνη	1 g x 4, για 7-10 ημέρες
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό	2 g x 2 x 7-10 ημέρες

Πίνακας 6. Μέτριας βαρύτητας πνευμονία από την κοινότητα και πνευμονία από εισρόφηση. Συνιστώμενα αντιβιοτικά για εμπειρική θεραπεία στο νοσοκομείο (νοσηλεία σε κοινό θάλαμο).

Μέτριας βαρύτητας πνευμονία από την κοινότητα

I. Ενδεικνυόμενα

Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών IV ή Κεφτριαζόνη ή κεφοταξίμη + νεότερη μακρολίδη

II. Εναλλακτικά¹

Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη²

Πνευμονία από εισρόφηση³

Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών IV ή Κεφτριαζόνη ή κεφοταξίμη + κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη

¹ Τα εναλλακτικά αντιβιοτικά χορηγούνται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ή σε περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στα ενδεικνυόμενα, ή όταν έχουν χορηγηθεί β-λακτάμες το τελευταίο τρίμηνο.

² Η μοξιφλοξασίνη χαρακτηρίζεται από την ισχυρότερη δράση έναντι του *Streptococcus pneumoniae*.

³ Εάν αναφέρεται πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο (ή παραμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκαταστάσεως), ενδεχομένως να χρειάζεται αγωγή που να καλύπτει ευρύτερο φάσμα παθογόνων στο οποίο περιλαμβάνονται και gram αρνητικά βακτήρια.

Γενικά, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιβιοτικών ίδιας ομάδας με εκείνα που χορηγήθηκαν στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο, για οποιαδήποτε λοίμωξη.

Πίνακας 7. Εμπειρική θεραπεία της σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα (νοσηλεία σε ΜΕΘ).

Χωρίς παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από *Pseudomonas aeruginosa*

- Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών + μακρολίδη ή
- Κεφτριαζόνη ή κεφοταξίμη¹ + μακρολίδη ή
- Αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη - λεβοφλοξασίνη)

Με παράγοντες κινδύνου για *Pseudomonas aeruginosa*²

- Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη ή
- Μονομπακτάμη ή
- Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών ή
- Σιπροφλοξασίνη ή
- Αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη

Με παράγοντες κινδύνου για εισρόφηση

- Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών ή
- Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών ή
- Κεφτριαζόνη ή κεφοταξίμη + κλινδαμυκίνη

Με παράγοντες κινδύνου ή σε υποψία *Staphylococcus aureus*

- Λινεζολίδη

¹ Προϋπόθεση να μην έχει χορηγηθεί αντιβιοτικό της ίδιας ομάδας το τελευταίο τρίμηνο.

² Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η συνυπάρχουσα ΧΑΠ/βρογχεκτασίες, η προηγούμενη νοσηλεία του ασθενούς, η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών και η υποψία εισρόφησης (ή ύπαρξη τριών από τα προηγούμενα αυξάνει τον κίνδυνο).

Πίνακας 8. Συνιστώμενα αντιβιοτικά και η δοσολογία τους επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας για εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα επί εισαγωγής στο νοσοκομείο (η επιλογή βασίζεται στο πιθανολογούμενο παθογόνο και στο αποτέλεσμα των καλλιιεργειών).

Νεότερες μακρολίδες	
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1 IV για 5 ημέρες,
Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2 IV για 7-10 ημέρες
Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών	
Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	3 g x 4 IV για 7-10 ημέρες
Κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (μη αντιψευδομοναδικές)	
Κεφτριαξόνη	2 g x 1 IV για 7-10 ημέρες
Κεφοταξίμη	2 g x 4 IV για 7-10 ημέρες
Αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες	
Κεφταζιδίμη	2 g x 3 IV
Κεφεπίμη	2 g x 3 IV
Μονοπακτάμες	
Αζτρεονάμη	2 g x 3 IV
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες με αναστολέα β-λακταμασών	
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	4,5 g x 4 IV
Κινολόνες με δράση στο αναπνευστικό σύστημα	
Λεβοφλοξασίνη	750 mg x 1 IV για 7 ημέρες
Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1 IV για 7-10 ημέρες
Αντιψευδομοναδικές κινολόνες	
Σιπροφλοξασίνη	400 mg x 3 IV ή 600 mg x 2 IV
Κλινδαμυκίνη	
	600 mg x 3 IV*

*Απαιτείται 1 ώρα IV έγχυση

7. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Η απάντηση της πνευμονίας στη θεραπεία παρακολουθείται με κλινικά κριτήρια που περιλαμβάνουν την κάμψη του πυρετού, τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Η ακτινολογική λύση της πνευμονίας απαιτεί μακρύτερο χρονικό διάστημα (έως και 1 μήνα) και γ' αυτό δεν έχει σκοπιμότητα η επανάληψη της ακτινογραφίας (εκτός εάν υπάρχει υποψία υποκείμενης κακοήθειας ή αποστημάτων).

Η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος συνιστάται στην περίπτωση που επιδεινώνεται η κατάσταση του ασθενούς, μετά από 48 ώρες από την έναρξη της χορήγησής του ή εάν μετά από 72 ώρες δεν υποχωρεί ο πυρετός. Η απόφαση για χορήγηση εξιτηρίου στον ασθενή προϋποθέτει την πλήρη σταθεροποίησή του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barlow G.D., Lamping D.L., Davey P.G. et al. Evaluation of outcomes in community acquired pneumonia: A guide for patients, physicians, and policy makers. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:478-88.
2. Cunha B.A. Community-acquired pneumonia. Diagnostic and therapeutic approach. *Med Clin N Amer.* 2001;85:43-77.
3. Dominguez J., Gali N., Blanco S. et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001;119:243-9.
4. File T.M. Jr. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2003;362:1991-2001.
5. File M. Jr, Auble T.E., Yearly D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
6. Halm E.A., Teirstein A.S. Clinical practice. Management of community pneumonia. *N Engl J Med.* 2002;347:2039-45.
7. Katsarolis I., Poulakou G., Matheopoulou Z. et al., on behalf the Hellenic Study Group for the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* 2004. Antimicrobial resistance of pneumococci isolated from nasopharynx of healthy children and clinical isolates in Greece in 2004. 15th ECCMID, Copenhagen, Denmark, April 2-5, 2005 (Abstract 2221).
8. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect Dis.* 2000;31:1362-7.
9. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almeld M. et al. Addition of a macrolide to a β -lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumoniae. *Clin Infect Dis.* 2003;36:396-8.
10. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138:109-18.
11. Zissis N.P., Syriopoulou V., Kafetzis D. et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr.* 2004;163:364-8.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου

Π. Καλτσάς

Ι. Κιουμής

Ν. Μαγγίνα

Ε. Μάναλη

Α. Μαυρομάτης

Ε. Παπαδομιχελάκης

Ε. Παπαφράγκας

Ι. Φλώρος

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου

Α. Αργυροπούλου

Α. Κοτανίδου

Ε. Παπαδομιχελάκης

Α. Πρεκατές

Μ. Χίνη

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1. Νοσοκομειακή πνευμονία: Είναι η πνευμονία που διαγιγνώσκεται μετά από ≥ 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο (HAP).

Πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care Associated Pneumonia - HCAP): Πνευμονία που εμφανίζεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια που είναι οι ακόλουθοι: 1) Νοσηλεία διάρκειας ≥ 2 ημερών το τελευταίο τρίμηνο, 2) διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, 3) έναρξη αιμοκάθαρσης τουλάχιστον από μηνός, 4) ασθενείς σε στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας (π.χ. ενδοφλέβια κατ' οίκον θεραπεία), 5) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV ($FEV_1 < 30\%$ προβλεπόμενου, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση), 6) ασθενείς με ανοσοκαταστολή [αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, μεταμοσχευμένοι, νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία, χρόνια λήψη κορτικοειδών (> 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή > 700 mg αθροιστική δόση), άλλη χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή]. Η πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας προσομοιάζει κλινικά, μικροβιολογικά και όσον αφορά στην πρόγνωση στη νοσοκομειακή πνευμονία (HAP).

Πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα (ή πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό) (Ventilator Associated Pneumonia - VAP): Η πνευμονία που εμφανίζεται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει διασωληνωμένος και σε μηχανικό αερισμό για ≥ 48 ώρες. Αποτελεί υποκατηγορία της νοσοκομειακής πνευμονίας και ως εκ τούτου έχουν κοινή διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Τραχειοβρογχίτις συνδεόμενη με αναπνευστήρα (ή σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό) (Ventilator Associated Tracheobronchitis - VAT): Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός βάσει οδηγιών, ο ορισμός της VAT συχνότερα περιλαμβάνει κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένες σε ποσότητα και πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις, καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων με ανάπτυξη μικροοργανισμού σε πυκνότητα $\geq 10^6$ cfu/ml, πυρετό $> 38^\circ\text{C}$ ή αριθμό λευκών > 12.000 ή < 4.000 , ενώ

απουσιάζουν τα ακτινολογικά κριτήρια της VAP και η καλλιέργεια δείγματος βρογχικών εκκρίσεων που ελήφθη με επεμβατικές μεθόδους δίνει ανάπτυξη μικροοργανισμών με μικρότερη πυκνότητα από το μικροβιολογικό διαγνωστικό κριτήριο της VAP ($<10^4$ cfu/ml για το BAL, $<10^3$ cfu/ml για το PSB).

1.2. Η νοσοκομειακή πνευμονία σε μη διασωληνωμένο ασθενή και σε ασθενή σε μηχανικό αερισμό (HAP/VAP) διακρίνεται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης σε:

Πρώιμης έναρξης HAP/VAP: Όταν εκδηλώνεται μέσα στις πρώτες 4 ημέρες νοσηλείας ή/και μηχανικού αερισμού, προκαλείται συνήθως από ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτήρια και είναι καλύτερης πρόγνωσης.

Όψιμης έναρξης HAP/VAP: Όταν εκδηλώνεται από την 5^η ημέρα νοσηλείας ή/και μηχανικού αερισμού και μετά, σχετίζεται με πολυανθεκτική βακτηριακή αιτιολογία και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

1.3. Νέοι ορισμοί καταγραφικής σημασίας. Το 2013 το CDC μετά από την αδυναμία της VAP να αποτελέσει δείκτη ποιότητας (quality indicator) λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας των διαγνωστικών ορισμών που χρησιμοποιούνται, προτείνει νέους ορισμούς για την παρακολούθηση των επιπλοκών των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες ποιότητας (Πίνακας 1).

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

2.1. Ακτινολογικά διαγνωστικά κριτήρια

Νέο ή εξελισσόμενο και εμμένον διήθημα στην ακτινογραφία ή την αξονική τομογραφία θώρακος. Σε ασθενείς με υποκείμενα χρόνια καρδιολογικά ή αναπνευστικά νοσήματα απαιτείται η παρουσία των ευρημάτων σε δύο τουλάχιστον διαδοχικές απεικονίσεις.

2.2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Τουλάχιστον ένα από:

- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Λευκά >12.000 ή <4.000 μl
- Σε ενήλικες ≥ 70 ετών, επιδείνωση επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αίτιο που να το εξηγεί.

Και τουλάχιστον δύο από:

- Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις ή πτύελα (νέα εμφάνιση ή αλλαγή στον χαρακτήρα των εκκρίσεων)
- Βήχας ή δύσπνοια ή ταχύπνοια
- Συμβατά ακροαστικά ευρήματα
- Επιδείνωση οξυγόνωσης.

Πίνακας 1. Οι νέοι ορισμοί από το CDC για την παρακολούθηση και καταγραφή των επιπλοκών σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Events).

Γεγονός	Όνομα	Ορισμός
Νέα αναπνευστική επιδείνωση	Επιπλοκή σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Complication - VAC)	≥2 ημέρες σταθερής ή μειούμενης ελάχιστης ημερήσιας θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης ή ημερήσιου ελάχιστου ποσοστού εισπνεόμενου οξυγόνου, ακολουθούμενα από αύξηση της ελάχιστης ημερήσιας θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης ≥3 cm H ₂ O ή αύξηση του ημερήσιου ελάχιστου ποσοστού εισπνεόμενου οξυγόνου κατά 20 μονάδες, με την αύξηση να διατηρείται ≥2 ημέρες.
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις λοίμωξης	Λοιμώδης επιπλοκή σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Infection-related Ventilator-Associated Complication - IVAC)	Επιδείνωση αερισμού όπως ορίζεται ανωτέρω - VAC KAI Θερμοκρασία <36°C ή >38°C ή αριθμός λευκών ≤4.000 ή ≥12.000/mm ³ KAI Χορήγηση νέας αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον 4 ημέρες, μετά την 3 ^η ημέρα του μηχανικού αερισμού και για ≥2 ημέρες πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC.
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις δυνατικής (possible) πνευμονικής λοίμωξης	Δυνητική πνευμονία	IVAC όπως ορίζεται ανωτέρω και Gram χρώση των ενδοτραχειακών εκκρίσεων ή του BAL με ≥25 ουδετερόφιλα και ≤10 επιθηλιακά κύτταρα κ.ο.π. ή θετική καλλιέργεια με δυνητικά παθογόνο μικροοργανισμό, μετά την 3 ^η ημέρα μηχανικού αερισμού και εντός 2 ημερών πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC (της αναπνευστικής επιδείνωσης).
Νέα αναπνευστική επιδείνωση με ενδείξεις πιθανής (probable) πνευμονικής λοίμωξης	Πιθανή πνευμονία	IVAC όπως ορίζεται ανωτέρω και Gram χρώση των ενδοτραχειακών εκκρίσεων ή του BAL με ≥25 ουδετερόφιλα και ≤10 επιθηλιακά κύτταρα κ.ο.π. KAI καλλιέργεια ενδοτραχειακών εκκρίσεων με ≥10 ⁵ αποικίες/μλ ή καλλιέργεια BAL με ≥10 ⁴ αποικίες/μλ ή το ισοδύναμό τους σε ημιποσοτικές καλλιέργειες, μετά την 3 ^η ημέρα μηχανικού αερισμού και εντός 2 ημερών πριν ή μετά την εμφάνιση του VAC (της αναπνευστικής επιδείνωσης).

2.3. Μικροβιολογικά διαγνωστικά κριτήρια

- Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση είναι η λήψη υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις) και ο έλεγχός του με άμεση μικροσκοπήση και ποσοτικές καλλιέργειες. Η λήψη στον διασωληνωμένο ασθενή γίνεται είτε μη επεμβατικά με απλή αναρρόφηση μέσα από τον τραχειοσωλήνα (τραχειοβρογχικές εκκρίσεις), είτε με επεμβατικές βρογχοσκοπικές τεχνικές (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα - BAL, προστατευμένη ψήκτρα - PSB). Πρόσφατες μελέτες δεν έχουν αποδείξει πλεονέκτημα των επεμβατικών τεχνικών είτε στη βελτίωση της ευαισθησίας και ειδικότητας της διαγνωστικής μεθόδου, είτε στη βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Ως εκ τούτου, για την αρχική μικροβιολογική διάγνωση της VAP συνιστάται κατά προτίμηση η ποσοτική (ή ακόμα και η ημιποσοτική) καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Η εφαρμογή επεμβατικών βρογχοσκοπικών τεχνικών επιβάλλεται επί αστοχίας της αρχικής αντιμικροβιακής αγωγής.
- Για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα της όποιας διαγνωστικής τεχνικής πρέπει η λήψη των υλικών να γίνει πριν από την έναρξη οποιασδήποτε αντιμικροβιακής αγωγής ή τουλάχιστον 72 ώρες μετά την τελευταία αλλαγή της και εφόσον αυτή είναι ανεπιτυχής.
- Η λήψη του BAL απαιτεί προσεκτική ενσφήνωση του άκρου του βρογχοσκοπίου σε περιφερικό αεραγωγό και έγχυση τουλάχιστον 120 ml ορού, μοιρασμένου σε 3-6 δόσεις. Η επιστροφή μπορεί να ποικίλλει, επηρεάζει σημαντικά την αξιοπιστία της εξέτασης και οφείλει να είναι τουλάχιστον 50%. Το πρώτο δείγμα που λαμβάνεται θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει περισσότερο τους περιφερικούς αεραγωγούς και όχι το παρέγχυμα και γι' αυτό απορρίπτεται.
- Μετά τη λήψη του υλικού η προστατευμένη ψήκτρα τοποθετείται σε φιαλίδιο με 1 ml φυσιολογικό ορό και αποστέλλεται για περαιτέρω επεξεργασία.
- Το υλικό από ψήκτρα μπορεί να εξετασθεί άμεσα, ενώ το BAL χρειάζεται πρώτα να φυγοκεντρηθεί. Το επίχρισμα εξετάζεται μετά από χρώση κατά Gram ή τροποποιημένη Giemsa.
- Απουσία μικροοργανισμών ή/και πυοσφαιρίων στην άμεση κατά Gram εξέταση του επίχρισματος των βρογχικών εκκρίσεων σε ασθενή χωρίς πρόσφατη αλλαγή στα αντιβιοτικά του έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για VAP και πρέπει να κατευθύνει σε άλλες διαγνώσεις.
- Οι ημιποσοτικές καλλιέργειες υστερούν σαφώς σε διαγνωστική αξιοπιστία των αντίστοιχων ποσοτικών.

- Τα όρια των ποσοτικών καλλιιεργειών που θεωρούνται διαγνωστικά για την VAP είναι $\geq 10^6$ για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, $\geq 10^4$ για το BAL και $\geq 10^3$ για την PSB. Τονίζεται ότι τα παραπάνω όρια ισχύουν με την προϋπόθεση ότι το υλικό έχει ληφθεί πριν την έναρξη αγωγής ή τουλάχιστον 72 ώρες μετά, εφόσον η αγωγή είναι ανεπιτυχής. Αν η κλινική υποψία είναι ισχυρή ή αν το υλικό έχει ληφθεί μετά την έναρξη της αγωγής είναι δυνατόν τα παραπάνω όρια να μειωθούν κατά ένα λογάριθμο.
- Αρνητική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων που έχει ληφθεί υπό σωστές συνθήκες απομακρύνει σε σημαντικό βαθμό από τη διάγνωση της VAP. Εναλλακτικά κριτήρια μικροβιολογικής διάγνωσης:
 - Θετική αιμοκαλλιέργεια που δεν σχετίζεται με άλλη εστία λοίμωξης
 - Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού
 - Καλλιέργεια υλικού από πνευμονικό απόστημα (ιστός ή πύον)
 - Ιστολογική εξέταση πνεύμονος
 - Εξέταση με αντιγόνα ή μοριακές μεθόδους σε υλικό από το κατώτερο αναπνευστικό, τον πνευμονικό ιστό ή άλλο υλικό (π.χ. αντιγόνα ούρων).

2.4. Η διαγνωστική ευαισθησία κλινικών κριτηρίων όπως το Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Πίνακας 2) και βιοχημικών δεικτών, όπως η τιμή της προκαλσιτονίνης (PCT) ορού, παραμένουν αμφιλεγόμενα.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι CPIS <6 την πρώτη και την τρίτη ημέρα απομακρύνει από τη διάγνωση της VAP, ειδικά αν συνοδεύεται από αρνητικές καλλιέργειες και τιμή προκαλσιτονίνης ορού (PCT) σταθερά <0,5 ng/ml.

3. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι ακόλουθες παράμετροι συνιστάται ότι πρέπει να κατευθύνουν την επιλογή εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στον ασθενή με έντονη κλινική υποψία για πνευμονία είτε νοσοκομειακή είτε σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό (HAP/VAP).

3.1. Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται **το ταχύτερο δυνατόν** μετά την κλινική διάγνωση (τις πρώτες 4 ώρες ή μέσα στη πρώτη ώρα αν ο ασθενής είναι και αιμοδυναμικά ασταθής ή συνυπάρχει σοβαρή σήψη) και να είναι **κατάλληλη** (ως προς το φάσμα, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και τη δοσολογία) γιατί επηρεάζει σημαντικά την κλινική έκβαση και τη θνητότητα.

3.2. Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιδημιολογία της αντοχής σε κάθε ΜΕΘ και να χορηγείται βάσει πρωτοκόλλου. Πολυκεντρικά και για όλη τη χώρα υπάρχουν τα δεδομένα του ελληνικού συστήματος καταγραφής της μικροβιακής αντοχής (The Greek System for the Surveillance of Antimicrobial

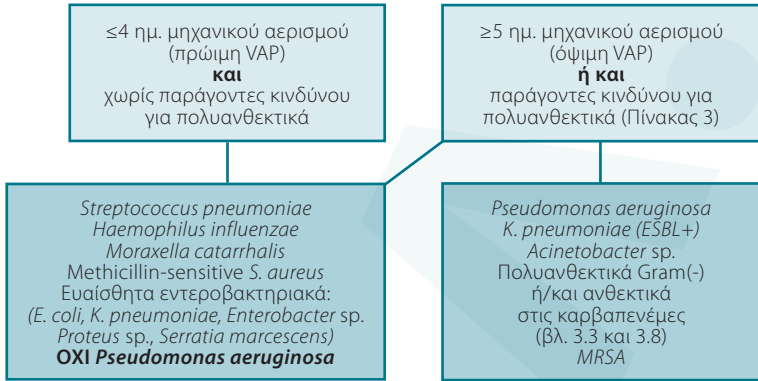
Resistance - www.mednet.gr/whonet/), επιβάλλεται όμως σε κάθε νοσοκομείο ή ΜΕΘ να γνωρίζει, μέσω συστηματικής καταγραφής, (1-2 φορές την εβδομάδα) τα δεδομένα των αποικισμών των χλωρίδων των ασθενών (αναπνευστικού, ορθικού, ούρων) και τα παθογόνα των λοιμώξεων των νοσηλευόμενων ασθενών.

Πίνακας 2. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Προσαρμοσμένο από Singh et al., *Am J Resp Crit Care Med*, 2000;162:505-511).

Υπολογισμός του Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)		
Θερμοκρασία °C	>36,5 και <38,4	0 βαθμοί
	>38,5 και <38,9	1 βαθμός
	>39 ή <36	2 βαθμοί
Λευκά αιμοσφαίρια (μl)	>4.000 και <11.000	0 βαθμοί
	<4.000 ή >11.000	1 βαθμός
	ραβδοπύρρηνα >50%	+ 1 βαθμός
Βρογχικές εκκρίσεις	Απουσία βρογχικών εκκρίσεων	0 βαθμοί
	Μη πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	1 βαθμός
	Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	2 βαθμοί
Οξυγόνωση, PaO ₂ /FiO ₂	>240 ή ARDS	0 βαθμοί
	<240 χωρίς ARDS	2 βαθμοί
Ακτινογραφία θώρακος	Απουσία διηθήματος	0 βαθμοί
	Διάχυτα (ή πολυεστιακά) διηθήματα	1 βαθμός
	Εντοπισμένο διήθημα	2 βαθμοί
Ακτινολογική εξέλιξη	Χωρίς ακτινολογική επιδείνωση	0 βαθμοί
	Ακτινολογική επιδείνωση (μετά από αποκλεισμό καρδιακής ανεπάρκειας και ARDS)	2 βαθμοί
Αποτελέσματα καλλιιεργειών βρογχικών εκκρίσεων	Στείρες ή παθογόνα σε αραιή/μικρή ανάπτυξη ($\leq 10^3$)	0 βαθμοί
	Παθογόνα σε μέτρια ή μεγάλη ανάπτυξη ($\geq 10^4$)	1 βαθμός
	Ίδιο παθογόνο ορατό στην Gram χρώση	+ 1 βαθμός

3.3. Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθορίζεται με βάση παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα παρουσίας πολυανθεκτικών μικροβίων (Πίνακας 3) και τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ή/και μηχανικού αερισμού (πρώιμη ή όψιμη πνευμονία) (Σχήμα 1). Λαμβάνεται ειδικά υπόψη ο κίνδυνος παρουσίας *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ή τοπικής επιδημίας από ανθεκτικά μικρόβια. Δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται στον ίδιο ασθενή η χορήγηση αντιμικροβιακών από ομάδες που χρησιμοποιήθηκαν τους τελευταίους 3 μήνες. Παράγοντες κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί για την παρουσία των μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες (ειδικά της *Klebsiella pneumoniae*) είναι: α) κρίσιμη ασθένεια όπως εκφράζεται από υψηλό APACHE score (>15), β) νοσηλεία σε ΜΕΘ ή παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο, γ) λήψη αντιβιοτικών (επί μακρόν, ή πολλαπλών ομάδων ή καρβαπενεμών), δ) ασθενής με κακή λειτουργική κατάσταση (κατακεκλιμένος, μη αυτοεξυπηρετούμενος).

Σχήμα 1. Πιθανά παθογόνα στην VAP.



Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για παρουσία πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

- VAP όψιμης έναρξης (διάρκεια μηχανικού αερισμού ≥ 5 ημερών)
- Παρούσα νοσηλεία ≥ 5 ημερών
- Λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο (πολλαπλών, κεφαλοσπορινών γ' γενεάς, ή καρβαπενεμών)
- Επιδημιολογία αντοχής στη ΜΕΘ
- Ανοσοκαταστολή (αιματολογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι, χρόνια λήψη κορτικοειδών)
- Παράγοντες κινδύνου για πνευμονία που έχει σχέση με παροχή ιατρικής φροντίδας (healthcare-associated pneumonia):
 - Νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο με διάρκεια ≥ 2 ημέρες
 - Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων
 - Αιμοκάθαρση με έναρξη τουλάχιστον από μηνός
 - Ασθενείς σε στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας (π.χ. ενδοφλέβια κατ' οίκον θεραπεία)
 - ΧΑΠ σταδίου IV ($FEV_1 < 30\%$ predicted), βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση

3.4. Τελευταία και μετά από σχετικές μελέτες αναγνωρίζεται ο ρόλος των καλλιεργειών επιτήρησης του αποικισμού των βρογχικών εκκρίσεων στις ΜΕΘ για τον καθορισμό της εμπειρικής αγωγής στην VAP. Συνιστάται ιδιαίτερα σε περιβάλλον πολυανθεκτικών μικροβίων και πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δις εβδομαδιαίως.

3.5. Η εμπειρική θεραπεία ευρέος φάσματος πρέπει να συνοδεύεται από τη συμμόρφωση στην αποκλιμάκωση της αγωγής με βάση τα αποτελέσματα των

καλλιέργειών και τη διακοπή αντιμικροβιακών που στοχεύουν σε παθογόνα που δεν απομονώθηκαν (π.χ. διακοπή κολιστίνης αν δεν απομονωθεί μικρόβιο ανθεκτικό στις καρβαπενέμες ή διακοπή λινεζολίδης ή βανκομυκίνης αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, ή αντικατάσταση καρβαπενέμης αν το παθογόνο που απομονώθηκε είναι ευαίσθητο και σε άλλα αντιβιοτικά [π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζορπακτάμη ή κεφαλοσπορίνες ή κινολόνες]). Αποκλιμάκωση σύμφωνα με νεότερα δεδομένα θεωρείται και η σύντομη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής (8-10 ημέρες για την πνευμονία από ζυμούντα τη λακτόζη βακτήρια π.χ. *E. coli*, *Klebsiella* sp. και 12-14 ημέρες για τα μη ζυμούντα τη λακτόζη π.χ. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp.).

3.6. Τα αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, με τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων, την κατάλληλη διάρκεια έγχυσης και μέσω της κατάλληλης οδού χορηγήσεως. Λαμβάνεται υπόψη η παρουσία αιμοδιηθήσεως ή νεφρικής ανεπάρκειας στον καθορισμό της δοσολογίας. **Είναι σημαντική η αποφυγή υποθεραπείας από χαμηλή δοσολογία.** Στην περίπτωση χορήγησης αμινογλυκοσιδών συνιστάται η χορήγησή τους να γίνεται σε δοσολογία άπαξ ημερησίως. Στον Πίνακα 4 αναγράφονται οι συνιστώμενες δοσολογίες για τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά φάρμακα στην HAP/VAP.

3.7. Παρόλο που η χορήγηση των αμινογλυκοσιδών σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά δεν προσφέρει *in vivo* συνεργική δράση, όπως προκύπτει από πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορούν να συγχορηγηθούν για διεύρυνση του φάσματος και κατά την κρίση του θεράποντος, με τη σύσταση η διάρκεια χορήγησης να μην υπερβαίνει τις 3-5 ημέρες. Η συγχορήγηση των αμινογλυκοσιδών για τα πρώτα 24ωρα έχει επίσης ένδειξη στον ασθενή με ψευδομοναδική λοίμωξη και αιμοδυναμική αστάθεια.

3.8. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για παθογόνα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε νοσοκομείο, με προηγηθείσα λήψη καρβαπενεμών, αν υπάρχει γνωστός αποικισμός, ή γνωστή ενεργός επιδημία/ενδημία στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Εμπειρικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τιγκεκυκλίνη σε συνδυασμό με κολιστίνη ή γενταμικίνη όταν δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές λύσεις. Σημειώνεται ότι η χρήση της τιγκεκυκλίνης α) δεν ενδείκνυται επί υποψίας παρουσίας *Pseudomonas aeruginosa*, β) είναι εκτός ενδείξεων (off label), καθώς και η υψηλότερη δοσολογία (100 mg/12ωρο) που φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για τα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα. Η καρβαπενέμη πρέπει να διατηρείται στο θεραπευτικό σχήμα σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό *in vitro* αντιβιοτικό, αν στην καλλιέργεια αναπτυχθεί *Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση αλλά έχει MIC ≤ 8 mg/L (το όριο ευαισθησίας στις καρβαπενέμες είναι ≤ 1 mg/L). Η χορήγηση της καρβαπενέμης (μεροπενέμης

Πίνακας 4. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στη θεραπεία της HAP/VAP.

Αντιμικροβιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία*	CRRT** (CID 2005;41:1159-66)
Κεφτριαξόνη	IV	2 g/12ωρο	2 g/12-24 ώρες
Κεφοταξίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφταζιδίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Αζτρεονάμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο	250-500 mg/6ωρο ή 500 mg/8ωρο
Μεροπενέμη	IV	2 g/8ωρο (σε 3ωρη έγχυση)	1 g/8ωρο (σε 3ωρη έγχυση)
Ντοριπενέμη	IV	1 g/8ωρο (σε 4ωρη έγχυση)	500 mg/8ωρο (σε 4ωρη έγχυση)
Δικλοξακιλίνη	IV	3 g/6ωρο	1,5 g/6ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV	750 mg/24ωρο	250 mg/24ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV	400 mg/24ωρο	400 mg/24ωρο
Σπιροφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 600 mg/12ωρο	200-400 mg/12ωρο
Αμικασίνη ^α	IV	20 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Γενταμικίνη ^α	IV	7 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Τομπραμικίνη ^α	IV	7 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη	IV	3 g/6ωρο	3 g/8-12 ώρες
Πιπερακιλίνη/ ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο	2,25-3,375 g/6ωρο
Βανκομικίνη ^β	IV	1 g (15 mg/kg)/12ωρο	1 g/24-48 ώρες
Τεϊκοπλανίνη ^γ	IV, IM	10 mg/kg/24ωρο	
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο	600 mg/12ωρο
Τιγεκυκλίνη ^{δ,στ}	IV	50 mg/12ωρο	50 mg/12ωρο
Κολιμικίνη ^{ε,στ} (methanesulphonate)	Εισπνεόμενη	4.500.000 IU/12ωρο 2.000.000 IU/8ωρο	4,5-6.000.000 IU/12ωρο

* Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

** Continuous Renal Replacement Therapy.

Σχόλιο: Επί νεφρικής ανεπάρκειας οποιουδήποτε βαθμού, δεν μειώνεται η πρώτη δόση των αντιβιοτικών, η οποία χρησιμεύει σαν δόση φόρτισης.

^α Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμικίνη και γενταμικίνη με 5 mg/kg, για δε την αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμικίνη πρέπει να είναι <1 µg/ml και για την αμικασίνη 4-5 µg/ml.

^β Η βανκομικίνη για σοβαρές λοιμώξεις απαιτεί δόση φόρτισης 25-30 mg/kg και δοσολογία 15-20 mg/kg ανά 8-12 ώρες, ενώ απαιτείται έλεγχος των trough επιπέδων τα οποία πρέπει να είναι 15-20 mg/L. Η βανκομικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC > 1 mg/L. Η συνεχής στάγδην έγχυση βανκομικίνης δεν υπερέχει και δεν συνιστάται. Χορηγείται σε έγχυση 1 ώρας.

ή ντοριπενέμης) συνιστάται να γίνεται σε 3ωρη έγχυση γιατί ο τρόπος αυτός βελτιώνει τις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες. Υπάρχουν αναδρομικές μελέτες που συνηγορούν για την ανάγκη χρήσης συνδυασμού 3 δραστικών φαρμάκων στην περίπτωση των λοιμώξεων από *Klebsiella pneumoniae*, οι οποίες όμως απαιτούν επιβεβαίωση από προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες. Έχει προταθεί (βάσει αναδρομικών μελετών) ότι έχει ένδειξη η συγχορήγηση καρβαπενέμης ακόμα και όταν δεν είναι δραστική (MIC=2-16 μg/ml ή και περισσότερο) για λόγους συνέργειας, βάσει της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, εφόσον χορηγείται σε IV 3ωρη έγχυση.

Στους ασθενείς με λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae* πολυανθεκτική, συνιστάται ο έλεγχος της *in vitro* ευαισθησίας έναντι της φωσφομυκίνης η οποία σε δόση 6 g/6ωρο IV μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη εφόσον διατηρούν ευαισθησία *in vitro*. Η φωσφομυκίνη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας ανάπτυξης αντοχής *in vivo* κατά τη θεραπεία.

Η κολιστίνη φαίνεται από πρόσφατες μετα-αναλύσεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε πνευμονία από πολυανθεκτικό στέλεχος *Acinetobacter* ή *Pseudomonas aeruginosa*.

3.9. Η χορήγηση αντιβιοτικών σε εισπνεόμενη μορφή έχει επίσημη ένδειξη για τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Χρησιμοποιείται off label στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό εδώ και πολλά χρόνια χωρίς να υπάρχει "consensus" λόγω της απουσίας προοπτικών τυχαίοποιημένων μελετών που να αποδεικνύουν το θεραπευτικό όφελος. Η παρουσία των πολυανθεκτικών παθογόνων στην VAP και VAT επικαιροποίησε την πιθανή ανάγκη χρήσης εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Βάσει περιορισμένου αριθμού μικρών μελετών με θετικά αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών, τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και τη μείωση στη συστηματική χρήση αντιβιοτικών, η χορήγηση αντιβιοτικών σε εισπνεόμενη μορφή μπορεί να εφαρμοσθεί ως ενισχυτική, συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση πνευμονίας ή τραχειοβρογχίτιδας από πολυανθεκτικό ή πανανθεκτικό μικροοργανισμό (κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες) και πάντοτε παράλληλα με τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής ενδοφλεβίως. Εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή στη χρήση της κατάλληλης συσκευής νεφελοποίησης (vibrating mesh nebulizer). Για την αμικασίνη, γενταμικίνη και αζτρεονάμη η έγκριση της εισπνεόμενης

^v Προηγείται φόρτιση με 2 κανονικές δόσεις ανά 12ωρο.

^δ Προηγείται φόρτιση με δόση 100 mg. Υπάρχουν μελέτες φαρμακοκινητικής με διπλάσια δοσολογία τιγκεκυκλίνης και καλύτερα αποτελέσματα, η μεγαλύτερη δοσολογία καθώς και η χορήγησή της σε λοιμώξεις αναπνευστικού είναι εκτός επίσημης ένδειξης.

^ε Συνιστάται αρχική δόση φόρτισης 9.000.000 IU ανεξαρτήτως επιπέδου νεφρικής λειτουργίας.

^{στ} Η επιλογή συνιστάται μόνο σε πολυαντοχή.

μορφής υπάρχει μαζί με τη συνιστώμενη συσκευή χορήγησης. Ειδικά για την κολιστίνη συνιστάται η δοσολογία των 2 MU ανά 8ωρο.

3.10. Η τραχειοβρογχίτιδα η σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (ή μηχανικό αερισμό - VAT) αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής η οποία βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών και μειώνει τις μέρες μηχανικής αναπνοής. Θεωρείται χρήσιμη η χρήση και εισπνεόμενων αντιμικροβιακών. Τα αντιβιοτικά σε εισπνεόμενη μορφή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία αν ο ασθενής είναι απύρετος και έχει άφθονες πυώδεις εκκρίσεις με σημαντική ποσοτικά ανάπτυξη μικροοργανισμών στην καλλιέργεια.

Εντούτοις, στην πρόσφατη βιβλιογραφία, η θέση της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη εφόσον ο ασθενής δεν έχει κλινικά σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό και λευκοκυττάρωση.

3.11. Εμπειρική αγωγή έναντι του *S. aureus* χορηγείται όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως οι κάτωθι:

- Κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση με Γλασκώβη <9
- Γνωστή φορεία
- Σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία
- Ακτινολογική εικόνα νεκρωτικής πνευμονίας ή κοιλοτικών σχηματισμών
- Εμπύημα.

Αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται. Αν απομονωθεί ευαίσθητος σταφυλόκοκκος στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (MSSA), η αγωγή πρέπει να μεταβληθεί χορηγώντας μεγάλες δόσεις αντισταφυλοκοκκικής πενικιλίνης, η οποία είναι πιο αποτελεσματική.

3.12. Ένδειξη για αναερόβια κάλυψη στην εμπειρική αγωγή υπάρχει σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως οι κάτωθι:

- Πνευμονία από τεκμηριωμένη εισρόφηση
- Νεκρωτική πνευμονία
- Πνευμονικό απόστημα
- Βρογχοπλευρικό συρίγγιο.

Να σημειωθεί ότι οι αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη), η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, η αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη και η μοξιφλοξασίνη από τις νεότερες κινολόνες, έχουν δραστηριότητα και έναντι όλων των αναερόβιων μικροοργανισμών.

3.13. Η παρουσία *Candida* sp. στις βρογχικές εκκρίσεις ή τα πτύελα αποτελεί θέση αποικισμού και όχι ένδειξη καντιπιασικής πνευμονίας η οποία κατ' ουσίαν είναι σπάνια και επομένως, ουδέποτε πρέπει να χορηγείται αντιμυκητιασική αγωγή.

3.14. Πνευμονία που δεν ανταποκρίνεται σε αντιμικροβιακή αγωγή, σε ασθενή με ΧΑΠ, ή λήψη κορτικοειδών ή ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση, η παρουσία *Aspergillus* sp. στο BAL πιθανόν να πρέ-

πει να αξιολογηθεί και αποτελεί ένδειξη έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Επί υποψίας ασπεργιλλικής λοίμωξης στον πνεύμονα, σημειώνεται η σημαντική διαγνωστική αξία της μέτρησης της γαλακτομαννάνης στο BAL.

3.15. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στην HAP/VAP.

A. HAP/VAP πρώιμης έναρξης (early onset) ή σε ασθενή χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά

Κεφτριαξόνη + κλαριθρομυκίνη ή
Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη ή
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη + αμινογλυκοσίδη

B. HAP/VAP όψιμης έναρξης (late onset) ή σε ασθενή με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά

Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (μονοθεραπεία)*
+ αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη**

*Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες=ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη
**Η κολιστίνη προστίθεται αν ο ασθενής έχει ολοκληρώσει ≥ 7 ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ (οι 7 ημέρες αποτελούν τον μέσο χρόνο αποικισμού με πολυανθεκτικά βακτήρια σε πολλές ελληνικές ΜΕΘ). Αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για παρουσία ανθεκτικών στις καρβαπενέμες μικροβίων, η κολιστίνη προστίθεται εξαρχής

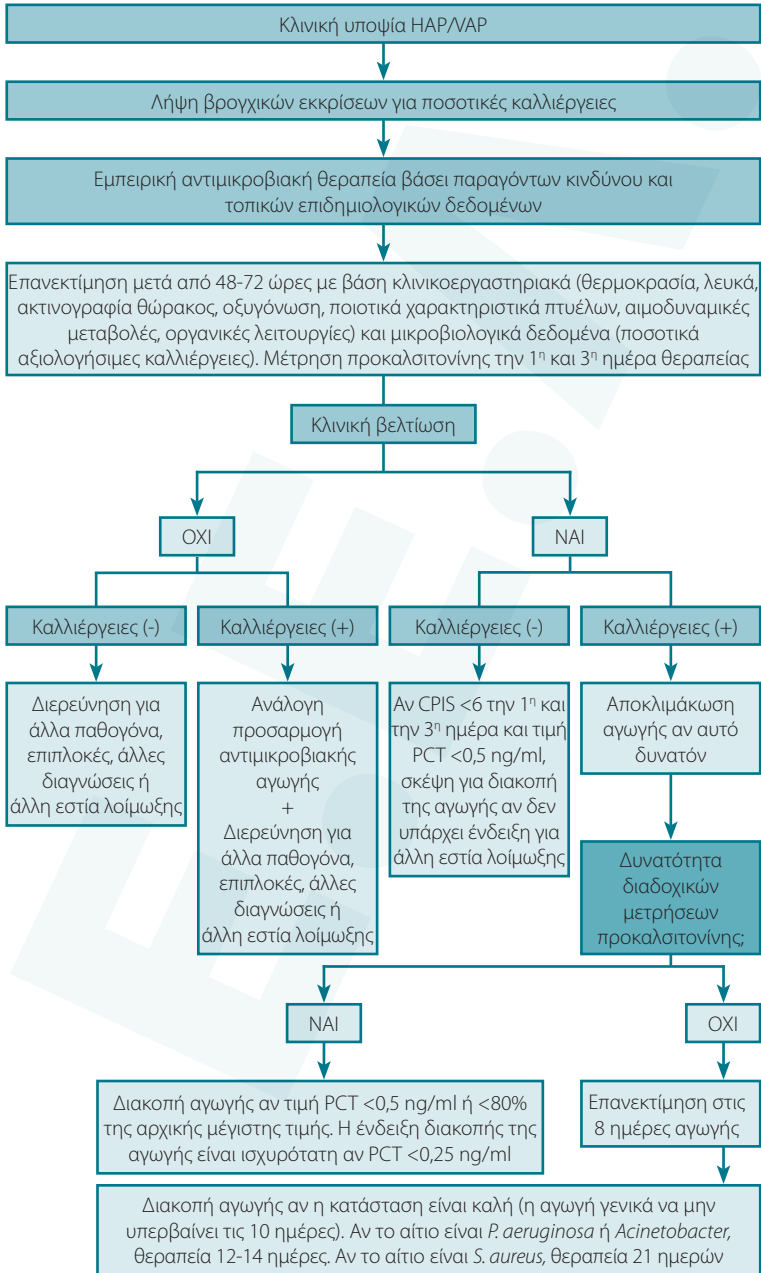
Σχόλια:

- Επί υποψίας για *S. aureus* και ειδικά MRSA, προστίθεται λινεζολιδη.
- Πρόσφατα αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπεροχή της λινεζολιδής στη θεραπεία της VAP από MRSA
- Οι ασθενείς με ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή και για πνευμονιοκόκο και αιμόφιλο (κεφτριαξόνη κατά προτίμηση, εκτός εάν έχει αποφασισθεί η χορήγηση καρβαπενέμης)

3.16. Όσον αφορά στη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής συνιστάται:

- Προσπάθεια για κατά το δυνατόν μικρότερη διάρκεια αγωγής.
- Επανεκτίμηση στις 72 ώρες και πιθανή διακοπή της αγωγής αν δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια πνευμονίας.
- Επανεκτίμηση στις 8 μέρες και διακοπή αγωγής αν δεν έχει απομονωθεί ή δεν υπάρχει πιθανότητα παρουσίας *P. aeruginosa* ή *Acinetobacter*.
- Η διάρκεια αγωγής για παθογόνα όπως η *P. aeruginosa* και το *Acinetobacter* μπορεί να παραταθεί στις 14 ημέρες.
- Η διάρκεια αγωγής της σταφυλοκοκκικής πνευμονίας παρατείνεται στις 21 ημέρες.
- Σε κέντρα όπου υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της προκαλιτονίνης, συνιστάται η συχνή (καθημερινή ή παρ' ημέρα) μέτρησή της κατά τη διαδρομή της λοίμωξης και διακοπή της αγωγής όταν η προκαλιτονίνη είναι $< 0,5$ ng/ml ή έχει μειωθεί κατά 80% σε σχέση με την αρχική μέγιστη τιμή της. Όταν η τιμή της προκαλιτονίνης μειωθεί σε $< 0,25$ ng/ml μπορεί να επιχειρηθεί διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος προσέγγισης στην αντιμετώπιση της HAP/VAP.



3.17. Ο αλγόριθμος της προσέγγισης στη συνολική αντιμετώπιση της HAP/VAP περιγράφεται στο Σχήμα 2.

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ VAP

4.1. Με βάση τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες παρατίθενται οι παράγοντες οι οποίοι έχουν ισχυρή βιβλιογραφική ένδειξη ότι μειώνουν τη συχνότητα της VAP.

1. Η εφαρμογή μέτρων όπως η εκπαίδευση του προσωπικού, η συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού και η απομόνωση (χωροταξικά και με λήψη προφυλακτικών μέτρων επαφής) των ασθενών με πολυανθεκτικά παθογόνα.
2. Η συνεχής καταγραφή των λοιμώξεων στη ΜΕΘ, των υπεύθυνων παθογόνων και της παρουσίας πολυανθεκτικών παθογόνων με ενδημικό ή επιδημικό χαρακτήρα ώστε να καθορίζεται η πολιτική χρήσης αντιβιοτικών και επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.
3. Η διασωλήνωση και η επαναδιασωλήνωση πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν και όπου ενδείκνυται να εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός.
4. Προτιμάται η στοματοφαρυγγική διασωλήνωση και ο στοματογαστρικός σωλήνας.
5. Συνιστάται η συνεχής αναρρόφηση των υποεπιγλωττιδικών εκκρίσεων σε ασθενείς που αναμένεται να παραμείνουν διασωληνωμένοι >72 ώρες. Θεωρείται επίσης χρήσιμη η χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με ultrathin cuff από πολυουρεθάνη όπως και αυτών με επικάλυψη αργύρου και αντισηπτικού.
6. Η πίεση στο μπαλονάκι του ενδοτραχειακού σωλήνα πρέπει να διατηρείται 20-30 cm H₂O.
7. Μολυσμένες - συμπυκνωμένες εκκρίσεις πρέπει να απομακρύνονται προσεκτικά από τα κυκλώματα του αναπνευστήρα ώστε να μην εισέρχονται στον ενδοτραχειακό σωλήνα ή τους συνδεδεμένους με το κύκλωμα νεφελοποιητές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων.
8. Συνιστάται η βράχυνση κατά το δυνατόν της διάρκειας της διασωλήνωσης και του μηχανικού αερισμού (χρήση πρωτοκόλλων για τη χρήση των κατασταλτικών και την επιτάχυνση του απογαλακτισμού - weaning).
9. Συνιστάται η διακοπή ή μείωση της καταστολής σε ημερήσια βάση και η προσπάθεια αποφυγής της χρήσης μυοχάλασης.
10. Η διατήρηση ικανοποιητικής αναλογίας νοσηλευτικού προσωπικού προς ασθενείς.
11. Η διατήρηση της θέσεως του ασθενούς στις 30-45°, ειδικά όταν χορηγείται εντερική διατροφή.

12. Προτιμάται η εντερική από την παρεντερική διατροφή.
13. Αν απαιτείται προφύλαξη του πεπτικού από αιμορραγία λόγω stress ελκών μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε H₂ ανταγωνιστές είτε σουκραλφάτη (η τάση μείωσης της συχνότητας της VAP που παρατηρείται με τη χρήση της σουκραλφάτης αντισταθμίζεται από την ελαφρά υψηλότερη συχνότητα αιμορραγίας πεπτικού).
14. Η χρήση ανταλλακτών θερμότητας - υγρασίας (HME) προτιμάται των παθητικών υγραντήρων (HH) στο κύκλωμα του αναπνευστήρα.
15. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως η προσπάθεια τροποποίησης του αποικισμού του στοματοφάρυγγα και η φροντίδα της υγιεινής στόματος με διάλυμα χλωρεξιδίνης ή αντισηπτικού μπορεί να μειώσει τη συχνότητα της VAP και ως εκ τούτου συνιστάται.
16. Δεν συνιστάται η συστηματική εφαρμογή εκλεκτικής αποστείρωσης του εντερικού σωλήνα με αντιβιοτικά ή η χρήση αντιμικροβιακής προφύλαξης σε περίπτωση επείγουσας διασωλήνωσης. Η εκλεκτική αποστείρωση του εντερικού σωλήνα έχει σαφή βιβλιογραφικά δεδομένα επιτυχίας στην πρόληψη της VAP σε περιβάλλοντα χωρίς υψηλή ανοχή και μόνον για τα επεισόδια πρώιμης VAP. Θεωρείται ότι δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στην ελληνική πραγματικότητα με τα δεδομένα της πολυαντοχής και της μακράς νοσηλείας στη ΜΕΘ.
17. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή δέσμης μέτρων πρόληψης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της VAP. Οι δέσμες των μέτρων που έχουν δοκιμασθεί περιλαμβάνουν από 5-8 παμέτρους από τις ανωτέρω αναφερόμενες.

4.2. Για την πρόληψη της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) συνιστάται εκτός από τα μέτρα της παραγράφου 4.1 και η ταχεία κινητοποίηση των ασθενών και η φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού συστήματος για την κινητοποίηση των εκκρίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
2. Antoniu S.A., Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:333-42.
3. Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F. et al. Use of procalcitonin to reduce patient's exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-474.
4. Bulik C.C., Nicolau D.P. *In vivo* efficacy of simulated human dosing regimens of prolonged-infusion doripenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4112-4115.
5. Chan J.D., Graves J.A. and Dellit T.H. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2010.25:343-348.

6. Chastre J, Trouillet J.L., Combes A. et al., Diagnostic techniques and procedures for establishing the microbial etiology of ventilator-associated pneumonia for clinical trials: The Pros for quantitative cultures. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S88-S92.
7. Coffin S., Klompas M., Classen D. et al. Strategies to prevent ventilator associated pneumonia in acute care hospitals (SHEA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S1.
8. Craven D., Hjalmarson K.I. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: Thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51:S59-S66.
9. Daikos G.L., Markogiannakis A., Souli M., Tzouveleki L.S. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1393-404.
10. Daikos G.L., Petrikkos P., Psichogiou M. et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1868-73.
11. Daikos G.L., Skiada A., Pavleas J. et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. *J Chemother*. 2010;22:175-178.
12. File T. Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S42-S47.
13. Florescu D.F., Qiu F., McCartan M.A. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*. 2012;54:670-80.
14. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., Paterson D.L. et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-94.
15. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: How to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 2:S50-54.
16. Jones R.N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S81-S87.
17. Kollef M.H. Ventilator-associated complications, including infection-related complications. *Crit Care Clin*. 2013;29:33-50.
18. Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P. et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128:3854-62.
19. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. 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. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
20. Lorente L., Blot B., Rello J. New issues and controversies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:870-76.
21. Luna C.M., Aruj P., Niederman M.S. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:158-64.
22. Masterton R.G., Galloway A., French G. et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:5-34.
23. Muscedere J., Dodek P., Keenan S. et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *J Crit Care*. 2008;23:126-137.
24. Muscedere J., Dodek P., Keenan S. et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2008;23:138-149.
25. Niederman M.S. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: Definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S12-S17.
26. Palmer L. Aerosolized antibiotics in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2011;32:559-574.
27. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2004;328:668.
28. Petrosillo N., Giannella M., Lewis R. et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:159-77.
29. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E. et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3430-3436.

30. Ramirez P, Garcia M.A., Ferrer M. et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31:356-362.
31. Rello J, Lode H, Cornaglia G. et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36:773-780.
32. Rello J, Sole-Violan J, Sa-borges M. et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med.* 2005;33:1983-7.
33. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J.C. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
34. Singh N, Rogers P, Atwood C.W. et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162:505-11.
35. Torres A, Ferrer M, and Badia J.R. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S48-S53.
36. Trotman R.L., Williamson J.C., Shoemaker D.M. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1159-66.
37. Tumbarello M., De Pascale G, Treacarichi E.M. et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram-negative bacteria. *Chest.* 2013 Aug 29. doi: 10.1378/chest.13-1018.
38. Tumbarello M., Viale P, Viscoli C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:943-50.
39. Wunderink R. Surrogate markers and microbiologic end points. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S126-S130.
40. Zilberberg M., Shorr A. Ventilator-associated pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S131-S135.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΡΡΟΪΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Συντονιστής: Μ.Κ. Λαζανάς

Ομάδα εργασίας: Α. Βατόπουλος

Δ. Βουτσινάς

Α. Γκίκας

Δ. Καββαθά

Ι. Κουτρομπάκης

Ι. Μπαραμπούτης

Ε. Παπαβασιλείου

Ε. Παπαφράγκας

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Α. Γκίκας

Ομάδα Εργασίας: Δ. Βουτσινάς

Ε. Λαδά

Ε. Παπαβασιλείου

Σ. Σουγιουλτζής

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος «διάρροια» αναφέρεται στη μεταβολή των κενώσεων του εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται από μη σχηματισμένες κενώσεις (>250 g/24ωρο) ή από αύξηση του όγκου των κενώσεων ή/και αύξηση στη συχνότητα των κενώσεων (3 ή περισσότερες ημερησίως).

Ανάλογα με τη διάρκεια της διάρροιας ορίζεται:

- Οξεία διάρροια <14 ημέρες
- Εμμένουσα διάρροια >14 ημέρες
- Χρόνια διάρροια >30 ημέρες.

Ο όρος «λοιμώδης διάρροια» υποδηλώνει την εμφάνιση διάρροιας που οφείλεται σε κάποιο λοιμώδη παράγοντα.

Νοσοκομειακή ορίζεται η διάρροια ή το νέο επεισόδιο διάρροιας που εμφανίζεται 72 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η «διάρροια» αποτελεί μία από τις 5 συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και την πρώτη αιτία παιδικής θνησιμότητας, ενώ η «λοιμώδης διάρροια» αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, από λοιμώδη νοσήματα, παγκοσμίως.

Το έτος 2000 υπολογίσθηκαν περί τα 1,5 δισεκατομμύρια επεισόδια διάρροιας με 1,4 έως 2,5 εκατομμύρια θανάτους, με τη μεγαλύτερη συχνότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες.

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια της οξείας διάρροιας διακρίνονται σε λοιμώδη και μη λοιμώδη. Στα μη λοιμώδη αίτια περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων φάρμακα, αλλεργίες από τροφές, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αλλά και πιο σπάνια νοσήματα όπως θυρεοτοξίκωση, σύνδρομο καρκινοειδούς κ.ά.

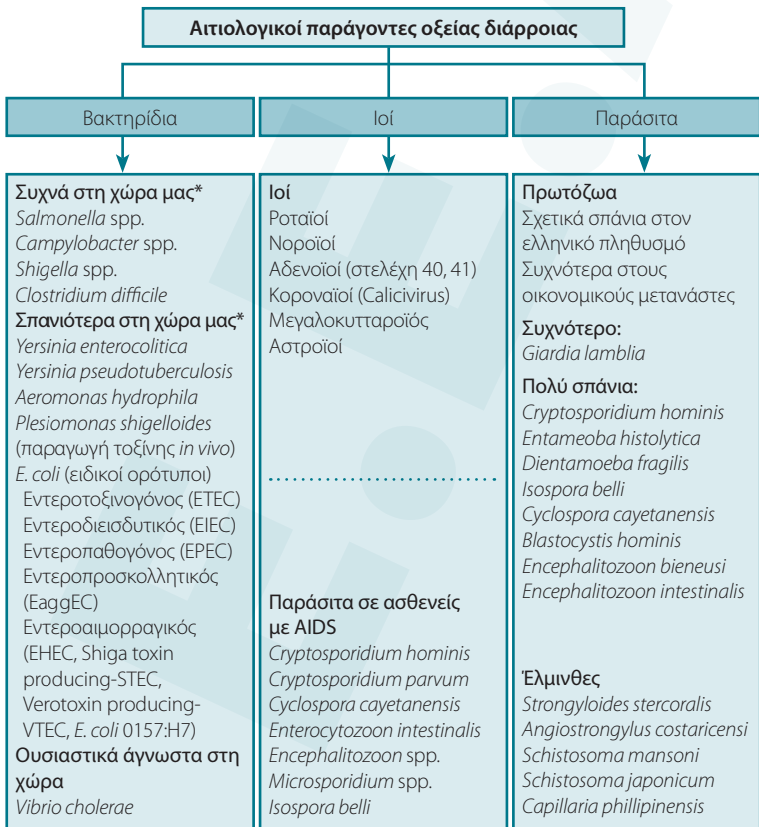
Η διάρροια λοιμώδους αιτιολογίας καθορίζεται συνήθως από την καλλιέργεια του παθογόνου αιτίου στα κόπρανα. Η απομόνωση του υπεύθυνου

αιτίου στα κόπρανα, σε διαφορετικές μελέτες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς, κυμαίνεται μεταξύ 2-40%.

Η συχνότητα απομόνωσης των εντεροπαθογόνων σε μελέτες σε ασθενείς της κοινότητας στον Ελλαδικό χώρο σε εκτιμήσεις του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. και διαφόρων ελληνικών νοσοκομείων ήταν κατά σειρά συχνότητας: *Salmonella* spp. 57,7-66,5%, *Campylobacter* spp. 19,2-37,7%, *Shigella* spp. 2,4-3,4%, *Clostridium difficile* 3-8,3%, *Aeromonas hydrophila* 1,8%, *Yersinia enterocolitica* 0,2-0,6%, που δείχνει και τη σειρά της συχνότητας απομόνωσης των διαφόρων εντεροπαθογόνων.

Οι ενοχοποιούμενοι παράγοντες οξείας λοιμώδους διάρροιας περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1.



*Πηγές: ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΓΚΝΑ «Γεννημάτας», και ΠΑ.Γ.ΝΗ.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

4.1. Πότε απαιτείται κλινική εκτίμηση

Κλινική εκτίμηση της οξείας διάρροιας ενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις:

- Σοβαρή διάρροια με σημεία υπογακαιμίας
- Πολλαπλές διάρροιες με βλέννη και αίμα
- Αιματηρή διάρροια
- Πυρετός $>38,5^{\circ}\text{C}$
- Αριθμός διαρροϊκών κενώσεων >6 ανά 24 ώρες
- Διάρκεια διαρροϊκής νόσου >48 ώρες
- Έντονο κοιλιακό άλγος
- Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών ή νοσηλεία
- Διάρροια σε ηλικιωμένους >70 ετών
- Ανοσοκαταστολή.

4.2. Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, με συλλογή κλινικών και επιδημιολογικών στοιχείων, είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του ασθενούς και κατευθύνει τη χορήγηση κατάλληλης εμπειρικής θεραπείας.

Στοιχεία που συσχετίζουν τους παράγοντες έκθεσης με το δυνητικό παθογόνο:

1. Κατοικία, επαγγελματική έκθεση, κατοικίδια ζώα και άλλες δραστηριότητες.
2. Πυρετός, συνήθως υποδηλώνει λοίμωξη από διεισδυτικά βακτήρια (π.χ. *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ή *Campylobacter* spp.), εντεροϊούς ή κυτταροτοξικά παθογόνα όπως *Clostridium difficile* ή *Entamoeba histolytica*.
3. Η παρουσία αιματηρών κενώσεων συνδυάζεται με παθογόνα που διεισδύουν στο τοίχωμα ή απελευθερώνουν κυτταροτοξίνες, ενώ δεν αναμένονται όταν ενοχοποιούνται ιοί ή παθογόνα που απελευθερώνουν εντεροτοξίνες.
4. Έμετοι συνυπάρχουν συχνά με ιογενή αίτια ή όταν το σύνδρομο οφείλεται σε προϋπάρχουσα τοξίνη (π.χ. *Staphylococcus aureus*).
5. Το ιστορικό κατανάλωσης τροφίμων μπορεί να παρέχει στοιχεία για τη διάγνωση όπως κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, ωμών ή ατελώς ψημένων κρεάτων ή ψαριών, ή οργανικών βιταμινούχων παρασκευασμάτων.
6. Πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών. Συχνότερα ενοχοποιούνται οι κινολόνες, οι β-λακτάμες και η κλινδαμυκίνη.

Επίσης, πρέπει να διερευνηθούν τα εξής: 1) ταξίδι σε αναπτυσσόμενες χώρες, 2) εργασία ή παραμονή σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, 3) κολύμβηση ή και κατανάλωση φρέσκου νερού από ποτάμια και λίμνες, 4) πρόσφατη παραμονή σε φάρμα ζώων ή ζωολογικό κήπο, ή έκθεση σε ερπετά ή οικιακά

ζώα με διάρροια, 5) παραμονή στον ίδιο χώρο με άλλα άτομα που έχουν παρόμοια συμπτώματα (π.χ. σε ξενώνες, γραφεία, χώρους συνεστίασης κ.λπ.), 6) λήψη άλλων φαρμάκων, πρόσφατα ή σε μόνιμη βάση (αντιόξινα, αναστολείς της κινητικότητας του εντέρου), 7) συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα που προδιαθέτουν σε λοιμώδη διάρροια (Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας [ΣΕΑΑ], ανοσοκατασταλτικά φάρμακα), ιστορικό γαστρεκτομής, ακραίες ηλικίες, βρέφη και ηλικιωμένοι, 8) επαγγελματική ενασχόληση με διαχείριση τροφίμων ή φροντίδα ασθενών, 9) σεξουαλική επαφή υψηλού κινδύνου.

Τέλος, στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ενδείξεις τροφιμογενούς μετάδοσης, όπως σε περιπτώσεις επιδημιών, ο κατά προσέγγιση υπολογισμός του χρόνου επώασης μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση.

- Αν τα συμπτώματα αρχίζουν εντός 8 ωρών είναι ένδειξη προϋπάρχουσας τοξίνης στα τρόφιμα από *S. aureus* ή *Bacillus cereus*.
- Αν τα συμπτώματα αρχίζουν μεταξύ 8 και 14 ωρών, ως υπεύθυνα παθογόνα πιθανολογούνται το *Clostridium perfringens* ή ο *Bacillus cereus*.
- Αν, τέλος, η περίοδος επώασης υπολογίζεται μεγαλύτερη από 14 ώρες η διαφορική διάγνωση είναι ευρύτερη και μπορεί να είναι ιογενής ή βακτηριακή λοίμωξη (π.χ. μόλυνση με εντεροτοξινογόνο ή εντεροαιμορραγική *E. coli*).

4.3. Εργαστηριακή διερεύνηση

Είναι γνωστό ότι τα περισσότερα μικροβιακής αιτιολογίας διαρροϊκά σύνδρομα είναι αυτοπεριοριζόμενα και σχεδόν τα μισά από αυτά είναι βραχύβια, γι' αυτό και οι ενδείξεις για μικροβιολογικό έλεγχο δεν είναι σαφείς. Αυτοπεριοριζόμενες είναι και οι ιογενούς αιτιολογίας διάρροιες.

- α. Η αρχική, πρωταρχικής σημασίας, εξέταση (σε συνδυασμό με το ιστορικό και τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο) είναι η μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων.
- β. Η παρουσία αίματος και λευκοκυττάρων στα κόπρανα θέτει τη διάγνωση βακτηριακού αιτίου της διάρροιας. Η ευαισθησία και ειδικότητα της ανίχνευσής τους υπολογίζονται στο 70% και 50% αντίστοιχα.
- γ. Δεν υπάρχει ομοφωνία για τις ενδείξεις καλλιέργειας κοπράνων. Η καλλιέργεια κοπράνων δεν ενδείκνυται σε ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο της κοινότητας.

Για την παρασιτολογική εξέταση θα πρέπει να αποσταλούν τρία δείγματα σε διαδοχικές ημέρες ή λήψη του κάθε δείγματος σε απόσταση τουλάχιστον 24 ωρών από το προηγούμενο.

Στους Πίνακες 2 και 3 αναφέρονται η διαγνωστική προσπέλαση και τα βασικά κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των κυριότερων διαρροϊκών συνδρόμων.

Πίνακας 2. Διαγνωστική προσπέλαση λοιμώδους διάρροιας.



Πίνακας 3. Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά εντερικής λοίμωξης από τα κυριότερα εντεροπαθογόνα.

Παθογόνο	Επιδημιολογία/ τρόποι μετάδοσης	Κλινική εικόνα					Στοιχεία φλεγμονής στα κόπρανα
		Εμπύρετο	Κοιλιακό άλγος	Αιματηρές κενώσεις	Ναυτία/ έμετοι		
<i>Salmonella</i>	Κοινότητα, τροφιμογενείς επιδημίες	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά	
<i>Campylobacter</i>	Κοινότητα, μη καλά μαγειρεμένα πουλερικά	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά	
<i>Shigella</i>	Κοινότητα, μετάδοση από άτομο σε άτομο	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Συχνά	Συχνά	
<i>E. coli O157:H7</i>	Τροφιμογενείς επιδημίες	Σπάνια	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Συνήθως όχι	
<i>Clostridium difficile</i>	Νοσοκομειακή λοίμωξη, σπάνια κοινότητας, χρήση αντιβιοτικών	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Συχνά	
Δονάκια	Κατανάλωση θαλασσινών	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
<i>Yersinia</i>	Κοινότητα, τροφιμογενής μετάδοση	Μερικές φορές	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
Ιστολυτική αμοιβάδα	Πρόσφατο ταξίδι ή μετανάστευση από τροπικές χώρες	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Μερικές φορές	
Κρυπτοσπορίδιο	Υδατογενής μετάδοση, πρόσφατο ταξίδι, ανοσοκαταστολή	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Καθόλου ή ήπια	
<i>Cyclospora</i>	Τροφιμογενείς επιδημίες, πρόσφατο ταξίδι	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	
<i>Giardia lamblia</i>	Υδατογενής μετάδοση, βρεφονηπιακοί σταθμοί, ανεπάρκεια IgA	Πολύ σπάνια	Συχνά	Πολύ σπάνια	Μερικές φορές	Πολύ σπάνια	
Νοροϊοί	Χειμερινές επιδημίες σε οικογένειες, σχολεία, γηροκομεία, κρουαζιερόπλοια, κατανάλωση θαλασσινών	Μερικές φορές	Συχνά	Πολύ σπάνια	Συχνά	Πολύ σπάνια	

4.4. Αντιμετώπιση της λοιμώδους διάρροιας

Στην αντιμετώπιση της λοιμώδους διάρροιας κεφαλαιώδους σημασίας είναι η άμεση ενυδάτωση του ασθενούς.

Σε ήπια διάρροια, η αφυδάτωση αντιμετωπίζεται απλά με αυξημένη πρόσληψη υγρών από το στόμα (νερό, αραιωμένοι χυμοί, ζωμοί, σούπες).

Σε ασθενή με βαρύτερη αφυδάτωση απαιτείται χορήγηση ειδικών διαλυμάτων.

Βαριά αφυδατωμένος ασθενής, εφόσον δεν είναι σε shock και χωρίς εμέτους, μπορεί άριστα να ενυδατωθεί από το στόμα. Ένα τέτοιο διάλυμα που προτείνεται από τον Π.Ο.Υ. μπορεί να παρασκευασθεί και να περιλαμβάνει 3,5 g άλατος (NaCl), 2,5 g σόδας (NaHCO₃), 1,5 g χλωριούχου καλίου (KCl) και 20 g γλυκόζης, στα οποία προστίθεται νερό μέχρι τελικού όγκου 1 lt.

Κατάλληλη διατροφή, για τη διευκόλυνση της ανανέωσης των εντεροκυττάρων, αποτελούν οι βραστές αλατισμένες αμυλούχες τροφές και τα δημητριακά (π.χ., πατάτες, ζυμαρικά, ρύζι, σιτάρι και βρώμη) συνοδευόμενα με αλάτι. Σε ασθενείς με υδαρή διάρροια συνιστώνται μπισκότα, μπανάνες, γιαούρτι, σούπες και βραστά λαχανικά.

Επειδή λόγω της φλεγμονής του εντέρου υπάρχει δευτερογενής δυσανεξία στη λακτόζη που μπορεί να διαρκέσει και εβδομάδες, συνιστάται προσωρινά η αποφυγή γαλακτοκομικών. Το όφελος κατανάλωσης γιαουρτιού ή άλλων προβιοτικών, για την πληθυσμιακή ανασύσταση της χλωρίδας του εντέρου, δεν έχει αποδειχθεί σε ενήλικες.

Η κατανάλωση μόνο υγρών για βραχύ χρονικό διάστημα δεν είναι επιβλαβής.

4.4.1. Συμπτωματική αγωγή

Από τα διάφορα αντιδιαρροϊκά, κυρίως η λοπεραμίδη και η διφαινοξυλάτη έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα. Η λοπεραμίδη είναι ισχυρότατος αντιδιαρροϊκός παράγοντας και ανακουφίζει σημαντικά τους ασθενείς, ιδιαίτερα αυτούς με διάρροια των ταξιδιωτών. Επειδή, όμως, η χορήγηση της σχετίζεται με παράταση του πυρετού σε ασθενείς με σιγκέλλωση, και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικού megάκολου, σε ασθενείς με διάρροια από *C. difficile* και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου σε παιδιά με διάρροια από στελέχη *E. coli* που παράγουν τοξίνη Shiga, απαγορεύεται η χρήση της σε ασθενείς με αιματηρή διάρροια ή εικόνα φλεγμονώδους διάρροιας.

4.4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή δεν φαίνεται να αλλάζει θεαματικά την πορεία της νόσου σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς.

Λόγω αυξανόμενης αντοχής των εντεροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά, της παράτασης του χρόνου φορέας της σαλμονέλλας, του κινδύνου επαγωγής φάγων προκαλούντων νόσο (π.χ. φάγος επάγων παραγωγή

τοξίνης Shiga), του κινδύνου υπερλοιμώξεων κατά τη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής και των λοιπών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιμικροβιακών, συνιστάται να σταθμίζονται τα υπέρ και τα κατά της χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής.

4.4.3. Διάρροια ταξιδιωτών

Η χορήγηση αντιμικροβιακών σε διάρροια ταξιδιωτών μειώνει σημαντικά τον χρόνο νόσησης και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα ακόμη και μίας δόσης αντιμικροβιακού. Η χορήγηση όμως αντιμικροβιακών σε ήπια διάρροια των ταξιδιωτών, αποθαρρύνεται λόγω της ήδη γνωστής σημαντικού βαθμού μικροβιακής αντοχής σε πλείστες χώρες του κόσμου και κυρίως στη Νότια και τη Νοτιοανατολική Ασία. Σε περίπτωση που ενδείκνυται η αντιμικροβιακή θεραπεία και η πιθανότητα αντοχής στις κινολόνες είναι υψηλή, προτιμάται η επιλογή της αζιθρομυκίνης.

4.4.4. Ειδική θεραπεία διάρροιας της κοινότητας

Περιγράφεται στους Πίνακες 4 και 5.

Πίνακας 4. Αιτιολογική αντιμετώπιση των λοιμωδών διαρροιών.

Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>Salmonella</i> non-typhi	Βρέφη <1 έτος Ηλικία >50 ετών Λεμφούπερπλαστική νόσος, καρκίνος, AIDS, Μεταμοσχευμένοι, Αιμοσφαιρινοπάθεια, Ασθενείς που φέρουν αγγειακά μοσχεύματα, Ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, Εκφυλιστική αρθροπάθεια, Κορτικοειδή, Βακτηραιμία, Νοσηλευόμενοι με πυρετό και σοβαρή διάρροια	Θεραπεία με κινολόνες (σιπροφλοξασίνη 500 mg PO x 2/ημ. ή λεβοφλοξασίνη 500 mg ημερησίως) για 7-10 ημέρες Εναλλακτικά, αζιθρομυκίνη 500 mg PO ημερησίως για 7 ημέρες Επί ανοσοκαταστολής, θεραπεία για 14 ημέρες
<i>Shigella</i> spp.	Συνιστάται σε όλους για τον έλεγχο της μετάδοσης	Κινολόνες PO (σιπροφλοξασίνη 750 mg x 2 PO, για 3 ημέρες) Εναλλακτικά, αζιθρομυκίνη 500 mg PO ημερησίως για 3 ημέρες Αν υπάρχει ανοσοκαταστολή, θεραπεία για 7-10 ημέρες

Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>Campylobacter</i> spp.	Η θεραπεία έχει ένδειξη όταν αρχίζει εντός 4 ημερών από την έναρξη της νόσου	Αζιθρομυκίνη 500 mg PO ημερησίως για 3 ημέρες Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη στεατική 500 mg PO 4/ημ. για 5 ημέρες ή σιπροφλοξασίνη 500 mg PO x 2/ημ. Av <i>C. fetus</i> γενταμικίνη ή αμπικιλίνη
<i>E. coli</i> spp.	ΟΧΙ σε ασθενείς με διάρροια από <i>E. coli</i> O157:H7. Σε EHEC δεν απαιτείται θεραπεία	Σε ETEC και EIEC φθοριοκινολόνες (σιπροφλοξασίνη 500 mg PO x 2/ημ. ή λεβοφλοξασίνη 500 mg PO ημερησίως) για 3-5 ημέρες
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις	Δοξυκυκλίνη 100 mg IV 2/ημ. + γενταμικίνη ή τομπραμυκίνη 5 mg/kg ημερησίως Δεύτερη επιλογή TMP-SMX ή κινολόνες
<i>V. parahemolyticus</i>	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις	Κινολόνες PO, δοξυκυκλίνη , IV κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς
<i>E. histolytica</i>	Σε ήπια-μέτρια εντερική νόσο	Μετρονιδαζόλη 500-750 mg PO x 3/ημ. για 7-10 ημέρες ή τινιδαζόλη 2 g PO ημερησίως για 3 ημέρες. Απαιτείται θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου (ιωδοκινόλη ή παρομομυκίνη)
	Σε σοβαρή ή εξωεντερική νόσο	Μετρονιδαζόλη 750 mg x 3/ημ. IV ακολουθούμενη από PO για 10 ημέρες ή τινιδαζόλη 2 g ημερησίως για 5 ημέρες. Απαιτείται θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου με ιωδοκινόλη ή παρομομυκίνη
Μικροσπορίδια	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Αλβενδαζόλη 400 mg PO x 2/ημ. για 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, fumagillin 20 mg PO 3/ημ. (για <i>E. bienersi</i>)
<i>Cyclospora</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	TMP-SMX-DS 1 δισκίο x 2/ημ. για 7-10 ημέρες Av AIDS: TMP-SMX-DS x 4/ημ. για 3-4 εβδ.
<i>Isospora belli</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	TMP-SMX-DS 1 δισκίο x 2/ημ. για 7-10 ημέρες Av AIDS: TMP-SMX-DS x 4/ημ. για 4 εβδ. Εναλλακτικά, σιπροφλοξασίνη 500 mg PO x 2/ημ. για 7 ημέρες

Παθογόνο	Ενδείξεις	Αιτιολογική θεραπεία
<i>G. lamblia</i>	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Τινιδαζόλη 2 g εφάπαξ ή νιταζοξανιδή 500 mg PO x 2/ημ. για 3 ημέρες Εναλλακτικά, μετρονιδαζόλη 250 mg PO x 3/ημ. για 5 ημέρες
Κρυπτοσπορίδια	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	Νιταζοξανιδή 500 mg PO x 2/ημ. για 3 ημέρες. Αν AIDS αντιτρετροϊκή αγωγή

4.4.5. Νοσοκομειακή διάρροια

Σε ισχυρή υποψία ή τεκμηριωμένη διάγνωση λοίμωξης από *C. difficile*, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια για διακοπή των χορηγούμενων αντιμικροβιακών και να αποφεύγεται η χρήση αντιπερισταλτικών φαρμάκων. Για την αιτιολογική θεραπεία βλ. Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Αιτιολογική θεραπεία λοιμώδους διάρροιας από *C. difficile*.

<i>C. difficile</i>	
Ήπιες ή μέτριες βαρύτητας (λευκά <15.000, όχι αύξηση κρεατινίνης ορού)	Μετρονιδαζόλη 500 mg PO x 3/ημ. για 10-14 ημέρες Εναλλακτικά, βανκομυκίνη 125 mg PO x 4/ημ. για 10-14 ημέρες ή τεϊκοπλανίνη 400 mg PO x 2/ημ. για 10 ημέρες
Μεγάλης βαρύτητας (λευκά >15.000 και αύξηση κρεατινίνης ορού >50% της αρχικής τιμής)	Βανκομυκίνη 250 mg PO x 4/ημ. για 10-14 ημέρες ή φινταξομικίνη 200 mg PO x 2/ημ. για 10 ημέρες Πρώτη υποτροπή: Μετρονιδαζόλη 500 mg PO x 3/ημ. σε συνδυασμό με Βανκομυκίνη 125 mg PO x 4/ημ. για 10-14 ημέρες και μετά σε σταδιακά μειούμενη δόση ή χορήγηση κατά ώσεις ή φινταξομικίνη
Μεγάλης βαρύτητας (λευκά ≥50.000, αιμορραγική κένωση, τοξικό megacolon, εικόνα ειλεού)	Μετρονιδαζόλη IV 500 mg x 4/ημ. + βανκομυκίνη 500 mg x 4/ημ. μέσω ρινογαστρικού σωλήνα +/- αναστροφο καθετήρα τυφλού ή Βανκομυκίνη 500 mg σε 1.000 ml NS το 24h σε υποκλυσμούς Επί αποτυχίας ένδειξη κολεκτομής ή μεταμόσχευση κοπράνων

Φινταξομικίνη

Πρόκειται για νεοεισαχθέν φάρμακο το οποίο στις μέχρι τώρα μελέτες συγκρινόμενο με τη βανκομυκίνη (δύο μελέτες φάσης III) έχει δειχθεί εξίσου αποτελεσματικό, σχετικά ατοξικό, αλλά με βασικό πλεονέκτημα τις λιγότερες υποτροπές ενώ συγχρόνως δεν επιλέγει εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη, διότι με εξαίρεση το *C. difficile* δεν έχει δραστηριότητα στη

φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για απειλητική για τη ζωή νόσο και τοξικό megacolon. Πρέπει να επισημανθεί ότι κύριο μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος.

Με βάση τις οδηγίες της ESCMID (20 Jan 2014 doi: 10.1111/1469-0691.12418), το νεοεισαχθέν στη θεραπευτική φάρμακο έχει περιληφθεί σε δόση 200 mg x 2 για 10 ημέρες στις συστάσεις για θεραπεία:

1. Ηπίως έως μέσης βαρύτητας νόσου καθώς και βαρείας νόσου (BI).
2. Πρώτη υποτροπή (BI).
3. Πολλαπλές υποτροπές (BII).

4.5. Μικροβιολογικός έλεγχος κοπράνων - Γενικές οδηγίες

4.5.1. Είδος δείγματος

Κόπρανα 1-2 g συλλέγονται σε ειδικό αποστειρωμένο δοχείο ή σε αποστειρωμένο συλλέκτη ούρων (αν υπάρχει η δυνατότητα επιλέγεται για έλεγχο το τμήμα του δείγματος των κοπράνων με βλέννα, αίμα ή πύο).

Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δείγμα από το ορθό που λήφθηκε με βαμβακοφόρο στυλέο (σε υλικό μεταφοράς Stuart ή ανάλογο).

Ο έλεγχος συνιστάται να επαναλαμβάνεται δύο ή τρεις φορές σε διαφορετικές ημέρες, ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα απομόνωσης παθογόνου μικροοργανισμού.

Συνιστάται επίσης το δείγμα να μην παραμένει περισσότερο από 2-3 ώρες πριν την εξέταση. Σε περίπτωση που το δείγμα καθυστερήσει να μεταφερθεί, πρέπει να γίνεται συνεννόηση με το εργαστήριο για τον τρόπο φύλαξής του.

4.5.2. Άμεση μικροσκοπική εξέταση

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση είναι υποχρεωτική διαδικασία του μικροβιολογικού ελέγχου των κοπράνων.

4.5.3. Καλλιέργεια

Στην καλλιέργεια θα αναζητηθούν τα βασικά παθογόνα. Η κλινική εικόνα μόνο σπάνια επιτρέπει τον ακριβή προσανατολισμό σε συγκεκριμένη μικροβιολογική διάγνωση.

4.5.4. Λοιπές εξετάσεις (Άμεση αναζήτηση τοξινών - Ορολογικός έλεγχος)

Οι παρακάτω παράγοντες θα αναζητηθούν ως εξής:

Clostridium difficile. Ο έλεγχος για *C. difficile* ενδείκνυται μόνο σε υλικό διαρροϊκών (μη σχηματισμένων) κενώσεων, εκτός αν υπάρχει υποψία ειλεού σχετιζόμενου με λοίμωξη από *C. difficile*.

Η καλλιέργεια κοπράνων, ακολουθούμενη από ανίχνευση του τοξινογόνου στελέχους με δοκιμασία κυτταροτοξικότητας από έμπειρο εργαστήριο, αποτελεί τη δοκιμασία αναφοράς αλλά έχει περιορισμένη πρακτική σημασία σε κλινικό επίπεδο λόγω της καθυστέρησης μέχρι τη λήψη του αποτελέσματος.

Η ανοσοενζυμική δοκιμασία (EIA) για ανίχνευση τοξινών A και B χρησιμο­ποιείται μέχρι τώρα από τα περισσότερα εργαστήρια λόγω ταχύτητας λήψης αποτελέσματος, της ευκολίας διενέργειας και κόστους αλλά χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία (σε σχέση με τη δοκιμασία κυτταροτοξικότητας).

Μια στρατηγική που έχει συσταθεί από την Αμερικανική Εταιρεία Μικροβιολογίας όπως και την ESCMID, είναι ο έλεγχος σε 2 στάδια, όπου στο πρώτο γίνεται διαλογή (screening) των δειγμάτων με ανίχνευση με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA) της γλουταμικής δεϋδρογενάσης (GDH), του κοινού αντιγόνου των στελεχών *C. difficile*, ενώ στο δεύτερο διενεργείται δοκιμασία κυτταροτοξικότητας ή καλλιέργεια με δοκιμασία κυτταροτοξικότητας στα θετικά για GDH δείγματα και μόνο, για επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Επί αρνητικής δοκιμασίας και ύποπτης κλινικής εικόνας, συνιστάται η δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τοξινογόνο *C. difficile* η οποία μπορεί να ξεπεράσει τα προβλήματα ταχύτητας, ευαισθησίας και ειδικότητας των παλαιότερων δοκιμασιών

- **IoI Rota.** Ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα.
- **Οροαντίδραση Widal:** Η διενέργειά της έχει αποδειχθεί ότι είναι χωρίς καμία διαγνωστική αξία και επομένως δεν συνιστάται.

5. ΘΕΜΑΤΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Όλα τα περιστατικά λοιμωξης από *Salmonella* spp., *Shigella* spp. και εντεραιμορραγικής *E. coli* ανήκουν στα νοσήματα υποχρεωτικής δήλωσης και συνεπώς, πρέπει να δηλώνονται στην οικεία Δ/νση Υγείας της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης ή/και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Στα νοσήματα υποχρεωτικής δήλωσης ανήκουν επίσης οι συρροές κρουσμάτων τροφιμογενούς-υδατογενούς νοσήματος (δύο ή περισσότερα συνδεδεμένα περιστατικά για τα οποία υπάρχει ένδειξη ότι είναι τροφιμογενούς ή υδατογενούς αιτιολογίας).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauer M.P, Kuijper E.J., van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15(12):1067-79.
2. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C., Pepin J., Wilcox M.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 May;31(5):431-55.
3. Musher D.M., Logan N., Hamill R.J., Dupont H.L., Lentnek A., Gupta A., Rossignol J.F. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.* 2006 Aug 15;43(4):421-7. Epub 2006 Jul 11.
4. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea. March 2008. Website: www.worldgastroenterology.org.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Π. Νικολαΐδης

Ομάδα εργασίας: Δ. Βουτσινάς
Ν. Γαλανάκης
Α. Ζέρβας
Χ. Ιατρού
Γ. Κορατζάνης
Μ. Μαραγκός
Ι. Μπολέτης
Ε. Ξηρουχάκη
Α. Σκολαρίκος
Σ. Τσιόδρας

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Π. Νικολαΐδης

Ομάδα Εργασίας: Ν. Γαλανάκης
Α. Ζέρβας
Χ. Ιατρού
Σ. Μεταλλίδης
Ι. Μπολέτης
Α. Σκολαρίκος
Ε. Φακίρη

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν ένα συχνό είδος λοιμώξεων τόσο μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών όσο και μεταξύ των ασθενών της κοινότητας.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούν, αποσκοπούν στη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος με βάση τις ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Λοιμώξεων των ΗΠΑ (IDSA), της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID), προσαρμοσμένες στα ελληνικά δεδομένα με βάση τη μικροβιακή αντοχή στα διάφορα αντιβιοτικά.

1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ταξινομούνται στις λοιμώξεις του **ανώτερου ουροποιητικού** στις οποίες υπάγονται η πυελονεφρίτιδα με ή χωρίς συνοδό νεφρικό ή παρανεφρικό απόστημα και στις λοιμώξεις του **κατώτερου ουροποιητικού** στις οποίες υπάγονται η κυστίτιδα, η ουρηθρίτιδα, η προστατίτιδα και η ορχεοεπιδιδυμίτιδα. Ανάλογα με τη συνύπαρξη ή όχι λειτουργικών ή ανατομικών διαταραχών του ουροποιητικού, ταξινομούνται επίσης σε **επιπλεγμένες** ή **μη επιπλεγμένες**. Ιδιαίτερη οντότητα αποτελεί η **ασυμπτωματική μικροβιουρία** καθ' όσον αυτή δεν αποτελεί πραγματική λοίμωξη, παρά μόνον υποδηλώνει την παρουσία μικροβίων στα ούρα.

Ουροσήψη ονομάζεται η σηπτική κατάσταση που συνοδεύει μία λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στο 1-2% των περιπτώσεων της οξείας πυελονεφρίτιδας.

Υποτροπιάζουσα λοίμωξη του ουροποιητικού, συνήθως κυστίτιδα, θεωρείται η λοίμωξη που επανεμφανίζεται εντός 6-8 εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας ενός προηγούμενου επεισοδίου και οφείλεται στο ίδιο προ της θεραπείας μικροβιακό στέλεχος.

Τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση και τη διακρίση μεταξύ των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κριτήρια με βάση κλινικοεργαστηριακά ευρήματα για τη διάγνωση της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος.

Κατηγορία	Κλινική διάγνωση	Εργαστηριακή διάγνωση
1. Οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα σε γυναίκες	Δυσουρία, επιτακτική ούρηση, συχνουρία, υπερηβικός πόνος, έλλειψη συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων πριν το τρέχον επεισόδιο	≥ 10 πυοσφαίρια/ml ούρων Συνήθης ή μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματοουρία $\geq 10^3$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης
2. Οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα	Πυρετός, ρίγος, οσφυϊκός πόνος, άλλες διαγνώσεις αποκλείονται ελλείψει ιστορικού ή κλινικής απόδειξης ανωμαλίας του ουροποιητικού	≥ 10 πυοσφαίρια/ml ούρων Ήπια λευκωματουρία και κυλινδρουρία ενισχύει τη διάγνωση $\geq 10^4$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης
3. Επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού - κυστίτιδα - πυελονεφρίτιδα	Οποιοσδήποτε συνδυασμός συμπτωμάτων από τις κατηγορίες 1 και 2 με ύπαρξη μίας ή περισσότερων λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος	≥ 10 πυοσφαίρια/ml ούρων $\geq 10^5$ αποικίες/ml σε γυναίκες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης $\geq 10^4$ αποικίες/ml σε άνδρες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης ή σε δείγμα ούρων που λήφθηκε με καθετήρα
4. Ασυμπτωματική μικροβιουρία	Κανένα σύμπτωμα από το ουροποιητικό	$\geq 10^5$ αποικίες/ml σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες ούρων με >24 ώρες διαφορά
5. Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις	Τουλάχιστον τρία επεισόδια με μη επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, τεκμηριωμένη με καλλιέργεια ούρων, στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών. Αφορά γυναίκες, χωρίς ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες.	$\geq 10^3$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ανιούσα οδός είναι η πιο συνήθης οδός μόλυνσης, ιδιαίτερα από οργανισμούς εντερικής προέλευσης (π.χ. *Escherichia coli* και άλλα εντεροβακτηριακά). Με αυτόν τον τρόπο, εξηγούνται η μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων στο γυναικείο φύλο, καθώς και ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης μετά από καθετηριασμό ή χειρισμό με εργαλεία του ουροποιητικού.

Το κυρίαρχο παθογόνο αίτιο των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, τόσο στις νοσοκομειακές όσο και στις εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις, είναι το κολοβακτηρίδιο σε συχνότητα που κυμαίνεται από 75% μέχρι 95% των περιπτώσεων. Ακολουθούν οι πρωτεΐς, η κλεμπσιέλλα, οι εντερόκοκκοι, οι σταφυλόκοκκοι και στις περιπτώσεις των νοσοκομειακών λοιμώξεων, η ψευδομονάδα, τα εντεροβακτηριακά και η κάντιντα.

Στον Πίνακα 2 περιγράφονται τα ποσοστά αντοχής της *Escherichia coli* στη χώρα μας στα διάφορα αντιβιοτικά, τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή μίας εμπειρικής θεραπείας, αναμένοντας τα αποτελέσματα των καλλιέργειών από κάθε περίπτωση. **Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά τα αντιμικροβιακά εκείνα στα οποία η αντοχή υπερβαίνει το 20%.**

3. ΟΞΕΙΑ ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΜΗ ΕΓΚΥΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η οξεία κυστίτιδα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, αφού κάθε επεισόδιο σχετίζεται με 6,1 ημέρες διάρκεια συμπτωμάτων, 2,4 ημέρες περιορισμένης δραστηριότητας, 1,2 ημέρες χωρίς εργασία και περίπου 0,5 ημέρες κατάκλισης.

Πίνακας 2. Αντοχή της *E. coli* στα διάφορα αντιμικροβιακά σε καλλιέργειες ούρων εξωνοσοκομειακών ασθενών (WHONET Greece, 2010).

Αντιμικροβιακά φάρμακα	% αντοχή στην Ελλάδα
Αμπικιλίνη	38,8
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	14,6
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη	21,7
Κεφαλοθίνη	29,1
Κεφοταξίμη	4,3
Κεφεπίμη	4,1
Κεφοξιτίνη	2,3
Κεφτριαξόνη	4,9

Αντιμικροβιακά φάρμακα	% αντοχή στην Ελλάδα
Κεφταζιδίμη	3,4
Αζρεονάμη	4,6
Γενταμικίνη	4,2
Νετελμικίνη	2,7
Αμικασίνη	1,1
Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	14,2
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	4,6
Ιμπενέμη	0,1
Ναλιδιξικό οξύ	13,2
Νορφλοξασίνη	6,9
Σιπροφλοξασίνη	9,1
Τετρακυκλίνη	28,0
Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη	24,2

Πίνακας 3. Από του στόματος αντιμικροβιακή θεραπεία για την οξεία μη επιπλεγμένη βακτηριακή κυστίτιδα σε ενήλικες προεμμηνοπαυσιακές μη εγκύους γυναίκες.

Ουσία	Δόση	Διάρκεια (ημέρες)
Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ	625 mg tid/1 g bid	5-7
Σιπροφλοξασίνη	250 mg bid	3
Σιπροφλοξασίνη XR	500 mg od	3
Λεβοφλοξασίνη	250 mg od	3
Οφλοξασίνη	200 mg bid	3
Νορφλοξασίνη	400 mg bid	3
Νιτροφουραντοΐνη	50-100 mg qid	5-7
Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη	160/800 mg bid	3-5

qid: τέσσερις φορές την ημέρα, *tid*: τρεις φορές την ημέρα, *bid*: δύο φορές την ημέρα, *od*: μία φορά την ημέρα, *XR*: βραδείας αποδέσμευσης.

Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Εξαιρετική σημασία για την εμπειρική θεραπεία έχει η διερεύνηση του ιστορικού για τη χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, διότι σε εμπειρική αγωγή δεν πρέπει να δίδεται αντιμικροβιακό της ίδιας ομάδας που ήδη χορηγήθηκε. Εφόσον χορηγηθούν β-λακτάμες (π.χ. αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, κεφαλοσπορίνες), η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστο πενήνθημερη.

4. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η επανεμφάνιση μίας μη επιπλεγμένης λοίμωξης του ουροποιητικού είναι αρκετά συχνή και ανέρχεται στο 10-20% των γυναικών που έχουν ήδη υποβληθεί σε αρχική θεραπεία για παρόμοια λοίμωξη. Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται η σεξουαλική δραστηριότητα, η χρήση ενδοτραχηλικού σπινάλ ως αντισυλληπτικού, καθώς και τα αντισυλληπτικά δισκία. Γενικά, φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση.

Για την αποφυγή υποτροπών (και εφόσον αριθμούν ≥ 3 το 6μηνο), ο αποτελεσματικότερος τρόπος προφύλαξης έχει αποδειχθεί ότι είναι η χορήγηση μικρών δόσεων αντιβιοτικού για μεγάλο χρονικό διάστημα προ της νυχτερινής κατάκλισης, με την προϋπόθεση ότι το αντιβιοτικό που επιλέγεται είναι δραστικό κατά το αντιβιογράμμα. Πριν από την έναρξη της χημειοπροφύλαξης πρέπει να διασφαλίζεται η εκρίζωση κάθε προηγούμενης ουρολοιμώξεως με αρνητική καλλιέργεια ούρων 1-2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Το συνηθέστερο σχήμα που προτείνεται είναι η νιτροφουραντοΐνη 50-100 mg/24ωρο ή κοτριμοξαζόλη 40/200 mg/24ωρο. Το αρχικό χρονικό διάστημα για τη χημειοπροφύλαξη είναι 6 μήνες έως 1 έτος, με αποτέλεσμα μετά τη διακοπή της προφύλαξης τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής σε ποσοστό 50-60%.

Εναλλακτικά σχήματα σε περίπτωση αδυναμίας του ασθενούς να λάβει τα προτεινόμενα αντιμικροβιακά αποτελούν η **κεφαλεξίνη 250 mg/ημερησίως ή κεφακλόρη 250 mg ή νορφλοξασίνη 200 mg/ημερησίως ή σιπροφλοξασίνη 125-250 mg/ημερησίως ή οφλοξασίνη 100 mg/ημερησίως (λαμβανόμενα πάντοτε προ του ύπνου).**

Σε γυναίκες στις οποίες η εμφάνιση της λοίμωξης σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα, προτείνεται η προληπτική χορήγηση μιας δόσης νιτροφουραντοΐνης 50 mg, ή κοτριμοξαζόλης 240 mg αμέσως πριν ή μετά το σεξ. Σημειώνεται ότι σε περίπτωση λήψης κινολόνης, τυχόν εγκυμοσύνη που δεν ήταν γνωστή, ουδέποτε πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της κύησης, διότι δεν έχει αποδειχθεί κανένας κίνδυνος τερατογένεσης για το έμβρυο.

5. ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Η οξεία πυελονεφρίτιδα είναι το σοβαρότερο είδος λοίμωξης του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, συχνά συνοδεύεται από μικροβαιμία και απαιτεί νοσοκομειακή θεραπεία, ενώ στο 1-2% των περιπτώσεων οδηγεί σε σήψη από Gram αρνητικά βακτηρίδια.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων με ρίγος, υψηλό πυρετό, άλγος οσφύος, ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο, και κυστικά

ενοχλήματα όπως είναι συχνουρία, δυσουρία και έπειξη προς ούρηση. Σε ποσοστό 18,7% των ασθενών παρουσιάζεται ναυτία, έμετος και διάρροια.

Ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση, αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, πυουρία, αιματουρία, μικροβιουρία και σε ποσοστό 10% αύξηση της κρεατινίνης του ορού.

Τα μικροβιακά αίτια της οξείας πυελονεφρίτιδας είναι τα ίδια που ανευρίσκονται σε όλες τις ουρολοιμώξεις, με προεξάρχον την *Escherichia coli* και άλλα είδη των εντεροβακτηριακών (π.χ. *Klebsiella* sp., *Proteus* sp.). Η απομόνωση γενικά των *Proteus* sp. ή των *Enterococcus* sp. πρέπει να θέτει την υποψία υποκείμενης νεφρολιθίασης. Στους νοσοκομειακούς ασθενείς, ως αίτια της οξείας πυελονεφρίτιδας, ανευρίσκονται επιπρόσθετα και τα Gram αρνητικά βακτηρίδια της νοσοκομειακής μικροβιακής χλωρίδας, τα οποία παρουσιάζουν πολλαπλή αντοχή στα αντιβιοτικά (π.χ. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*).

Οι συνήθεις επιπλοκές της οξείας πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν τη σήψη, τη δημιουργία νεφρικών και περινεφρικών αποστημάτων και επί απόφραξης, τη δημιουργία πυόνεφρου.

Οι ασθενείς της κοινότητας με μέτριας βαρύτητας κλινική εικόνα, χωρίς υποκείμενα νοσήματα και επηρεασμό των ζωτικών λειτουργιών, μπορούν να λάβουν από του στόματος θεραπεία στο σπίτι. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική εικόνα και εμφανίζουν σημεία σήψης, ιδιαίτερα οι υπερήλικες, πρέπει να νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, τουλάχιστον μέχρι ύφεσης των οξέων συμπτωμάτων για 72 ώρες.

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς με εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας περιγράφεται στο Σχήμα 1.

Το είδος της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας της νοσοκομειακής οξείας πυελονεφρίτιδας πρέπει να βασίζεται στην επιδημιολογία της αντοχής των μικροβίων του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και να αποκλιμακώνεται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών προς απλούστερα θεραπευτικά σχήματα.

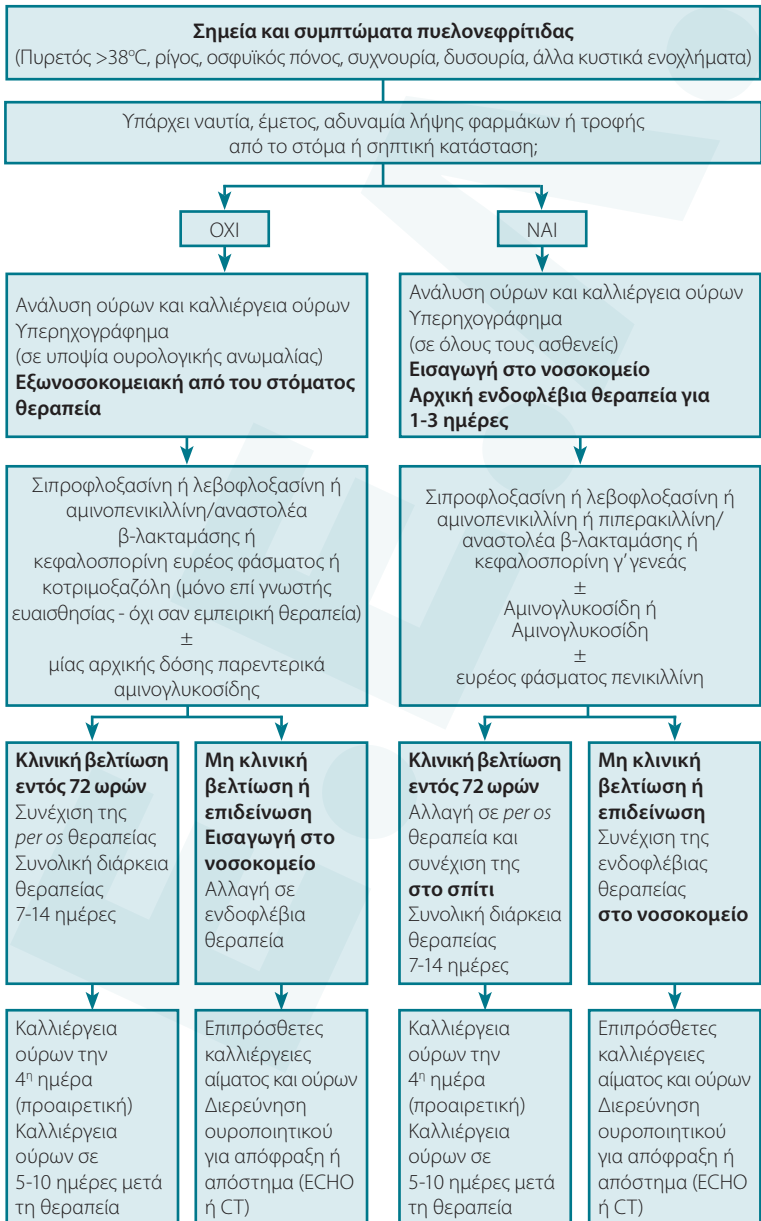
6. ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΥΡΙΑ

Ως ασυμπτωματική μικροβιουρία ορίζεται η παρουσία σημαντικού αριθμού μικροβίων στα ούρα ($\geq 10^5$ cfu/ml), σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης.

Η συχνότητα εμφάνισής της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, το φύλο και την παρουσία ή όχι λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος.

Ο καθιερωσμένος της ουροδόχου κύστης είναι ο σημαντικότερος προδιθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. **Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα στους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως είναι οι *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*,**

Σχήμα 1. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενούς με οξεία πυελονεφρίτιδα.



Enterococcus, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia και η Candida. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι μέρος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου η οποία αποικίζει το πρόσθιο τμήμα της ουρήθρας.

Η διάγνωση της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας βασίζεται στην απουσία συμπτωμάτων ενεργού λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και στην καλλιέργεια ούρων. Σε ασυμπτωματικές γυναίκες, δύο διαδοχικές θετικές καλλιέργειες ούρων, με μεσοδιάστημα 24 ωρών χωρίς πυουρία και αριθμό αποικιών $\geq 10^5$ cfu/ml θέτουν τη διάγνωση. Στους άνδρες, μια θετική καλλιέργεια ούρων με ανάπτυξη μικροβίου $\geq 10^5$ cfu/ml αρκεί για να θέσει τη διάγνωση.

Σε ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, η λήψη του δείγματος των ούρων για καλλιέργεια, θα πρέπει απαραίτητα να γίνεται με **παρακέντηση του καθετήρα**, μετά από σχολαστική αντισηψία του σημείου παρακέντησης και **όχι από το στόμιο του καθετήρα**.

Η παρουσία πυοσφαιρίων, με ή χωρίς αιματοουρία, λαμβάνεται υπόψη, αλλά δεν θέτει υποχρεωτικά τη διάγνωση ενεργού λοίμωξης.

Η ασυμπτωματική μικροβιουρία σε ασθενείς που φέρουν μόνιμο καθετήρα κύστεως δεν απαιτεί θεραπεία, παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου αναπτύσσεται συμπτωματική λοίμωξη του ουροποιητικού π.χ. κυστίτιδα ή πυελονεφρίτιδα. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποδειχθεί ότι η ασυμπτωματική μικροβιουρία συνδέεται με μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια πυελονεφρίτιδα ή με ελάττωση της επιβίωσης των υπερηλίκων. Η προσπάθεια αποστείρωσης των ούρων με χορήγηση αντιβιοτικών σε επαναλαμβανόμενα σχήματα δεν επιτυγχάνει την αποστείρωση, αλλά αντίθετα οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβίων.

Οι ενδείξεις θεραπείας της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας περιορίζονται μόνο στις παρακάτω περιπτώσεις:

A. Έγκυες γυναίκες

B. Ασθενείς με ουρολογικές διαταραχές, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε διουρηθρική προστατεκτομή ή άλλη τραυματική χειρουργική επέμβαση στο ουροποιητικό σύστημα. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να γίνεται 48 ώρες πριν την επέμβαση και να διακόπτεται 5-7 ημέρες μετά την επέμβαση. Το είδος των αντιβιοτικών καθορίζεται από τις ευαισθησίες του μικροβίου σε αυτά, όπως προκύπτει από το αντιβιογράμμα.

Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ή άλλων συμπαγών οργάνων και σε ασθενείς με ουδετεροπενία, δεν ενδείκνυται ο έλεγχος και η θεραπεία της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας.

Για τους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως για μικρό ή μεγάλο διάστημα, σημασία για την αποφυγή λοιμώξεων του ουροποιητικού έχει μόνο η φροντίδα του καθετήρα, όπως αυτή περιγράφεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Μέτρα πρόληψης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με καθετήρα κύστεως.

1. Αποφυγή άσκοπου καθετηριασμού
2. Τοποθέτηση του ουροκαθετήρα με όλους τους κανόνες ασηψίας (καθαρισμός και αντισηψία του έξω στομίου της ουρήθρας, πλύσιμο και αντισηψία των χεριών και χρήση αποστειρωμένων γαντιών για την εφαρμογή του καθετήρα)
3. Χρήση κλειστού συστήματος παροχέτευσης των ούρων
4. Καθημερινή περιποίηση του έξω στομίου της ουρήθρας με σωστό πλύσιμο και αντισηπτικό
5. Όχι χρήση αντιβιοτικών για προφύλαξη είτε τοπικά είτε συστηματικά λόγω τοποθέτησης του καθετήρα
6. Αφαίρεση του καθετήρα το συντομότερο δυνατό (κατά προτίμηση στις πρώτες πέντε ημέρες)

7. ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΥΟΥΣ

Στις έγκυες γυναίκες, σε ποσοστό 4% με 7% παρουσιάζεται ασυμπτωματική μικροβιουρία και 20-40% από αυτές θα αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ουρολοιμώξεις στις εγκύους εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 9^{ης} και 17^{ης} εβδομάδας της κύησης. Η θεραπεία της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας μετά από καλλιέργεια ούρων και της κυστίτιδας, γίνεται με αμπικιλίνη ή αμοξικιλίνη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή κεφαλοσπορίνες α' ή β' γενεάς, καθώς και με νιτροφουράνια για χρονική διάρκεια 5-7 ημερών. Απαιτούνται καλλιέργειες ούρων 1 εβδομάδα και 2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία για τυχόν υποτροπή της μικροβιουρίας και στη συνέχεια περιοδικά μέχρι το τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

Για τη θεραπεία της οξείας πυελονεφρίτιδας κατά την εγκυμοσύνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι κεφαλοσπορίνες α' ή β' γενεάς, οι αμινογλυκοσίδες ή ο συνδυασμός αμινοπενικιλίνης/αναστολέα β-λακταμάσης (αμπικιλίνη/σουλπακτάμη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται η χορήγηση των κινολονών και των τετρακυκλινών, ενώ της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να χορηγηθούν αλλά με μεγάλη προσοχή, λόγω της γνωστής ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας (όχι όμως μεταξύ 5-7 μηνός λόγω της οργανογένεσης του ωτός του εμβρύου).

Η προφυλακτική αγωγή επί υποτροπών των ουρολοιμώξεων είναι επιβεβλημένη, χορηγούμενη είτε συνεχώς είτε μετά από σεξουαλική επαφή και γίνεται με μακροχρόνια χορήγηση κεφαλεξίνης 125-250 mg ημερησίως ή εάν δεν υπάρχει ανεπάρκεια G6PD, νιτροφουραντοΐνης 50 mg ημερησίως προ της νυκτερινής κατάκλισης.

8. ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ - ΚΑΝΤΙΝΤΟΥΡΙΑ

Ο όρος καντιντίαση του ουροποιητικού αναφέρεται στην παρουσία μυκήτων του είδους *Candida* στα ούρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό αποτελεί αποικισμό ή επιμόλυνση της καλλιέργειας ούρων, ενώ σπανιότερα αποτελεί αληθή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Σε αληθείς λοιμώξεις, η καντιντουρία μπορεί να είναι ενδεικτική νεφρικής παρεγχυματικής διήθησης από *Candida* sp., στο πλαίσιο συστηματικής διάσπαρτης καντιντίασης.

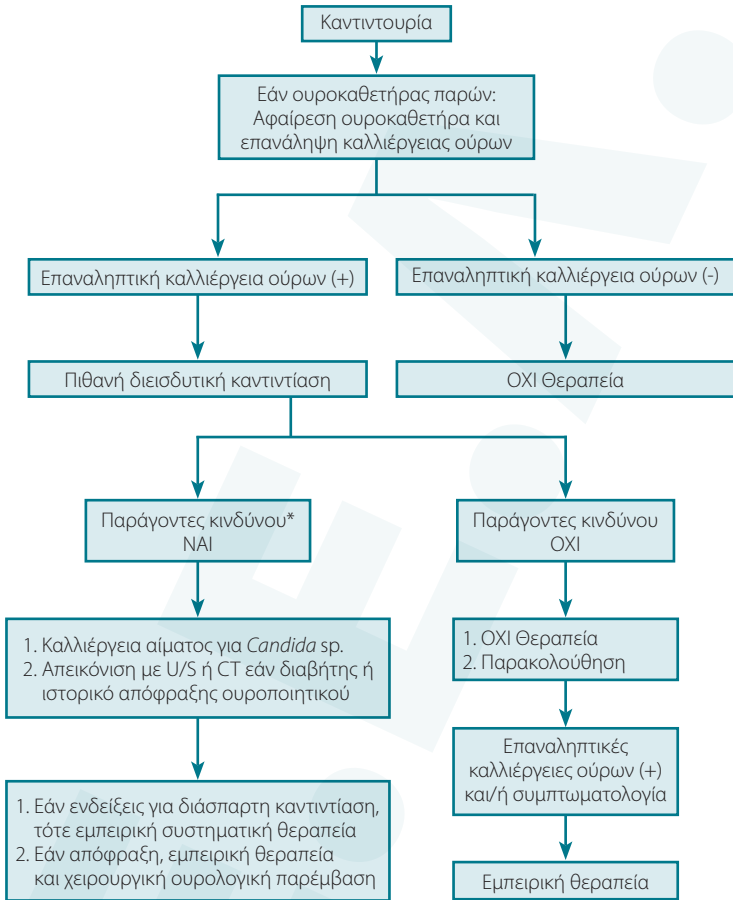
Η *Candida albicans* είναι το αίτιο σε περίπου 50% των επεισοδίων καντιντουρίας. Η *Candida glabrata* είναι υπεύθυνη για περίπου 25% σε μελέτες στις ΗΠΑ, ενώ ακολουθεί η *Candida tropicalis*. Ένα ποσοστό της τάξεως του 5% έχει καντιντουρία με περισσότερα του ενός είδη *Candida*.

Η κλινική εικόνα προσφέρει μικρή βοήθεια στον κλινικό ιατρό που αξιολογεί επεισόδιο καντιντουρίας. Ακόμη και ασθενείς με πιθανά κλινικά σημαντική καντιντουρία είναι πολλές φορές ασυμπτωματικοί. Συμπτώματα λοίμωξης του κατωτέρου ουροποιητικού όπως δυσουρία, συχνουρία και έπειξη προς ούρηση αναφέρονται μόνο σε ποσοστό 2-4% των ασθενών. Ασθενείς με χρόνια ουροκαθετήρα σπανίως αναφέρουν παρόμοια συμπτώματα. Καντιντουρία με συνοδό στρογγυλή μυκητιασική μάζα στην αποχετευτική μούρα του ουροποιητικού (fungus ball) συνοδεύεται συχνά από σημεία απόφραξης.

Επειδή είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση αποικισμού από λοίμωξη, είναι απαραίτητο να υπάρχει μια συστηματική προσέγγιση του ασθενούς με καντιντουρία (Σχήμα 2).

Οι γενικές οδηγίες αντιμετώπισης της καντιντουρίας και τα θεραπευτικά σχήματα που προτείνονται αναφέρονται στους Πίνακες 5 και 6.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης καντιντουρίας.



*Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καντιντουρίας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, τα κακοήθη νεοπλασματικά νοσήματα, η ουδετεροπενία, η νευρογενής κύστη, η μεταμόσχευση, τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, τα ξένα σώματα στο ουροποιητικό (καθετήρες, νεφροστομίες, pig-tails).

Πίνακας 5. Γενικές οδηγίες αντιμετώπισης καντιντουρίας.

1. Ασυμπτωματική καντιντουρία
Δεν χρήζει θεραπείας εκτός ελάχιστων εξαιρέσεων
2. Ενδείξεις θεραπείας καντιντουρίας
<ul style="list-style-type: none"> • Ασθενείς με συμπτωματολογία λοίμωξης του κατώτερου ουροποιητικού • Ασθενείς με ουδετεροπενία • Λιποβαρή νεογνά • Ασθενείς με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού • Ασθενείς που θα υποστούν ουρολογικούς χειρισμούς • Ανοσοκατασταλμένοι
3. Διάρκεια θεραπείας
• Βραχεία θεραπεία δεν συνιστάται. Σχήματα διάρκειας 7-14 ημερών είναι αποτελεσματικότερα
4. Αφαίρεση ξένων σωμάτων
<ul style="list-style-type: none"> • Η αφαίρεση ξένων σωμάτων από το ουροποιητικό υποβοηθά στην εξάλειψη της καντιντουρίας • Εάν είναι αδύνατη η αφαίρεση των ξένων σωμάτων συνιστάται αλλαγή τους με νέα ξένα σώματα υπό σύγχρονη θεραπευτική αγωγή

Πίνακας 6. Τα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της καντιντουρίας.

Φάρμακο	Δοσολογία	Οδός	Διάρκεια Θεραπείας
Φλουκοναζόλη	400 mg ημερησίως Δόση εφόδου 800 mg	Από του στόματος ή ενδοφλεβίως	7-14 ημέρες
Αμφοτερικίνη Β δεοξυχολική	0,3-1,0 mg/kg ημερησίως	Ενδοφλεβίως	1-7 ημέρες

9. ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ

Η πρωτοπαθής ουρηθρίτιδα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη δευτεροπαθή ουρηθρίτιδα, η οποία συνοδεύει ασθενείς που φέρουν χρόνια καθετήρα ή έχουν στενώματα ουρήθρας και προκαλείται συνήθως από ουροπαθογόνα μικρόβια. Εκτός από τη μικροβιακή ουρηθρίτιδα, θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες άσηπτης ουρηθρίτιδας όπως η επίδραση χημικών, μηχανικών και μη λοιμωδών φλεγμονωδών αιτιών όπως οι νόσοι Reiter, Behcet και Wegener. Στον Πίνακα 7 δίνονται κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτοπαθή μικροβιακή ουρηθρίτιδα.

Πίνακας 7. Αλγόριθμος κλινικής και θεραπευτικής προσέγγισης της πρωτοπαθούς μικροβιακής ουρηθρίτιδας.

Παθογόνα	Κλινική εικόνα	Διάγνωση	Θεραπεία
Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Πυώδες έκκριμα Πόνος στην ούρηση Ασυμπτωματικοί ασθενείς	Μικροσκοπική εξέταση εκκρίματος ή ουρηθρικού επιχρίσματος για αναζήτηση πολυμορφοπυρήνων Gram χρώση του εκκρίματος ή ουρηθρικού επιχρίσματος. Απομόνωση του μικροοργανισμού.	Κεφιξίμη 400 mg άπαξ <i>per os</i> ή Κεφτριαξόνη 1 g άπαξ IM ή Σιπροφλοξασίνη 500 mg άπαξ <i>per os</i> ή Οφλοξασίνη 400 mg άπαξ <i>per os</i> Λεβοφλοξασίνη 250 mg άπαξ <i>per os</i>
Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα <i>Chlamydia trachomatis</i>	>>	>>	Πρώτης επιλογής: Αζιθρομικίνη 1 g άπαξ <i>per os</i> ή δοξοκυκλίνη 100 mg <i>per os</i> x 2/24ωρο για 7 ημέρες Δεύτερης επιλογής: Ερυθρομικίνη 500 mg <i>per os</i> x 4/24ωρο ή κλαριθρομικίνη 500 mg x 2/24ωρο για 7 ημέρες Οφλοξασίνη 200 mg <i>per os</i> x 2/24ωρο για 7 ημέρες Λεβοφλοξασίνη 500 mg <i>per os</i> /24ωρο για 7 ημέρες Μετρονιδαζόλη 2 g άπαξ <i>per os</i> .
<i>Trichomonas vaginalis</i>			
<i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>			Ερυθρομικίνη 500 mg x 4 /24ωρο ή κλαριθρομικίνη 500 mg x 2/24ωρο για 7 ημέρες

Σχόλια:

Το *Mycoplasma hominis* δεν προκαλεί ουρηθρίτιδα.

Το *Ureaplasma urealyticum* είναι σπάνια αιτία ουρηθρίτιδας.

Η ανεύρεση των δύο ανωτέρω μικροβίων θεωρείται ασυμπτωματική αποίκιση του ουροποιογεννητικού συστήματος.

Όπως σε όλες τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες πρέπει να δίδεται αγωγή και στο/στη σύντροφο. Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζουν ένα νέο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα πρέπει να ελέγχονται και για σύφιλη και HIV λοίμωξη.

10. ΠΡΟΣΤΑΤΙΤΙΔΑ, ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΟΡΧΙΤΙΔΑ

Με βάση τη διάρκεια των συμπτωμάτων, η **προστατίτιδα** διακρίνεται σε οξεία ή χρόνια όταν τα συμπτώματα διαρκούν πέραν των 3 μηνών. Ακολουθείται η ταξινόμηση της προστατίτιδας που προτάθηκε από τα National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)/National Institutes of Health (NIH) (Πίνακας 8).

Η οξεία μικροβιακή προστατίτιδα αποτελεί σοβαρή νόσο. Η προστατίτιδα διαγιγνώσκεται από τα συμπτώματα, τη μικροσκοπική εξέταση και την καλλιέργεια του προστατικού εκκρίματος και των τμηματικών δειγμάτων των ούρων (Πίνακας 9, Σχήμα 3). Η μάλαξη του προστάτη για τη λήψη του προστατικού εκκρίματος κατά την οξεία φάση, δεν πρέπει να γίνεται λόγω του κινδύνου βακτηραιμίας και συνοδού σήψης. **Απαιτεί παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων βακτηριοκτόνων αντιβιοτικών όπως οι αμινογλυκοσίδες, οι κινολόνες και οι β-λακτάμες μέχρι την απυρεξία και την επιστροφή στο φυσιολογικό των δεικτών της λοίμωξης. Η συνολική διάρκεια θεραπείας ανέρχεται σε 2-4 εβδομάδες. Σε λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις χορηγείται από του στόματος κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, λεβοξασίνη) για 10 ημέρες.**

Πίνακας 8. Ταξινόμηση και αίτια της προστατίτιδας με βάση τις οδηγίες του NIDDK/NIH.

1. Οξεία βακτηριακή προστατίτιδα: Συνυπάρχει πυουρία και βακτηριουρία (**εντεροβακτηριακά**)
2. Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα: Χρόνια φλεγμονή με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις από τον ίδιο μικροοργανισμό (**εντεροβακτηριακά**)
3. Σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους
 - A. Φλεγμονώδες σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους (***Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia***)
 - Λευκά αιμοσφαίρια στο σπέρμα, προστατικό υγρό/τρίτο δείγμα ούρων
 - B. Μη φλεγμονώδες σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους (προστάτωση)
 - Απουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα/σπερματικό υγρό/τρίτο δείγμα ούρων
 4. Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα (ιστολογική προστατίτιδα)

Στη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα και στο σύνδρομο του χρόνιου φλεγμονώδους πυελικού άλγους χορηγείται από του στόματος κινολόνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη. Ο ασθενής θα πρέπει να επανεξετάζεται και τα αντιβιοτικά συνεχίζονται εάν οι καλλιέργειες πριν την έναρξη της θεραπείας είναι θετικές ή ο ασθενής αναφέρει ότι ανακουφίζεται ο πόνος του με την αγωγή. Συνολικά, συνιστάται αγωγή 4-6 εβδομάδων (Πίνακας 10).

Πριν την έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας λαμβάνεται δείγμα από ουρηθρικό ξέσμα και δείγμα ούρων από το μέσο της ούρησης για εξέταση. Θεραπεία πρώτης εκλογής αποτελούν οι κινολόνες με καλή δράση εναντίον

του *C. trachomatis* (π.χ. σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη). Τα φάρμακα αυτά έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα και διεισδύουν εξαιρετικά στους πάσχοντες ιστούς. Εάν έχει απομονωθεί *C. trachomatis*, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί με δοξυκυκλίνη 200 mg/ημέρα για χρονική διάρκεια τουλάχιστον 2 εβδομάδων. Μπορεί, επίσης, να χορηγηθούν μακρολίδες. Σε περιπτώσεις επιδιουμίτιδας από *C. trachomatis*, η σεξουαλική σύντροφος πρέπει επίσης να λαμβάνει αγωγή.

Πίνακας 9. Διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση σε προστατίτιδα.

Λήψη ιστορικού
Φυσική εξέταση - Υπερηχογράφημα νεφρών-ουροδόχου κύστης -
διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη
Γενική εξέταση και καλλιέργεια δείγματος ούρων από το μέσο της ούρησης
Αποκλεισμός σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων
Διάγραμμα ούρησης, ροή ούρων, υπόλειμμα ούρων
Δοκιμασία Stamey-Mears (Σχήμα 3)
Αντιμικροβιακή θεραπεία επί απόδειξης ή έντονης ένδειξης λοίμωξης
Σε περίπτωση μη βελτίωσης των συμπτωμάτων εντός δύο εβδομάδων κρίνεται
αναγκαίος επιπλέον έλεγχος, π.χ. βιντεο-ουροδυναμική

Σχήμα 3. Λήψη προστατικού δείγματος κατά Stamey-Mears.

VB1 → VB2 → EPS → VB3

Δείγμα ούρων στην έναρξη ούρησης (VB1) → Κένωση κύστεως
Δείγμα ούρων από το μέσο της ούρησης (VB2) → Μάλαξη προστάτη →
Προστατικό έκκρημα (EPS) → Ούρηση και δείγμα ούρων μετά τη μάλαξη (VB3)
(αντιπροσωπεύει έμμεσα προστατικό έκκρημα)

Κριτήρια διάγνωσης: Εάν ο αριθμός μικροβίων στο EPS ή/και VB3>VB2 κατά 1_{\log} τίθεται η διάγνωση του υπεύθυνου παθογόνου (προϋπόθεση αποτελεί η προηγηθείσα καλλιέργεια ούρων να είναι στείρα).

Πίνακας 10. Θεραπεία χρόνιας προστατίτιδας.

Βακτηριακή	Μη βακτηριακή	Σύνδρομο χρόνιου μη φλεγμονώδους πυελικού άλγους
Τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη 960 mg x 2 <i>per os</i>	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 2 εβδομάδες	Ψυχολογική υποστήριξη ± α-1 αναστολείς ±
Σιπροφλοξασίνη 750 mg-1 g x 2 <i>per os</i>	Κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 x 2 εβδομάδες	Αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή
Εναλλακτικά Οφλοξασίνη (200 mg x 2) ή Λεβοφλοξασίνη (750 mg x 1)		

Η διάρκεια θεραπείας της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας είναι 4-6 εβδομάδες. Σε περιπτώσεις εμπειρικής θεραπείας (μη μικροβιολογική τεκμηρίωση) δίνεται αρχική θεραπεία για 2 εβδομάδες και συνεχίζεται μόνο επί ύφεσης των συμπτωμάτων.

Η **επιδιδυμίτιδα** είναι συνήθως οξεία και ετερόπλευρη φλεγμονή της επιδιδυμίδας, χαρακτηρίζεται από πόνο και οίδημα της επιδιδυμίδας και πολλές φορές συνοδεύεται από φλεγμονή του σύστοιχου όρχεος, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως ορχεοεπιδιδυμίτιδα. Τόσο η επιδιδυμίτιδα όσο και η ορχίτιδα ή η **ορχεοεπιδιδυμίτιδα** εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς άνδρες, ηλικίας <35 ετών με σεξουαλική δραστηριότητα. Τα μικροβιακά αίτια είναι τα συνήθη μικρόβια των ουρολοιμώξεων με πηγή προέλευσης την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη. Σε μερικές περιπτώσεις όμως, η ορχεοεπιδιδυμίτιδα μπορεί να εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς κατά τη διαδρομή συστηματικών λοιμώξεων, όπως είναι η φυματίωση, η κρυπτοκόκκωση, ο μελιταίος πυρετός ή μετά από παρωτίτιδα.

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα, τη μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος ή εκκρίματος ουρήθρας και τις καλλιέργειες τόσο του ουρηθρικού εκκρίματος όσο και δείγματος ούρων που λαμβάνονται κατά το μέσον της ούρησης.

Μετά τη λήψη των δειγμάτων που απαιτούνται για τη μικροβιολογική τεκμηρίωση της νόσου, η **θεραπεία πρώτης επιλογής περιλαμβάνει τη χορήγηση μίας κινολόνης με δράση έναντι του *C. trachomatis*, όπως είναι η οφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη**, λόγω του ευρέος αντιμικροβιακού τους φάσματος και της καλής ιστικής τους συγκέντρωσης. Αν απομονωθεί το *C. trachomatis* ως μικροβιακό αίτιο, τότε η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με **δοξυκυκλίνη 200 mg την ημέρα για διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων. Εναλλακτική θεραπεία μπορεί να είναι μία μακρολίδη**. Στην περίπτωση της επιδιδυμίτιδας από *C. trachomatis* πρέπει να δίδεται θεραπεία και στους σεξουαλικούς συντρόφους.

Παράλληλα με την αντιμικροβιακή θεραπεία, συστήνεται η υποστηρικτική αγωγή με αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή κορτιζόνη, λόγω του κινδύνου απόφραξης της επιδιδυμίδας και της επακόλουθης στειρότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):103-120.
2. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. Update April 2010. European Urology Society.
3. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis*, 2001;32:1602-7.

4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005;40:643-54.
5. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Infect Dis Rep*, 2005;7:9-16.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Α. Σκουτέλης

Ομάδα Εργασίας: Ν. Βιτωράτος

Δ. Βώρος

Σ. Καλαντερίδου

Δ. Καλογήρου

Ε. Κουσκούνη

Γ. Μακρυδήμας

Β. Παπαρίζος

Β. Παπασταμόπουλος

Θ. Πέππας

Α. Τόσκας

Ν. Τσόγκας

Ε. Φραγκούλη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Α. Σκουτέλης

Ομάδα εργασίας: Β. Κοντέ

Η. Νικολαΐδου

Β. Παπασταμόπουλος

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ) είναι γνωστά από την αρχαιότητα και αποτελούν ένα διαχρονικά σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1950, ήταν γνωστά μόνο πέντε: η σύφιλη, η γονόρροια (βλεννόρροια), το μαλακό έλκος, το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα και το βουβωνικό κοκκίωμα. Η σύγχρονη περίοδος για τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα, αρχίζει αφ' ότου έγινε κατορθωτό η κλινική διάγνωση τους να επιβεβαιώνεται και εργαστηριακά. Ο όρος Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις είναι ο πλέον δόκιμος ώστε να συμπεριληφθούν και οι ασυμπτωματικές μορφές. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 30 νοσήματα που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή (Πίνακες 1 και 2).

Πίνακας 1. Νοσήματα μεταδιδόμενα στους ενήλικες κυρίως με τη σεξουαλική επαφή.

Βακτήρια	Ιοί	Πρωτόζωα, Μύκητες, Παράσιτα
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	HIV 1, 2	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HTLV I	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Herpes Simplex Virus 2	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	HPV (Human Papillomavirus)	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	HBV (Hepatitis B Virus)*	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	MCV (Molluscum Contagiosum Virus)	
<i>Ureaplasma parvum</i>		

* Ανάμεσα σε ασθενείς στις ΗΠΑ για τους οποίους έχουν προσδιοριστεί οι παράγοντες κινδύνου οι περισσότερες λοιμώξεις από HBV μεταδίδονται με σεξουαλική επαφή ή χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών.

Holmes et al. 4th edition, Mac Craw Hill.

Πίνακας 2. Νοσήματα στα οποία σεξουαλική μετάδοση αναφέρεται αλλά δεν ορίζεται σαφώς ή δεν είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης.

Βακτήρια	Ιοί	Πρωτόζωα, Μύκητες, Παράσιτα
<i>Mycoplasma hominis</i>	CMV (CytoMegalovirus)	<i>Candida albicans</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Sarcoptes scabiei</i>	
HTLV II	HCV (Hepatitis C, D Viruses)	
<i>Gardnerella vaginalis</i> και άλλα βακτήρια του κόλπου	Herpes Simplex Virus 1	
Group B <i>Streptococcus</i>	Epstein-Barr virus	
<i>Mobiluncus</i> spp.	HHV 8 (Human Herpes Virus type 8)	
<i>Helicobacter cinaedi</i>		
<i>Helicobacter fennelliae</i>		
<i>Salmonella</i> spp.		

Holmes et al. 4th edition, Mac Craw Hill.

1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις εκδηλώνονται συνήθως ως εξής:

1.1. Γεννητικά, πρωκτικά και περιπρωκτικά έλκη

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η κύρια αιτία γεννητικών, πρωκτικών και περιπρωκτικών ελκών είναι ο γεννητικός έρπητας και η σύφιλη. Τα έλκη μπορεί να προέρχονται από περισσότερα του ενός λοιμογόνα αίτια. Λιγότερο συχνά αίτια είναι το μαλακό έλκος και το βουβωνικό κοκκίωμα.

Διαγνωστικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς που έχουν πρωκτογεννητικά έλκη θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορολογικό έλεγχο για σύφιλη (μετά την πάροδο 15 ημερών από την εμφάνιση του έλκους) και διαγνωστικό έλεγχο για έρπητα των γεννητικών οργάνων. Οι ειδικές εξετάσεις περιλαμβάνουν:

1. Ορολογικό έλεγχο για σύφιλη και μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου σε υλικό που λαμβάνεται από βλάβες των βλεννογόνων των πασχόντων
2. Καλλιέργεια ή άμεσο ανοσοφθορισμό ή PCR για ανίχνευση ερπητοϊών (HSV-1 και HSV-2) και
3. Ορολογικό έλεγχο για ειδικά HSV-1 και HSV-2 αντισώματα. Σε περιβάλλον όπου υπάρχει υψηλός επιπολασμός μαλακού έλκους θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για *Haemophilus ducreyi*. Ακόμα και μετά πλήρη διαγνωστικό έλεγχο τουλάχιστον 25% των ασθενών δεν θα έχουν εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να δίδεται

θεραπεία για την πιο πιθανή διάγνωση βάσει της κλινικής εικόνας και των επιδημιολογικών δεδομένων όπως υψηλή συχνότητα συγκεκριμένων λοιμώξεων σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ή κοινότητες.

1.2. Ουρηθρικό έκκριμα

- Η ουρηθρίτιδα μπορεί να οφείλεται σε λοιμογόνους και μη λοιμογόνους παράγοντες. Επί παρουσίας ουρηθρικού εκκρίματος σε άνδρες, συνιστάται έλεγχος με άμεση Gram χρώση του εκκρίματος. Παρουσία >5 ΠΜΠ/1.000x υποδηλώνει ουρηθρίτιδα. Ταυτόχρονα, διενεργείται και αναζήτηση του γονόκοκκου, ο οποίος ανευρίσκεται ως Gram(-) ενδοκυττάριος διπλόκοκκος.
- Εναλλακτικά, εξετάζονται τα πρώτα πρωινά ούρα στην αρχή της ούρησης. Παρουσία >10 ΠΜΠ/1.000x υποδηλώνει ουρηθρίτιδα. Αναζήτηση γονοκόκκου.
- Η μικροσκόπηση έχει καλή ευαισθησία (≥95%) και ειδικότητα σε άνδρες που εμφανίζουν ουρηθρικό έκκριμα, ενώ η ευαισθησία είναι χαμηλή (≤55%) όταν δεν υπάρχουν συμπτώματα.
- Μετά τη μικροσκόπηση, σε κάθε ουρηθρίτιδα θα πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος για γονοκοκκική και χλαμυδιακή λοίμωξη, ώστε να δοθεί η κατάλληλη αγωγή στον ασθενή και τους σεξουαλικούς του συντρόφους.
- Για τον γονόκοκκο ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει καλλιέργεια ουρηθρικού εκκρίματος, ανοσοφθορισμό ή μοριακή δοκιμασία (Nucleic Acid Amplification Tests, NAATs). Ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος για *C. trachomatis* γίνεται, επίσης, με NAATs. Η καλλιέργεια του γονοκόκκου επιτρέπει και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.
- Οι μοριακές δοκιμασίες (NAAT), θεωρούνται μέθοδος εκλογής για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων και μπορούν να ανιχνεύσουν ταυτόχρονα γονοκοκκική και χλαμυδιακή λοίμωξη. Δείχνουν υψηλή ευαισθησία (>96%) σε συμπτωματικές και ασυμπτωματικές λοιμώξεις, και συγκρίσιμη ευαισθησία σε ουρηθρικά και δείγματα ούρων σε άνδρες.
- Έλεγχος επιπλοκών-άλλων διαγνώσεων: Επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα, σύνδρομο αρθρίτιδας-δερματίτιδας, Reiter (ιστορικό-εξέταση).
- Διαγνωστικός έλεγχος για άλλα παθογόνα πραγματοποιείται μόνο όταν υπάρχει ισχυρή υποψία ή μη ανταπόκριση στην αγωγή.
- Διαφορική διάγνωση ουρηθρίτιδας από λοίμωξη του ουροποιητικού όταν τα συμπτώματα δεν είναι χαρακτηριστικά.

1.3. Τραχηλίτιδα

Δύο κύρια διαγνωστικά σημεία χαρακτηρίζουν την τραχηλίτιδα:

1. Πυώδες ή βλενοπυώδες ενδοτραχηλικό έκκριμα και

2. Εμμένουσα ενδοτραχηλική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμορραγία στη μέση του κύκλου. Συχνά είναι ασυμπτωματική. Οφείλεται σε κυρίως σε λοίμωξη από *C. trachomatis* ή *N. gonorrhoeae*.

Η τραχηλίτιδα μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από τριχομονάδες ή HSV (κυρίως πρωτολοίμωξη από HSV-2). Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν ότι λοίμωξη με *M. genitalium* και BV και συχνές κολπικές πλύσεις μπορεί να προκαλέσουν τραχηλίτιδα. Συχνά δεν απομονώνεται κανένας παθογόνος παράγοντας. Καθώς οι περισσότερες εμμένουσες περιπτώσεις τραχηλίτιδας δεν οφείλονται σε υποτροπή ή επαναλοίμωξη με *C. trachomatis* ή *N. gonorrhoeae*, άλλοι παράγοντες (π.χ. εμμένουσα ανωμαλία της κολπικής χλωρίδας, κολπικές πλύσεις ή άλλοι χημικοί παράγοντες) μπορεί να σχετίζονται.

Διαγνωστικός έλεγχος

- Παρουσία >10 ΠΜΠ/1.000x σε κολπικό δείγμα υποδηλώνει χλαμυδιακή ή γονοκοκκική τραχηλίτιδα. Η Gram χρώση για αναζήτηση γονοκόκκου έχει χαμηλή ευαισθησία 50% σε ενδοτραχηλικό δείγμα. Ο έλεγχος για *C. trachomatis* και *N. gonorrhoeae* με το πιο ειδικό και ευαίσθητο διαγνωστικό τεστ που είναι διαθέσιμο. Η μοριακή δοκιμασία με NAAT θεωρείται η πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδος.
- Οι γυναίκες με τραχηλίτιδα θα πρέπει επίσης να εκτιμώνται για την παρουσία BV και τριχομονάδων και εάν αυτοί οι οργανισμοί απομονωθούν να θεραπεύονται. Καθώς η μικροσκόπηση έχει χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση τριχομονάδων (50%) οι γυναίκες με συμπτωματική τραχηλίτιδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε καλλιέργεια. Αν και η HSV-2 λοίμωξη σχετίζεται με τραχηλίτιδα, η χρησιμότητα των ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων στην περίπτωση αυτή είναι άγνωστη. Δεν υπάρχει ακόμα διαθέσιμο, παρά μόνο σε ειδικά εργαστήρια, διαγνωστικό τεστ για *M. genitalium*.
- Η τραχηλίτιδα μπορεί να είναι ένδειξη ενδομητρίτιδας. Κάθε γυναίκα θα πρέπει να ελέγχεται για σημεία χρόνιας φλεγμονώδους νόσου της πυέλου.

1.4. Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου

Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (Φ.Ν.Π.) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών διαταραχών του ανωτέρου γυναικείου γεννητικού συστήματος όπως η ενδομητρίτιδα, η σαλπινγίτιδα, το σαλπινγο-ωθητικό απόστημα και η πυελική περιτονίτιδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμπλέκονται σεξουαλικά μεταδιδόμενα παθογόνα, όπως *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis* και λιγότερο συχνά μικροοργανισμοί της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας (αναερόβια, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenza*). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε κυτταρομεγαλοϊό (CMV), *M. hominis*, *U. urealiticum* και *M. genitalium*. Μετά τη διάγνωση της οξείας Φ.Ν.Π όλες οι γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis*, καθώς και HIV.

Η διάγνωση της οξείας Φ.Ν.Π. είναι πολλές φορές δύσκολη, εξαιτίας της ευρείας διακύμανσης των συμπτωμάτων και σημείων, από ήπια έως εικόνα οξείας κοιλίας, καθώς και του μη ειδικού χαρακτήρα τους. Θα πρέπει όμως να τίθεται γρήγορα με σκοπό την άμεση έναρξη θεραπειάς.

1.5. Επιδιδυμίτιδα

Η οξεία επιδιδυμίτιδα είναι κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πόνο, διόγκωση και φλεγμονή της επιδιδυμίδας που διαρκεί <6 εβδομάδες. Η χρόνια επιδιδυμίτιδα χαρακτηρίζεται από ιστορικό συμπτωμάτων που διαρκούν ≥ 6 εβδομάδες, και περιλαμβάνει δυσφορία με ή χωρίς πόνο στο όσχεο, στον όρχι ή στην επιδιδυμίδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις οξείας επιδιδυμίδας, οι όρχεις προσβάλλονται επίσης, κατάσταση που αναφέρεται ως επιδιδυμίτιδα-ορχίτιδα. Η χρόνια επιδιδυμίτιδα έχει υποκατηγορίες όπως φλεγμονώδης χρόνια επιδιδυμίτιδα, αποφρακτική χρόνια επιδιδυμίτιδα και χρόνια επιδιδυμαλγία.

Μεταξύ των σεξουαλικά ενεργών ανδρών <35 ετών, η οξεία επιδιδυμίτιδα προκαλείται συχνότερα από *C. trachomatis* ή *N. gonorrhoeae*. Η οξεία επιδιδυμίτιδα που προκαλείται από σεξουαλικά μεταδιδόμενους εντερικούς μικροοργανισμούς (π.χ. *Escherichia coli* και *Pseudomonas* spp.) συμβαίνει σε άνδρες κατά τη διάρκεια ενεργητικής προωκτικής σεξουαλικής επαφής. Η σεξουαλικά μεταδιδόμενη οξεία επιδιδυμίτιδα συνήθως συνοδεύεται από ουρηθρίτιδα, συχνά ασυμπτωματική. Σε άνδρες >35 ετών η σεξουαλικά μεταδιδόμενη επιδιδυμίτιδα είναι ασυνήθιστη, ενώ είναι πιο συχνή η δευτερογενής βακτηριουρία μετά από αποφρακτική νόσο του ουροποιητικού (π.χ. καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη). Σε μεγαλύτερες ηλικίες η επιδιδυμίτιδα που δεν οφείλεται σε σεξουαλική μετάδοση, σχετίζεται με χειρουργείο, συστηματική νόσο ή ανοσοκαταστολή.

Η χρόνια λοιμώδης επιδιδυμίτιδα απαντάται πιο συχνά σε καταστάσεις που σχετίζονται με κοκκιωματώδη αντίδραση, με το *Mycobacterium tuberculosis* (TB) να είναι το πιο συχνό αίτιο. Έως 25% των ασθενών μπορεί να έχουν αμφοτερόπλευρη νόσο και ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει διογκωμένη και υπεραϊμική επιδιδυμίδα, με πολλαπλές κύστες και ασβετώσεις. Υποψία φυματιώδους επιδιδυμίδας θα πρέπει να τίθεται σε όλους τους ασθενείς με πρόσφατη έκθεση σε TB, ή ασθενείς που επιδεινώνονται παρά την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.

1.6. Κολπίτιδες

Η φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου δεν αποτελεί παθογόνο κολπίτιδας και αντιμικροβιακά σχήματα κατόπιν καλλιέργειας κολπικού υγρού έναντι των μικροβίων της φυσιολογικής χλωρίδας δεν έχουν καμία θέση. Φυσιολογική χλωρίδα κόλπου: Γαλακτοβάκιλλοι, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, διφθεροειδή, πεπτοστρεπτόκοκκοι, *Bacteroides* sp., αερόβιοι

στρεπτόκοκκοι (όχι ομάδας A), *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Eubacterium* sp., *Veillonella* sp., *Fusobacterium*, *Clostridium* sp., *Candida* sp., *Torulopsis* sp. Άλλα αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, εντερόκοκκοι (ιδιαίτερα στην κλιμακτήριο).

Οι περισσότερες γυναίκες θα εμφανίσουν κάποια στιγμή της ζωής τους κολπίτιδα, που χαρακτηρίζεται από κολπική υπερέκκριση, κνησμό και ιδιόζουσα οσμή. Τα κυριότερα αίτια κολπίτιδας είναι:

1. Η βακτηριακή κόλπωση που προκαλείται από αντικατάσταση της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου από υπερανάπτυξη αναερόβιων βακτηρίων που περιλαμβάνουν τα *Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, κ.ά.)
2. Η τριχομοναδική κολπίτιδα (που προκαλείται από το πρωτόζωο *T. vaginalis*), και
3. Η μυκητιασική κολπίτιδα που προκαλείται από *Candida albicans*.

Αν και η μυκητιασική αιδιοκολπίτιδα δεν είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, συμπεριλαμβάνεται σε αυτή την ενότητα επειδή συχνά διαγιγνώσκεται σε γυναίκες που έχουν συμπτώματα κολπίτιδας ή ελέγχονται για Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα. Μερικές φορές η τραχηλίτιδα μπορεί να προκαλέσει κολπική έκκριση.

Διαγνωστικός έλεγχος

- Ο διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει εκτίμηση του pH των κολπικών εκκρίσεων, δοκιμασία υπεροξειδίου του καλίου (KOH) και μικροσκοπική εξέταση. Σε περιπτώσεις βακτηριακής κόλπωσης ή τριχομοναδικής κολπίτιδας διαπιστώνεται pH >4,5 και εκλύεται χαρακτηριστική οσμή μετά τη δοκιμασία. Η διάγνωση της τριχομοναδικής λοίμωξης μπορεί να πραγματοποιηθεί με μικροσκοπική εξέταση των εκκρίσεων με μια ευαισθησία 60-70% και με το μειονέκτημα ότι απαιτείται άμεση αξιολόγηση του υγρού παρασκευάσματος. Η εργαστηριακή διάγνωση με τη χρήση των τεστ OSOM ή Affirm VPIII έχει ευαισθησία >83% και ειδικότητα >97%. Η καλλιέργεια κολπικού υγρού είναι επίσης μια μέθοδος με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και συστήνεται σε γυναίκες με ύποπτη συμπτωματολογία που δεν επιβεβαιώθηκε με τη μικροσκοπική εξέταση.
- Η υποψία μυκητιασικής κολπίτιδας τίθεται από την κλινική εικόνα, που χαρακτηρίζεται από δυσουρία, κνησμό, πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν σχισμές, εκδορές και παχύρρευστο, τυρώδες κολπικό έκκριμα. Η διάγνωση γίνεται είτε με μικροσκοπική εξέταση και ανεύρεση μυκήτων ή νηματίων, είτε με καλλιέργεια κολπικού υγρού. Το κολπικό pH στη μυκητιασική κολπίτιδα είναι φυσιολογικό (<4,5) και γι' αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο. Σε συμπτωματικές γυναίκες, στις όποιες δεν ανευρίσκονται μύκητες στο υγρό παρασκευάσμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται καλλιέργεια κολπικού

εκκρίματος και όπου αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη χορήγησης εμπειρικής θεραπείας. Αντίθετα, σε ασυμπτωματικές γυναίκες η ανεύρεση *Candida* στην καλλιέργεια δεν αποτελεί ένδειξη θεραπείας, καθώς περίπου στο 10-20% του πληθυσμού υπάρχει αποικισμός από *Candida* sp.

- Παρουσία λευκοκυττάρων χωρίς ένδειξη τριχομονάδων ή μυκήτων είναι ενδεικτικό τραχηλίτιδας.

1.7. Πρωκτίτιδα, πρωκτοκολίτιδα και εντερίτιδα

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα κλινικά σύνδρομα του γαστρεντερικού περιλαμβάνουν την πρωκτίτιδα, την πρωκτοκολίτιδα και την εντερίτιδα. Η αξιολόγηση των συνδρόμων αυτών πρέπει να περιλαμβάνει τις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις (π.χ. πρωκτοσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση, εξέταση κοπράνων και καλλιέργεια).

Πρωκτίτιδα: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (συμπεριλαμβανομένων των ορότυπων LGV), *T. pallidum*, και HSV. Σε HIV ασθενείς, η ερπητική πρωκτίτιδα μπορεί να είναι πολύ βαριά. Παρατηρείται μετά από παθητική πρωκτική επαφή.

Πρωκτοκολίτιδα: *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Entamoeba histolytica*, και LGV ορότυπους του *C. trachomatis*. Λοίμωξη από CMV ή άλλα ευκαιριακά παθογόνα μπορεί να ενοχοποιηθούν σε ανοσοκατασταλμένους HIV ασθενείς. Παρατηρείται μετά από παθητική πρωκτική επαφή ή στοματοπρωκτική επαφή ανάλογα με το παθογόνο.

Εντερίτιδα: Μετά στοματοπρωκτική επαφή. Σε υγιή άτομα, συχνότερα ενοχοποιείται η *Giardia lamblia*. Σε HIV ασθενείς, εντερίτιδα μπορεί να προκληθεί από διάφορα παθογόνα που μπορεί να μην μεταδίδονται σεξουαλικά όπως CMV, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Cryptosporidium*, *Microsporidium* και *Isospora*. Πολλαπλές εξετάσεις κοπράνων απαιτούνται για να διαγνωστεί η λοίμωξη από *Giardia lamblia* και ειδική προετοιμασία των κοπράνων απαιτείται για να διαγνωστεί η κρυπτοσπορίδωση και η μικροσπορίδωση. Επιπλέον, η εντερίτιδα μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την HIV λοίμωξη.

1.8. Κονδυλώματα

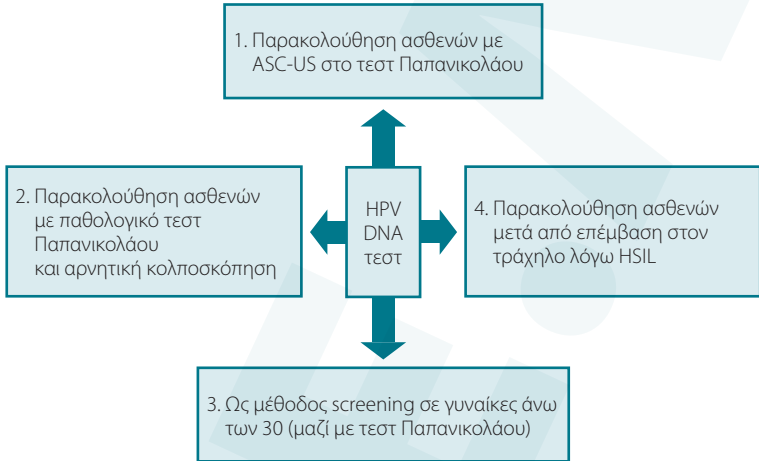
Προκαλούνται από τους Ιούς των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV). Τα στελέχη που ευθύνονται για τα κονδυλώματα είναι κυρίως τα 6 και 11.

Διαγνωστικός έλεγχος

Η διάγνωση των κονδυλωμάτων τίθεται συνήθως με την κλινική εικόνα. Βιοψία συνήθως δεν απαιτείται για τη διάγνωση των κονδυλωμάτων. Ενδείξεις για λήψη βιοψίας αποτελούν οι μελαγχρωματικές βλάβες (για τη διαφορική διάγνωση από τη μπόβενοειδή βλατίδωση), οι άτυπες βλάβες, οι εξελκωμένες βλάβες και όσες δεν ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή.

Οι ασθενείς με κονδυλώματα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο και για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Ανίχνευση του DNA των HPV με *in situ* υβριδισμό ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) δεν υπάρχει λόγος να διενεργείται σε ασθενείς με κονδυλώματα.

1.8.1. Ενδείξεις για HPV τυποποίηση HPV DNA testing



1.8.2. HPV εμβόλια. Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών 2015

Στη χώρα μας διατίθενται τόσο το διδύναμο (HPV2) όσο και το τετραδύναμο (HPV4) εμβόλιο HPV, και τα δύο προστατεύουν έναντι της μόλυνσης από τους τύπους 16 και 18. Επιπλέον, το τετραδύναμο προσφέρει πρόσθετη προστασία έναντι των τύπων 6 και 11.

Σύμφωνα με το επικαιροποιημένο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) παιδιών και εφήβων (2015), το εμβόλιο HPV συστήνεται και αποζημιώνεται σε κορίτσια ηλικίας 11-18 ετών. Η μικρότερη ηλικία χορήγησης του εμβολίου είναι τα 9 έτη. Ο εμβολιασμός έναντι του HPV θα συνεχίσει να αποζημιώνεται πλήρως και για τις ηλικίες 19-26 ετών μέχρι τις 31/12/2016, σύμφωνα με τις συστάσεις του προηγούμενου ΕΠΕ-2011, προκειμένου να διευκολυνθεί η ολοκλήρωση ή η έναρξη εμβολιασμού των νεαρών γυναικών που δεν πρόλαβαν να συμμορφωθούν στις προηγούμενες συστάσεις.

- Ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων ενδείκνυται για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς και για την πρόληψη άλλων καρκίνων και καλοήθων νοσημάτων σχετιζόμενων με τον ιό. Η μέγιστη προστασία επιτυγχάνεται εφόσον ο εμβολιασμός ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας.

- Τα εμβόλια HPV2 και HPV4 χορηγούνται σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0, 6) σε κορίτσια ηλικίας 11 έως <15 ετών. Εφόσον η έναρξη του εμβολιασμού γίνει μετά τη συμπλήρωση του 15^{ου} έτους, χορηγούνται 3 δόσεις εμβολίου (σχήμα 0, 1-2, 6 μήνες). Σε περίπτωση που οι 2 δόσεις γίνουν σε μεσοδιάστημα μικρότερο των 6 μηνών απαιτείται και 3^η δόση μετά τους 6 μήνες.

Τα HPV εμβόλια δεν συνιστώνται σε έγκυες γυναίκες, ωστόσο δεν είναι απαραίτητο να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης πριν τον εμβολιασμό. Σε περίπτωση έναρξης του εμβολιασμού και διαπίστωσης κύησης δεν συνιστάται διακοπή αλλά συμπλήρωση του εμβολιασμού μετά την ολοκλήρωση της κύησης.

Στις ειδικές ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο περιλαμβάνεται η ομάδα των ανδρών που κάνουν σεξ με άνδρες –ομοφυλόφιλοι στους οποίους το HPV4 συστήνεται στις ηλικίες ≤26 ετών.

Η HIV λοίμωξη δεν αποτελεί αντένδειξη για εμβολιασμό στις ανωτέρω ομάδες πληθυσμού για τις οποίες υπάρχει σύσταση εμβολιασμού.

2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΜΕΤΑΔΙΔΟΝΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΜΕ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΠΛΗΝ HIV ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ

2.1. Βακτηριακές λοιμώξεις

2.1.1. *Neisseria gonorrhoeae*

Οι θεραπευτικές επιλογές για τη γονόρροια περιορίζονται συνεχώς εξαιτίας της ικανότητας της *Neisseria gonorrhoeae* να αναπτύσσει ανθεκτικότητα στα αντιμικροβιακά. Στελέχη ανθεκτικά στις κινολόνες, είναι πλέον ευρέως διαδεδομένα στις ΗΠΑ αλλά και παγκοσμίως, ενώ από τον Απρίλιο του 2007 οι κινολόνες σταμάτησαν να συμπεριλαμβάνονται στα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για τη γονόρροια. Ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος έχει, επίσης, διαπιστωθεί τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ. Ως αποτέλεσμα, η κεφιζίμη δεν αποτελεί, πλέον, αγωγή πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της νόσου και οι τελευταίες ευρωπαϊκές οδηγίες συνιστούν ένα νέο θεραπευτικό σχήμα με στόχο την επιβράδυνση της ανάπτυξης αντίστασης στα αντιμικροβιακά. Στον Πίνακα 3 φαίνονται τα εθνικά δεδομένα για την ευαισθησία του γονοκόκκου στα αντιβιοτικά το 2013, από το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς για τον Γονοκόκκο (Ε.Κ.Α.Γ.), *Εργαστήριο Βακτηριολογίας Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ*.

Πίνακας 3. Ευαισθησία στα αντιβιοτικά σε δείγμα 99 στελεχών *Neisseria gonorrhoeae* που συγκεντρώθηκαν στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Γονοκόκκου κατά το έτος 2013.¹

Αντιβιοτικό (n=αριθμός στελεχών που ελέγχθηκαν)	Κατάταξη σε κατηγορίες ευαισθησίας (Κριτήρια) ²	Αριθμός (%) στελεχών	Etest Τιμές MLC ³ (mg/L)
Πενικιλίνη G (PG) (n=99)	Πλασμιδιακή αντοχή (PPNG, παραγωγή πενικιλινάσης)	3 (3,0)	16->256
	Χρωμοσωματική αντοχή (MIC>1 mg/L)	47 (47,5)	1,5-12
	Ενδιάμεση ευαισθησία (0,094-1 mg/L)	48 (48,5)	0,125-1
Κεφτριαξόνη (TX) (n=98)	Ευαισθησία (MIC≤0,064 mg/L)	1 (1)	0,032
	Αντοχή (CDS, MIC>0,125 mg/L)	0	-
	Ευαισθησία (≤0,125) Οριακή Πλήρης (CMS)	21 (21,4) 77 (78,6)	0,094-0,125 ≤0,002-0,064
Κεφιξίμη (IX) (n=97)	Αντοχή (CDS, MIC>0,125 mg/L)	19 (19,6)	0,19-0,38
	Ευαισθησία (≤0,125) Οριακή	14 (14,4)	0,094-0,125
	Πλήρης (CMS)	64 (66,0)	≤0,016-0,064
Σπεκτινομυκίνη (SCO) (n=99)	Αντοχή (MIC>64 mg/L)	0	-
	Ευαισθησία (MIC≤64 mg/L)	99 (100)	4-32
Τετρακυκλίνη (TC) (n=99)	Πλασμιδιακή αντοχή (TRNG, παρουσία tetM γονιδίου)	14 (14,1)	3->256
	Χρωμοσωματική αντοχή MIC>0,5 mg/L)	66 (66,7)	0,75-4
	Ευαισθησία MIC≤0,5 mg/L)	19 (19,2)	0,064-0,5
Αζιθρομυκίνη (AZ) (n=90)	Υψηλού επιπέδου αντοχή σε μακρολίδες (ERNG)	1 (1,1)	6
	Αντοχή (MIC>0,5 mg/L)	21 (23,3)	0,75-1,5
	Ενδιάμεση ευαισθησία (MIC 0,38-0,5 mg/L)	38 (42,2)	0,38-0,5
	Ευαισθησία (MIC≤0,25 mg/L)	30 (33,3)	0,023-0,25
Χλωραμφαινικόλη (CL) (n=89)	Αντοχή (MIC>1 mg/L)	66 (74,2)	1,5-16
	Ενδιάμεση ευαισθησία (0,38-0,5 mg/L)	23 (25,8)	0,38-1
	Ευαισθησία (MIC≤0,25 mg/L)	0	-
Σπιροφλοξασίνη (CI) (n=99)	Αντοχή (QRNG, MIC>0,064 mg/L)	70 (70,7)	1,5->32
	Ενδιάμεση ευαισθησία (QRNG, MIC 0,064 mg/L)	1 (1,0)	0,064
	Ευαισθησία (MIC≤0,032 mg/L)	28 (28,3)	0,003-0,023

¹ Από τα 99 στελέχη γονοκόκκου που ελέγχθηκαν στο Ε.Κ.Α.Γ. κατά το 2013, 88 απομονώθηκαν στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα, 7 στο Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας, Αθήνα και 4 εστάλησαν, ανά ένα, από τα νοσοκομεία «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, «Τζάνειο» Πειραιά, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας και Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης.

² Ο προσδιορισμός των MIC των αντιβιοτικών έγινε με τη μέθοδο Etest. Η κατάταξη των στελεχών σε κατηγορίες ευαισθησίας έγινε με κριτήρια EUCAST για όλα τα αντιβιοτικά, με εξαίρεση τη χλωραμφαινικόλη, για την οποία εφαρμόστηκαν κριτήρια από τη διεθνή βιβλιογραφία.

³ Για την υπαγωγή των τιμών Etest στα κριτήρια κατηγοριοποίησης, οι τιμές MIC που βρίζονται ανάμεσα σε δύο υποδιπλάσιες συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στρογγυλεύονται προς τη μεγαλύτερη εκ των δύο.

Σε άτομα με γονοκοκκική λοίμωξη συχνά συνυπάρχει λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis*, συνεπώς η αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει και σχήμα για τη θεραπεία της χλαμυδιακής λοίμωξης.

Πίνακας 4. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας, τραχηλίτιδας και πρωκτίτιδας σε εφήβους και ενήλικες με βάση τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

Προτεινόμενο σχήμα	Κεφτριαξόνη 500 mg ενδομυϊκώς, εφάπαξ MAZI ME
Εάν δεν είναι διαθέσιμη η κεφτριαξόνη ή ο ασθενής αρνείται την παρεντερική θεραπεία	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ
Εάν δεν είναι διαθέσιμη η κεφτριαξόνη ή ο ασθενής αρνείται την παρεντερική θεραπεία	Κεφιξίμη 400 mg από του στόματος, εφάπαξ MAZI ME
Σε ασθενείς με αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες ή στην πενικιλίνη	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ
Σε ασθενείς με αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες ή στην πενικιλίνη	Σπεκτινομικίνη 2 g ενδομυϊκώς, εφάπαξ MAZI ME
Σχήματα που μπορούν να δοθούν μόνο αν έχει επιβεβαιωθεί εργαστηριακά η ευαισθησία του γονόκοκκου σε αυτά	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ
Σε εγκυμοσύνη	Σιπροφλοξασίνη 500 mg από του στόματος, εφάπαξ
	ή
	Οφλοξασίνη 400 mg από του στόματος, εφάπαξ
	ή
	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ
	Κεφτριαξόνη 500 mg ενδομυϊκώς, εφάπαξ
	Εναλλακτικά
	Σπεκτινομικίνη 2 g ενδομυϊκώς, εφάπαξ

Πίνακας 5. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της γονοκοκκικής φαρυγγικής λοίμωξης σε εφήβους και ενήλικες με βάση τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

Προτεινόμενο σχήμα	Κεφτριαξόνη 500 mg ενδομυϊκώς, εφάπαξ MAZI ME
Σε ασθενείς με αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες ή στην πενικιλίνη και εφόσον έχει επιβεβαιωθεί εργαστηριακά η ευαισθησία του γονόκοκκου	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ
	Σιπροφλοξασίνη 500 mg από του στόματος, εφάπαξ
	ή
	Οφλοξασίνη 400 mg από του στόματος, εφάπαξ
	ή
	Αζιθρομικίνη 2 g από του στόματος, εφάπαξ

Παρακολούθηση: Εργαστηριακός έλεγχος μετά τη θεραπεία συστήνεται σε όλους τους ασθενείς για να διαγνωστούν εμμένουσες λοιμώξεις και αναδυόμενη αντοχή. Συστήνεται καλλιέργεια 3-7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Εναλλακτικά, σε συμπτωματικούς ασθενείς μπορεί να πραγματοποιηθεί NAAT δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής.

Για αποφυγή του κινδύνου επαναμόλυνσης, θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα μέχρι να ολοκληρώσουν τη θεραπεία και οι εκάστοτε σεξουαλικοί σύντροφοι. Τέλος, πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς έλεγχος και για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως σύφιλη και HIV.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και έλεγχος συντρόφων έως 60 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

2.1.2. *Chlamydia trachomatis*

Η αγωγή θα πρέπει να δίνεται αμέσως μετά τη λήψη των δειγμάτων για εργαστηριακό έλεγχο και εν αναμονή των αποτελεσμάτων. Η αζιθρομικίνη και η δοξυκυκλίνη εμφανίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι της χλαμυδιακής λοίμωξης, αν και σποραδικές περιπτώσεις αποτυχίας της αγωγής έχουν αναφερθεί με τις τετρακυκλίνες. Τα σχήματα μίας δόσης έχουν το πλεονέκτημα καλύτερης συμμόρφωσης του ασθενούς. Για μείωση της πιθανότητας μετάδοσης, σε ασθενείς που θεραπεύονται για χλαμυδιακή λοίμωξη, θα πρέπει να συστήνεται να απέχουν από σεξουαλικές επαφές για 7 ημέρες μετά από θεραπεία μιας δόσης ή έως την ολοκλήρωση του 7ήμερου σχήματος θεραπείας, δεδομένου βέβαια ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει. Για αποφυγή του κινδύνου επαναμόλυνσης, θα πρέπει επίσης να συστήνεται αποχή από τη σεξουαλική τους δραστηριότητα μέχρι να ολοκληρώσουν τη θεραπεία και οι εκάστοτε σεξουαλικοί σύντροφοι. Τέλος, πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς έλεγχος και για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως σύφιλη και HIV.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της χλαμυδιακής λοίμωξης	
Αζιθρομικίνη	1 g από του στόματος, εφάπαξ
Δοξυκυκλίνη	100 mg από του στόματος, 2 φορές ημερησίως για 7 ημέρες
Εναλλακτικά σχήματα	
Ερυθρομικίνη ή Οφλοξασίνη	500 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα, για 7 ημέρες
	200 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα ή 400 mg άπαξ ημερησίως, για 7 ημέρες
Εγκυμοσύνη	
Αζιθρομικίνη	1 g από του στόματος, εφάπαξ
ή Αμοξικιλίνη	500 mg από του στόματος 3 φορές την ημέρα για 7 ημέρες

Τρεις εβδομάδες μετά την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να επανεξεταστούν για την επιβεβαίωση της εκρίζωσης της λοίμωξης.

2.1.3. Αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα (*Chlamydia trachomatis*, serovars L1, L2, L3)

Προτιμώμενη θεραπεία: Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 PO x 21 ημέρες.

Εναλλακτικά: Ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 PO 21 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g μία φορά την εβδομάδα PO επί 3 εβδομάδες.

Παρακολούθηση: Κλινική, μέχρις αποδρομής των συμπτωμάτων.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και έλεγχος συντρόφων έως 30 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

2.1.4. *Treponema pallidum* (σύφιλη)

Η πενικιλίνη G, χορηγούμενη παρεντερικά, αποτελεί την προτεινόμενη θεραπεία για όλα τα στάδια της σύφιλης, καθώς έχει αποδειχθεί αποτελεσματική μετά από σχεδόν 50 χρόνια χρήσης της στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι έγκυες ασθενείς αντιμετωπίζονται με το αντίστοιχο για το στάδιο σχήμα πενικιλίνης. Έγκυες αλλεργικές στην πενικιλίνη θα πρέπει να απευαισθητοποιούνται και να αντιμετωπίζονται με πενικιλίνη.

Θεραπεία πρώιμης σύφιλης

Τα συνιστώμενα σχήματα για την αντιμετώπιση της πρώιμης σύφιλης (πρωτόγону, δευτερογόνου και πρώιμης λανθάνουσας) συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα πρώιμης σύφιλης.

Σε ενήλικες	1 ^{ης} γραμμής επιλογή: Βενζαθινική πενικιλίνη G, 2,4 εκατ. μονάδες ενδομυϊκώς εφάπαξ ή 2 ^{ης} γραμμής επιλογή: Προκαϊνική πενικιλίνη, 600.000 μονάδες ενδομυϊκώς καθημερινά για 10-14 ημέρες εάν η BPG δεν είναι διαθέσιμη
Σε αλλεργικούς στην πενικιλίνη (πλην εγκύων)	Δοξυκυκλίνη 100 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα για 14 ημέρες ή 200 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες ή Αζιθρομυκίνη 2 g από του στόματος άπαξ
Σε βρέφη και παιδιά	Βενζαθινική πενικιλίνη G, 50.000 μονάδες/kg β.σ. ενδομυϊκώς, μέχρι τη δόση των ενηλίκων των 2,4 εκατ. μονάδων, εφάπαξ

Παρακολούθηση: Κλινικά και ορολογικά 6 και 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Κριτήριο επιτυχίας ο υποτετραπλασιασμός του τίτλου της VDRL (δύο αραιώσεις).

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία. **Είναι σκόπιμη η ΟΝΠ σε κάθε HIV ασθενή με σύφιλη.**

Θεραπεία τριτογόνου (πλην νευροσύφιλης) και της όψιμης λανθάνουσας σύφιλης

Τα συνιστώμενα σχήματα για την αντιμετώπιση της τριτογόνου (πλην νευροσύφιλης) και της όψιμης λανθάνουσας σύφιλης συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα τριτογόνου (πλην νευροσύφιλης) και όψιμης λανθάνουσας σύφιλης

Σε ενήλικες	Βενζαθινική πενικιλίνη G, 2,4 εκατ. μονάδες ενδομυϊκώς, 1 φορά κάθε εβδομάδα, για 3 συνολικά εβδομάδες
Σε αλλεργικούς στην πενικιλίνη (πλην εγκύων)	Απευαισθητοποίηση. Μερικοί ειδικοί προτείνουν απευαισθητοποίηση, καθώς δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα άλλων σχημάτων πλην αυτών της πενικιλίνης Δοξυκυκλίνη 100 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα, για 21- 28 ημέρες ή Τετρακυκλίνη 500 mg από του στόματος, 4 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες ή Ερυθρομυκίνη 500 mg από του στόματος, 4 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες
Σε παιδιά	Σε όψιμη λανθάνουσα ή αγνώστου διαρκείας: Βενζαθινική πενικιλίνη G, 50.000 μονάδες/kg β.σ. ενδομυϊκώς, μέχρι τη δόση του ενηλίκου των 2,4 εκατομμυρίων μονάδων, 1 φορά κάθε εβδομάδα, για 3 εβδομάδες (συνολικά 150.000 μονάδες/kg β.σ., μέχρι τη δόση των ενηλίκων των 7,2 εκατομμυρίων μονάδων)

Παρακολούθηση: Κλινική και ορολογική 6, 12 και 24 μήνες μετά τη θεραπεία. Κριτήριο επιτυχίας: αν ο αρχικός τίτλος VDRL είναι >1/32, μείωση τίτλου ≥4 φορές. Αν ο αρχικός τίτλος VDRL είναι <1/32, μη αύξηση του τίτλου.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία. **Είναι σκόπιμη η ΟΝΠ σε κάθε HIV ασθενή με σύφιλη.**

Θεραπεία νευροσύφιλης

Πίνακας 8. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για τη νευροσύφιλη.

Σε ενήλικες	Κρυσταλλική πενικιλίνη G, 12 έως 24 εκατ. μονάδες την ημέρα ενδοφλεβίως, σε δόσεις των 3 έως 4 εκατ. μονάδων κάθε 4 ώρες για 10-21 ημέρες ή Κρυσταλλική πενικιλίνη G, 0,15 εκατ. μονάδες/kg β.σ. την ημέρα ενδοφλεβίως, σε 6 δόσεις για 10-14 ημέρες ή Προκαϊνική πενικιλίνη 1,2 έως 2,4 εκατ. μονάδες ενδομυϊκώς καθημερινά MAZI ME Προβενεσιδη 500 mg από του στόματος, 4 φορές την ημέρα, για 10-17 ημέρες
Σε αλλεργικούς στην πενικιλίνη (πλην εγκύων)	Δοξυκυκλίνη 200 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα για 28 ημέρες Μερικοί ειδικοί προτείνουν απευαισθητοποίηση, καθώς δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα άλλων σχημάτων πλην αυτών της πενικιλίνης

Επειδή η διάρκεια των θεραπειών της νευροσύφιλης είναι μικρότερη από τη διάρκεια αυτών της όψιμης λοίμωξης (χωρίς νευρολογική συμμετοχή), μπορεί, μετά από τα παραπάνω θεραπευτικά σχήματα, να συνεχιστεί η χορήγηση βενζαθινικής πενικιλίνης, 2,4 εκατομμύρια μονάδων ενδομυϊκώς, μία φορά την εβδομάδα έως 3 εβδομάδες.

Παρακολούθηση: Κλινικά και με ΟΝΠ ανά 6 μήνες. Κριτήριο επιτυχίας: φυσιολογικά κύτταρα ENY εντός 6 μηνών, φυσιολογική πρωτεΐνη και VDRL ENY εντός 2 ετών.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

Χειρισμός των συντρόφων

Η μετάδοση μέσω της σεξουαλικής επαφής του *T. pallidum* πιστεύεται ότι συμβαίνει μόνο όταν υπάρχουν εμφανείς βλεννογονοδερματικές σφιλιδικές βλάβες. Αν και τέτοιες εκδηλώσεις είναι ασυνήθεις μετά τον πρώτο χρόνο της λοίμωξης, άτομα που διατηρούν σεξουαλικές σχέσεις με ασθενείς με σύφιλη σε οποιοδήποτε στάδιο, θα πρέπει να εκτιμώνται κλινικά και ορολογικά και να θεραπεύονται με το κατάλληλο, σε κάθε περίπτωση, θεραπευτικό σχήμα.

Οι σύντροφοι ασθενών με ενεργό λοίμωξη θα πρέπει να θεωρούνται σε κίνδυνο και να θεραπεύονται, αν είχαν σεξουαλική επαφή με τον ασθενή:

- Κατά τους προηγούμενους 3 μήνες συν τη διάρκεια των συμπτωμάτων, από τη διάγνωση πρωτογόνου σύφιλης
- Κατά τους προηγούμενους 6 μήνες συν τη διάρκεια των συμπτωμάτων, από τη διάγνωση δευτερογόνου σύφιλης
- Κατά τον προηγούμενο 1 χρόνο από τη διάγνωση πρώιμης λανθάνουσας σύφιλης.

2.1.5. *Haemophilus ducreyi* - μαλακό έλκος

Προτιμώμενη θεραπεία: Αζιθρομυκίνη 1 g PO εφάπαξ ή κεφτριαξόνη 250 mg IM εφάπαξ ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 2 PO επί 3 ημέρες ή ερυθρομυκίνη 500 mg x 3 PO επί 7 ημέρες.

Παρακολούθηση: Κλινική, 3-7 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, οπότε αναμένεται αποδρομή των συμπτωμάτων.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και θεραπεία συντρόφων έως 10 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας.

HIV λοίμωξη: Δεν υπάρχουν μελέτες. Ίδια θεραπεία, στενή παρακολούθηση.

2.1.6. *Calymatobacterium granulomatis* - βουβωνικό κοκκίωμα

Προτιμώμενη θεραπεία: Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 PO επί 21 ημέρες ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (800/160 mg) x 2 PO επί 21 ημέρες.

Εναλλακτικά: Σιπροφλοξασίνη 750 mg x 2 PO επί 21 ημέρες ή ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 PO επί 21 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g μία φορά την εβδομάδα PO επί 3 εβδομάδες.

Παρακολούθηση: Κλινική, μέχρις αποδρομής των συμπτωμάτων.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και θεραπεία συντρόφων έως 60 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

2.1.7. Βακτηριακή κόλπωση (Bacterial vaginosis)

Δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, pH>4,5.

Μετρονιδαζόλη 500 mg x 2 x 7 ημέρες. Εναλλακτικά, κολπικά γέλη μετρονιδαζόλης x 7 ημέρες.

2.2. Λοιμώξεις από πρωτόζωα

2.2.1. Θεραπεία τριχομοναδικής κολπίτιδας

Αφρώδης υπερέκκριση, pH>4,5.

Μετρονιδαζόλη 2.000 mg εφάπαξ ή 500 mg x 2 x 7 ημέρες.

Εναλλακτικά, τινιδαζόλη 2,0 g εφάπαξ.

Άνδρες σεξουαλικοί σύντροφοι 2.000 mg εφάπαξ.

2.3. Λοιμώξεις από μύκητες

2.3.1. Μυκητιασική κολπίτιδα

Κνησμός, παχειά τυρώδης έκκριση, pH<4,5.

Αζόλες PO: Φλουκοναζόλη 150 mg εφάπαξ ή ιτρακοναζόλη 200 mg x 2 x 1 ημέρα. Εναλλακτικά, αζόλες τοπικά (διάρκεια 1-14 ημέρες) κολπικά δισκία νυστατίνης επί 14 ημέρες.

2.4. Παρασιτικές λοιμώξεις

2.4.1. Ψώρα (*Sarcoptes scabiei*)

Προτιμώμενη θεραπεία: Benzyl benzoate 25% τοπική χρήση.

Εναλλακτικά: Sulfur precipitate 5-6% τοπική χρήση.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και θεραπεία συντρόφων έως 30 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας. Θεραπεία και των οικείων του ασθενούς.

Κύηση: Προτιμάται η αγωγή με Sulfur precipitate. Η ασφάλεια του Benzyl benzoate για το έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

2.4.2. Φθειρίαση εφηβαίου (*Phthirus pubis*)

Προτιμώμενη θεραπεία: Benzyl benzoate 25% (emulsion) τοπικά ή malathion (lotion+shampoo) τοπικά ή permethrin + malathion + piperonyl butoxide (spray) τοπικά ή phenothrin (lotion, shampoo, gel) τοπικά.

Εναλλακτικά: Sulfur precipitate 5-6% τοπικά.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και έλεγχος συντρόφων έως 10 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας. Όχι προληπτική θεραπεία.

Κύηση: Ίδια θεραπεία. Η ασφάλεια του Benzyl benzoate για το έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.

HIV λοίμωξη: Ίδια θεραπεία.

2.5. Λοιμώξεις από ιούς

2.5.1. Έρπης γεννητικών οργάνων HSV-1 & HSV-2

Θεραπεία - Πρώτο επεισόδιο

Έναρξη θεραπείας μέσα σε 5 μέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η αντι-ϊική θεραπεία δεν τροποποιεί τη φυσική ιστορία της νόσου.

Ο συνδυασμός τοπικής θεραπείας με συστηματική θεραπεία δεν προσφέρει επιπλέον όφελος.

Όλα τα διαθέσιμα φάρμακα μειώνουν την ένταση και τη διάρκεια των συμπτωμάτων.

Ασυκλοβίρη PO 400 mg x 3 x 5 ημέρες, ή φαμισκλοβίρη p.o. 250 mg x 3 για 5 ημέρες, ή βαλασικλοβίρη PO 500 mg x 2 x 5 ημέρες. Η αγωγή συνεχίζεται μετά τις 5 ημέρες σε ασθενείς με επιπλεγμένη νόσο ή συνεχούς εμφάνισης νέων βλαβών.

Σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές χορηγείται ασικλοβίρη IV 10 mg/kg ΒΣ ανά 8ωρο.

Συμπτωματικές υποτροπές

- Τα συμπτώματα είναι ηπιότερα από το πρώτο επεισόδιο και τείνουν να αυτοπεριορίζονται.
- Η απόφαση για την αντιμετώπιση πρέπει να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον ασθενή.
- Η στρατηγική της αντιμετώπισης μπορεί να περιλαμβάνει:
 - i. Μόνο υποστηρικτική θεραπεία ή
 - ii. Θεραπεία με φάρμακα κατά επεισόδιο ή
 - iii. Κατασταλτική θεραπεία
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξατομικεύεται.

Θεραπεία επεισοδίου (υποτροπής)

Έναρξη θεραπείας μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Ο συνδυασμός τοπικής θεραπείας με συστηματική θεραπεία δεν προσφέρει επιπλέον όφελος.

Ασικλοβίρη PO 200 mg x 5 x 5 ημέρες, ή φαμισκλοβίρη PO 125 mg x 2 x 5 ημέρες, ή βαλασικλοβίρη PO 500 mg x 2 για 5 ημέρες.

Σύντομα σχήματα: Ασικλοβίρη PO 800 mg x 3 x 2 ημέρες, ή φαμισκλοβίρη PO 1 g x 2 x 1 ημέρα, ή βαλασικλοβίρη PO 500 mg x 2 για 3 ημέρες.

Η αγωγή μπορεί να ξεκινήσει από τον ιατρό ή από τον ασθενή. Δεν απαιτείται θεραπεία για όλες τις υποτροπές.

Καταστολή των υποτροπών

Ασικλοβίρη PO 200 mg x 4 ή 400 mg x 2

Φαμισκλοβίρη PO 250 mg x 2 ή

Βαλασικλοβίρη PO 500 mg x 1.

Διάρκεια θεραπείας: 6-12 μήνες, με στόχο τη μείωση του αριθμού των υποτροπών.

Έρπης γεννητικών οργάνων (ΕΓΟ) και κύηση

Γυναίκες με πρώτο επεισόδιο ΕΓΟ στη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να θεραπεύονται με αντι-ϊικά.

Καισαρική τομή θα πρέπει να εκτελείται σε γυναίκες με πρώτο επεισόδιο ή υποτροπιάζοντα ΕΓΟ όταν έχουν ενεργείς βλάβες κατά τον τοκετό.

2.6. Αντιμετώπιση HPV λοιμώξεων

2.6.1. Αντιμετώπιση των κονδυλωμάτων στη δερματολογία

Τα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση των κονδυλωμάτων διακρίνονται σε σχήματα που μπορούν να εφαρμοστούν στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή και σε εκείνα που εφαρμόζονται στο ιατρείο από τον ιατρό. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της αγωγής είναι: το μέγεθος, ο αριθμός, η μορφολογία των κονδυλωμάτων, η ανατομική περιοχή που συναντώνται, η προτίμηση του ασθενούς, το κόστος της θεραπείας, οι παρενέργειες αυτής και η εμπειρία του ιατρού.

Προτεινόμενες κατ' οίκον αγωγές

Ποδοφυλλοτοξίνη (0,15% κρέμα ή 0,5% διάλυμα)

Χορηγείται τοπικά, 2 φορές ημερησίως για 3 ημέρες. Ακολουθεί 4ήμερη διακοπή. Η αγωγή διαρκεί, εάν χρειαστεί, μέχρι την ολοκλήρωση 4 συνολικά κύκλων. Τα ποσοστά εξάλειψης φτάνουν το 43-70% μετά από χρήση 4 εβδομάδων (κύκλων). Είναι ένας αντιιμιτωτικός παράγοντας αρκετά ασφαλής, με παρενέργειες όπως τοπική ευαισθησία και αίσθημα καύσου, ερυθρή και ίσως διάβρωση του δέρματος. Έχει αναφερθεί 6-100% ποσοστό υποτροπής σε 8-21 εβδομάδες από τη θεραπεία. Αντενδείκνυται κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Ιμικουϊμόδη (5% κρέμα)

Χορηγείται τοπικά πριν την κατάκλιση και να ξεπλένεται το επόμενο πρωί με σαπούνι και νερό, 3 φορές την εβδομάδα, έως το πολύ 16 εβδομάδες συνολικά. Κλινικές μελέτες αναφέρουν ποσοστά εξάλειψης 35-75% μετά την ολοκλήρωση 16 εβδομάδων αγωγής. Είναι ένας τοπικός ανοσοτροποποιητής που ενεργοποιεί την παραγωγή ιντερφερόνης και άλλων κυτοκινών που συμβάλλουν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ερυθρή και σοβαρή τοπική φλεγμονή που επιβάλλει διακοπή της θεραπείας. Τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται μεταξύ 6% και 26% μετά από κύκλο επιτυχούς θεραπείας. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της χρήσης της σε εγκύους, αν και σε μελέτες περιστατικών που έχουν δημοσιευθεί, δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα στην κύηση ή ανωμαλίες του εμβρύου.

Σινεκατεχίνες (10% αλοιφή)

Χορηγείται τοπικά 3 φορές ημερησίως μέχρι την εξάλειψη των κονδυλωμάτων, χωρίς να υπερβαίνει τις 16 εβδομάδες η συνολική διάρκεια της θεραπείας. Πρόκειται για εκχύλισμα του πράσινου τσαγιού. Δεν χρειάζεται ξέπλυμα και θα πρέπει να αποφεύγεται η σεξουαλική επαφή όσο υπάρχουν υπολείμματα της αλοιφής στο δέρμα. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι ερυθρήμα, κνησμός ή καύσος, άλγος τοπικά, εξέλκωση, οίδημα, εφελκιδοποίηση και φυσαλιδώδες εξάνθημα. Μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού ή του διαφράγματος ως αντισυλληπτική προστασία. Δεν ενδείκνυται για ασθενείς με HIV λοίμωξη, ανοσοκατασταλμένους ή ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα των γεννητικών οργάνων γιατί δεν έχει εδραιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος σε αυτές τις περιπτώσεις. Επίσης, δεν είναι γνωστό αν είναι ασφαλής κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Προτεινόμενες αγωγές στο ιατρείο**Κρυοθεραπεία**

Τα θετικά της κρυοθεραπείας είναι ότι είναι απλή, χαμηλού κόστους μέθοδος που σπάνια δημιουργεί ουλές ή αποχρωματισμό, ενώ είναι ασφαλής να πραγματοποιηθεί και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα ποσοστά εξάλειψης που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες είναι 44-75% και τα ποσοστά υποτροπής 1-3 μήνες μετά την εξάλειψη των βλαβών είναι 21-42%.

Τριχλωροακετικό οξύ (TCA) (80-90% διάλυμα)

Εφαρμόζεται με προσοχή απευθείας στην επιφάνεια των κονδυλωμάτων με βαμβακοφόρο στυλέο, ανά εβδομάδα εάν είναι απαραίτητο. Είναι περισσότερο κατάλληλο για μικρά οξυτενή κονδυλώματα ή βλατιδώδεις αλλοιώσεις παρά για μεγαλύτερες, κερατινοποιημένες βλάβες. Είναι διαβρωτικό και η αλόγιστη χρήση του μπορεί να έχει σαν συνέπεια τη δημιουργία ουλών. Αν χρησιμοποιηθεί σωστά, καταλήγει στη δημιουργία ρηχού έλκους που επουλώνεται χωρίς να αφήσει ουλή. Έχουν αναφερθεί ποσοστά επιτυχίας 56-81% και ποσοστά υποτροπής της τάξεως του 36%. Είναι ασφαλές και στην περίοδο της εγκυμοσύνης.

Ηλεκτροχειρουργική/εκτομή με χειρουργικό ψαλίδι/απόξεση/laser

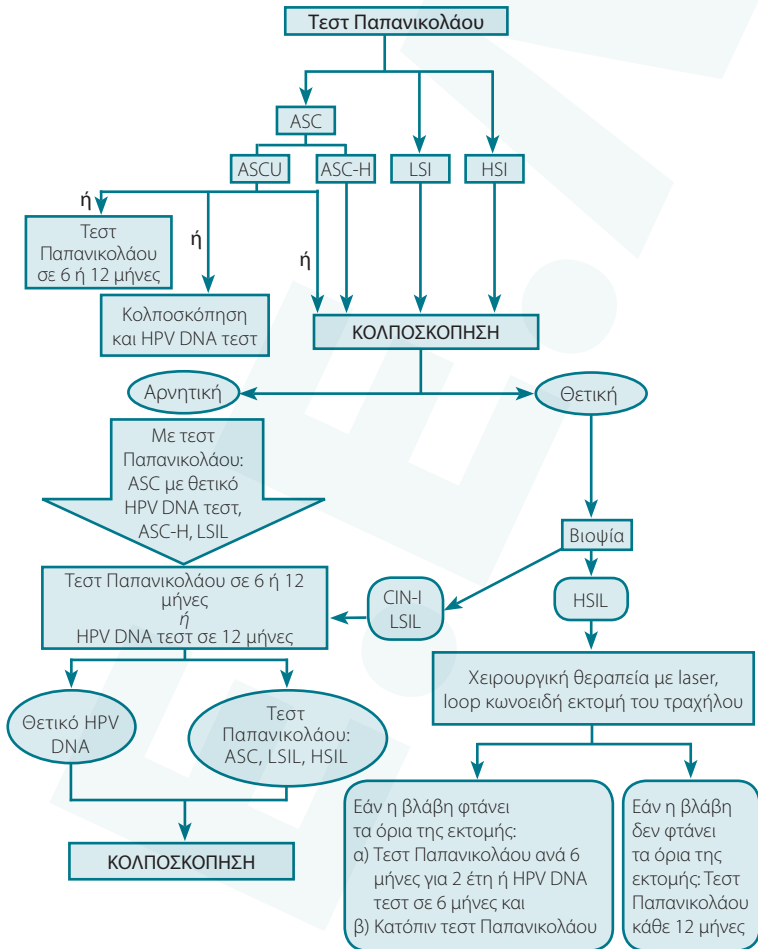
Η εκτομή με ψαλίδι είναι αποτελεσματική σε μικρό αριθμό βλαβών, σε συνδυασμό με διαθερμοπηξία για τον έλεγχο της αιμορραγίας και την καταστροφή τυχόν υπολειπόμενου ιστού μετά την εκτομή. Τόσο η ηλεκτροχειρουργική όσο και η εκτομή με ψαλίδι έχουν ποσοστά εξάλειψης των βλαβών 94-100% και 89-100% αντίστοιχα και ποσοστά υποτροπής 19-29%. Η απόξεση είναι απλή, αποτελεσματική τεχνική για μικρού αριθμού αλλοιώσεις. Η εξάχνωση των βλαβών με laser και η ηλεκτροχειρουργική αγωγή απαιτούν λήψη μέτρων προφύλαξης από το ιατρικό προσωπικό που τις εφαρμόζει (μάσκες χειρουργείου, εξαερισμός).

Χειρουργική αντιμετώπιση

Ογκώδη κονδυλώματα, πολύ εκτεταμένες βλάβες, περιπρωκτικά και ενδοπρωκτικά κονδυλώματα συνήθως απαιτούν κανονικό χειρουργείο υπό γενική αναισθησία

2.6.2. Αντιμετώπιση HPV λοιμώξεων στη γυναικολογία

Η αντιμετώπιση των αλλοιώσεων που προκαλεί ο HPV εξαρτάται από τα κυτταρολογικά, κολποσκοπικά και μοριακά ευρήματα.



Σημείωση: Στην εγκυμοσύνη δεν συνιστάται χειρουργική θεραπεία για CIN2/3. Η κολποσκόπηση σε κάθε τρίμηνο (και η ενδεχόμενη βιοψία) έχει σκοπό τον αποκλεισμό διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επαναληπτικός έλεγχος με τεστ Παπανικολάου και κολποσκόπηση, θα πρέπει να γίνει 6-12 βδομάδες μετά τον τοκετό.

Επεξήγηση Πίνακα

ASC (*Atypical squamous cells*): Άτυπα πλακώδη κύτταρα.

ASC-H (*Atypical squamous cells - cannot exclude*): Άτυπα πλακώδη κύτταρα - Δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλόβαθμη τραχηλική βλάβη.

ASCU (*Atypical squamous cells of undetermined significance*): Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας.

CIN1 (*Cervical intraepithelial neoplasia 1*): Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χαμηλού βαθμού.

CIN2 (*Cervical intraepithelial neoplasia 2*): Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία μετρίου βαθμού.

CIN3 (*Cervical intraepithelial neoplasia 3*): Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σοβαρού βαθμού *in situ*.

HSIL (*High grade squamous intraepithelial lesions*): Υψηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες από πλακώδη κύτταρα.

LSIL (*Low grade squamous intraepithelial lesions*): Χαμηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες από πλακώδη κύτταρα.

Σημ.: Η κατάταξη των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων είναι κατά το σύστημα Bethesda.

3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΥΜΑΤΩΝ ΒΙΑΣΜΟΥ

Αντιμετώπιση: Χειρουργική (τραύματα), ψυχοκοινωνική υποστήριξη, ιατροδικαστική εκτίμηση. Άμεσο και καλλιέργεια κολπικού, ορολογικός έλεγχος (HIV, HBV, HCV) και τεστ κύησης.

Χορήγηση: Κεφτριαξόνη 125 mg IM SD (μία και μόνη δόση) + μετρονιδαζόλη 2.000 mg SD + αζιθρομυκίνη 1 g PO SD.

Έναρξη πρωτοκόλλου μετά έκθεση προφύλαξης για HBV, HIV.

4. ΙΣΧΥΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Ενταγμένα στο σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης πλην του HIV και των ηπατίτιδων είναι και η σύφιλη, η γονόρροια και οι χλαμυδιακές λοιμώξεις. Η δήλωση είναι υποχρεωτική για τη σύφιλη, τη γονόρροια, τη συγγενή σύφιλη και το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα από το 1950 (Β.Δ. 3/9.11.1950) και για τις χλαμυδιακές λοιμώξεις από το 2011 (Αρ. πρωτ. Υ1/Γ.Π.οικ 15269/8-2-2011) στα πλαίσια έναρμόνισης με τις ανάγκες επιτήρησης σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

5. ΛΟΙΠΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ**5.1. Τοποθέτηση και φροντίδα καθετήρων κύστεως (Foley)**

Ο καθετήρας τοποθετείται πάντα με *αποστειρωμένα γάντια* και ασηψία της περιοχής του έξω στομίου της ουρήθρας. Η σύνδεσή του γίνεται πάντα με αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη κλειστού συστήματος. Δεν χρειάζεται χορήγηση αντιβιοτικών για προφύλαξη από ουρολοιμώξη, ούτε επί παραμονής του καθετήρα για πολλές μέρες.

5.2. Περιεγχειρητική (προφυλακτική) χορήγηση αντιβιοτικών στη γυναικολογία-μαιευτική

Ετοιμασία: Για τις διακολλικές επεμβάσεις, τον τοκετό και την καισαρική τομή δεν απαιτείται ξύρισμα των έξω γεννητικών οργάνων.

5.2.1. Είδος αντιβιοτικού

Κύστεις και όγκοι ωοθηκών. Δεν χρειάζεται προφύλαξη.

Κοιλιακή υστερεκτομή. Μία δόση κεφαλοσπορίνης β' γενεάς κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Προτίμηση αυτών που καλύπτουν και αναερόβια (π.χ. 2 g κεφοξιτίνης).

Κολπική υστερεκτομή. Το ίδιο με το παραπάνω.

Καισαρική τομή προγραμματισμένη (ακέραιο θυλάκιο). Δεν χρειάζεται προφύλαξη.

Καισαρική τομή επείγουσα (ερρηγγμένο θυλάκιο). Το ίδιο με την υστερεκτομή αλλά μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου.

5.3. Θεραπευτική χορήγηση αντιβιοτικών στη γυναικολογία-μαιευτική

Διαπίωση εγχειρητικού τραύματος (λαπαροτομίας), όπως στη γενική χειρουργική. Συνεννόηση με το Μικροβιολογικό Εργαστήριο και την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.

5.3.1. Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων 2^{ου}-3^{ου} τριμήνου της κύησης

Νοσηλεύομενη επασπειλούμενη χοριοαμνιονίτιδα – preterm or prelabor rupture of fetal membranes (pPROM): Αμινοπενικιλίνες IV/ΠΟ ή αζιθρομυκίνη ή πιπερασιλλίνη ή αμινοπενικιλίνη + αναστολέα β-λακταμασών για 7 ημέρες ή μέχρι τον τοκετό (IV/ΠΟ).

3.2. Χοριοαμνιονίτιδα - Ενδομητρίτιδα

- Καλλιέργεια – άμεσο παρασκεύασμα (ενδιαφέρουν τα κλωστηρίδια)
- Ενδεχόμενη διαστολή – παροχέτευση.

Αντιβιοτικά (επιλογές)

1. Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς (± γενταμικίνη) + κλινδαμυκίνη
2. Κεφοξιτίνη
3. β-λακτάμη/αναστολέας
4. Καρβαπενέμη
 - Όλα σε συνδυασμό με δοξκυκλίνη για το ενδεχόμενο μυκοπλάσματος ή χλαμυδίων.
 - Διάρκεια 7-10 ημέρες.

5.3.3. Εξαρτηματίτιδα - Πυελοπεριτονίτιδα

- Καλλιέργειες και άμεσο παρασκεύασμα (ενδιαφέρουν οι γονόκοκκοι και τα μυκοπλάσματα).
- Αντιβιοτικά όπως για ενδομητρίτιδα/χοριοαμνιονίτιδα.
- Διάρκεια: 10-15 ημέρες.

5.3.4. Εξαρτηματίτιδα ήπια σε εξωτερικούς ασθενείς

Οφλοξασίνη 400 mg PO x 2 ή λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1 + μετρονιδαζόλη 500 mg x 2 PO για 14 ημέρες.

5.3.5. Πυελοφλεβίτιδα

Άμεση έναρξη και επαρκής σε δόση αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη, όσο διαρκεί η θεραπεία με αντιβιοτικά.

Αντιβιοτικά όπως επί πυελοπεριτονίτιδας/ενδομητρίτιδας.

5.3.6. Μαστίτιδα μετά τον τοκετό – επί θηλασμού

- Αντισταφυλοκοκκικά (δικλοξακιλλίνη ή κεφαλοσπορίνη α' ή β' γενεάς ή β-λακτάμη/αναστολέας).

- Διακοπή θηλασμού.

Ειδικά αντισταφυλοκοκκικά επί MRSA.

Διάνοιξη επί αποστήματος επί ενδείξεων.

5.3.7. Μαστίτιδα εκτός λοχείας – θηλασμού (non-puerperal mastitis)

Αντισταφυλοκοκκικά όπως παραπάνω και μετρονιδαζόλη.

5.4. Χρήση αντιμικροβιακών σε έγκυο

Πέντε κατηγορίες κατά FDA:

- A: Μελέτες σε εγκύους: Όχι κίνδυνος.
- B: Μελέτες σε ζώα: Όχι κίνδυνος, αλλά σε ανθρώπους ανεπαρκείς ή μελέτες σε ζώα: Τοξικότητα αλλά σε ανθρώπους: όχι κίνδυνος.
- C: Μελέτες σε ζώα: τοξικότητα, σε ανθρώπους: ανεπαρκείς αλλά όφελος >κίνδυνος.
- D: Τεκμηριωμένος κίνδυνος σε ανθρώπους αλλά χορήγηση εάν το όφελος προέχει.
- X: Εμβρυϊκές ανωμαλίες σε ανθρώπους, κίνδυνος >όφελος.

5.4.1. Αντιμικροβιακά σε κύηση

- Κατηγορία B: Όλες οι β-λακτάμες (β-λακταμικά ± αναστολέα β-λακταμασών, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη, μεροπενέμη, ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, νιτροφουράνια, μετρονιδαζόλη).
- Κατηγορία C: Κινολόνες, κλαριτελιθρομυκίνη, χλωραμφαινικόλη, κοτριμοξαζόλη, βανκομυκίνη, ιμιπενέμη.
- Κατηγορία D: Τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες.

5.4.2. Αντι-ιικά/αντιμυκητιασικά σε κύηση

- Κατηγορία B: Ακυκλοβίρη, αντιγριπικά, τα περισσότερα (αλλά όχι όλα) αντιρετροϊκά, αμφοτερικίνη, ριφαμπουτίνη.
- Κατηγορία C: Αντιμυκητιασικές αζόλες, αντιγριπικό οσελταμιβίρη, ιντερφερόνες, πρωτεύοντα αντιTB (INH/RIF/PZA/EMB).
- Κατηγορία X: Ριμπαβιρίνη, κινίνη, θαλιδομίδη, μιλτεφοσίνη (αντιλείσμανιακό).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 <http://www.cdc.gov/std/treatment/>.
2. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections. *MMWR* August 10, 2012/61(31);590-594.
3. IUSTI, Current European Guidelines. <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Ν. Γαλανάκης

Ομάδα Εργασίας: Χ. Γώγος

Κ. Κανελλακοπούλου

Κ. Καραγεωργίου

Α. Καραμπίνης

Γ. Κορατζάνης

Μ.Κ. Λαζανάς

Ν. Λεγάκης

Γ. Ορφανίδης

Π. Σελβιαρίδης

Σ. Τσιάρα

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Μ.Κ. Λαζανάς

Ομάδα εργασίας: Γ. Βρυώνη

Γ. Γεωργιάδης

Σ. Γεωργιάδου

Χ. Γώγος

Κ. Καραγεωργίου

Μ. Μπομπολή

Γ. Ορφανίδης

Π. Σελβιαρίδης

Ν. Σύψας

Α. Τριανταφύλλου

Γ. Τσεκές

Σ. Τσιάρα

Α. Τσιτλακίδης

Ι. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μηνιγγίτιδα ορίζεται από παθολογικό αριθμό λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ. Διακρίνεται, ανάλογα με το παθογόνο αίτιο, σε βακτηριακή και άσηπτη. Αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και απαιτείται ταχεία διάγνωση και άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 1,2 εκατομμύρια άτομα προσβάλλονται από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, από τα οποία 135.000 πεθαίνουν.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιδημιολογία της νόσου είναι κοινωνικοοικονομικοί, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να σημειώνεται στις τάξεις με χαμηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο.

Τα συνηθέστερα αίτια μικροβιακής μηνιγγίτιδας είναι ο *Streptococcus pneumoniae* και η *Neisseria meningitidis*. Σπανιότερα αίτια αποτελούν ο *Haemophilus influenzae* και η *Listeria monocytogenes*. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2013, δηλώθηκαν συνολικά 677 κρούσματα μηνιγγίτιδας (277 βακτηριακής, 353 ιογενούς και 47 άγνωστης αιτιολογίας). Από τα 189 κρούσματα βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα οποία ταυτοποιήθηκε ο υπαίτιος μικροοργανισμός, τα 68 αποδόθηκαν σε μηνιγγιτιδόκοκκο (43 εκ των οποίων από ορομάδα Β), 45 σε πνευμονιόκοκκο, 34 σε στρεπτόκοκκους ομάδας Α και Β, 17 σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, 5 σε λιστέρια και 9 σε *Haemophilus influenzae*, ενώ σε κανένα δείγμα δεν απομονώθηκε αιμόφιλος τύπου β.

Haemophilus influenzae

Πριν την εφαρμογή του εμβολίου αποτελούσε το κύριο αίτιο μηνιγγίτιδας στη βρεφική και παιδική ηλικία. Με τη διάδοση όμως του εμβολιασμού έναντι

του αιμοφίλου, η συνολική επίπτωση παρουσίασε θεαματική πτώση την τελευταία 20ετία, έως και κατά το μισό, κυρίως στα παιδιά. Η εφαρμογή του εμβολίου αυτού, όμως, οδήγησε σε αλλαγή στην ηλικιακή κατανομή με αύξηση των περιπτώσεων στους ενήλικες. Η απομόνωση πάντως του αιμοφίλου σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες συνήθως προϋποθέτει υποκείμενες νόσους (ιγμορίτιδα, μέση ωτίτιδα, επιγλωττίτιδα, πνευμονία, αλκοολισμός, σακχαρώδη διαβήτης, σπληνεκτομή, λειτουργική ασπληνία, υπογαμμασφαιριναιμία).

Neisseria meningitidis

Είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στα παιδιά και στους νέους ενήλικες, με συνολική θνητότητα 3-13%. Επιδημικές εξάρσεις συμβαίνουν συχνά στην περιοχή κάτω της Σαχάρας. Στη Δύση, συσσωρευμένα περιστατικά (clusters) έχουν παρατηρηθεί σε ομάδες εφήβων και ενηλίκων, με κύριο αίτιο τον ορότυπο C. Στην Ελλάδα, ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας και επιδημικές εξάρσεις συνήθως παρατηρούνται τους χειμερινούς και τους πρώτους εαρινούς μήνες. Όσον αφορά στις οροομάδες, στην Ελλάδα επικρατεί η οροομάδα B (86% το έτος 2013) και ακολουθούν οι οροομάδες C και W-135 (4% η καθεμία το έτος 2013).

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι η λοίμωξη του αναπνευστικού από ιούς (π.χ. της γρίπης), η φορεία του ρινοφάρυγγα από μηνιγγιτιδόκοκκο, η ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5, C6, C7, C8, C9) και η δυσλειτουργία του συστήματος της προπερδίνης.

Streptococcus pneumoniae

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στις ΗΠΑ (επίπτωση 60-70% στους ενήλικες), με θνητότητα 19-26%. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σπληνεκτομή, η λειτουργική ασπληνία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η υπογαμμασφαιριναιμία, ο αλκοολισμός, οι χρόνιες ηπατικές και νεφρικές νόσοι, οι κακοήθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης, καθώς και τα κατάγματα της βάσης του κρανίου με διαρροή ΕΝΥ. Η επίπτωση της νόσου στα παιδιά έχει μειωθεί με τη χρήση του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, παρατηρείται όμως αύξηση κρουσμάτων από στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Στα παιδιά που εμφανίζουν δεύτερο επεισόδιο πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας πρέπει να γίνεται έλεγχος για συγγενή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών. Παγκόσμιο πρόβλημα αποτελεί ο ανθεκτικός πνευμονιόκοκκος.

Listeria monocytogenes

Στις ΗΠΑ αποτελεί το 8% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας, με θνητότητα 15-29%. Είναι συχνή σε βρέφη <1 μηνός και σε ενήλικες >60 ετών. Είναι επίσης συχνή σε αλκοολικούς, καρκινοπαθείς, ανοσοκατασταλμένους, διαβητικούς, ασθενείς πάσχοντες από χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, νοσήματα του συνδετικού ιστού, σακχαρώδη διαβήτη και σε περιπτώσεις

υπερφόρτωσης σιδήρου. Έχουν σημειωθεί επιδημίες μετά από βρώση ωμών χορταρικών, γάλακτος και τυριού.

Streptococcus agalactiae

Είναι συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας στα νεογνά (ιδίως στο πρώτο τρίμηνο της ζωής), με θνητότητα 7-27%. Μεταδίδεται κατά τη γέννηση λόγω αποικισμού των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού ασυμπτωματικών εγκύων. Αναφέρονται κρούσματα και σε ενήλικες με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως και για τη *Listeria monocytogenes*.

Gram(+) βακτήρια

Σε αυτά περιλαμβάνονται το *Propionibacterium acnes* και το *Corynebacterium jeikeium*. Απομονώνονται στο ENY σε ασθενείς μετά από τραυματισμό του κρανίου ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις, με ή χωρίς την τοποθέτηση ξένου σώματος.

Σταφυλόκοκκοι

Μηνιγγίτιδα από *S. aureus* είναι συνήθης μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις και τραυματισμό του κρανίου. Σπανιότερα παρατηρείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, αλκοολικούς και καρκινοπαθείς. Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 14-77%. Ο *S. epidermidis* απομονώνεται κυρίως σε ασθενείς με shunt.

Σπείροχάιτες

A. *Treponema pallidum*

Ανιχνεύεται στην πρώιμη σύφιλη, σε ποσοστό 5-9% των ασθενών.

B. *Borrelia burgdorferi*

Το νευρικό σύστημα προσβάλλεται σε ποσοστό 11-15% των ασθενών με νόσο Lyme.

Λοιμώξεις σε εμφυτεύματα παροχέτευσης ENY (shunt)

Διακρίνονται σε κοιλιοπεριτοναϊκά, κοιλιο-κολπικά, κοιλιο-σφαγιτιδικά, οσφυο-περιτοναϊκά και εξωτερικής παροχέτευσης. Η επίπτωση της λοίμωξης υπολογίζεται γενικά στο 2,7% των εμφυτεύσεων, ποικίλει όμως ανάλογα με την ηλικία, τη θέση εκβολής και το υποκείμενο νόσημα. Μεγαλύτερη επίπτωση λοίμωξης καταγράφεται σε παιδιά (ιδίως <6 μηνών) και σε ενήλικες >60 ετών. Όσον αφορά στο υποκείμενο νόσημα, η μυελομηνιγγοκήλη εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης. Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται στο πρώτο εξάμηνο από την τοποθέτηση του shunt και κατά την πρώτη τοποθέτηση σε σχέση με την αλλαγή του σε άλλη θέση (5,5% έναντι 1,1%).

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΟΨΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Προϋποθέσεις για την ασφαλέστερη δυνατή αντιμετώπιση ασθενούς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα (BM) είναι η υψηλή υποψία για την παρουσία της νόσου, η έγκαιρη διαγνωστική προσπέλαση και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Από τη στιγμή που θα τεθεί η πιθανή διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας (πυρετός, κεφαλαλγία, δυσκαμψία αυχένα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης), πρέπει να λαμβάνονται άμεσα καλλιέργειες αίματος και να εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Επί αδυναμίας εκτέλεσης ΟΝΠ πρέπει να γίνεται άμεσα η πρώτη δόση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, μέχρι να γίνει δυνατή η ΟΝΠ.

1. Προϋποθέσεις για την ασφαλή εκτέλεση ΟΝΠ

Οι επιπλοκές από την ΟΝΠ μπορεί να είναι από ήπιες έως πολύ σοβαρές, με κύρια σοβαρή επιπλοκή τον εγκελοεσμό του προμήκους σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση (σπάνια επιπλοκή, ακόμη και σε ασθενείς με οίδημα θηλής). Η πιθανότητα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης πρέπει να αποτελεί αιτία καθυστέρησης της ΟΝΠ. Για τον λόγο αυτό, πρέπει πάντοτε να προηγείται της ΟΝΠ βυθοσκόπηση. Εάν όμως υπάρχει μία από τις ακόλουθες καταστάσεις, είναι απαραίτητη η διενέργεια και CT εγκεφάλου πριν την ΟΝΠ:

- Οίδημα θηλών
- Ιστορικό νόσου του ΚΝΣ
- Ανοσοκαταστολή (ειδικά HIV λοίμωξη)
- Ιστορικό σπασμών την τελευταία εβδομάδα (δεν ισχύει στα παιδιά)
- Εστιακή νευρολογική σημειολογία
- Επηρασαμένο επίπεδο συνείδησης.

2. Εξετάσεις από το ΕΝΥ για την αιτιολογική διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας

- Μη ειδικές εξετάσεις, όπως:
 - i. Πίεση ΕΝΥ (φ.τ. 200-500 mm H₂O): Χαμηλότερες τιμές συναντώνται στα νεογνά, τα βρέφη και τα παιδιά.
 - ii. Εμφάνιση ΕΝΥ: Θολερό ΕΝΥ σχετίζεται με την παρουσία πολυμορφοπυρήνων, ερυθρών, βακτηριδίων, ή/και πρωτεΐνης.
 - iii. Λευκά αιμοσφαίρια: Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, τα λευκά αιμοσφαίρια στο ΕΝΥ συνήθως κυμαίνονται από 1.000-5.000/μl (ακραίες τιμές: <100 και >10.000). Υπερτερούν τα πολυμορφοπύρηνα (80-90%), παρότι σε μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υπάρχει λεμφοκυτταρική υπεροχή στο ΕΝΥ.
 - iv. Γλυκόζη: Η γλυκόζη του ΕΝΥ στη ΒΜ είναι συνήθως <40 mg/dL, ενώ χρήσιμος είναι ο λόγος γλυκόζης ΕΝΥ/ορού (επί ΒΜ: ≤0,4 σε ενήλικες και ≤0,6 στα νεογνά).

- v. Πρωτεΐνη: Η πρωτεΐνη του ENY είναι σχεδόν πάντοτε αυξημένη στη ΒΜ.
- Καλλιέργεια. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία πριν την ΟΝΠ, οι καλλιέργειες του ENY είναι θετικές σε 70-80% των περιπτώσεων. Λόγω καθυστέρησης στη λήψη των αποτελεσμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί ταχύτερες μέθοδοι αιτιολογικής διάγνωσης, όπως:
 - i. Gram χρώση: Είναι θετική σε 60-90%, με ειδικότητα $\geq 97\%$. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από το μικροβιακό φορτίο του ENY (25% θετική σε $<10^3$ cfu/ml – 97% θετική σε $>10^5$ cfu/ml). Πιο συχνά θετική επί παρουσίας πνευμονιοκόκκου (90%), λιγότερο σε αιμόφιλο (75%) και ακόμα λιγότερο σε μηνιγγιτιδόκοκκο (50%) και λιστέρια (40%).
 - ii. PCR: Πλεονεκτήματα η μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, η ταχύτητα (αποτελέσματα σε λίγες ώρες), η δυνατότητα ανίχνευσης πολλών παθογόνων (multiplex PCR) και το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από προηγηθείσα λήψη αντιμικροβιακών. Αποτελεί πλέον εξέταση εκλογής.
 - iii. Μέθοδοι ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων (συγκολλητινοαντιδράσεις με τη μέθοδο latex, ανάστροφη ηλεκτροφόρηση κ.λπ.): Δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως. Συνιστώνται επί αδυναμίας χρήσης της PCR, ειδικά σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αντιμικροβιακά και σε αυτούς που η Gram χρώση και η καλλιέργεια είναι αρνητικές.
3. *Εξετάσεις αίματος χρήσιμες για τη διαφορική διάγνωση ιογενούς-βακτηριακής μηνιγγίτιδας*

Σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα και αρνητικές τόσο τη Gram χρώση, όσο και τις καλλιέργειες, δεν υπάρχουν προς το παρόν ακριβείς μέθοδοι για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Σύμφωνα πάντως με πρόσφατες μελέτες, η προκαλσιτονίνη (PCT) του ορού αυξάνει σημαντικά μόνο στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, και ιδίως στη σοβαρή νόσο.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

4.1. Χρόνος έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα (ΒΜ) θεωρείται επείγουσα κατάσταση για το ΚΝΣ και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν, ακόμη και μόνον με την υποψία της νόσου. Αυτό είναι ακόμα σημαντικότερο όταν υπάρχουν στοιχεία σήψης (π.χ. υπόταση), διαταραχή του επιπέδου συνείδησης ή σπασμοί. Σε κάθε περίπτωση, η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την ΟΝΠ, ειδικά εάν το ENY είναι θετικό. Σε περίπτωση αδυναμίας ή αντένδειξης για την εκτέλεση ΟΝΠ και επί υποψίας ΒΜ, είναι αναγκαία η άμεση χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας (π.χ. 2 g κεφτριαξόνης) προ της διακομιδής ή της διερεύνησης του ασθενούς με ειδικές εξετάσεις, όπως η CT εγκεφάλου.

4.2. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Όταν η Gram χρώση είναι αρνητική, δεν είναι δυνατή, ή πρόκειται να καθυστερήσει η ΟΝΠ, χορηγείται στον ασθενή εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, η οποία καθορίζεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα και τα δεδομένα ανοχής στην περιοχή, καθώς και από την ηλικία και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς. Μετά τα αποτελέσματα της ΟΝΠ (καλλιέργεια/αντιβιογράμμα), η εμπειρική αγωγή τροποποιείται. Με τα δεδομένα της αύξησης παγκοσμίως του επιπολασμού του ανθεκτικού στην πενικιλίνη πνευμονιοκόκκου, η συνδυασμένη αγωγή κεφαλοσπορίνης γ' γενεάς (κεφτριαξόνης ή κεφοταξίμης) και βανκομυκίνης, αποτελεί τον κορμό της εμπειρικής θεραπείας για τον υγιή ενήλικα. Η προσθήκη αμπικιλίνης είναι απαραίτητη σε ηλικία >50 ετών ή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, λόγω πιθανής λοίμωξης από *Listeria monocytogenes*. Η προσθήκη ριφαμπικίνης θα πρέπει να εξετάζεται όταν συγχρησιμοποιούνται βανκομυκίνη και δεξαμεθαζόνη. Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Οδηγίες εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα της κοινότητας (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς = κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη).

Ηλικία	Συνήθη παθογόνα	Αντιμικροβιακή θεραπεία
<1 μηνός	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> sp.	Αμπικιλίνη + κεφοταξίμη ή αμπικιλίνη + αμινογλυκοσίδη
1-23 μηνών	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς
2-50 ετών	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς
>50 ετών ή παρουσία παράγοντα κινδύνου*	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , Gram(-) βάκิลλοι	Βανκομυκίνη + αμπικιλίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς

* Αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακή θεραπεία με βάση το απομονωθέν παθογόνο (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς = κεφτριαζόνη ή κεφτοζιμίμη).

Παθογόνο/ευαισθησία	Συνιστώμενη αγωγή	Εναλλακτική αγωγή
<i>S. pneumoniae</i>		
Πενικιλίνη	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, χλωραμφενικόλη
MIC ≤0,06		
MIC ≥0,12		
γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη MIC < 1,0	Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς	Κεφεπίμη, μεροπενέμη
γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη MIC ≥ 1,0	Βανκομικίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς	Φθοριοκινολόνη (μοξιφλοξασίνη)*
<i>N. meningitidis</i>		
Πενικιλίνη: MIC < 0,1	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, χλωραμφενικόλη
MIC 0,1-1,0	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Χλωραμφενικόλη, κινολόν** , μεροπενέμη
<i>L. monocytogenes</i>	Αμπικιλίνη ή πενικιλίνη G	Μεροπενέμη, κοτριμοξαζόλη
<i>S. agalactiae</i>	Αμπικιλίνη ή πενικιλίνη G	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη
Εντεροβακτηριακά (<i>E. coli</i> κ.λπ.)	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Αζτρεονάμη, κινολόν** , μεροπενέμη, κοτριμοξαζόλη, αμπικιλίνη
<i>P. aeruginosa</i>	Κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη	Αζτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη** , μεροπενέμη
<i>H. influenzae</i>		
β-λακταμάση (-)	Αμπικιλίνη	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, κεφεπίμη, χλωραμφενικόλη, κινολόν** , αζτρεονάμη
β-λακταμάση (+)	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Κεφεπίμη, χλωραμφενικόλη, κινολόν** , αζτρεονάμη
<i>S. aureus</i>		
MSSA	Οξακιλίνη	Βανκομικίνη, λινεζολίδα
MRSA	Βανκομικίνη***	Κοτριμοξαζόλη, λινεζολίδα
<i>S. epidermidis</i>	Βανκομικίνη	Λινεζολίδα
<i>Enterococcus</i> sp.		
Ευαίσθητος στην αμπικιλίνη	Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	
Ανθεκτικός στην αμπικιλίνη	Βανκομικίνη + γενταμικίνη	
Ανθεκτικός σε βανκομικίνη και Αμπικιλίνη	Λινεζολίδα	

*Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα, η μοξιφλοξασίνη συνιστάται λόγω καλής διαπερατότητας στο ΕΝΥ και πολύ καλής δραστηριότητας έναντι του *S. pneumoniae*. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βανκομικίνη ή κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς.

**Δεν έχουν καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και χρησιμοποιούνται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις.

***Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η MIC της βανκομικίνης για τον *S. aureus*.

4.3. Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή

Η στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία βασίζεται στα αποτελέσματα της Gram χρώσης, της PCR και της καλλιέργειας του ΕΝΥ και του αντιβιογράμματος, μετά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά, ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο, αναγράφονται στον Πίνακα 2. Οι δόσεις των συνήθως χορηγούμενων αντιμικροβιακών παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις των συνήθως χορηγούμενων αντιμικροβιακών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Αντιμικροβιακό	Παιδιά	Ενήλικες (μεσοδιάστημα, ώρες)
Αμπικιλίνη	300 mg/kg	2 g κάθε 4 ώρες
Βανκομυκίνη	60 mg/kg	15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες*
Κεφεπίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφταξίμη	225-300 mg/kg	2 g κάθε 4-6 ώρες
Κεφταζιδίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφτριαξόνη	80-100 mg/kg	2 g κάθε 12 ώρες
Μεροπενέμη	120 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Οξακιλλίνη	200 mg/kg	1,5-2 g κάθε 4 ώρες
Πενικιλίνη G	0,3 mU/kg	4 εκατομμύρια μονάδες κάθε 4 ώρες
ΡΙφαμπικίνη	10-20 mg/kg	600 mg κάθε 24 ώρες

*15-20 mg/kg πραγματικού σωματικού βάρους κάθε 8-12 ώρες σε έγχυση 1 ώρας (max 2 g ανά δόση, μέγιστη ημερήσια δόση 60 mg/kg) και μέτρηση επιπέδων πριν την 4^η ή την 5^η δόση, ώστε trough επίπεδα 15-20 µg/ml. Μερικοί ειδικοί συνιστούν χορήγηση δόσης εφόδου 25 mg/kg.

4.4. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης στη μείωση των νευρολογικών επιπλοκών και της θνητότητας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης (10 mg ή 0,15 mg/kg κάθε 6 ώρες για 4 ημέρες) ελαττώνει τη θνητότητα στους ενήλικες με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα και μειώνει τις νευρολογικές επιπλοκές σε ενήλικες και παιδιά, εφόσον γίνεται λίγο πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιμικροβιακής θεραπείας. Σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκο που λαμβάνουν αγωγή με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς και βανκομυκίνη, η δεξαμεθαζόνη μπορεί να ελαττώνει τη διείσδυση της βανκομυκίνης στο ΚΝΣ, λόγω μείωσης της φλεγμονής των μηνίγγων. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται η προσθήκη ριφαμπικίνης.

4.5. Χορήγηση ριφαμπικίνης

Η ριφαμπικίνη παρουσιάζει καλή διείσδυση στο ΚΝΣ και ικανοποιητική *in vitro* δραστηριότητα έναντι πολλών παθογόνων που προκαλούν μηνιγγίτιδα. Δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία, γιατί αναπτύσσεται γρήγορα

αντοχή. Υπάρχουν λιγοστά κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ριφαμπικίνης σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, αλλά ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγησή της σε συνδυασμό με την κλασική αγωγή σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη με υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη ή στις κεφαλοσπορίνες. Η ριφαμπικίνη θα πρέπει να προστίθεται στο αντιμικροβιακό σχήμα μόνον όταν ο υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος σε αυτήν και καθυστερεί η αναμενόμενη κλινική και βακτηριολογική ανταπόκριση. Μερικοί ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση ριφαμπικίνης σε συνδυασμό με τη βανκομυκίνη σε περίπτωση σταφυλοκοκκικής μηνιγγίτιδας, ιδιαίτερα από MRSA. Επιπλέον, η ριφαμπικίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με τη βανκομυκίνη σε ασθενείς με λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ από σταφυλοκόκκους, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αδυναμίας αφαίρεσης αυτών. Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη και βανκομυκίνη.

4.6. Λοίμωξη του ΚΝΣ σε ασθενείς με εμφυτεύματα παροχέτευσης του ΕΝΥ (shunts)

Οι βασικές αρχές αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς με λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ είναι ίδιες με τους ασθενείς με οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Οι μικροοργανισμοί που είναι συνήθως υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις αυτές απεικονίζονται στον Πίνακα 4. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται εμπειρική αγωγή με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη, σε αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος. Σε περίπτωση λοίμωξης από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη η αγωγή θα πρέπει να τροποποιηθεί και να χορηγηθεί αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη. Επιπλέον, συνιστάται η συγχορήγηση ριφαμπικίνης. Η απευθείας έγχυση αντιμικροβιακών στις κοιλίες του εγκεφάλου μέσω εξωτερικής κοιλιοστομίας ή μέσω της ειδικής δεξαμενής (reservoir) του shunt είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις ασθενών με λοίμωξη του shunt η οποία δεν μπορεί να εκριζωθεί με ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών ή σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση του εμφυτεύματος. Καθένα αντιμικροβιακό δεν έχει εγκριθεί από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ για ενδοκοιλιακή χρήση και οι αντίστοιχες ειδικές ενδείξεις ενδοκοιλιακής χορήγησης αντιμικροβιακών δεν έχουν καθοριστεί επακριβώς. Οι δόσεις των αντιμικροβιακών έχουν εφαρμοστεί εμπειρικά (Πίνακας 5), και η ρύθμισή τους καθώς και τα μεσοδιαστήματα χορήγησής τους βασίζονται στην ικανότητα των παραγόντων αυτών να επιτυγχάνουν επαρκείς συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ.

Πίνακας 4. Μικροβιακοί παράγοντες υπεύθυνοι για λοιμώξεις των εμφυτευμάτων παροχέτευσης.

Μικροβιακοί παράγοντες	Συχνότητα (%)
Σταφυλόκοκκοι*	55-95
Gram αρνητικά βακτήρια	6-20
Στρεπτόκοκκοι	8-10
Διφθεροειδή**	1-14
Αναερόβια	6
Μεικτή λοίμωξη	10-15

* Στην πλειοψηφία *CNS*.

** Συμπεριλαμβανομένου και του *Propionibacterium acnes*.

Πίνακας 5. Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χορηγούνται ενδοκοιλιακά.

Αντιμικροβιακοί παράγοντες	Ημερήσια δόση (mg)
Βανκομυκίνη	5-20 ^α
Γενταμικίνη	1-8 ^β
Τομπραμυκίνη	5-20
Αμικασίνη	5-50 ^γ
Κολιμυκίνη	125.000-250.000 IU ^δ
Κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη	2-5
Τεϊκοπλανίνη	5-40 ^ε
Αμφοτερικίνη Β	0,1-0,5 ^{στ}

Σημείωση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να καθορίζουν την ιδανική δόση των αντιμικροβιακών που χορηγούνται ενδοκοιλιακά.

^α Συνήθως χορηγείται δόση 10 mg ή 20 mg.

^β Η συνήθης ημερήσια δόση για βρέφη και παιδιά είναι 1-2 mg και για ενήλικες 4-8 mg.

^γ Η συνήθης δόση είναι 30 mg.

^δ Έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις μέχρι 500.000 IU ημερησίως

^ε Κατά μερικούς συγγραφείς συνιστάται δόση 5-20 mg κάθε 24-48 ώρες.

^{στ} Για λοιμώξεις του shunt από *Candida*.

Η αφαίρεση όλων των υλικών του επιμολυσμένου shunt, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και τη χρήση υλικών εξωτερικής παροχέτευσης, φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση για τη λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ. Τα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας είναι μικρότερα όταν γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης της λοίμωξης χωρίς να αφαιρεθεί το shunt, λόγω της ικανότητας πολλών βακτηριδίων να προσκολλώνται στις προθέσεις και να επιβιώνουν, παρά την αντιμικροβιακή αγωγή.

Ο χρόνος επανατοποθέτησης του shunt εξαρτάται από τον υπεύθυνο μικροοργανισμό, από την έκταση της λοίμωξης όπως αυτή καθορίζεται από τις

καλλιέργειες του ENY μετά την αφαίρεση των υλικών, και από τα ευρήματα του ENY. Σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη CNS και φυσιολογικά ευρήματα στο ENY, η αρνητική καλλιέργεια του ENY μετά την αφαίρεση του shunt επιβεβαιώνει ότι η αφαίρεση των ξένων σωμάτων ήταν αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης, και μπορεί να τοποθετηθεί νέο shunt την 3^η ημέρα μετά από την αφαίρεση. Εάν όμως το ENY είναι παθολογικό (πλειοκυττάρωση, παθολογικά βιοχημικά ευρήματα) και απομονώνεται στέλεχος CNS στο ENY κατά την τοποθέτηση του εξωτερικού shunt, τότε συνεχίζεται η αντιμικροβιακή θεραπεία για 7 ημέρες και, εφόσον στο διάστημα των 7 ημερών συνεχείς καλλιέργειες ENY αποβαίνουν στείρες, τότε μπορεί να τοποθετηθεί νέα εσωτερική παροχέτευση. Στην περίπτωση που στις καλλιέργειες του ENY εξακολουθεί να απομονώνεται CNS συνεχίζεται η αγωγή, μέχρι οι καλλιέργειες του ENY να παραμείνουν στείρες για 10 συνεχόμενες ημέρες πριν την τοποθέτηση του νέου shunt. Όλα τα ανωτέρω ισχύουν και σε περίπτωση λοίμωξης από *P. acnes*. Για λοίμωξη από *S. aureus* ή Gram αρνητικά βακτηρίδια συνιστάται θεραπεία έτσι ώστε να εξασφαλιστούν 10 ημέρες με στείρες καλλιέργειες ENY πριν να επανατοποθετηθεί το shunt, αν και μερικοί ειδικοί συνιστούν 21 ημέρες αγωγής σε περίπτωση λοίμωξης από Gram αρνητικά βακτηρίδια. Τέλος, μερικοί ειδικοί προτείνουν τη διακοπή επί 3 ημέρες της αντιμικροβιακής αγωγής πριν την τοποθέτηση του νέου shunt, για να επιβεβαιωθεί η αποστείρωση του ENY, αν και η προσέγγιση αυτή είναι προαιρετική και ίσως να μην είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς. Μετά την εμφύτευση του νέου shunt συνιστάται αντιμικροβιακή αγωγή για 7 ακόμα ημέρες.

4.7. Απομόνωση του ασθενούς - Χημειοπροφύλαξη

Απομόνωση, σύμφωνα με τις οδηγίες για αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα, ενδείκνυται για 24 ώρες μόνο σε ασθενείς με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Δεν χρειάζεται απομόνωση σε ασθενείς με υποψία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ιστορικό ωτίτιδας ή πνευμονίας), ή εάν διαπιστώθηκε στη Gram χρώση ή την PCR άλλο παθογόνο, πλην της *N. meningitidis*. Τα άτομα σε στενή επαφή με τον ασθενή χρήζουν χημειοπροφύλαξης για εκρίζωση της φορέας μηνιγγιτιδοκόκκου.

4.8. Επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα που ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην αντιμικροβιακή θεραπεία δεν απαιτείται επανάληψη της ΟΝΠ. Επανάληψη της εξέτασης του ENY επιβάλλεται όμως σε κάθε ασθενή που δεν ανταποκρίνεται κλινικά μετά τις πρώτες 48 ώρες κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Συνιστάται επίσης επανάληψη της ΟΝΠ σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη ανθεκτικά στην πενικιλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες, και ιδιαίτερα σε αυτούς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη. Σε ασθενείς με λοίμωξη εμφυτεύματος παροχέτευσης του ENY (shunt), η παρουσία καθετή-

ρα παροχέτευσης μετά την αφαίρεση του shunt επιτρέπει την παρακολούθηση των παραμέτρων του ΕΝΥ και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

4.9. Διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα βασίζεται κυρίως σε εμπειρικά δεδομένα (Πίνακας 6). Είναι όμως απαραίτητο να τονιστεί ότι η διάρκεια αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς και τις ευαισθησίες του παθογόνου μικροοργανισμού στα αντιμικροβιακά.

Πίνακας 6. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.

Μικροοργανισμός	Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21
<i>Staphylococcus aureus</i>	14-21
Αερόβια Gram αρνητικά βακτήρια	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

II. ΑΣΗΠΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ

Ως άσηπτη μηνιγγίτιδα ορίζεται η ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών ενδείξεων φλεγμονής των μηνίγγων, με αρνητικά αποτελέσματα στη Gram χρώση και τις καλλιέργειες του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια. Τα αίτια μπορεί να είναι λοιμώδη ή μη λοιμώδη (Πίνακας 7). Η άσηπτη μηνιγγίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας οφείλεται, κατά κύριο λόγο, σε ιούς (ιογενής μηνιγγίτιδα).

Πίνακας 7. Αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Λοιμώδη	
Ιοί	Εντεροϊοί (coxsackie, echo, poliovirus), ερπητοϊοί (HSV 1 και 2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7), HIV, ιός του Δυτικού Νείλου, ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας, γρίπης, αδενοϊοί, ροταϊοί, LCV
Βακτήρια	Παραμηνιγγικές λοιμώξεις, ατελής θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>M. hominis</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>T. whipplei</i>
Μύκητες	<i>C. neoformans</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Παράσιτα	<i>T. gondii</i> , <i>T. solium</i> , <i>T. spiralis</i>

Μη λοιμώδη	
Φάρμακα	ΜΣΑΦ, κοτριμοξαζόλη, β-λακτάμες, αλλοπουρινόλη, ισονιαζίδη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ενδορραχιαία, IMG, ΟΚΤ3 αντισώματα
Κακοήθη νοσήματα	Λεμφώματα, λευχαιμίες, νεοπλασματική μηνιγγίτιδα, όγκοι ΚΝΣ
Συστηματικά νοσήματα	Σαρκοειδωση, νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, ΣΕΛ, αγγειίτιδες, οικογενής μεσογειακός πυρετός
Διάφορα	Επιδερμοειδής κύστη, μετά από εμβολιασμό

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η συμπτωματολογία είναι παρόμοια με εκείνη της βακτηριακής μηνιγγίτιδας (κεφαλαλγία, πυρετός, αυχενάλγία, φωτοφοβία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης κ.λπ.), αλλά η κλινική πορεία είναι συνήθως καλοήθης και η νόσος αυτοπεριορίζεται χωρίς ειδική θεραπεία.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΣΗΠΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Στο ΕΝΥ υπάρχει αύξηση των κυττάρων (συνήθως 100-500/μl, υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις όπου τα λευκά υπερβαίνουν τα 1.000/μl). Ο τύπος είναι λεμφοκυτταρικός, τις πρώτες 24-48 ώρες όμως μπορεί να υπερτερούν τα πολυμορφοπύρρηνα. Συνήθως υπάρχει μικρή αύξηση του λευκώματος (50-100 mg/dL), με την εξαίρεση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας όπου το λεύκωμα είναι πολύ αυξημένο. Το σάκχαρο είναι κατά κανόνα φυσιολογικό ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, ελαφρά μειωμένο (νευροσύφιλη, μηνιγγίτιδα από ιό παρωτίτιδας ή LCV). Σημαντική υπογλυκορραχία παρατηρείται στη φυματιώδη και την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Η Gram χρώση και η καλλιέργεια του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια είναι αρνητικές. Η περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση μπορεί κατά περίπτωση να περιλαμβάνει μοριακές μεθόδους (PCR για εντεροϊούς και ερπητοϊούς), ορολογικό έλεγχο (για σύφιλη, λοίμωξη από HIV, νόσο Lyme κ.λπ.), κυτταρολογική του ΕΝΥ, απεικονιστικές εξετάσεις (CT, MRI) και έλεγχο για συστηματικά νοσήματα.

4. ΙΟΓΕΝΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η ιογενής λοίμωξη αποτελεί το συχνότερο αίτιο άσηπτης μηνιγγίτιδας, και οφείλεται συνήθως σε εντεροϊούς και σπανιότερα σε ερπητοϊούς (Πίνακας 7). Πολύ συχνά δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του υπεύθυνου ιού, αν και η PCR έχει συμβάλει σημαντικά στην αιτιολογική διάγνωση. Κλινικά, η ιογενής μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό, φωτοφοβία και μηνιγγισμό,

ενώ μπορεί να συνυπάρχουν εξάνθημα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή το αναπνευστικό. Η ιογενής μηνιγγίτιδα είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτοπεριοριζόμενη νόσος.

5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Αίτιο	Αντιμετώπιση
Εντεροϊοί (EV)	Συμπτωματική. Pleconaril, 5 mg/kg PO x 3 για 7 ημέρες (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)
Ιός απλού έρπητα (HSV)	Ακυκλοβίρη, 10 mg/kg x 3 IV για 14-21 ημέρες. Η διάρκεια καθορίζεται από την ύπαρξη εγκεφαλίτιδας και την PCR στο ENY για HSV DNA. Στην καλοήγη υποτροπιάζουσα λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, που οφείλεται κατά κανόνα στον HSV-2, έχει χρησιμοποιηθεί αντι-ερπητική αγωγή τόσο για τα οξέα επεισόδια, όσο και για την πρόληψη των υποτροπών
Ανθρώπινος ιός έρπητα 6 (HHV-6)	Αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη. Σε ανοσοκατασταλμένους: γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV, ή foscarnet 60 mg/kg x 3 ή 90 mg/kg x 2 IV για 14-21 ημέρες
Ανθρώπινος ιός έρπητα 7 (HHV-7)	Ανθεκτικός στην ακυκλοβίρη. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες. <i>In vitro</i> ευαισθησία στο cidofovir και το foscarnet
Αrbo ιοί	Συμπτωματική. Πρόληπτικά μέτρα (εντομοκτόνα, χρήση ρούχων, μείωση εστιών κουνουπιών)
Ιός έρπητα ζωστήρα (VZV)	Ακυκλοβίρη, 10 mg/kg x 3 IV για 7-14 ημέρες. Εναλλακτικά, γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV. Κορτιζόνη (δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη για την αγγειίτιδα, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα)
Ιός Epstein-Barr (EBV)	Συμπτωματική. <i>In vitro</i> ευαισθησία στην ακυκλοβίρη. Κορτικοστεροειδή (χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα)
Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)	Γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV σε συνδυασμό με foscarnet 90 mg/kg x 2 IV για 14-21 ημέρες
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV, ή κεφοταξίμη 2 g x 3 IV, ή πενικιλίνη G 5-6 εκατ. μονάδες ανά 6ωρο IV για 14-28 ημέρες. Σε περίπτωση αλλεργίας, δοξυκυκλίνη PO 200-400 mg ημερησίως
Μηνιγγίτιδα νόσου Whipple	Κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV, ή πενικιλίνη G 4 εκατ. μονάδες ανά 4ωρο IV για 28 ημέρες. Στη συνέχεια, TMP/SMX PO 1 x 2 για ένα έτος
Άσηπτη μηνιγγίτιδα από φάρμακα	Διακοπή εκλυτικού παράγοντα. Κορτικοειδή κατά περίπτωση

Οικογενής μεσογειακός πυρετός	Κολχικίνη για πρόληψη των κρίσεων
Νοσήματα του συνδετικού ιστού	Κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη)
Σύνδρομα ραγοειδίτιδας - μηνιγγίτιδας	Κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη

III. ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

1. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη μπορεί να μειώσει την επίπτωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα αυτών που οφείλονται σε *S. aureus* και *S. epidermidis*, μετά από κρανιοτομία και χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, συμπεριλαμβανομένων και των επεμβάσεων χαμηλού κινδύνου.

Τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά είναι η κεφαζολίνη (1-2 g IV) ή, σε επιλεγμένους ασθενείς, βανκομυκίνη (1 g IV). Ενδείξεις για τη χορήγηση βανκομυκίνης αποτελούν ο αποικισμός του ασθενούς με MRSA, νοσοκομεία όπου το ποσοστό λοιμώξεων από MRSA και CNS είναι υψηλό (>15%) καθώς και η αλλεργία σε πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες μπορεί να χορηγηθεί βανκομυκίνη ή κλινδαμυκίνη. Ειδικότερα συνιστώνται:

- A. Κρανιοτομία** (καθαρή επέμβαση χωρίς εμφυτεύματα): Κεφαζολίνη* 1-2 g IV εφάπαξ. Εναλλακτικά βανκομυκίνη 1 g εφάπαξ.
- B. Διαρρινικές, διασφηνοειδικές ή διαστοματικές επεμβάσεις** (δυσνητικά μολυσμένες επεμβάσεις): Κλινδαμυκίνη 900 mg IV (εφάπαξ χορήγηση). Μερικοί ειδικοί συνιστούν αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό 1,2 g IV ή κεφουροξίμη 1,5 g IV + μετρονιδαζόλη 0,5 g IV.
- Γ. Επεμβάσεις τοποθέτησης συστημάτων παροχέτευσης ENY (shunts):** Κεφαζολίνη* 1-2 g IV εφάπαξ. Εναλλακτικά, βανκομυκίνη 1 g εφάπαξ.
(*Βάσει των ελληνικών δεδομένων προτιμάται η χρήση βανκομυκίνης).

2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

2.1. Νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα

Η νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα (NM) μπορεί να είναι επιπλοκή νευροχειρουργικών επεμβάσεων ή ιατρικών πράξεων, επιπλεγμένων κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων ή σπανιότερα μπορεί να επισυμβεί ως μεταστατική λοίμωξη σε ασθενείς με νοσοκομειακή βακτηριαμία.

Η επίπτωση της ΝΜ μετά κρανιοτομία υπολογίζεται σε 0,8-1,5%, μετά τοποθέτηση εσωτερικών συστημάτων παροχέτευσης ΕΝΥ σε 4-17%, εξωτερικών συστημάτων παροχέτευσης σε 8%, εξωτερικών οσφυϊκών καθετήρων σε 5% και μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε 1,4%. Η μηνιγγίτιδα μετά ΟΝΠ αποτελεί ιδιαίτερα σπάνιο γεγονός (1 στις 50.000 περιπτώσεις).

Οι γενικές αρχές διάγνωσης και θεραπείας της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδας είναι ίδιες με αυτές της εξωνοσοκομειακής. Στον Πίνακα 9 παρατίθενται τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά φάρμακα για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ανάλογα με την παθολογία της λοίμωξης.

Πίνακας 9. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Παθολογία	Συνήθη παθογόνα	Αντιμικροβιακή αγωγή
Μετά νευροχειρουργική επέμβαση	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολιδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Σύστημα παροχέτευσης ΕΝΥ	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS, <i>Propionibacterium acnes</i>	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολιδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Διατιτραίνον τραύμα	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>)	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολιδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Κάταγμα βάσης κρανίου	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας Α	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολιδη*), σε συνδυασμό με γ' γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφτριαξόνη ή κεφταξίμη)

*Παρότι η λινεζολιδη δεν έχει έγκριση για τη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ, βιβλιογραφικά αναφέρονται καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα. Θα πρέπει βέβαια να λαμβάνονται υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Δόσεις: Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg Σ.Β. ανά 8-12h, με στόχο συγκέντρωση του φαρμάκου πριν τη χορήγηση της 4^{ης} ή 5^{ης} δόσης 15-20 μg/ml. Λινεζολιδη: 600 mg κάθε 12 ώρες. Κεφεπίμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Κεφταξίμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Μεροπενέμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Κεφτριαξόνη: 2 g κάθε 12 ώρες. Κεφταξίμη: 2 g κάθε 4-6 ώρες.

Σε σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες, αζτρεονάμη (2 g κάθε 6-8 ώρες) ή σιπροφλοξασίνη (400 mg κάθε 8-12 ώρες), μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία λοιμώξεων από Gram(-) βακίλλους. Η σιπροφλοξασίνη δεν έχει καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και χρησιμοποιείται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις.

2.2. Ειδικά προβλήματα στη θεραπεία των νοσοκομειακών μηνιγγιτίδων

Βανκομυκίνη και διαπερατότητα στο ENY

Η βανκομυκίνη, αν και συνιστάται ως πρώτης επιλογής θεραπεία, εμφανίζει πτωχή διαπερατότητα στο ENY (μέχρι 5% επί φλεγμαινουσών μηνίγγων), ενώ η αντοχή των σταφυλοκόκκων στο φάρμακο βαίνει αυξανόμενη. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειές της μπορεί να εντείνονται σε ασθενείς με πολυοργανική δυσλειτουργία. Η λινεζολίδα, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας στο ENY (70%), χρησιμοποιείται με αποτελεσματικότητα. Η δαπτομυκίνη, τέλος, διαθέτει πτωχή διαπερατότητα στο ENY (περί το 6%), και έχει χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών

Μπορεί να απαιτηθεί σε λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα μετά νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την παρουσία καθετήρων παροχέτευσης ENY. Τα φάρμακα και οι δοσολογίες που συνήθως χρησιμοποιούνται αναγράφονται στον Πίνακα 5. Συνιστάται σύγκλιση της παροχέτευσης για μία ώρα μετά την 1^η ενδοκοιλιακή χορήγηση. Οι επόμενες δόσεις μπορούν να καθοριστούν με τη μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου πριν τη χορήγηση σε δείγμα ENY (trough levels). Το πηλίκο trough levels/MIC του αντιμικροβιακού για το συγκεκριμένο παθογόνο θα πρέπει να υπερβαίνει το 10-20, προκειμένου να επιτευχθεί αποστείρωση του ENY. Σημειώνεται ότι η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία στην ενδοκοιλιακή χορήγηση αφορά τη βανκομυκίνη και τη γενταμικίνη.

2.3. Κατευθυνόμενη θεραπεία

Μπορεί να δοθεί όταν απομονωθεί το συγκεκριμένο παθογόνο από την καλλιέργεια του ENY. Ειδικότερα:

Gram(-) βάκιλλοι

Χορηγούνται κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, κεφτριαξόνη 2 g ανά 12ωρο ή κεφτριαξίμη 2 g κάθε 6 ώρες. Μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες χρησιμοποιείται για στελέχη που παράγουν ESBL. Επανάληψη ΟΝΠ για καλλιέργεια ENY συνιστάται 2-3 ημέρες από την έναρξη της αγωγής, προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά της.

Πολυανθεκτικά Gram(-) μικρόβια

Στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* είναι συχνά ανθεκτικά σε πληθώρα αντιμικροβιακών φαρμάκων. Ειδικότερα, για την *P. aeruginosa* θεραπεία εκλογής θεωρείται η κεφτριαξίμη 2 g κάθε 8 ώρες IV σε συνδυασμό με γενταμικίνη (δόση φόρτισης 2 mg/kg και κατόπιν 1,7 mg/kg/8ωρο ή 5,1 mg/kg/24ωρο σε μία δόση ημερησίως). Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες ή σιπροφλοξασίνη 400 mg κάθε 8-12 ώρες. Για στελέχη ανθεκτικά στις καρβαπενέμες χορηγείται κολιμυκίνη.

Ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία θεραπεία μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από Gram(-) μικρόβια όπου μόνη η παρεντερική αγωγή αποτυγχάνει να αποστειρώσει το ΕΝΥ μετά από 5-7 ημέρες θεραπείας.

Για λοιμώξεις από *Acinetobacter* spp. συνιστάται μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες IV ± αμινογλυκοσίδη ενδοκοιλιακώς ή ενδορραχιαίως. Επί αντοχής στις καρβαπενέμες, κολιμυκίνη παρεντερικά και επί αποτυχίας, ενδοκοιλιακώς ή ενδορραχιαίως. Η αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη 18 έως 24 g/24ωρο σε 3 έως 4 δόσεις έχει χρησιμοποιηθεί για περιπτώσεις πολυανθεκτικού *Acinetobacter*.

Σταφυλόκοκκοι

MSSA: Οξακιλλίνη 2 g κάθε 4 ώρες είναι το φάρμακο επιλογής. Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη συνιστάται βανκομυκίνη (15-20 mg/kg Σ.Β. ανά 8-12 ώρες, με στόχο ελάχιστη συγκέντρωση ορού 15-20 µg/ml πριν την 4^η ή 5^η δόση) ή, εναλλακτικά, λινεζολίδη.

MRSA: Βανκομυκίνη στην ανωτέρω δοσολογία, πιθανώς σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη 900 mg/24ωρο. Από μικρές σειρές περιστατικών, φάρμακα εναλλακτικά της βανκομυκίνης είναι η λινεζολίδη 600 mg/12ωρο (λόγω υψηλών συγκεντρώσεων στο ΕΝΥ) και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (5 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Η πτωχή διαπερατότητα της δαπτομυκίνης στο ΕΝΥ (περί το 6%) περιορίζει τη χρήση της, και τα περιστατικά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι μεμονωμένα.

Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί (CNS): Αποτελούν συχνό αίτιο σε λοιμώξεις εμφυτευμάτων και θα πρέπει να θεραπεύονται με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη. Απαραίτητη σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται η αφαίρεση των εμφυτευμάτων (βλ. παράγραφο 4.6).

2.4. Διάρκεια αγωγής

Μηνιγγίτιδα από Gram(-) μικρόβια: Συνιστάται αγωγή τριών εβδομάδων.

Σταφυλοκοκκική μηνιγγίτιδα: Αγωγή δύο εβδομάδων θεωρείται επαρκής.

2.5. Λοιμώξεις σε συστήματα κοιλιακής παροχέτευσης (shunts) και άλλες συσκευές

Έχει γίνει εκτενής αναφορά για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών στην παράγραφο 4.6. Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να καλύπτει CNS και νοσοκομειακά Gram(-) παθογόνα (βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με κεφαζιδίμη, κεφεπίμη ή μεροπενέμη).

Συνιστάται ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών, αν η παρεντερική αγωγή δεν επιτυγχάνει αποστείρωση του ΕΝΥ, ή επί πολυανθεκτικών παθογόνων ευαίσθητων μόνο σε αντιμικροβιακά με πτωχή διεισδυτικότητα στο ΕΝΥ (π.χ. κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες).

2.6. Εγκεφαλικό απόστημα

Θεραπεία επιλογής αποτελεί η παροχέτευση και σπανιότερα η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Συντηρητική αντιμικροβιακή αγωγή συνιστάται μόνον αν είναι ανέφικτη η επεμβατική παροχέτευση ή αν το απόστημα βρίσκεται ακόμη σε φάση φλεγμονής (cerebritis). Σε πολλαπλά αποστήματα παροχετεύεται το μεγαλύτερο και για τα υπόλοιπα χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ παράλληλα παρακολουθείται η εξέλιξή τους.

Η εμπειρική αγωγή βασίζεται στην εντόπιση των αποστημάτων και της αρχικής εστίας της λοίμωξης, από την οποία εξαρτάται και το είδος των παθογόνων μικροοργανισμών. Ειδικότερα:

- Για ασθενείς με αποστήματα με προέλευση από τη **στοματική κοιλότητα, τα ότια ή τους παραρρινίους κόλπους** (π.χ. σε χρόνια ωτίτιδα ή μαστοειδίτιδα – απόστημα στον κροταφικό λοβό ή την παρεγκεφαλίδα, σε μετωπιαία κολπίτιδα ή ηθμοειδίτιδα – απόστημα στον μετωπιαίο λοβό), συνιστάται αγωγή με **μετρονιδαζόλη** (15 mg/kg δόση εφόδου και κατόπιν 7,5 mg/kg ανά 6ωρο, μέγιστη δόση 4 g/24ωρο) σε συνδυασμό με **πενικιλίνη G** (20-24 εκατομμύρια IU σε 6 δόσεις) επί στοματικής προέλευσης ή **κεφτριαξόνη** (2 g κάθε 12 ώρες) ή **κεφοταξίμη** (2 g κάθε 4-6 ώρες) επί υποψίας ωτικής προέλευσης.
- Για ασθενείς με πιθανή **αιματογενή διασπορά** (π.χ. βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, πολλαπλά αποστήματα στην περιοχή κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) συνιστάται αγωγή με **βανκομυκίνη** (15-20 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Σε περίπτωση MSSA, η βανκομυκίνη αντικαθίσταται από **αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη** 2 g κάθε 4ώρες. **Μετρονιδαζόλη** σε συνδυασμό με **κεφτριαξόνη** ή **κεφοταξίμη** στις παραπάνω δόσεις μπορούν αρχικά να προστεθούν εμπειρικά.
- Σε **μετεγχειρητικά αποστήματα** συνιστάται **βανκομυκίνη** σε συνδυασμό με **κεφαζιδίμη** (2 g κάθε 8 ώρες) ή **κεφεπίμη** (2 g κάθε 8 ώρες). Αν από την καλλιέργεια προκύψει MSSA, η βανκομυκίνη αντικαθίσταται από **αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη**.

Με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας η αγωγή γίνεται κατευθυνόμενη. Συγκεκριμένα:

MSSA: Χορηγείται αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (2 g κάθε 4 ώρες).

MRSA: Βανκομυκίνη (15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες). Μερικοί προσθέτουν στο σχήμα ριφαμπικίνη (900 mg ημερησίως), λόγω της φτωχής διαπερατότητας της βανκομυκίνης στο ENY. Εναλλακτικά φάρμακα για MRSA αποτελούν η λινεζολίδη (600 mg ανά 12ωρο) και η τριμεθοπρίμη-σουλφामεθοξαζόλη (5 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Σπανιότερα χρησιμοποιείται η δαπτομυκίνη (6 mg/kg IV άπαξ ημερησίως), αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

Διάρκεια αγωγής

Συνιστάται παρατεταμένη αντιμικροβιακή αγωγή για τα εγκεφαλικά αποστήματα, συνήθως 4 έως 8 εβδομάδες. Η ακριβής διάρκεια καθορίζεται από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα. Η αγωγή θα πρέπει γενικά να συνεχίζεται μέχρι να υπάρξει καλή κλινική ανταπόκριση και εξάλειψη των ευρημάτων σε CT και MRI. Απλή πρόσληψη του σκιαγραφικού στη θέση του αποστήματος μπορεί να παραμείνει για μήνες και δεν αποτελεί ένδειξη σύγχυσης της αντιμικροβιακής αγωγής.

2.7. Επισκληρίδιο απόστημα

- Στα **επισκληρίδια εμπυήματα του κρανίου** η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την επείγουσα κρανιοτομία ή κρανιεκτομία, εκκένωση του πυώδους υλικού, καθαρισμό των νεκρωτικών στοιχείων και επιμελείς πλύσεις. Η επανοποθετήση του οστικού κρημονού βρίσκεται υπό αμφισβήτηση. Σε μικρά εμπυήματα συνιστάται κρανιοανάτρηση, λήψη υλικού και παροχέτευση. Και στις δύο περιπτώσεις, συνιστάται παράλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, που είναι ίδια με εκείνη των εγκεφαλικών αποστημάτων.
- Στα **επισκληρίδια εμπυήματα της σπονδυλικής στήλης** η διαγνωστική παρακέντηση υπό CT θα πρέπει να συνδυάζεται με την αντιμικροβιακή θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμη χειρουργική αποσυμφόρηση και παροχέτευση, κατά προτίμηση το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Συντηρητικά μπορούν να αντιμετωπιστούν ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα ή προχωρημένες νευρολογικές βλάβες που δεν αναμένεται να βελτιωθούν με το χειρουργείο. Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να κατευθύνεται έναντι *S. aureus* και Gram(-) βακτηρίων, ιδιαίτερα σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Συγκεκριμένα, ενδείκνυται η εμπειρική χορήγηση συνδυασμού βανκομυκίνης (15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες) με κεφοταξίμη (2 g κάθε 6 ώρες) ή κεφτριαξόνη (2 g κάθε 12 ώρες) ή κεφταζιδίμη (2 g κάθε 8 ώρες, ιδίως επί υπόνοιας για *P. aeruginosa*). Συνιστάται αγωγή για 6-8 εβδομάδες ή μέχρι την εξάλειψη των βλαβών στην MRI. Η πρώτη MRI για σύγκριση συνιστάται στις 4 έως 6 εβδομάδες αν ο ασθενής βελτιώνεται, ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ο ασθενής εμφανίσει κλινική επιδείνωση.

2.8. Υποσκληρίδιο εμπύημα

Αν και η παθογένεια των υποσκληριδίων εμπυημάτων (ΥΕ) δεν διαφέρει εκείνης των εγκεφαλικών και επισκληριδίων αποστημάτων, η κλινική εικόνα είναι περισσότερο θορυβώδης καθώς προκαλούν ταχέως εγκεφαλικό οίδημα.

Τα ΥΕ του νωτιαίου σωλήνα είναι συνήθως αιματογενή. Η ΟΝΠ αντενδείκνυται και η διάγνωση τίθεται με MRI. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό

χειρουργικής παροχέτευσης και αντιμικροβιακής αγωγής. Η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία που συνιστάται δεν διαφέρει από εκείνη που χορηγείται στο εγκεφαλικό και στο επισκληρίδιο απόστημα. Η διάρκεια αγωγής είναι τουλάχιστον 3 εβδομάδες. Κορτικοειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οίδηματος και των σπασμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας. Απολογισμός έργου έτους 2013.
2. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett.* 2009;7:47.
3. Assiri AM, Alasmari FA, Zimmerman VA, Baddour LM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:403-9.
4. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD004405.
5. Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008;47:73-82.
6. Jansson AK, Enblad P, Sjolin J. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:7-14.
7. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59:126-33.
8. 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. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-e55.
9. Su TM, Lan CM, Tsai YD, Lee TC, Lu CH, Chang WN. Multilocated pyogenic brain abscess: experience in 25 patients. *Neurosurgery.* 2008;62(Suppl 2):556-61.
10. Tunkel AR, Drake JM. Cerebrospinal fluid shunt infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science. 2010:1231-36.
11. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD004405.
12. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-63.
13. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-54.
14. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol.* 2009;16:662-73.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

Ομάδα Εργασίας: Μ. Αργυρίου

Ε. Γιαννιτσιώτη
Π. Δεδεηλίας
Α. Καραγεώργου
Α. Κρανίδης
Ό. Πανιάρα
Α. Πεφάνης
Μ. Πηρουνάκη
Γ. Πουλάκου
Ε. Σαμπατάκου
Α. Σκουτέλης
Ε. Τριανταφυλλίδη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

Ομάδα Εργασίας: Μ. Αργυρίου

Ε. Γιαννιτσιώτη
Π. Δεδεηλίας
Π. Λουρίδα
Ό. Πανιάρα
Α. Πεφάνης
Α. Σιδέρης
Σ. Τσιόδρας

1. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) είναι μικροβιακή λοίμωξη των ενδοκαρδιακών δομών που έρχονται σε επαφή με το αίμα και περιλαμβάνει, εκτός από το ενδοκάριο, λοιμώξεις των μεγάλων ενδοθωρακικών αγγείων και των ενδοκαρδιακών προσωρινών ή μόνιμων προσθετικών σωματών.

2. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΩΝ

Ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα ή με το είδος της βαλβίδας:

1. Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (ΕΦΒ).
2. Ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων (ΕΠΒ). Διακρίνεται σε:
 - α) Πρώιμη: Έναρξη έως 1 έτος από την εγχείριση.
 - β) Όψιμη: Έναρξη μετά τους 12 μήνες από την εγχείριση. Η επιδημιολογία της είναι παρόμοια με αυτή της ΕΦΒ από την κοινότητα.
3. Ενδοκαρδίτιδα χρηστών ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών.
4. Ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με χώρους παροχής υγείας.
 - α) Νοσοκομειακή: Ορίζεται όταν η έναρξη των συμπτωμάτων της ΛΕ εμφανίζεται μετά από νοσηλεία ≥ 72 ωρών.
 - β) Μη νοσοκομειακή: Ορίζεται ως ΛΕ σε ασθενή που έγιναν ιατρονοσηλευτικοί χειρισμοί με κίνδυνο βακτηριαιμίας τις τελευταίες 30 ημέρες πριν την έναρξη της ΛΕ ή νοσηλεύθηκε έως και 3 μήνες πριν την έναρξη της ΛΕ ή που διαμένει σε ίδρυμα μακράς φροντίδας.
5. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Διακρίνεται σε:
 - α) Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες λόγω προηγηθείσας λήψης αντιμικροβιακών.
 - β) Ενδοκαρδίτιδα από παθογόνο που δεν αναπτύσσεται εύκολα ή και καθόλου στις καλλιέργειες αίματος (π.χ. *Coxiella burnetii*).
6. Ενδοκαρδίτιδα εμφυτεύσιμης ηλεκτρονικής συσκευής ή συσκευής μηχανικής υποστήριξης της καρδιάς (VAD).

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

3.1. Καταστάσεις που πρέπει να εγείρουν την υπόνοια ΛΕ (Πίνακας 1)

Πίνακας 1.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Νέο φύσημα ανεπάρκειας βαλβίδας 2. Εμβολικό/ά φαινόμενο/α αγνώστου αιτιολογίας 3. Σήψη αγνώστου αιτιολογίας 4. Πυρετός* και: <ul style="list-style-type: none"> • Ενδοκαρδιακή πρόθεση ή άλλες καταστάσεις υψηλού κινδύνου για ενδοκαρδίτιδα (Πίνακας 13) • Προδιαθεσικοί παράγοντες και πρόσφατοι διαγνωστικοί ή θεραπευτικοί χειρισμοί που είναι γνωστό ότι προκαλούν συχνά βακτηριαιμία • Νέες κοιλιακές αρρυθμίες ή διαταραχές αγωγιμότητας • Πρώτη εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας • Θετική αιμοκαλλιέργεια με μικροοργανισμό που περιλαμβάνεται στα συνήθη αίτια ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων • Δερματικές βλάβες (Osler ή Janeway) ή/και πετέχειες, υπονύχιες αιμορραγίες, οφθαλμικές εκδηλώσεις (κηλίδες Roth) ή αιμορραγία επιπεφυκότα • Πολυεστιακά, υποτροπιάζοντα ή μεταβαλλόμενα πνευμονικά διηθήματα (ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων) • Περιφερικά αποστήματα (νεφρικά, σπληνικά, εγκεφαλικά, σπονδυλικά) αγνώστου αιτιολογίας • Αιματοουρία, σπειραματονεφρίτιδα, υπόνιο νεφρικού εμφράκτου • Εστιακά ή μη ειδικά νευρολογικά συμπτώματα και σημεία
--

* Ο πυρετός είναι το συχνότερο σημείο της ΛΕ, μπορεί να εμφανίζεται ως παρατεινόμενο εμπύρετο ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, σε κάποιες περιπτώσεις όμως μπορεί να απουσιάζει.

3.2. Διαγνωστικά κριτήρια ΛΕ

Για τη διάγνωση της ΛΕ χρησιμοποιούνται τα τροποποιημένα κριτήρια του Duke (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Τροποποιημένα κριτήρια Duke για τη διάγνωση ΛΕ.

Μείζονα κριτήρια

1) Μικροβιολογικά κριτήρια

- α) Απομόνωση τυπικών μικροοργανισμών που ενοχοποιούνται κατά κανόνα για πρόκληση ΛΕ, από δύο διαφορετικές αιμοκαλλιέργειες. Τυπικοί μικροοργανισμοί ΛΕ θεωρούνται οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, ο *Streptococcus bovis*, η ομάδα HACEK, ο *Staphylococcus aureus* και ο εντερόκοκκος (όταν η μικροβιαίμια από εντερόκοκκο αποκτήθηκε στην κοινότητα, εν απουσία άλλης πρωτοπαθούς εστίας)
- ή
- β) Επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες, ήτοι απομόνωση μικροοργανισμών συμβατών με τη διάγνωση της ΛΕ από: δύο αιμοκαλλιέργειες οι οποίες ελήφθησαν με διαφορά 12 ωρών, ή από τρεις θετικές αιμοκαλλιέργειες επί τριών ληφθέντων, ή από τις περισσότερες αιμοκαλλιέργειες όταν έχουν ληφθεί τέσσερις ή περισσότερες (με την πρώτη και την τελευταία να έχουν ληφθεί με διαφορά τουλάχιστον μιας ώρας)
- ή
- γ) Μία μόνο θετική αιμοκαλλιέργεια για *Coxiella burnetii* ή θετική PCR ή ορολογική ένδειξη πυρετού Q (τίτλος IgG αντισώματος έναντι φάσεως I *Coxiella burnetii* >1:800)

2) Ενδείξεις προσβολής του ενδοκαρδίου

- α) Εμφάνιση ανεπάρκειας βαλβίδας που δεν προϋπήρχε. Επίταση ή αλλαγή σε προϋπάρχοντα φυσήματα δεν επαρκούν
ή
- β) Θετικό υπερηχοκαρδιογράφημα για μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, ήτοι:
(α) απεικόνιση αιωρούμενης ενδοκαρδιακής μάζας, συμβατής με εκβλάστηση, χωρίς να υπάρχει άλλη εναλλακτική ανατομική εξήγηση, ή
(β) παρουσία αποστήματος, ή
(γ) νέα διαφυγή επί προσθετικής βαλβίδας

Ελάσσονα κριτήρια

1. Προϋπάρχουσα καρδιακή βλάβη ή χρήση ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών
2. Πυρετός $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
3. Αγγειακά φαινόμενα: Αρτηριακά έμβολα, σηπτικά πνευμονικά έμφρακτα, μυκωτικό ανεύρυσμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία επιπεφυκότα, βλάβες τύπου Janeway
4. Ανοσολογικά φαινόμενα: Σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια Osler, κηλίδες Roth, ρευματοειδής παράγων
5. Μικροβιολογικές ενδείξεις: Θετικές αιμοκαλλιέργειες (διαφορετικά αποτελέσματα από εκείνα των μείζονων κριτηρίων όπως αυτά περιγράφονται ανωτέρω) ή ορολογική ένδειξη για εν ενεργεία λοίμωξη με μικροοργανισμό που είναι συμβατός με τη διάγνωση της μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας

Με βάση τα ανωτέρω κλινικά κριτήρια που περιγράφηκαν, η διάγνωση της ΛΕ κρίνεται ως ακολούθως:

1) Βέβαιη ΛΕ*α) Παθολογοανατομικά κριτήρια*

(I) Αποδεδειγμένη με καλλιέργειες ή ιστολογικά ύπαρξη μικροοργανισμών σε εκβλάστηση ή σε εμβληθέν τμήμα εκβλάστησης ή σε ενδοκαρδιακό απόστημα,

ή

(II) Παθολογοανατομικές βλάβες συμβατές με ΛΕ, ήτοι εκπλαστήσεις ή ενδοκαρδιακά αποστήματα επιβεβαιωμένα από ιστολογικά ευρήματα συμβατά με ενεργό ενδοκαρδίτιδα.

β) Κλινικά κριτήρια

- 2 μείζονα κριτήρια ή
- 1 μείζον και 3 ελάσσονα κριτήρια ή
- 5 ελάσσονα κριτήρια.

2) Πιθανή ΛΕ (απαιτούνται τουλάχιστον τα παρακάτω)

1 μείζον και 1 έλασσον κριτήριο ή

3 ελάσσονα κριτήρια.

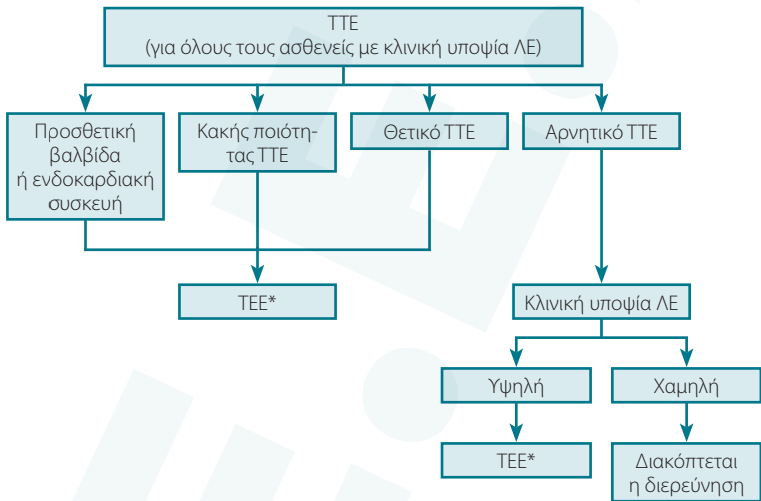
3) Απορριπτέα ΛΕ

- α) Ύπαρξη εναλλακτικής διάγνωσης.
- β) Εξάλειψη του συνδρόμου της ενδοκαρδίτιδας με αντιμικροβιακή θεραπεία διάρκειας τεσσάρων ή λιγότερων ημερών.
- γ) Απουσία παθολογοανατομικών ενδείξεων ΛΕ κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση ή τη νεκροτομή, μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία τεσσάρων ή λιγότερων ημερών.
- δ) Δεν πληρούνται τα ελάχιστα κριτήρια για να χαρακτηριστεί πιθανή ΛΕ.

Πρέπει να τονισθεί ότι τα κριτήρια Duke αποτελούν κλινικό οδηγό για τη διάγνωση και δεν πρέπει να υποκαθιστούν την κρίση του κλινικού ιατρού.

3.3. Ενδείξεις για διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος (Σχήμα 1)

Σχήμα 1. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης με υπερηχογράφημα.



TTE: Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα.

TEE: Δοιοσφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα.

* Αν το TEE είναι αρνητικό αλλά παραμένει η υπόνοια ΛΕ, αυτό πρέπει να επαναληφθεί σε μία εβδομάδα.

3.4. Αιμοκαλλιέργειες

Οι καλλιέργειες αίματος πρέπει να ληφθούν **πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής**, και το ταχύτερο δυνατό από τη στιγμή που θα τεθεί η υποψία ενδοκαρδίτιδας. Αν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας πρέπει να ληφθούν τρία ζεύγη αιμοκαλλιεργειών το συντομότερο δυνατόν από την προσέλευση στο ΤΕΠ και πάντως πριν από την έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.

3.5. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

- α) Στην περίπτωση που οφείλονται σε προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών (η συχνότερη αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες): απαιτούνται πολλαπλές αιμοκαλλιέργειες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
- β) Προτείνεται μακρύτερος χρόνος επώασης και ειδικές συνθήκες καλλιέργειας για ανίχνευση μικροοργανισμών όπως: *HACEK*, *Propionibacterium* sp., *Neisseria* sp., *Brucella*, *Abiotrophia*, *Campylobacter*, *Bartonella*, *Granulicatella*, *Gemella*.
- γ) Διενεργείται ορολογικός έλεγχος και PCR αίματος ή βαλβίδων σε κέντρα αναφοράς για παθογόνα όπως: *Coxiella burnetti*, *Chlamydia* sp., *Legionella*, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma* ή *Bartonella* sp.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

α) Αντιμικροβιακή θεραπεία: Οι γενικοί κανόνες που διέπουν την αντιμικροβιακή θεραπεία της ΛΕ είναι:

1. Ακριβής προσδιορισμός των MIC των παθογόνων.
 2. Χορήγηση αντιμικροβιακών διά της παρεντερικής οδού και στις μέγιστες δυνατές δόσεις (υπάρχουν λίγες εξαιρέσεις).
 3. Παρατεταμένη, συνήθως, διάρκεια θεραπείας (4-6 εβδομάδες).
 4. Χορήγηση βακτηριοκτόνων αντιμικροβιακών με στόχο επίπεδα στον ορό πολλαπλάσια της MIC.
 5. Χορήγηση συνεργικών *in vitro* συνδυασμών οι οποίοι αναμένεται *in vivo* να προκαλούν ταχύτερο βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα.
 6. Προσδιορισμός των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών ή της βανκομυκίνης.
- β) Καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση** (βλ. 4.5 και 4.6).

4.1. Θεραπεία ανάλογα με το παθογόνο αίτιο (Πίνακες 2-10)

Πίνακας 2. Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας από πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους (*viridans group streptococci*).

Πλήρης ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC ≤0,1 mg/L)	
<p>Ασθενής <65 ετών, με φυσιολογική κρεατινίνη*</p> <p>* Χωρίς καρδιακές ή εξωκαρδιακές επιπλοκές και χωρίς λοίμωξη από <i>Abiotrophia</i>, <i>Gemella</i> ή <i>Granulicatella</i></p>	<p>Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 12-18 x 10⁶ IU/24ωρο, IV διηρημένη σε 6 δόσεις, για 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη:¹ 1 mg/kg x 3, IV για 2 εβδομάδες ή</p> <p>Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: ως ανωτέρω</p>
<p>Ασθενής >65 ετών και/ή κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min</p>	<p>Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 12-18 x 10⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις, για 4 εβδομάδες (προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία), ή</p> <p>Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για 4 εβδομάδες</p>
<p>Ασθενής αλλεργικός σε πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες</p>	<p>Βανκομυκίνη:² 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 4 εβδομάδες</p>
Μέτρια ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC: >0,1 mg/L έως <0,5 mg/L)	
<p>Για όλους τους ασθενείς [ισχύει και για <i>S. bovis</i>, <i>Abiotrophia</i> και στελέχη με ανοχή (MBC >32 x MIC)]</p>	<p>Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 24 x 10⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις, για 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη:¹ 1 mg/kg x 3, IV, για 2 εβδομάδες ή</p> <p>Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: ως ανωτέρω</p>
<p>Εναλλακτικά ή επί αλλεργίας σε πενικιλίνη</p>	<p>Βανκομυκίνη:² 15-20 mg/kg, ανά 12 ώρες, IV, για 4 εβδομάδες</p>
Ανοχή στην πενικιλίνη (MIC ≥0,5 mg/L)	
<p>Θεραπεία όπως σε εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα (βλ. Πίνακα 4)</p>	

¹ Ίδανικά επίπεδα γενταμικίνης: Μέγιστα (*peak*) 3 mg/L, ελάχιστα (*trough*) <1 mg/L.

² Δόση φόρτισης βανκομυκίνης 25-30 mg/kg. Την τρίτη ημέρα θεραπείας τα ελάχιστα (*trough*) επίπεδα της βανκομυκίνης πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 15 και 20 mg/L.

Πίνακας 3. Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας από πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους και *Streptococcus bovis*.

Πλήρης ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC $\leq 0,12$ mg/L)

Για όλους τους ασθενείς (εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 ml/min, δεν συνιστάται η χορήγηση γενταμικίνης)

Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 24×10^6 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις, για 6 εβδομάδες **με ή χωρίς γενταμικίνη:**¹ 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 2 εβδομάδες

ή

Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για 6 εβδομάδες **με ή χωρίς γενταμικίνη:** ως ανωτέρω

Ασθενής αλλεργικός στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες

Βανκομυκίνη:¹ 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες

Μέτρια ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC: $>0,12$ mg/L έως $<0,5$ mg/L)

Για όλους τους ασθενείς

Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 24×10^6 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις, για 6 εβδομάδες **σε συνδυασμό με γενταμικίνη:**¹ 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 6 εβδομάδες

ή

Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για 6 εβδομάδες **σε συνδυασμό με γενταμικίνη:** ως ανωτέρω

Ασθενής αλλεργικός στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες

Βανκομυκίνη:¹ 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες

Ανοχή στην πενικιλίνη (MIC $\geq 0,5$ mg/L)

Θεραπεία όπως σε εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα (βλ. Πίνακα 4)

¹ Για τη δοσολογία και τη μέτρηση των επιπέδων βλ. υποσημειώσεις στον Πίνακα 2.

Πίνακας 4. Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα από εντερόκοκκους.

Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη (MIC <16 mg/L), τη γενταμικίνη (MIC <500 mg/L) και τη βανκομικίνη	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 18-30 x 10 ⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για 4-6 εβδομάδες* σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1,5 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 4-6 εβδομάδες*
Αλλεργία στην πενικιλίνη	ή Αμπικιλίνη: 2 g ανά 4ωρο, IV, για 4-6 εβδομάδες* σε συνδυασμό με γενταμικίνη: ως ανωτέρω Βανκομικίνη: * 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 6 εβδομάδες
Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη, στρεπτομικίνη και βανκομικίνη, αλλά ανθεκτικά στη γενταμικίνη (MIC >500 mg/L)	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 18-30 x 10 ⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για 4-6 εβδομάδες* σε συνδυασμό με στρεπτομικίνη: 7,5 mg/kg, ανά 12ωρο, IV ή IM, για 4-6 εβδομάδες*
Αλλεργία στην πενικιλίνη	ή Αμπικιλίνη: 2 g ανά 4ωρο, IV, για 4-6 εβδομάδες σε συνδυασμό με στρεπτομικίνη: ως ανωτέρω Βανκομικίνη: * 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με στρεπτομικίνη: 7,5 mg/kg, ανά 12ωρο, IV ή IM, για 4-6 εβδομάδες**
Στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικά στην πενικιλίνη (MIC >8 mg/L) και ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες και τη βανκομικίνη	
Στελέχη που παράγουν β-λακταμάσες	Αμπικιλίνη-σουλπακτάμη: 3 g, ανά 6ωρο, IV, για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1,5 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 6 εβδομάδες
Στελέχη με ενδογενή αντοχή στην πενικιλίνη	Βανκομικίνη: * 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για 6 εβδομάδες

Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη αλλά με MIC-γενταμικίνης >500 mg/L και MIC-στρεπτομυκίνης >2.000 mg/L

Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	Πενικιλίνη G: Συνολική δόση 30 x 10 ⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις για 8-12 εβδομάδες ή Αμπικιλίνη: 3 g ανά 4ωρο, IV, για 8-12 εβδομάδες (ποσοστό επιτυχίας μόνο 50%) ή Αμπικιλίνη: 3 g ανά 4ωρο, IV, ή σε συνεχή έγχυση, για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με κεφτριαξόνη: 2 g ανά 12ωρο, για 6 εβδομάδες (εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός αμπικιλίνης με νταπτομυκίνη)
--------------------------------	--

Στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικά στην πενικιλίνη, τις αμινογλυκοσίδες (MIC-γενταμικίνης >500 mg/L) και τη βανκομυκίνη συμπεριλαμβανομένων στελεχών με χαμηλή αντοχή στη βανκομυκίνη (MIC: 4-16 mg/L - VRE)

Νταπτομυκίνη: 8-10 mg/kg/24ωρο, IV,
Τεϊκοπλανίνη: 10-12 mg/kg/24ωρο (αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο),
Λινεζολίδη: 600 mg, ανά 12ωρο (βακτηριοστατικό αντιβιοτικό)

Να ζητείται η γνώμη ειδικού λοιμωξιολόγου

- * Η νταπτομυκίνη και η λινεζολίδη μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά αντί της βανκομυκίνης σε ορισμένες περιπτώσεις εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας.
** 4 εβδομάδες αν τα συμπτώματα διαρκούν <3 μήνες, 6 εβδομάδες αν τα συμπτώματα διαρκούν >3 μήνες ή σε προσθετική βαλβίδα.

Πίνακας 5. Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας από στελέχη σταφυλοκόκκου.

Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη (MSSA)

(MIC-οξακιλλίνης: *S. aureus* ≤2 mg/L, CoNS ≤0,25 mg/L)

Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g ανά 4ωρο, IV, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, επί 3-5 ημέρες (προαιρετικά)
Ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων (IVDU), χωρίς επιπλοκές	Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g ανά 4ωρο, IV, επί 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, επί 2 εβδομάδες
Αλλεργία στην πενικιλίνη	Αγωγή ως επί MRSA (βλ. κατωτέρω)

Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA)

(MIC-οξακιλλίνη: *S. aureus* >2 mg/L, CoNS >0,25 mg/L)

Για όλους τους ασθενείς

Βανκομυκίνη*: 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες τουλάχιστον **με ή χωρίς γενταμικίνη**: 1 mg/kg, ανά 8ωρο, IV, επί 3-5 ημέρες
ή
Δαπτομυκίνη** (υψηλές δόσεις 8-10 mg/kg)
ή
Τείκοπλανίνη: 12 mg/kg, ανά 24ωρο, IV, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον **με ή χωρίς γενταμικίνη**: 1 mg/kg, ανά 8ωρο, IV, επί 3-5 ημέρες

* Για τη δοσολογία και τη μέτρηση των επιπέδων βλ. υποσημειώσεις στον Πίνακα 2. Να γίνεται πάντα μέτρηση της MIC. Σε στελέχη με MIC-βανκομυκίνης ≥ 1 mg/L δεν συνιστάται η χορήγησή της.

** Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της δαπτομυκίνης σε συνδυασμό με β-λακτάμες (αμπικιλίνη, κεφτριαξόνη, ιμιπενέμη).

Πίνακας 6. Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα προσθετικών υλικών ή προσθετικής βαλβίδας από σταφυλόκοκκους.

Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη (MSSA, CoNS)

(MIC-οξακιλλίνη: *S. aureus* ≤ 2 mg/L, CoNS $\leq 0,25$ mg/L)

Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη

Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g ανά 4ωρο, IV, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον **σε συνδυασμό με γενταμικίνη**: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας **και με ριφαμικίνη**: 300 mg ανά 8ωρο, IV ή από του στόματος, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

Αλλεργία στην πενικιλίνη

Αγωγή ως επί MRSA (βλ. κατωτέρω)

Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA, CoNS)

(MIC-οξακιλλίνη: *S. aureus* >2 mg/L, CoNS >0,25 mg/L)

Για όλους τους ασθενείς

Βανκομυκίνη*: 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για 6 εβδομάδες τουλάχιστον **σε συνδυασμό με γενταμικίνη**: 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας **και με ριφαμικίνη**: 300 mg ανά 8ωρο, IV ή από του στόματος, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον
ή
Δαπτομυκίνη** (8-10 mg/kg)

* Για τη δοσολογία και τη μέτρηση των επιπέδων βλ. υποσημειώσεις στον Πίνακα 2. Να γίνεται πάντα μέτρηση της MIC. Σε στελέχη με MIC-βανκομυκίνης ≥ 1 mg/L δεν συνιστάται η χορήγησή της.

** Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της δαπτομυκίνης σε συνδυασμό με β-λακτάμες (αμπικιλίνη, κεφτριαξόνη, ιμιπενέμη).

Πίνακας 7. Εμπειρική θεραπεία για ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ή σε επείγουσα θεραπεία, πριν την ταυτοποίηση του μικροοργανισμού.

Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων και

όψιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικών υλικών ή προσθετικών βαλβίδων

Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο ή

δαπτομυκίνη:¹ 8-10 mg/kg ανά 24ωρο **σε συνδυασμό με**

γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο, **και με**

σιπροφλοξασίνη:² 600 mg ανά 12ωρο, IV ή 750 mg ανά 12ωρο, PO

ή

Αμικιλίνη-σουλπακτάμη:³ 3 g, IV, ανά 6ωρο **σε συνδυασμό με**

γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο

Και τα δύο σχήματα επί 4-6 εβδομάδες τουλάχιστον (αν οι καλλιέργειες είναι στείρες και υπάρχει κλινική ανταπόκριση)

Πρώιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικών υλικών ή προσθετικών βαλβίδων

Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο ή **δαπτομυκίνη**¹ 8-10 mg/kg, ανά 24ωρο **σε συνδυασμό με**

ριφαμπικίνη: 300 mg, PO, ανά 8ωρο, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

σε συνδυασμό με

καρβαπενέμη,⁴ στη μέγιστη δοσολογία επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

σε συνδυασμό με

γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο, επί 2 εβδομάδες

Σηπτικός ασθενής που χρήζει άμεσης έναρξης αγωγής, πριν τη λήψη του αποτελέσματος των αιμοκαλλιεργειών

Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg, ανά 12ωρο **σε συνδυασμό με**

γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο

ή

Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg

Εάν μετά την έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας απομονωθεί το υπεύθυνο παθογόνο, πρέπει απαραίτητα να γίνει αποκλιμάκωση της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων του αντιβιογράμματος

¹ Η δαπτομυκίνη προτιμάται αν στη χλωρίδα του νοσοκομείου υπάρχουν αρκετά στελέχη *S. aureus* με MIC > 1 για τη βανκομυκίνη.

² Για ενδεχόμενο μικροοργανισμό της ομάδας HACEK.

³ Ο συνδυασμός αυτός ενδείκνυται **μόνο** όταν οι αρνητικές αιμοκαλλιέργειες οφείλονται σε προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών και δεν υπάρχει υποψία για άτυπα παθογόνα, είναι όμως δραστικός και έναντι μικροοργανισμού της ομάδας HACEK.

⁴ Ανάλογα με τα τοπικά δεδομένα αντοχής των καρδιοχειρουργικών κέντρων, σε υποψία ΛΕ από Gram(-), μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε καρβαπενέμη εκτός της ερταπενέμη διότι η τελευταία στερείται αντιψευδομοναδικής δράσης.

Πίνακας 8. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μικροοργανισμούς της ομάδας HACEK.

Για όλους τους ασθενείς	Κεφτριαζόνη: 2 g, IV ανά 24ωρο, επί 4 εβδομάδες ή Αμπικιλλίνη-σουλπρακτάμη: 3 g, IV ανά 6ωρο σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV ανά 8ωρο, επί 4 εβδομάδες Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες ή άλλα προσθετικά υλικά πρέπει να θεραπεύονται για 6 εβδομάδες
-------------------------	---

Πίνακας 9. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από ασυνήθιστους μικροοργανισμούς (συχνά με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες).

Coxiella burnetii (πυρετός Q) ^{1,2} Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση	Δοξυκυκλίνη: ³ 100 mg IV αρχικά, PO εν συνεχεία ανά 12ωρο, σε συνδυασμό με υδροξυλωροκίνη: ⁴ 600 mg, PO, ανά 24ωρο, για τουλάχιστον 18 μήνες (φυσική βαλβίδα) ή για τουλάχιστον 24 μήνες (προσθετική βαλβίδα) ⁵ Εναλλακτικά σε δυσανεξία στην υδροξυλωροκίνη Δοξυκυκλίνη: 100 mg, PO, ανά 12ωρο σε συνδυασμό με φθοριοκινολόνη , για τουλάχιστον 3 έτη
Bartonella sp. Ανάγκη για χειρουργική επέμβαση στο 50% των ασθενών	Κεφτριαζόνη: 2 g, IV ανά 24ωρο σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη: 100 mg, ανά 12ωρο, IV αρχικά, PO εν συνεχεία, επί 6 εβδομάδες, σε συνδυασμό με γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV ανά 8ωρο, για τις πρώτες 2-3 εβδομάδες Εναλλακτικά σε δυσανεξία στη γενταμικίνη, αντί αυτής μπορεί να χορηγηθεί ριφαμπικίνη: 300 mg, PO ανά 12ωρο
Brucella sp. Ενδεχομένως, ανάγκη για άμεση χειρουργική επέμβαση	Για τις πρώτες 3-4 εβδομάδες Δοξυκυκλίνη: 100 mg, IV ή PO ανά 12ωρο σε συνδυασμό με στρεπτομυκίνη: 1 g, IM ανά 24ωρο και με ριφαμπικίνη: 600-900 mg, PO εφάπαξ Στη συνέχεια και για τουλάχιστον 6 (ενίοτε 12) μήνες Δοξυκυκλίνη: 100 mg, PO ανά 12ωρο σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη: 600 mg, PO ανά 24ωρο και με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη: 800/160 mg, ανά 8ωρο ή 12ωρο

¹ Σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q χωρίς παράγοντες κινδύνου για χρονιότητα πρέπει να γίνει ορολογικός έλεγχος σε 6 μήνες. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για χρονιότητα (βαλβιδοπάθεια, προθέσεις, ανευρύσμα) πρέπει να γίνει ορολογικός έλεγχος σε 3, 6, 12, 18, και 24 μήνες. Οποιαδήποτε στιγμή διαπιστωθεί τίτλος αντισωμάτων φάσης I, IgG >1:800, (πρόσφατα προτάθηκε τίτλος >1:1600), πρέπει να γίνει TEE και παραπομπή σε ειδικό κέντρο.

² Σε κάθε ασθενή με ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες που γίνεται χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας, συνιστάται η αποστολή ιστού για PCR για *Coxiella burnetii* σε κέντρο αναφοράς.

³ Αρχικά προτιμάται το ενδοφλέβιο σκεύασμα της δοξυκυκλίνης. Επί ελλείψεως μπορεί να χρησιμοποιηθεί το από του στόματος σκεύασμα. Δεν πρέπει να λαμβάνονται γαλακτοκομικά προϊόντα 2 ώρες πριν ή μετά τη λήψη. Προκαλεί φωτοτοξικότητα.

⁴ Λήψη με τροφή. Δεν χορηγείται σε έλλειψη G 6 PD. Χρειάζεται έλεγχος για πιθανή τοξικότητα στον αμφιβληστροειδή. Ιδανικά επίπεδα ορού: 1,0±0,2 μg/ml.

⁵ Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την πορεία των ορολογικών δεικτών. Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί αν υπάρχει κλινική ανταπόκριση, υποεπιδείξιμος του τίτλου αντισωμάτων φάσης I, IgG και μηδενισμός του τίτλου αντισωμάτων φάσης II, IgM. Στη συνέχεια χρειάζεται ορολογικός έλεγχος, ανά 6μηνο, για τα επόμενα 5 χρόνια.

Πίνακας 10. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μύκητες.

Candida sp., κ.ά. Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση	Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (L-AMB) ή συνδεδεμένη με σύμπλεγμα λιπιδίων αμφοτερικίνη Β (ABLC) Φλουοκυτοσίνη/φλουκοναζόλη/εχινοκανδίνες Όλα χορηγούνται IV σε υψηλές δόσεις, ενώ απαιτούνται συνδυασμοί τους όπως αμφοτερικίνη Β + 5-φλουοκυτοσίνη ± εχινοκανδίνη. Πάντα απαιτείται μυκητόγραμμα, <i>συμβουλή ειδικού</i> και μακροχρόνια θεραπεία (>3χρόνια)
Aspergillus sp.* Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση	Θεραπεία εκλογής: Βοριконаζόλη: 6 mg/kg ανά 12ωρο την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 4 mg/kg ανά 12ωρο Εναλλακτικά: L-AMB, ABLC, κασποφουγκίνη, μिकाφουγκίνη, ποσακοναζόλη, ιτρακοναζόλη

4.2. Παρακολούθηση των επιπέδων της γενταμικίνης/βανκομυκίνης

Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα γενταμικίνης πρέπει να είναι κάτω από 1 μg/ml και τα μέγιστα (peak) 3-4 μg/ml, για να προλαμβάνεται η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα. Τα ελάχιστα επίπεδα βανκομυκίνης πρέπει να είναι μεταξύ 15-20 mg/L. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία τα επίπεδα φαρμάκων πρέπει να ελέγχονται μία φορά την εβδομάδα, αλλά αν υπάρχουν συνδυασμοί με αμινογλυκοσίδες πρέπει να ελέγχονται 2-3 φορές την εβδομάδα.

4.3. Ειδικές υποομάδες

Στους χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών (IVDUs) ο αιτιολογικός παράγοντας στο 60-70% των περιπτώσεων ενδοκαρδίτιδας είναι ο ευαίσθητος στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MSSA). Η τριγλώχινα προσβάλλεται σε ποσοστό >70%. Σπανιότερες, σε αυτούς τους ασθενείς είναι οι ΛΕ από *Pseudomonas*, οι πολυμικροβιακές και οι μυκητιασικές ΛΕ. Σε IVDUs με υποκείμενη βλάβη σε βαλβίδα και/ή συμμετοχή των αριστερών κοιλοτήτων, η αρχική εμπειρική αγωγή πρέπει να καλύπτει σταφυλόκοκκους, στρεπτόκοκκους και ενδεχομένως *Pseudomonas aeruginosa*.

4.4. Αντιμέτωπιση των επιπλοκών

Ταχεία και αποτελεσματική αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να βοηθήσει στο να προληφθούν εμβολικά φαινόμενα. Αν ο ασθενής λαμβάνει μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, μόλις τεκμηριωθεί η διάγνωση της ΛΕ, η θεραπεία με κουμαρινικά πρέπει να διακόπτεται και να αντικαθίσταται με ηπαρινούχα σκευάσματα.

Μετά από ένα εμβολικό επεισόδιο ο κίνδυνος για νέο εμβολικό επεισόδιο είναι μεγάλος και μειώνεται σημαντικά μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Μετά την εκδήλωση εγκεφαλικού εμβολικού επεισοδίου δεν αντενδείκνυται η διενέργεια καρδιοχειρουργικής

επέμβασης για να προληφθεί ένα νέο επεισόδιο, υπό την προϋπόθεση ότι αυτή θα γίνει πρώιμα. Πρέπει, όμως, αμέσως πριν τη χειρουργική επέμβαση, να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ενδοκρανιακής αιμορραγίας με απεικονιστικό έλεγχο.

Επιπλέον, συνιστάται πλήρης οδοντιατρικός έλεγχος και θεραπεία τυχόν φλεγμονών πριν από προγραμματισμένη μη επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΛΕ. Απαραίτητος είναι και ο απεικονιστικός έλεγχος μεταστατικής εστίας λοίμωξης (π.χ. σπληνικό απόστημα). Η θεραπευτική χειρουργική παρέμβαση πρέπει να προηγείται της καρδιοχειρουργικής για να αποφεύγεται ο κίνδυνος επαναμόλυνσης των προσθετικών καρδιακών υλικών.

4.5. Χειρουργική επέμβαση για ενεργό ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας

Ενδείξεις για επείγουσα επέμβαση στη βαλβίδα (Πίνακας 11):

- Καρδιακή ανεπάρκεια λόγω οξείας ανεπάρκειας αορτής ή μιτροειδούς.
- Επίμονος πυρετός και επίμονη βακτηριαιμία για περισσότερες από 8-10 ημέρες παρά τη δόκιμη αντιμικροβιακή αγωγή.
- Εμφάνιση αποστημάτων, ψευδοανευρυσμάτων, ανωμάτων επικοινωνιών όπως συριγγίων ή ρήξη μίας ή περισσότερων βαλβίδων, διαταραχές αγωγιμότητας, μυοκαρδίτιδα ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά τοπικής διασποράς (ανεξέλεγκτη λοίμωξη τοπικά).
- Ένα ή περισσότερα μείζονα εμβολικά φαινόμενα κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας, ιδιαίτερα αν η εκβλάστηση αυξάνει σε μέγεθος μετά από συστηματική εμβολή.
- Συμμετοχή μικροοργανισμών οι οποίοι συνήθως δεν θεραπεύονται μόνο με αντιμικροβιακή αγωγή (π.χ. μύκητες, *Brucella* sp., *Coxiella*) ή μικροοργανισμών οι οποίοι έχουν υψηλό δυναμικό για ταχεία καταστροφή καρδιακών δομών (π.χ. *Staphylococcus lugdunensis*) καθώς και μικροβίων με σημαντικά προβλήματα αντοχής όπως οι πολύ ανθεκτικοί εντερόκοκκοι.

Αν οι εκβλαστήσεις είναι μεγαλύτερες από 10 mm στη μιτροειδή ή αν αυξάνονται σε μέγεθος ή προκαλούνται εμβολικά φαινόμενα παρά τη δόκιμη αντιμικροβιακή αγωγή, πρέπει επίσης να γίνει σκέψη για πρώιμη εγχείρηση.

Η πρόγνωση της ενδοκαρδίτιδας των δεξιών κοιλοτήτων είναι καλή. Χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη αν οι εκβλαστήσεις στην τριγλώχινα είναι μεγαλύτερες από 20 mm και μετά από υποτροπιάζουσες πνευμονικές εμβολές.

Πίνακας 11. Ενδείξεις και προτεινόμενος χρόνος χειρουργικής επέμβασης σε ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας αριστερών κοιλοτήτων.

Υπερεπείγουσα επέμβαση (εντός 24 ωρών)

ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με σοβαρή οξεία ανεπάρκεια ή στένωση βαλβίδας που προκαλεί μη ελεγχόμενο πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενές shock
 ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με συρίγγιο προς καρδιακή κοιλότητα ή προς το περικάρδιο που προκαλεί μη ελεγχόμενο πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενές shock

Επείγουσα επέμβαση (εντός ολίγων ημερών)

ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με σοβαρή οξεία ανεπάρκεια ή στένωση βαλβίδας και επίμονη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III- IV) ή υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα αιμοδυναμικής ανεπάρκειας (πρώιμη σύγκλιση μιτροειδούς ή πνευμονική υπέρταση)
 Τοπικά μη ελεγχόμενη λοίμωξη (απόστημα, ψευδοανεύρυσμα, συρίγγιο, αυξανόμενη σε μέγεθος εκβλάστηση)
 Επίμονος πυρετός και επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες για >7-10 ημέρες
 ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με μεγάλες εκβλαστήσεις (>10 mm) μετά από εμβολικό επεισόδιο παρά την κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία
 ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με μεγάλες εκβλαστήσεις (>10 mm) και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (καρδιακή ανεπάρκεια, επίμονη λοίμωξη, απόστημα)
 Μεμονωμένες πολύ μεγάλες εκβλαστήσεις (>15 mm)

Προγραμματισμένη επέμβαση (μετά από τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες θεραπείας με αντιμικροβιακά)

ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με σοβαρή ανεπάρκεια χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια
 ΛΕ από μύκητες ή δύσκολα θεραπεύσιμα παθογόνα (μπορεί να χρειάζεται ακόμη και επείγουσα επέμβαση) όπως στην ΛΕ από *Brucella*

4.6. Χειρουργική επέμβαση για ενεργό ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας

Ενδείξεις για επείγουσα επέμβαση στη βαλβίδα (Πίνακας 12):

- Πρώιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (ΕΠΒ).
- Όψιμη ΕΠΒ που επιπλέκεται με δυσλειτουργία της προθέσεως, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές περιβαλβιδικές διαφυγές ή απόφραξη, επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες, σχηματισμό αποστημάτων και μεγάλων εκβλαστήσεων (≥ 10 mm), ειδικά αν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο σταφυλόκοκκος.

Σε κάθε περίπτωση, η επέμβαση και ο χρόνος εκτέλεσής της εξατομικεύονται. Η διάρκεια της μετεγχειρητικής θεραπείας καθορίζεται από τα διεγχειρητικά ευρήματα και τα ευρήματα των μικροβιολογικών εξετάσεων του βαλβιδικού ιστού (συμπεριλαμβανομένων και των μοριακών τεχνικών σε κέντρα αναφοράς). Στους ασθενείς οι οποίοι χειρουργούνται οξέως, συνιστάται, μετεγχειρητικά, πλήρης διάρκεια αγωγής.

Πίνακας 12. Ενδείξεις και προτεινόμενος χρόνος χειρουργικής επέμβασης σε ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας.

Υπερεπείγουσα επέμβαση (εντός 24 ωρών)

ΕΠΒ με σοβαρή δυσλειτουργία της πρόθεσης που προκαλεί μη ελεγχόμενο πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενές shock

ΕΠΒ με συρίγγιο προς καρδιακή κοιλότητα ή προς το περικάρδιο που προκαλεί μη ελεγχόμενο πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενές shock

Επείγουσα επέμβαση (εντός ολίγων ημερών)

ΕΠΒ με σοβαρή δυσλειτουργία της πρόθεσης και επίμονη καρδιακή ανεπάρκεια
Τοπικά μη ελεγχόμενη λοίμωξη (απόστημα, ψευδοανεύρυσμα, συρίγγιο, αυξανόμενη σε μέγεθος εκβλάστηση)

ΕΠΒ με επίμονο πυρετό και επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες για >7-10 ημέρες

ΕΠΒ με υποτροπιάζοντα εμβολικά παρά την κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία

ΕΠΒ με μεγάλες εκβλαστήσεις (>10 mm) και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (καρδιακή ανεπάρκεια, επίμονη λοίμωξη, απόστημα)

ΕΠΒ με μεμονωμένες πολύ μεγάλες εκβλαστήσεις (>15 mm)

Επείγουσα/Προγραμματισμένη επέμβαση

ΕΠΒ από μύκητες ή δύσκολα θεραπεύσιμα παθογόνα

ΕΠΒ από σταφυλοκόκκους και Gram αρνητικά βακτήρια

Προγραμματισμένη επέμβαση (μετά από τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες θεραπείας με αντιμικροβιακά)

Σοβαρή ανεπάρκεια της προσθετικής βαλβίδας χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια

5. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΔΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Οι μέχρι πρότινος συστάσεις για την προφύλαξη από ΛΕ βασίζονταν σε μελέτες παρατήρησης, ενώ καμία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι είναι αποτελεσματική η χρησιμοποίησή της. Πρωτεύουσα σημασία δίνεται στη σωστή και τακτική οδοντιατρική φροντίδα και στη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής. Προφύλαξη συνιστάται πλέον μόνο σε καρδιακές παθήσεις υψηλού κινδύνου (Πίνακας 13) όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου ιατρικούς και οδοντιατρικούς χειρισμούς (Πίνακας 14).

Για ιατρικούς χειρισμούς στα λοιπά συστήματα (αναπνευστικό, γαστρεντερικό, ουροποιογεννητικό), δεν συστήνεται πλέον προφύλαξη, παρά μόνο σε περίπτωση που ο χειρισμός γίνεται σε έδαφος ενεργού λοίμωξης, π.χ. εκκνωτική παρακέντηση πνευμονικού αποστήματος. Η αποτελεσματική εφαρμογή των κανόνων υγιεινής και ελέγχου λοιμώξεων στο νοσοκομείο είναι το καλύτερο μέτρο αποφυγής νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας.

Πίνακας 13. Καταστάσεις υψηλού κινδύνου όπου συνιστάται προφύλαξη από ΛΕ.

- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένων των βιοπροσθετικών και των ομοιομοσχευμάτων
- Ιστορικό προηγηθείσας ενδοκαρδίτιδας
- Συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες, μη διορθωμένες χειρουργικά ή χωρίς πλήρη χειρουργική αποκατάσταση
- Συγγενείς καρδιοπάθειες που διορθώθηκαν πλήρως, μόνο τους πρώτους 6 μήνες μετά την τοποθέτηση (χειρουργική ή διαδερμική) προσθετικού υλικού
- Συγγενής καρδιοπάθεια όπου υπάρχει υπολειμματική βλάβη στο σημείο εμφύτευσης προσθετικού υλικού ή συσκευής
- Χειρουργικά διορθωμένες επικοινωνίες (shunt) μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας

Στους ασθενείς **μετρίου κινδύνου** η προφύλαξη **δεν** συνιστάται και εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

- Μη κυανωτικές συγγενείς καρδιακές παθήσεις (εκτός από δευτερογενές έλλειμμα τύπου ASD), συμπεριλαμβανομένης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας
- Ρευματικές και άλλες επικίτητες βαλβιδοπάθειες, ακόμη και μετά τη χειρουργική διόρθωσή τους
- Πρόπτωση μιτροειδούς με συνοδό ανεπάρκεια ή σοβαρού βαθμού πάχυνση των γλωχίνων
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

5.1. Προφυλακτικά σχήματα αντιμικροβιακών (Πίνακας 15)

- Εάν ο ασθενής που πρέπει να λάβει προφύλαξη, λαμβάνει ήδη αντιβιοτικά για κάποιο άλλο λόγο (π.χ. προφύλαξη ρευματικού πυρετού), πρέπει να επιλεγεί μία άλλη κατηγορία αντιβιοτικού και όχι να αυξηθεί η δόση του ήδη χορηγούμενου αντιβιοτικού.
- Εάν χρειάζονται πολλοί παρεμβατικοί χειρισμοί για την ολοκλήρωση μίας οδοντιατρικής θεραπείας, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να συμπυκνωθούν οι παρεμβάσεις στις ελάχιστες δυνατές επισκέψεις. Εάν δεν είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί η εργασία σε μία επίσκεψη, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 10-14 ημερών μεταξύ των δύο επισκέψεων, διαφορετικά πρέπει να χορηγείται άλλη κατηγορία αντιβιοτικού στη δεύτερη επίσκεψη.

Πίνακας 14. Προφύλαξη από ΛΕ και οδοντιατρικές επεμβάσεις ή χειρισμοί.

A. Συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε:

- Εξαγωγές οδόντων
- Περιοδοντικές επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της χειρουργικής αποτρίγωσης και απόξεσης ριζικών επιφανειών, της ανίχνευσης βάθους περιοδοντικού θυλάκου με την περιοδοντική μύλη και της επανεξέτασης όταν γίνεται συμπληρωματική θεραπεία
- Τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων και επανεμφύτευση οδόντων που έχουν εγγομφωθεί
- Ενδοδοντική θεραπεία ή χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργούνται πέραν του ακρορριζίου
- Υποουλική τοποθέτηση αντιβιοτικών ινών ή ταινιών
- Αρχική τοποθέτηση αντιβιοτικών ινών ή ταινιών
- Ενδοσυνδεσμική τοπική αναισθησία
- Καθαρισμό οδόντων ή εμφυτευμάτων όπου αναμένεται αιμορραγία

B. Δεν συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε όλους τους υπόλοιπους οδοντιατρικούς χειρισμούς²

¹ Συνιστάται προφύλαξη σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις υψηλού κινδύνου (βλ. Πίνακα 13).

² Ανάλογα με την κρίση του οδοντιάτρου μπορεί να ενδείκνυται η χορήγηση αντιβιοτικών σε επιλεγμένες καταστάσεις όπου μπορεί να προκληθεί σημαντική αιμορραγία.

Πίνακας 15. Συστάσεις για τη χορήγηση αντιβιοτικών για προφύλαξη από τη ΛΕ.

Επεμβάσεις στα δόντια, στο στόμα, τους αεραγωγούς και τον οισοφάγο

- Γενικό σχήμα προφύλαξης: **Αμοξικιλίνη 2 g**, PO μία ώρα πριν
- Αδυναμία λήψης τροφής: **Αμπικιλίνη 2 g**, IM ή IV μισή ώρα πριν
- Αλλεργικοί στην πενικιλίνη: **Κλινδαμυκίνη 600 mg**, PO μία ώρα πριν **ή**
Αζιθρομυκίνη ή
Κλαριθρομυκίνη 500 mg, PO μία ώρα πριν
- Αλλεργικοί στην πενικιλίνη μη δυνάμενοι να λάβουν αγωγή PO:
Κλινδαμυκίνη 600 mg, IV μισή ώρα πριν **ή**
Αζιθρομυκίνη 500 mg, IV μισή ώρα πριν **ή**
Κλαριθρομυκίνη 500 mg, IV μισή ώρα πριν

* Στα παιδιά οι αντίστοιχες δόσεις είναι: Αμοξικιλίνη 50 mg/kg PO, αμπικιλίνη 50 mg/kg IM ή IV, κλινδαμυκίνη 20 mg/kg PO ή IV, αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη 15 mg/kg PO. Η συνολική δόση δεν πρέπει να ξεπερνά αυτή των ενηλίκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πεφάνης Α. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, *Ιατρική*. 2008, 94:618-641.
2. Badour L.M., Wilson W.R., Bayer A.A. et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular disease in the Young and Councils on Clinical Cardiology, Stroke and Cardiovascular surgery and Anesthesia. AHA. Executive Summary. *Circulation*. 2005;114:3167-3184.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of Q Fever - United States, 2013 Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR*. 2013;62(No3).
4. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1794-1801.

5. Diagnosis and management of Q Fever - United States, 2013. Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR. Recommendations and Reports*, Vol. 62, No. 3, March 29, 2013.
6. Giannitsioti E., Skiadas I., Antoniadou A. et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: Changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:763-769.
7. Gould F.K., Elliott T.S.J., Foweraker J. R. et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1035-1042.
8. Horstkotte D., Follath F., Gutschic E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-276.
9. Houpikian P. and Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center. *Medicine.* 2005;84:162-173.
10. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Diseases.* 2013;56:209-17.
11. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for diagnosis of endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.
12. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. 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. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285-292.
13. Loupa C., Mavroidi N., Boutsikakis I. et al. Infective endocarditis in Greece: A changing profile. Epidemiological, microbiological and therapeutic data. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:556-561.
14. Morellion P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363:139-149.
15. Mylonakis E., and Calderwood S.B. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318-1330.
16. Reguera J.M., Alarcon A., Miralles F. et al. Brucella endocarditis: Clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:647-650.
17. Pappas G., Akritidis N., Bosilovski M., Tsianos E., Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325-2336.
18. Pappas G.P., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-535.
19. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group (IDSA approved). *Circulation.* 2007;116:1736-1754.
20. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of infective endocarditis the European Society of Cardiology (ESCMID and ISC endorsed). Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Europ Heart J.* 2009;30:2369-2413.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΑΠΟ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

**Ομάδα Εργασίας: Μ. Αργυρίου
Ε. Γιαμαρέλλου
Ε. Γιαννιτσιώτη
Π. Δεδεηλίας
Α. Καραγεώργου
Α. Κρανίδης
Ό. Πανιάρα
Ά. Πεφάνης
Μ. Πηρουνάκη
Γ. Πουλάκου
Ε. Σαμπατάκου
Α. Σκουτέλης
Ε. Τριανταφυλλίδη**

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

**Ομάδα εργασίας: Μ. Αργυρίου
Κ. Αρμένης
Π. Δεδεηλίας
Α. Διγαλάκη
Ι. Λεκάκης
Π. Λουρίδα
Ά. Πεφάνης
Α. Σιδέρης**

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και η χρήση των ενδαγγειακών γραμμών είναι ευρεία και συμβάλλει στην επιβίωση των ασθενών, ειδικά των βαρέως πασχόντων ασθενών, οι λοιμώξεις που συσχετίζονται με την εφαρμογή τους αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Η ακριβής επίπτωση δεν είναι γνωστή. Οι αιματογενείς λοιμώξεις είναι ένας καλός δείκτης εκτίμησης, καθώς αντιπροσωπεύουν συστηματική λοίμωξη, όμως ο ορισμός των λοιμώξεων αυτών δεν είναι πάντοτε σαφής και οι μικροβιαιμίες μπορεί να προέρχονται από άλλη εστία πλην των αγγειακών καθετήρων, οδηγώντας σε υπερδιάγνωση. Σταφυλόκοκοι κοαγκουλάση αρνητικοί, *Staphylococcus aureus*, αερόβια Gram αρνητικά και *Candida* sp. συνιστούν τα συνηθέστερα παθογόνα σε βακτηριαιμίες σχετιζόμενες με αγγειακούς καθετήρες. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών ποικίλει ανάλογα με το είδος του καθετήρα και του μικροοργανισμού. Μετά από τη λήψη κατάλληλων καλλιιεργειών αίματος, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με βάση τα κλινικά ευρήματα, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς, το υποκείμενο νόσημα και τα πιθανολογούμενα παθογόνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις βακτηριαμίας ή μυκηταιμίας σχετιζόμενης με **κεντρικούς αγγειακούς καθετήρες** (ΚΑΚ) χωρίς υποδόριο τμήμα, ο ΚΑΚ πρέπει να αφαιρείται. Σε βακτηριαμία ή μυκηταιμία από καθετήρα με υποδόριο τμήμα-σήραγγα (tunnel) ή εμφυτευμένη συσκευή, η απόφαση για αφαίρεση του καθετήρα θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, την τεκμηρίωση της λοίμωξης της αγγειακής συσκευής, την αξιολόγηση του αιτιολογικού παράγοντα και την ύπαρξη επιπλοκών, όπως ενδοκαρδίτιδα, σηπτική θρόμβωση, λοίμωξη του υποδόριου τμήματος, μεταστατικές εστίες. Σε τεκμηρίωση της λοίμωξης που σχετίζεται με καθετήρα και απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα, η αρχική εμπειρική, ευρέος φάσματος θεραπεία θα πρέπει να αντικαθίσταται από ειδική, περιορισμένου φάσματος, έναντι του υπεύθυνου παθογόνου, και θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για ενδαυλική αντιμικροβιακή θεραπεία (antibiotic lock) αν ο ΚΑΚ ή η εμφυτευμένη συσκευή δεν αφαιρεθούν.

Επειδή η παθογένεια των λοιμώξεων από αγγειακούς καθετήρες είναι πολύπλοκη, η λοιμογονικότητα των παθογόνων ποικίλη και οι παράγοντες του ξενιστή που συμμετέχουν δεν έχουν σαφώς καθορισθεί, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για δημιουργία σαφών συστάσεων σε εξατομικευμένες περιπτώσεις. Επομένως, οι όποιες συστάσεις υποστηρίζουν, αλλά δεν υποκαθιστούν το κλινικό κριτήριο.

Η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται σε βασικές αρχές και εξαρτάται από:

1. το είδος καθετήρα
2. τον υπεύθυνο μικροοργανισμό
3. την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς
4. την ύπαρξη προσθετικών βαλβίδων
5. τη δυνατότητα εναλλακτικής αγγειακής προσπέλασης
6. την προβλεπόμενη διάρκεια παραμονής του αγγειακού καθετήρα
7. τη φύση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης (τοπική, συστηματική).

2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Οι τύποι των ενδαγγειακών συσκευών όπως και οι ορισμοί των ενδαγγειακών λοιμώξεων περιγράφονται στους Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1. Τύποι ενδαγγειακών συσκευών.

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	Σχόλια
Περιφερικός φλεβικός καθετήρας (peripheral venous catheter) (μήκος <7,6 cm)	Συνήθως τοποθετείται σε φλέβες του αντιβράχιου. Είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη, βραχείας χρήσης, ενδαγγειακή συσκευή. Σε παρατεταμένη χρήση προκαλεί φλεβίτιδα. Σπάνια συσχετίζεται με βακτηριαμία.
Περιφερικός αρτηριακός καθετήρας (peripheral arterial catheter) (μήκος <7,6 cm)	Για βραχεία χρήση. Συνήθως χρησιμοποιείται για αιμοδυναμικό έλεγχο και για προσδιορισμό των αερίων αίματος σε βαρέως πάσχοντες. Ο κίνδυνος για αιματογενή λοίμωξη μπορεί να εγγίζει αυτόν από ΚΑΚ.
Καθετήρας μέσης γραμμής (midline catheter) (μήκος 7,6-20,3 cm)	Περιφερικός καθετήρας. Εισάγεται στην εγγύς βασιλική ή κεφαλική φλέβα, αλλά όχι σε κεντρική φλέβα. Χαμηλότερα ποσοστά φλεβίτιδας και λοίμωξης του καθετήρα σε σύγκριση με τους ΚΑΚ.

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	Σχόλια
Περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (peripherally inserted central venous catheter- PICC) (μήκος ≥ 20 cm)	<p>Αποτελεί εναλλακτική λύση του καθετηριασμού υποκλειδίας ή σφαγίτιδας φλέβας. Εισέρχεται μέσω περιφερικής φλέβας στην άνω κοίλη φλέβα, συνήθως διά μέσου των κεφαλικών ή των βασιλικών φλεβών.</p> <p>Είναι ευκολότερο να διασωθεί επί λοίμωξης και συσχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές (π.χ. αιμοθώρακας) και χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης από τους ΚΑΚ.</p>
ΚΑΚ (χωρίς υποδόριο τμήμα) (non-tunneled central venous catheter) (μήκος ≥ 8 cm)	<p>Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ΚΑΚ. Ευθύνεται για το 90% όλων των αιματογενών λοίμωξεων από καθετήρες.</p> <p>Εισάγεται υποδόρια σε κεντρική φλέβα (υποκλειδία, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία). Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης όταν εισάγεται στη μηριαία ή στην έσω σφαγίτιδα.</p>
Καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery catheter) (μήκος ≥ 30 cm)	<p>Εισάγεται μέσω οδηγού από Teflon σε κεντρική φλέβα (υποκλειδία, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία) και συνήθως παραμένει για 3 μόνο ημέρες.</p> <p>Οι περισσότεροι καθετήρες είναι εμποτισμένοι με ηπαρίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης του καθετήρα και η μικροβιακή προσκολλητικότητα. Ίδια ποσοστά αιματογενούς λοίμωξης με αυτά από ΚΑΚ.</p>
Σύστημα ελέγχου πίεσης (pressure-monitoring system)	<p>Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αρτηριακό καθετήρα. Σχετίζεται με επιδημικές και ενδημικές νοσοκομειακές αιματογενείς λοίμωξεις.</p> <p>Πηγή είναι συνήθως η στήλη υγρού στο σωλήνα μεταξύ του ενδαγγειακού καθετήρα του ασθενούς και της συσκευής ελέγχου πίεσης, το μολυσμένο υγρό έγχυσης ή οι επαναχρησιμοποιούμενοι μεταβιβαστές.</p>
ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα (tunneled central venous catheter) (μήκος ≥ 8 cm)	<p>Χειρουργικά εμφυτευόμενοι ΚΑΚ (π.χ. Hickman, Broviac, Groshong ή Quinton) με το σηραγγώδες τμήμα να προβάλλει υπό το δέρμα και ένα κομβίο από Dacron μόλις εντός του σημείου εξόδου.</p> <p>Το κομβίο αναστέλλει τη μετανάστευση των μικροοργανισμών στο σύστημα του καθετήρα, επάγοντας την ανάπτυξη πέριξ ιστού που επικαλύπτει το σύστημα του καθετήρα. Χρησιμοποιείται για αγγειακή προσπέλαση σε ασθενείς που απαιτούν παρατεταμένη ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, παρεντερική θεραπεία κατ' οίκον ή αιμοκάθαρση.</p> <p>Χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης σε σχέση με ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα.</p>

<p>Ολικά εμφυτευμένες συσκευές (totally implantable devices) (μήκος ≥8 cm)</p>	<p>Εμφυτεύονται στην υποκλείδια ή έσω σφαγιτίδα. Μία υποδόρια πύλη (port) ή ένα reservoir με αυτόματο (self-sealing) διάφραγμα είναι σηραγγοποιημένο, υπό το δέρμα και προσεγγίζονται με μία βελόνη διά μέσου άθικτου δέρματος. Χαμηλά ποσοστά λοίμωξης. Καλύτερη εικόνα για τον ασθενή. Δεν απαιτεί τοπική φροντίδα. Απαιτείται χειρουργική επέμβαση για να αφαιρεθεί.</p>
---	---

ΚΑΚ: Κεντρικός αγγειακός καθετήρας.

ΚΦΚ: Κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Πίνακας 2. Ορισμοί συνήθων ενδαγγειακών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες.

	Ορισμός
<p>Αποικισμός καθετήρα</p>	<p>Σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών σε ημιποσοτική* καλλιέργεια του άκρου (tip) του καθετήρα, του υποδόριου τμήματος ή του αρμού σύνδεσης (hub).</p>
<p>Φλεβίτιδα</p>	<p>Σκληρία ή ερύθημα, θερμότητα ή ευαισθησία γύρω από το σημείο εξόδου του καθετήρα.**</p>
<p>Λοίμωξη του σημείου εξόδου (exit-site infection)</p>	
<p>Μικροβιολογικός</p>	<p>Εξίδρωμα από το σημείο εξόδου του καθετήρα με απομόνωση παθογόνου με ή χωρίς αιματογενή λοίμωξη.</p>
<p>Κλινικός</p>	<p>Ερύθημα, σκληρία και/ή ευαισθησία μέχρι 2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα. Μπορεί να συνοδεύεται με άλλα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό ή εκροή πύου από το σημείο εξόδου με ή χωρίς μικροβιαμία.</p>
<p>Λοίμωξη του υποδόριου τμήματος (tunnel)</p>	<p>Ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία >2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα, ή κατά μήκος του υποδόριου τμήματος ενός καθετήρα με υποδόριο τμήμα (π.χ. Hickman ή Broviac), με ή χωρίς συνοδό μικροβιαμία.</p>
<p>Λοίμωξη της θήκης (rocket)</p>	<p>Παρουσία επιμολυνθέντος υγρού στην υποδόρια θήκη μίας ολικώς εμφυτευθείσας ενδαγγειακής συσκευής, συχνά συνοδευόμενη με ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία ύπερθεν της θήκης. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αυτόματη ρήξη και παροχέτευση ή νέκρωση του υπερκείμενου δέρματος με ή χωρίς συνοδό αιματογενή λοίμωξη.</p>
<p>Αιματογενής (bloodstream) λοίμωξη σχετιζόμενη με το υγρό έγχυσης</p>	<p>Παράλληλη ανάπτυξη του ίδιου μικροοργανισμού από το υγρό έγχυσης και από καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα χωρίς άλλη διαπιστωθείσα εστία λοίμωξης.</p>

**Αιματογενής
λοίμωξη
σχετιζόμενη με
τον καθετήρα**

Βακτηριαίμια ή μυκηταιμία σε ασθενή με ενδαγγειακή συσκευή και ≥ 1 θετική καλλιέργεια αίματος ληφθείσα από περιφερική φλέβα, κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης (π.χ. πυρετό, ρίγη και/ή υπόταση) και χωρίς άλλη εμφανή εστία μικροβιαμίας (πλην του καθετήρα). Πρέπει να συνυπάρχει ένα από τα ακόλουθα:

1. Μία θετική ημιποσοτική (≥ 15 cfu) καλλιέργεια από το άκρο του καθετήρα και απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού (ταυτόσημο είδος και αντιβιογράμμα) και από αιμοκαλλιέργεια ληφθείσα από περιφερική φλέβα.
2. Θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί μέσω ΚΑΚ, τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από τη θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα (Differential Time to Positivity, DTP). (Προϋποθέτει την ύπαρξη αυτοματοποιημένου συστήματος αιμοκαλλιεριγιών στο μικροβιολογικό εργαστήριο).
3. Καλλιέργεια του ίδιου μικροοργανισμού από 2 τουλάχιστον δείγματα αίματος (το ένα μέσα από τον καθετήρα [catheter hub] και το άλλο από περιφερική φλέβα ή δεύτερο αυλό του καθετήρα) που πληρούν τα κριτήρια για ποσοτικές καλλιέργειες αίματος ή DTP.

* Ημιποσοτική καλλιέργεια (roll plate): Το άκρο του καθετήρα κυλιέται σε άγαρ και οι αποικίες (≥ 15 cfu) μετρώνται μετά από ολονύκτια επώαση.

** Πρόκειται για χημικό ερεθισμό, όχι λοίμωξη.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί και *S. aureus* είναι οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα λόγω της ικανότητάς τους να προσκολλώνται στους καθετήρες και σε άλλα προσθετικά υλικά. Άλλα συνήθη αίτια λοίμωξης αγγειακών καθετήρων είναι *Candida* sp., Gram αρνητικά βακτηρίδια, όπως *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* sp., *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Pseudomonas cepacia* και εντερόκοκκοι. Το είδος και η συχνότητα απομόνωσης ποικίλουν ανάλογα με την επιδημιολογία του νοσοκομείου, το τμήμα (ΜΕΘ, αιματολογική, ογκολογική κλινική) και το είδος των ασθενών.

Η σωστή λήψη των καλλιεριγιών είναι σημαντική για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η χρήση οιοπνεύματος, χλωρεξιδίνης (>0,5%) και συνδυασμών οιοπνεύματος ή βάμματος ιωδίου για αντισηψία του δέρματος σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης από την ιωδιούχο ποβιδόνη. Τα διαλύματα με βάση τη χλωρεξιδίνη είναι τα αντισηπτικά εκλογής για μείωση του κινδύνου για αποικισμό των καθετήρων και μικροβιαμίας σχετιζόμενης με ενδαγγειακό καθετήρα.

Επίσης, καλλιέργεια πρέπει να λαμβάνεται από: 1) πύον στη θέση εισόδου του καθετήρα, όταν υπάρχει ή 2) το υποδόριο πορτ του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και το περιεχόμενο του, σε συνδυασμό με την καλλιέργεια του άκρου του.

a. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για να καθορισθεί αν οι καθετήρες είναι αποικισμένοι ή μολυσμένοι από μικροοργανισμούς είναι η ημιποσοτική μέθοδος που έχει περιγραφεί από τους Μακί και συνεργάτες. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ένα τμήμα από την άκρη του καθετήρα κυλιέται κατά μήκος της επιφάνειας ενός τρυβλίου με ανάλογα καλλιεργητικά υλικά και μετά από επώαση μετράται ο αριθμός των αποικιών. Σύμφωνα με τη μέθοδο Μακί, ανάπτυξη <15 cfu θεωρείται αποικισμός. Παρόλα αυτά, σήψη που σχετίζεται με τον αποικισμό του καθετήρα μπορεί να εμφανισθεί και με μικρότερο αριθμό αποικιών. Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου Μακί είναι τα εξής: i) Έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία (8,8%-75%), εξαρτώμενη από τον χρόνο διενέργειας μετά τη λοίμωξη και ii) απομονώνει τα παθογόνα που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα, ενώ δεν βοηθά στην απομόνωση μικροβίων που βρίσκονται εντός του αυλού.

β. Διάγνωση με παραμονή του καθετήρα: Απαιτείται η λήψη 2 ζευγών αιμοκαλλιεργείων που έχουν ληφθεί το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από τον καθετήρα.

Ποσοτικές καλλιέργειες αίματος ληφθέντος από περιφερική φλέβα και μέσω του καθετήρα. Εκτιμάται ότι υφίσταται βακτηραιμία σχετιζόμενη με καθετήρα όταν στο αίμα που λαμβάνεται από τον καθετήρα ο αριθμός των αποικιών είναι τουλάχιστον 3_{\log} μεγαλύτερος από εκείνον του αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα. Ελάχιστα εργαστήρια, όμως, έχουν τη δυνατότητα διενέργειας ποσοτικών καλλιεργείων και στην πράξη, δεν χρησιμοποιείται.

Διαφορά χρόνου θετικοποίησης (Differential Time to Positivity, DTP) καλλιεργείων αίματος που έχουν ληφθεί από τον καθετήρα σε σχέση με καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα.

Σε εργαστήρια που χρησιμοποιούν αυτοματοποιημένο σύστημα καλλιεργείων αίματος μπορεί να σημειωθεί ο χρόνος που μεσολαβεί από τη λήψη του αίματος έως τη θετικοποίηση της καλλιέργειας για τα δείγματα που λήφθηκαν από τον καθετήρα και την περιφερική φλέβα. Αν ο χρόνος που απαιτείται για τη θετικοποίηση της καλλιέργειας που έχει ληφθεί από τον καθετήρα είναι τουλάχιστον κατά 2 ώρες μικρότερος από τον χρόνο που απαιτείται για τη θετικοποίηση της καλλιέργειας του αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα, αυτό συνηγορεί με λοίμωξη του καθετήρα. Αναφέρεται ευαισθησία και ειδικότητα 85% και 91%, αντίστοιχα. Η μέθοδος αυτή είναι πλέον εύχρηστη σε σχέση με τις ποσοτικές καλλιέργειες, ενώ έχει παρόμοια ακρίβεια.

Η κλινική βελτίωση 24 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα είναι ενδεικτική βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με ενδαγγειακό καθετήρα (CLABSI) αλλά δεν είναι επαρκής για οριστική διάγνωση.

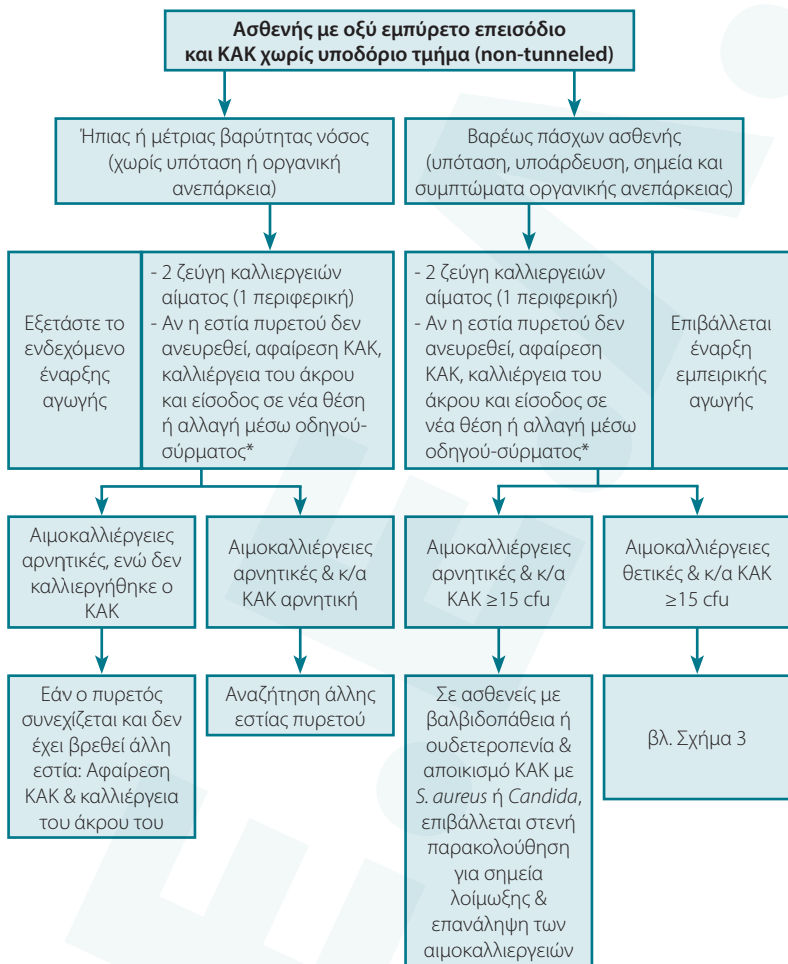
Τέλος, μικροβιαμιά από *S. aureus*, coagulase(-) *Staphylococcus* και είδη *Candida* σε ασθενείς με ενδαγγειακό καθετήρα και σε απουσία εύρεσης άλλης εστίας λοίμωξης, θέτει την υποψία μικροβιαμίας σχετιζόμενης με καθετήρα.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Τα κλινικά ευρήματα για τεκμηρίωση βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με κεντρικό καθετήρα (CLABSI) έχουν χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Ο πυρετός αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο κλινικό δείκτη, αλλά έχει χαμηλή ειδικότητα, ενώ φλεγμονή και πυώδης συλλογή πέριξ της ενδαγγειακής συσκευής έχει μεγαλύτερη ειδικότητα, αλλά χαμηλή ευαισθησία. Τα τοπικά σημεία φλεγμονής μπορεί επίσης να είναι ήπια ή και να ελλείπουν σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η ύπαρξη θετικών αιμοκαλλιέργειών, σε απουσία άλλης πηγής προέλευσης αυξάνει την πιθανότητα της διάγνωσης. Αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες μέσω του ύποπτου για λοίμωξη καθετήρα, όμως, μπορεί να είναι ψευδώς θετικές λόγω αποικισμού του. Αντίθετα, αρνητικές καλλιέργειες από αίμα ληφθέν από τον ΚΑΚ φαίνεται να έχουν υψηλού βαθμού αρνητική προγνωστική αξία. Άλλοι κλινικοί διαγνωστικοί δείκτες είναι επίσης: αιμοδυναμική αστάθεια, αλλαγή επιπέδου συνείδησης, δυσλειτουργία του καθετήρα λόγω ενδαυλικού θρόμβου, κλινικά σημεία σήψης που ξεκινούν άμεσα μετά την ενδοφλέβια έγχυση, ταχεία κλινική βελτίωση με την αφαίρεση του καθετήρα (εντός 24 ωρών).

Η χρώση Gram μπορεί να φανεί χρήσιμη για διάγνωση τοπικής λοίμωξης, αλλά είναι σημαντικά λιγότερο ευαίσθητη από τις ποσοτικές μεθόδους για διάγνωση CLABSI. Η προγνωστική αξία της ποσοτικής ή ημιποσοτικής μεθόδου ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη θέση του καθετήρα, τη μέθοδο καλλιέργειας και την πηγή του αποικισμού του καθετήρα. Σε πρόσφατα τοποθετημένο καθετήρα (<1 εβδομάδα), όπου συχνότερα αποικίζεται η εξωτερική επιφάνεια του αυλού του καθετήρα από τη χλωρίδα του δέρματος, η ημιποσοτική μέθοδος Maki είναι αρκετά ευαίσθητη. Αντίθετα, σε διάρκεια τοποθέτησης >1 εβδομάδα, όπου η ενδαυλική διασπορά μικροβίων μέσω του αρμού είναι ο επικρατέστερος μηχανισμός αποικισμού, η μέθοδος αυτή είναι λιγότερο ευαίσθητη.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος σε ασθενή με πυρετό και υποψία για λοίμωξη Κεντρικού Αγγειακού Καθετήρα (ΚΑΚ) χωρίς υποδόριο τμήμα.



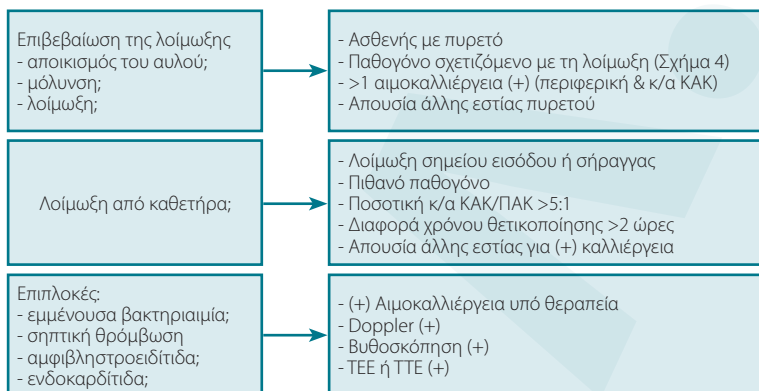
* α. Μην κάνετε αλλαγή χρησιμοποιώντας οδηγό-σύρμα, ως πρακτική ρουτίνας, σε καθετήρες χωρίς υποδόριο τμήμα.

β. Μην κάνετε αλλαγή χρησιμοποιώντας οδηγό-σύρμα, σε καθετήρες χωρίς υποδόριο τμήμα, που υπάρχει υποψία ανάπτυξης λοίμωξης.

γ. Μπορείτε να κάνετε αλλαγή χρησιμοποιώντας οδηγό-σύρμα, σε δυσλειτουργούντες καθετήρες χωρίς υποδόριο τμήμα, μόνο όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις επιμόλυνσης τους.

δ. Χρησιμοποιήστε νέο ζευγάρι αποστειρωμένων γαντιών πριν οποιοδήποτε χειρισμό στο νέο καθετήρα, που θα εισαχθεί πάνω από το οδηγό-σύρμα.

Σχήμα 2. Αρχική διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με αιματογενή λοίμωξη και ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή.

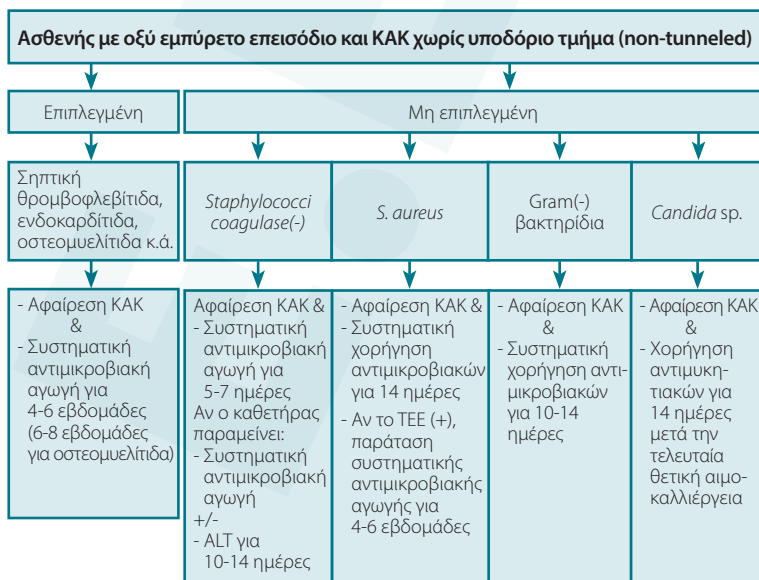


ΠΑΚ: Περιφερικός αγγειακός καθετήρας.

TEE: Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς.

TTE: Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς.

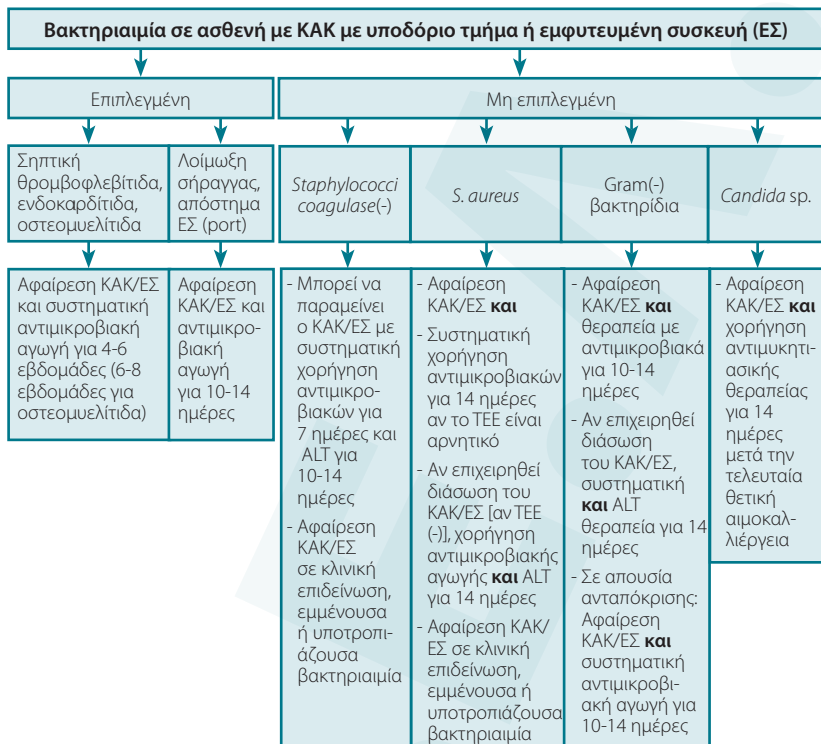
Σχήμα 3. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα.



ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy).

TEE: Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς.

Σχήμα 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με βακτηριαμία και ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή χειρουργικά εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ).



ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy).

TEE: Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ

Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία για λοιμώξεις σχετιζόμενες με αγγειακούς καθετήρες είναι εμπειρική. Η αρχική επιλογή θα εξαρτηθεί από τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς, τους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη και τα πιθανά παθογόνα τα σχετιζόμενα με τα διάφορα είδη καθετήρων (Σχήμα 1, Πίνακας 3). Στην εμπειρική αγωγή, σε νοσοκομεία ή χώρες όπως η Ελλάδα με αυξημένη επίπτωση ανθεκτικών σε μεθικιλίνη σταφυλόκοκκων (MRSA), προτείνεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή δαπτομυκίνης. Επιπλέον, για σοβαρά πάσχοντες, σηπτικούς, νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ή ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με υποψία αιματογενούς λοίμωξης από καθετήρα, μπορεί να απαιτείται εμπειρική κάλυψη για Gram(-) βακτηρίδια, *P. aeruginosa*, ή

Acinetobacter sp., με χορήγηση καρβαπενέμης +/- κολιστίνη. Με τη λήψη των αποτελεσμάτων, επιβάλλεται τροποποίηση της αρχικής εμπειρικής αγωγής σε περιορισμένου φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή, δραστηρικής έναντι του απομονωθέντος παθογόνου και με βάση το test ευαισθησίας (de-escalation ή step-down therapy). **Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή των εναλλακτικών για MRSA αντιβιοτικών όταν απομονωθεί Gram(-) μικροοργανισμός ή ευαίσθητος στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκος.**

Δεν απαιτείται θεραπεία όταν υπάρχει θετική καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα ή θετικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες διά μέσου του ΚΑΚ (με παράλληλα αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα), επί απουσίας κλινικών σημείων λοίμωξης. Σε υποψία μυκηταιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά εχινοκανδίνη, φλουκοναζόλη ή εναλλακτικά λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β.

Η αρχική αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια, αλλά όταν η κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιείται και τα αποτελέσματα του test ευαισθησίας είναι διαθέσιμα και το επιτρέπουν, μπορεί να γίνει συνέχιση αγωγής από του στόματος (π.χ. με κινολόνη ή λινεζολίδη, λόγω της εξαίρετης από του στόματος βιοδιαθεσιμότητάς τους και της συγκέντρωσης στους ιστούς).

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για σαφείς συστάσεις ως προς τη διάρκεια της αγωγής. Οι ασθενείς πρέπει να διακρίνονται σε αυτούς με επιπλεγμένη λοίμωξη (σηπτική θρόμβωση, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα ή πιθανή μεταστατική εστία) και σε εκείνους με μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία (Σχήματα 1-4). Γενικά, για ανεπίπλεκτες CLABSI με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες μετά από την αφαίρεση του καθετήρα και τη χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, σε ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδαγγειακή πρόθεση, η θεραπεία διαρκεί 10-14 ημέρες (αφορά παθογόνα εκτός κοαγκουλάση(-) σταφυλόκοκκων). Πρώτη ημέρα θεραπείας θεωρείται η ημέρα που θα ληφθούν οι πρώτες αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Πλέον παρατεταμένη χορήγηση (4-6 εβδομάδες) συνιστάται σε εμμένουσα βακτηριαιμία ή μυκηταιμία μετά από αφαίρεση του καθετήρα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας ή σηπτικής θρόμβωσης. Για οστεομυελίτιδα απαιτούνται 6-8 εβδομάδες (Σχήματα 3 και 4).

Οι ασθενείς με CLABSI πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία για ανίχνευση πιθανής υποτροπής ή σημείων μεταστατικής λοίμωξης. Ασθενείς με επαναλαμβανόμενα θετικές αιμοκαλλιέργειες και/ή επίμονα συμπτώματα, 72 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής και την αφαίρεση του ενδαγγειακού καθετήρα, πρέπει να εκτιμώνται για επιπλοκές της CLABSI όπως σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, ενδοκαρδίτιδα ή άλλες μεταστατικές εστίες λοίμωξης.

Η στρεπτοκινάση έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την αντιμικροβιακή θεραπεία χωρίς αποδεδειγμένο όφελος σε ασθενείς με αιματογενείς λοιμώξεις από καθετήρες όταν αυτοί δεν αφαιρούνται (ως θεραπεία διάσωσης).

5.1. Περιφερικοί καθετήρες

Σε λοίμωξη, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται, το άκρο να καλλιεργείται με ημιποσοτική μέθοδο και να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 καλλιέργειες αίματος, η μία εκ των οποίων από περιφερική φλέβα, πριν την έναρξη αντιμικροβιακών. Όταν το χρονικό διάστημα παραμονής του περιφερικού καθετήρα υπερβαίνει τις 72 με 96 ώρες η πιθανότητα λοίμωξης αυξάνεται και συνιστάται η αφαίρεσή του.

5.2. Κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες

Οι ΚΑΚ σε ασθενείς με πυρετό και ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας κλινική εικόνα δεν πρέπει να αφαιρούνται ως πρακτική ρουτίνας (Πίνακας 3, Σχήματα 1 και 3). Ο ΚΑΚ πρέπει να αφαιρείται και να καλλιεργείται αν ο ασθενής έχει: 1) κλινικά σημεία βαριάς σήψης, 2) αιμοδυναμική αστάθεια, 3) ερύθημα ή πύον στο σημείο εξόδου λόγω πυώδους θρομβοφλεβίτιδας, 4) ενδοκαρδίτιδα ή ένδειξη άλλης μεταστατικής λοίμωξης, 5) επίμονη βακτηριαιμία 72 ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής στην οποία ο μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος. Αν οι καλλιέργειες είναι θετικές ή ο ΚΑΚ αλλάχθηκε μέσω οδηγού και έχει σημαντικό αποικισμό, πρέπει να αφαιρείται και να επανατοποθετείται νέος σε νέα θέση. Σε ασθενείς χωρίς εμμένουσα βακτηριαιμία ή όταν απομονωθεί κοαγκουλάση(-) σταφυλόκοκκος (ενώ δεν υπάρχει υποψία τοπικής ή μεταστατικής εστίας λοίμωξης), ο ΚΑΚ μπορεί να παραμείνει. Επίσης, η αφαίρεση του ενδαγγειακού καθετήρα δεν είναι απαραίτητη σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ανεξήγητο πυρετό στους οποίους δεν έχει τεκμηριωθεί βακτηριαιμία και δεν φέρουν ενδαγγειακό προσθετικό υλικό (προσθετική βαλβίδα, βηματοδότη ή αγγειακό μόσχευμα).

Το είδος του παθογόνου είναι σημαντικό για λήψη αποφάσεων σε σχέση με την παραμονή ή όχι του καθετήρα. Μακράς διάρκειας καθετήρες (>14 ημέρες) πρέπει να αφαιρούνται όταν υπάρχει λοίμωξη από *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Μικροοργανισμοί με σχετικά χαμηλή λοιμογόνο δύναμη που εκριζώνονται δύσκολα (π.χ. *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacteria*) συνήθως αντιμετωπίζονται με αφαίρεση του καθετήρα, αν δεν υπάρχει επιμόλυνση.

Η διάσωση του καθετήρα πρέπει να επιχειρείται σε ανεπίπλεκτες CLABSI μακράς διάρκειας καθετήρων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς εκτός από τους παραπάνω αναφερθέντες. Σε περίπτωση που η αφαίρεση του καθετήρα είναι απαραίτητη και ο κίνδυνος επανατοποθέτησης υψηλός, η αλλαγή του καθετήρα με σύρμα-οδηγό είναι μία λύση, ειδικά αν ο νέος

καθετήρας είναι εμποτισμένος με αντιβιοτικά και δεν υπάρχουν κλινικά σημεία λοίμωξης στο σημείο εισόδου.

Σε βακτηριαιμία από *S. aureus*, πρέπει να διενεργείται διοισοφάγειο υπερχογράφημα καρδιάς. Ο χρόνος διενέργειας είναι 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της βακτηριαιμίας. Σε ύπαρξη, όμως, εμμένουσας βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας ή απουσίας κλινικής βελτίωσης, ειδικά μετά την παρέλευση >3 ημερών από την αφαίρεση του καθετήρα και την έναρξη κατάλληλης αγωγής, πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για τον αποκλεισμό σηπτικής θρόμβωσης, λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ή άλλης μεταστατικής εστίας λοίμωξης.

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για χορήγηση αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών στο άκρο του καθετήρα επί απουσίας θετικών αιμοκαλλιιεργειών. Στην τελευταία περίπτωση, σε ασθενή με πυρετό και βαλβιδοπάθεια ή σε ουδετεροπενικό ασθενή, με ανάπτυξη *S. aureus* ή *C. albicans* από το άκρο του καθετήρα με ποσοτική ή ημιποσοτική μέθοδο, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία λοίμωξης, ενώ μερικοί χορηγούν βραχείας διάρκειας (5-7 ημέρες) αγωγή με αντιμικροβιακά.

5.3. ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα (tunnel) ή εμφυτευμένες συσκευές

Καθώς τοποθετούνται χειρουργικά, είναι σημαντικό να είμαστε βέβαιοι ότι πρόκειται για αληθή αιματογενή λοίμωξη από καθετήρα και όχι για αποικισμό του καθετήρα, επιμόλυνση του δέρματος ή λοίμωξη άλλης προέλευσης, πριν προβούμε σε αφαίρεση τους (Σχήματα 2 και 4). Σε ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη, όπως λοίμωξη του υποδόριου τμήματος ή απόστημα της εμφυτευμένης συσκευής (port), απαιτείται αφαίρεση του καθετήρα και αντιμικροβιακή αγωγή για 7-10 ημέρες, ενώ σε σηπτική θρόμβωση ή ενδοκαρδίτιδα, αφαίρεση του καθετήρα και θεραπεία για 4-6 εβδομάδες. Σε οστεομυελίτιδα απαιτείται αφαίρεση και θεραπεία για 6-8 εβδομάδες.

Σε μη επιπλεγμένη λοίμωξη από αρνητικό στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκο, ο ΚΑΚ μπορεί να παραμείνει αν δεν υπάρχει ένδειξη εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας βακτηριαιμίας. Σε απομόνωση άλλων παθογόνων, ορισμένοι ερευνητές διατηρούν τον καθετήρα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, και με παράλληλη χορήγηση συστηματικής και «antibiotic lock» θεραπείας.

Η επανατοποθέτηση ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα (tunnel) πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την έναρξη κατάλληλης αγωγής, βάσει αντιβιογράμματος και μετά από λήψη επανειλημμένα αρνητικών αιμοκαλλιιεργειών. Ιδανικά, σε σταθεροποιημένους ασθενείς, με επανειλημμένα αρνητικές αιμοκαλλιιεργειες, η επανατοποθέτηση πρέπει να γίνει 5-10 ημέρες μετά από τη συμπλήρωση της συστηματικής αγωγής.

5.4. Καθετήρες αιμοκάθαρσης

Ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται πάντα σε περίπτωση CLABSI που οφείλεται σε *S. aureus*, *Pseudomonas* ή *Candida* sp. και να τοποθετείται νέος προσωρινός καθετήρας σε άλλη θέση (αν δεν είναι δυνατή η επανατοποθέτηση, συνιστάται αλλαγή του καθετήρα με οδηγό-σύρμα, αν δεν υπάρχουν κλινικά σημεία λοίμωξης στο σημείο εισόδου). Όταν οι αιμοκαλλιέργειες αρνητικοποιηθούν μπορεί να τοποθετηθεί καθετήρας μακράς διάρκειας για αιμοκάθαρση. Αν η CLABSI οφείλεται σε κοαγκουλάση(-) σταφυλόκοκο ή Gram(-) μικροοργανισμό (εκτός *Pseudomonas*), ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει και να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Αν μετά από 2-3 ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής υφείθουν τα σημεία της λοίμωξης, προτείνεται «antibiotic lock» θεραπεία μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, ως συμπληρωματική θεραπεία, για 10-14 ημέρες και εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του καθετήρα μέσω οδηγού-σύρματος με νέο μακράς διάρκειας καθετήρα για αιμοκάθαρση. Η εμπειρική αγωγή για τις λοιμώξεις καθετήρων αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει βανκομυκίνη σε συνδυασμό με αντιβιοτικό για Gram(-) (καρβαπενέμη, γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη). Παράλληλα με τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής και την αφαίρεση του καθετήρα αν χρειάζεται, σε ασθενείς που θα χρειασθούν αγγειακή προσπέλαση, συνιστώνται καλλιέργειες για ανίχνευση ρινικής φορέας με *S. aureus* και αντιμετώπιση της με μουπιροκίνη 2% τοπικά.

5.5. Ενδαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού («Antibiotic lock» θεραπεία)

Με βάση τα αποτελέσματα ανοικτών μη τυχαιοποιημένων μελετών, η κλασική παρεντερική αντιμικροβιακή θεραπεία των CLABSI και η διάσωση καθετήρων με υποδόριο τμήμα είναι επιτυχείς σε >60% των περιπτώσεων. Η πιθανότητα διάσωσης του καθετήρα ποικίλει και εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης (η λοίμωξη στο σημείο εξόδου ανταποκρίνεται συχνότερα από τη λοίμωξη του υποδόριου τμήματος ή της θήκης) και από το είδος του μικροβίου. Όμως, ακόμη και όταν το παθογόνο είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία (π.χ. *S. epidermidis*), μπορεί να συμβεί υποτροπή της βακτηριαμίας εντός 12 εβδομάδων από τη χορήγηση της παρεντερικής αγωγής, στο 20% των περιπτώσεων στις οποίες οι καθετήρες δεν αφαιρέθηκαν. Συγκριτικά, αυτό συμβαίνει μόνο στο 3% των ασθενών στους οποίους οι καθετήρες αφαιρέθηκαν.

Μια βασική αιτία της θεραπευτικής αποτυχίας σε λοιμώξεις των αγγειακών καθετήρων είναι η αποτυχία των περισσότερων αντιμικροβιακών (παρά τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις) να εκριζώσουν μικροοργανισμούς που ευρίσκονται εντός βιομεμβράνης (biofilm). Το γεγονός αυτό οδήγησε στην εφαρμογή της «antibiotic lock» θεραπείας παράλληλα με τη συστηματική

χορήγηση, με την πλήρωση του αυλού του καθετήρα με αντιμικροβιακά και την παραμονή τους επί ώρες ή ημέρες. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών και συνίσταται σε πλήρωση του αυλού του καθετήρα με υψηλές συγκεντρώσεις αντιμικροβιακού ή άλλων ουσιών όπως ταυρολιδίνη, EDTA κ.ά. που επιλέγεται με βάση τον έλεγχο ευαισθησίας του αιτιολογικού παράγοντα. Το διάλυμα του αντιμικροβιακού που εγχέεται είναι σε συγκέντρωση 1-5 mg/ml και συνήθως αναμειγνύεται με 50-100 IU ηπαρίνης ή φυσιολογικό ορό, σε επαρκή ποσότητα για πλήρωση του αυλού του καθετήρα (συνήθως 2-5 ml) κατά το χρονικό διάστημα που ο καθετήρας δεν χρησιμοποιείται (π.χ. για 12 ώρες τη νύχτα). Η βανκομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε συγκέντρωση 1-5 mg/ml, ενώ η γενταμικίνη και η αμικασίνη σε 1-2 mg/ml. Το διάλυμα του αντιμικροβιακού αφαιρείται προ της έγχυσης της επόμενης δόσης της ενδοφλέβιας αγωγής ή του διαλύματος. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων είναι το μέγιστο 48 ώρες.

Αν και η διάρκεια της «antibiotic lock» θεραπείας που έχει εφαρμοσθεί στις διάφορες μελέτες ποικίλει, συνήθως είναι 2 εβδομάδες. Η βανκομυκίνη παραμένει σταθερή σε διάλυμα ηπαρίνης ή φυσιολογικού ορού σε θερμοκρασία δωματίου για ημέρες.

Επειδή η «antibiotic lock» θεραπεία αφορά αποστείρωση του αυλού, πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με πιθανότητα ενδουλικής λοίμωξης. Οι αγγειακοί καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί <2 εβδομάδες πριν, είναι συχνότερα μολυσμένοι εξωαυτικά. Εντούτοις, ακόμη και σε πιο μακρά περίοδο μετά την τοποθέτηση μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις εξωαυλικής λοίμωξης (π.χ. φλεγμονή ύπερθεν του υποδορίου τμήματος ή του σημείου εξόδου του καθετήρα ή της θήκης ενός ολικά εμφυτευμένης συσκευής). Στις παραπάνω περιπτώσεις αυτός ο τρόπος αντιμετώπισης δεν συνιστάται.

Αν και υπάρχουν αναφορές αποτελεσματικότητας με την εφαρμογή της μεθόδου αυτής για δύο εβδομάδες, χωρίς παράλληλη χορήγηση συστηματικής αγωγής, επί παρουσίας συγκεκριμένων παθογόνων ή παραγόντων του ξενιστή (π.χ. ουδετεροπενία), η στρατηγική αυτή είναι επισφαλής χωρίς την παράλληλη χορήγηση πλήρους διάρκειας συστηματικής αγωγής.

6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CNS)

- Έναρξη εμπειρικής θεραπείας με βανκομυκίνη και αλλαγή σε ημισυνθετική πενικιλίνη αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.
- Ο συνδυασμός βανκομυκίνης με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας.

- Αν αναπτυχθεί CNS σε μία μόνο αιμοκαλλιέργεια συνιστάται επανάληψη καλλιεργειών αίματος και μέσα από τον καθετήρα.
- Αν ο ΚΑΚ αφαιρεθεί, κατάλληλη συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή συνιστάται για 5-7 ημέρες.
- Ένας ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή μία εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ) μπορεί να παραμείνουν, αν είναι αναγκαίο, σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη αιματογενή λοίμωξη, προερχόμενη από τον καθετήρα.
- Αν ο ΚΑΚ ή η ΕΣ παραμείνουν, πρέπει να χορηγηθεί συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες, με «antibiotic lock» θεραπεία για 14 ημέρες.
- Σε θεραπευτική αποτυχία, εκφραζόμενη ως συνεχιζόμενο εμπύρετο, εμμονή θετικών αιμοκαλλιεργειών ή υποτροπή της λοίμωξης μετά τη διακοπή της θεραπείας, πρέπει να αφαιρείται ο καθετήρας.

Staphylococcus aureus

- Σε υποσοκομεία με υψηλή επίπτωση MRSA η βανκομυκίνη είναι η πρώτη εμπειρική επιλογή. Αν η MIC $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$, η δαπτομυκίνη είναι η καλύτερη επιλογή. Η λινεζολίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εμπειρική αγωγή.
- Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες είναι η παρεντερική θεραπεία πρώτης επιλογής για βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus* όταν το στέλεχος έχει ταυτοποιηθεί και είναι ευαίσθητο.
- Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη, χωρίς εκδηλώσεις αναφυλαξίας ή αγγειοοιδήματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί α' γενεάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφαζολίνη). Σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες ή βακτηριαιμία από MRSA, η βανκομυκίνη και η δαπτομυκίνη είναι τα φάρμακα εκλογής.
- Υποψία λοίμωξης από *S. aureus* σε ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αφαίρεση του καθετήρα και τοποθέτηση νέου καθετήρα σε διαφορετικό σημείο, αν σε 72 ώρες δεν αναπτυχθεί μικροοργανισμός, μετά από λήψη επιπλέον αιμοκαλλιεργειών. Γενικά, το ελάχιστο διάστημα θεραπείας σε CLABSI από *S. aureus* σε ΚΑΚ χωρίς αιματογενείς επιπλοκές είναι 14 ημέρες και αφορά μη διαβητικούς ασθενείς, μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ασθενείς χωρίς προσθετική ενδαγγειακή συσκευή και ασθενείς χωρίς σημεία μεταστατικής λοίμωξης, ενδοκαρδίτιδας ή πυώδους θρομβοφλεβίτιδας και στους οποίους ο πυρετός υφίεται μετά από 72 ώρες αντιμικροβιακής αγωγής. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς και κυρίως αυτοί με αιματογενείς επιπλοκές (π.χ. ενδοκαρδίτιδα, σπηληκή θρομβοφλεβίτιδα) χρειάζονται αντιμικροβιακή θεραπεία για 4-6 εβδομάδες.
- ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή πρέπει να αφαιρούνται αν υπάρχει ένδειξη λοίμωξης της σήραγγας, της θήκης ή του σημείου εξόδου.

- Η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς είναι χαμηλή. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για αποκλεισμό της διάγνωσης ενδοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με λοίμωξη καθετήρα αν μπορεί να γίνει διοισοφάγιο υπερηχογράφημα (ΤΕΕ).
- Οι ασθενείς με αρνητικό ΤΕΕ στους οποίους αφαιρέθηκε ο καθετήρας και δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου, πρέπει να λάβουν συστηματική αγωγή για 14 ημέρες.
- ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ με μη επιπλεγμένη ενδοναυτική λοίμωξη και βακτηριαμία από *S. aureus* πρέπει να αφαιρούνται, ή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, να παραμένουν και να θεραπεύονται με κατάλληλη συστηματική και «antibiotic lock» θεραπεία για 14 ημέρες.
- Οι ασθενείς με θετική κ/α άκρου καθετήρα αλλά αρνητική αιμοκαλλιέργεια συνιστάται να λάβουν αντιβιοτικά για 5-7 ημέρες και να ακολουθήσει στενή παρακολούθηση και νέες αιμοκαλλιέργειες.
- Σε βακτηριαμία από *Bacillus* και *Corynebacterium* sp., ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται.

Gram αρνητικά βακτήρια και διάφορα άλλα είδη παθογόνων

- Σε ασθενείς με βακτηριαμία από Gram αρνητικά βακτηρίδια και ΚΑΚ χωρίς σήραγγα, χωρίς ένδειξη σηπτικής θρόμβωσης ή ενδοκαρδίτιδας, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται και να χορηγείται κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες.
- Ασθενείς με ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ που δεν μπορούν να αφαιρεθούν, με υποψία Gram αρνητικής βακτηριαμίας από καθετήρα, χωρίς συνοδό οργανική δυσλειτουργία ή αιμοδυναμική αστάθεια, μπορούν να λάβουν αγωγή για 14 ημέρες με συστηματική και «antibiotic lock» θεραπεία.
- Η εμπειρική θεραπεία σε CLABSI από Gram(-) βακτήρια εξαρτάται από τις βακτηριακές αντοχές στο νοσοκομείο και από τη βαρύτητα της νόσου και περιλαμβάνει κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς, αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη, β-λακτάμη με αναστολέα β-λακταμάσης με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη. Κινολόνη, με ή χωρίς ριφαμπικίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν το test ευαισθησίας το επιτρέπει, κυρίως λόγω της δυνατότητας χορήγησης από του στόματος και της δυνατότητας εκρίζωσης Gram αρνητικών από ξένα σώματα, με βάση τα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα.
- Σε βακτηριαμία από στελέχη εκτός *Pseudomonas aeruginosa*, όπως *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* sp., *Agrobacterium* sp. και *Acinetobacter baumannii*, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αφαίρεση του καθετήρα, ιδιαίτερα αν η βακτηριαμία εμμένει, παρά τη χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, ή αν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής.

- Η εμπειρική θεραπεία σε υποψία αιματογενούς λοίμωξης από Gram αρνητικά που σχετίζεται με τον καθετήρα πρέπει να περιλαμβάνει φάρμακα δραστικά έναντι της *P. aeruginosa*, ιδιαίτερα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Ασθενείς σε βαριά κατάσταση με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτηρίδια (MDR) (όπως προηγούμενη λοίμωξη από MDR, ουδετεροπενία, προηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία και μηριαίος καθετήρας), πρέπει να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή με καρβαπενέμη ή εναλλακτικά 2 αντιβιοτικά, από διαφορετικές κατηγορίες, με δραστηριότητα κατά Gram αρνητικών βακτηριδίων.
- Σε ασθενείς με παρατεταμένη βακτηριαιμία μετά από 72 ώρες κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, ενώ έχει αφαιρεθεί ο καθετήρας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποκείμενη βαλβιδοπάθεια, πρέπει να χορηγείται θεραπεία για 4-6 εβδομάδες.
- Λοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρα από μυκοβακτηρίδια, όπως *M. fortuitum* και *M. chelonae* απαιτούν αφαίρεση του καθετήρα.

Candida sp.

- Όλοι οι ασθενείς με έστω και μία θετική αιμοκαλλιέργεια πρέπει να θεραπεύονται. Εμπειρική αγωγή για ενδαγγειακή λοίμωξη καθετήρα σχετιζόμενη με *Candida* πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς σε σήψη με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: ολική παρεντερική διατροφή, μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, αιματολογική κακοήθεια, μεταμόσχευση, καθετηριασμός μηριαίας φλέβας και αποικισμός με *Candida* σε πολλαπλές θέσεις. Σε όλους τους ασθενείς με καντιναιμία ο ΚΦΚ πρέπει να αφαιρείται και να χορηγείται αντιμυκητιακή θεραπεία. Η εμπειρική αγωγή στους παραπάνω ασθενείς με βάση τα τελευταία δεδομένα πρέπει να είναι εχινοκανδίνη μέχρι τουλάχιστον να ταυτοποιηθεί ο μύκητας. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί εμπειρικά φλουκοναζόλη, όταν δεν έχει χορηγηθεί αζόλη το τελευταίο τρίμηνο, ή αν η πιθανότητα ο μύκητας να είναι *Candida glabrata* ή *Candida krusei* είναι μικρή. Τέλος, η λιπосωμιακή αμφοτερικίνη Β αποτελεί καλή εναλλακτική λύση για CLABSI από *Candida*.

Η διάρκεια της αντιμυκητιακής αγωγής για καντιναιμία είναι 14 ημέρες μετά την τελευταία αρνητική καλλιέργεια αίματος και εφόσον τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης έχουν υποχωρήσει.

- Οι λοιμώξεις από *Candida krusei* σχετιζόμενες με καθετήρα πρέπει να θεραπεύονται με αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη ή κασποφουγκίνη.
- ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ πρέπει να αφαιρούνται όταν υπάρχει τεκμηριωμένη μυκηταιμία από καθετήρα, αν και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς συχνά πύλη εισόδου *Candida sp.* στην κυκλοφορία είναι το ΓΕΣ.

- Η θεραπεία διάσωσης του καθετήρα σε ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ με λοίμωξη δεν συνιστάται ως πρακτική ρουτίνας, γιατί τα ποσοστά επιτυχίας με συστηματική αντιμυκητιακή και «antibiotic lock» θεραπεία είναι $\approx 30\%$.

Πίνακας 3. Συστάσεις για την αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με αγγειακούς καθετήρες.

Σηπτική θρόμβοφλεβίτιδα

- Σε όλες τις περιπτώσεις, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται.
- Πρέπει να γίνεται διάνοση, παροχέτευση και αφαίρεση της επιμολυνθείσας περιφερικής φλέβας καθώς και κάθε προσβεβλημένου κλάδου της, ειδικά όταν υπάρχει διαπίωση, εμμένουσα βακτηριαμία ή μυκηταιμία ή μεταστατική εστία λοίμωξης, σε συνδυασμό πάντα με κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία.
- Χειρουργική διερεύνηση απαιτείται όταν η λοίμωξη επεκτείνεται πέρα από τη φλέβα, στους πέριξ ιστούς.
- Χειρουργική εξαίρεση και αποκατάσταση απαιτείται σε περιπτώσεις προσβολής περιφερικής αρτηρίας με σχηματισμό ψευδοανευρύσματος.
- Ηπαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία σηπτικής θρόμβωσης μεγάλων κεντρικών φλεβών και αρτηριών, αλλά δεν συνιστάται ως μέθοδος ρουτίνας στην αντιμετώπιση σηπτικής θρόμβωσης περιφερικών φλεβών.
- Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας σε σηπτική θρόμβωση μεγάλων κεντρικών φλεβών πρέπει να είναι ως επί ενδοκαρδίτιδας (4-6 εβδομάδες).
- Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται εξαίρεση της φλέβας.
- Σε σηπτική θρόμβωση μεγάλης κεντρικής φλέβας από *Candida* sp., συνιστάται η παρατεταμένη χορήγηση αμφοτερικίνης Β, η οποία φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν τα στελέχη είναι ευαίσθητα.
- Δεν συνιστάται η χρήση θρομβολυτικών σε συνδυασμό με αντιμικροβιακά σε ασθενείς με αιματογενείς λοιμώξεις από καθετήρες και σχηματισμό θρόμβου.

Εμμένουσα βακτηριαμία και λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

- Απαιτείται αφαίρεση του καθετήρα όταν υπάρχει εμμένουσα βακτηριαμία ή μυκηταιμία που σχετίζεται με καθετήρες χωρίς tunnel.
- Οι ασθενείς με επανειλημμένα θετικές αιμοκαλλιέργειες και/ή χωρίς βελτίωση της κλινικής εικόνας τρεις ημέρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να θεραπεύονται με αντιμικροβιακή αγωγή, για πιθανή ενδαγγειακή λοίμωξη, επί ≥ 4 εβδομάδες και με χειρουργική παρέμβαση όταν αυτή ενδείκνυται.
- Η εμπειρική αγωγή σε αυτή την περίπτωση πρέπει να καλύπτει στελέχη *Staphylococcus*.
- Εκτός σπανίων περιπτώσεων, η ενδοκαρδίτιδα από *Candida* sp. απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με αντιμυκητιακή αγωγή και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα.

6.1. Επιπλοκές

Η σηπτική θρόμβοφλεβίτιδα είναι μία σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να αφορά κεντρικές φλέβες ή αρτηρίες μετά από παρατεταμένη παραμονή του καθετήρα. Πρόκειται για ενδαγγειακή λοίμωξη που συνοδεύεται από εμμένουσα βακτηριαμία ή μυκηταιμία (>72 ώρες) χωρίς άλλη εστία ενδαγγειακής

λοιμώξης (π.χ. ενδοκαρδίτιδα). Επανελημμένες θετικές καλλιέργειες αίματος, παρά την αφαίρεση του καθετήρα, ή κλινικά σημεία σηπτικού shock, είναι ενδεικτικά σηπτικής θρόμβοφλεβίτιδας ή ενδοκαρδίτιδας. Η διάγνωση απαιτεί θετική αιμοκαλλιέργεια και ανεύρεση θρόμβου με ακτινολογικές μεθόδους. Σηπτική πνευμονική εμβολή και άλλες μεταστατικές εστίες λοίμωξης μπορεί να επιπλέξουν περαιτέρω την εικόνα. Το συχνότερο παθογόνο σε σηπτική θρόμβωση είναι ο *S. aureus*, ενώ *Candida* sp. και Gram αρνητικά μπορεί επίσης να ευθύνονται, λιγότερο όμως συχνά. Αποικισμένοι ενδαγγειακοί καθετήρες αποτελούν τη συνηθέστερη εστία νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για να κατευθύνουν την επιλογή του είδους και της διάρκειας χορήγησης αντιμικροβιακών, τη χορήγηση αντιπηκτικών, τη χειρουργική αφαίρεση ή παροχέτευση του προσβεβλημένου αγείου (Πίνακας 3).

7. ΕΠΙΔΗΜΙΕΣ CLABSI

Οι επιδημίες CLABSI είναι ασυνήθεις και οφείλονται σε επιμολυσμένα διασλύματα έγχυσης. Τα βακτήρια που εμπλέκονται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι Gram(-) που μπορούν να αναπτυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου, όπως *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* κ.λπ. Η υποψία για τέτοιου είδους λοιμώξεις μπαίνει όταν αρκετοί ασθενείς με ενδαγγειακούς καθετήρες παρουσιάζουν ασυνήθη μικροβιαίμια με τον ίδιο μικροοργανισμό, το ίδιο χρονικό διάστημα. Πρέπει να διενεργηθεί εντατική έρευνα για την ανίχνευση της πηγής της επιδημίας, ούτως ώστε να γίνει πλήρης εκρίζωσή της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacuzzi A. et al. Recommendations and reports about central venous catheter-related infections. *Surg Infect* 2006;7(suppl 2):65-7.
2. Mermel L.A. 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.
3. O'Grady N.P. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):e162-e193.
4. Pappas P.G. et al. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΟΥ
ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ Η΄ ΑΠΙΝΙΔΩΤΗ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

Ομάδα Εργασίας: Μ. Αργυρίου
Ε. Γιαννιτσιώτη
Π. Δεδεηλίας
Α. Καραγεώργου
Α. Κρανίδης
Ό. Πανιάρα
Α. Πεφάνης
Μ. Πηρουνάκη
Γ. Πουλάκου
Ε. Σαμπατάκου
Α. Σκουτέλης
Ε. Τριανταφυλλίδη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

Ομάδα εργασίας: Μ. Αργυρίου
Ε. Γιαννιτσιώτη
Π. Δεδεηλίας
Α. Πεφάνης
Γ. Πουλάκου
Π. Λουρίδα

ΛΟΙΜΩΞΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ Ή ΑΠΙΝΙΔΩΤΗ

Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται στη θήκη του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Η επιμόλυνση της θήκης γίνεται συνήθως κατά την εμφύτευση των συσκευών, ενώ η λοίμωξη μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της διάβρωσης του υπερκείμενου δέρματος. Από το σημείο της λοίμωξης στη θήκη, οι μικροοργανισμοί μπορεί να επεκταθούν προς το ηλεκτρόδιο και στη συνέχεια προς το μυοκάρδιο όπου αυτό έχει εμφυτευτεί, με επακόλουθη ενδοκαρδίτιδα. Η ενδοκαρδίτιδα επιπλέκει το 10% των λοιμώξεων του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Άλλη πηγή μόλυνσης αποτελεί η αιματογενής διασπορά ενός μικροοργανισμού κατά τη διάρκεια μικροβιαμίας. Στην τελευταία περίπτωση, ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας είναι ο *Staphylococcus aureus*, ενώ στις λοιμώξεις της θήκης ενοχοποιούνται κυρίως μικροοργανισμοί της χλωρίδας του δέρματος, δηλαδή επιδερμικοί σταφυλόκοκκοι και κορυνοβακτηρίδια.

1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι τοπικές, γενικευμένες ή μεικτές. Οι τοπικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: σημεία φλεγμονής όπως πόνο (55%), ερύθημα (55%), οίδημα (36%), θερμότητα (23%) στην περιοχή που έχει τοποθετηθεί ο βηματοδότης ή ο απινιδωτής, διάβρωση του δέρματος (32%) ή εξωτερίκευση της συσκευής, ή ακόμη και σαφή εικόνα λοίμωξης με εκροή πύου (42%). Μπορεί να συνυπάρχει πυρετός, δεν είναι όμως ασύνηθες αυτός να απουσιάζει τελείως.

Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με λοίμωξη του βηματοδότη ή του απινιδωτή περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με λοίμωξη του βηματοδότη ή του απινιδωτή.

Ευρήματα	Εκδηλώσεις λοίμωξης (%)		
	Γενικευμένες	Τοπικές	Διάβρωση Δέρματος
Πυρετός	100	23	20
Συμπτώματα και σημεία από τον πνεύμονα	33	8	5
Εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με φλεγμονή	86	43	41
Λευκοκυττάρωση	70	20	23
Εκβλάστηση στο διοισοφάγειο υπερηχογράφημα	74	16	26
Πνευμονική εμβολή	39	22	15
Θετικές αιμοκαλλιέργειες (σύμφωνα με τα κριτήρια Duke)	20	10	13
Θετικές καλλιέργειες τραύματος	21	35	33

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας του βηματοδότη ή του απινιδωτή μπορούν να εφαρμοσθούν τα τροποποιημένα κριτήρια Duke, τα οποία αναφέρονται αναλυτικά στο κεφάλαιο της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Τα κριτήρια Duke έχουν μικρή ευαισθησία για τη διάγνωση της λοίμωξης της συσκευής εν γένει. Όσον αφορά, όμως, την ενδοκαρδίτιδα του βηματοδότη ή του απινιδωτή, υπερηχογραφική ένδειξη προσβολής του ενδοκαρδίου (μείζον κριτήριο) αποτελεί η απεικόνιση αιωρούμενης ενδοκαρδιακής μάζας πάνω στο ηλεκτρόδιο ή σε ενδοκαρδιακή δομή σε επαφή με το ηλεκτρόδιο ή η παρουσία αποστήματος σε επαφή με το ηλεκτρόδιο. Με στόχο την αύξηση του αριθμού των ασθενών που μπορούν να χαρακτηρισθούν ως έχοντες βεβαία (definite) ενδοκαρδίτιδα, έχει προταθεί η προσθήκη του συνδυασμού τοπικών συμπτωμάτων και πνευμονικών λοιμώξεων, ως ενός ακόμη μείζονος κριτηρίου.

2.1. Καλλιέργειες και παθογόνοι μικροοργανισμοί

Ο συνηθέστερος υπεύθυνος μικροοργανισμός κατά την πρώιμη λοίμωξη (εμφάνιση μέσα στις πρώτες 60 ημέρες από την εμφύτευση) είναι ο *Staphylococcus aureus*. Ακολουθούν ο *Staphylococcus epidermidis*, η *Candida* και οι μεικτές λοιμώξεις. Οι συνηθέστεροι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί κατά την όψιμη λοίμωξη (εμφάνιση μετά τις πρώτες 60 ημέρες από την εμφύτευση) είναι *S. epidermidis*, *S. aureus*, κορνοβακτηρίδια, και Gram-αρνητικά βακτηρίδια.

2.2. Υπερηχογράφημα

Όσον αφορά το υπερηχογράφημα, το διοισοφάγειο (TEE) έχει σαφώς μεγαλύτερη ευαισθησία από το διαθωρακικό (TTE). 92-95% έναντι 7-30%.

Σύσταση: Για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας του βηματοδότη ή του απινιδωτή μπορούν να εφαρμοσθούν τα τροποποιημένα κριτήρια Duke. Όμως, τα κριτήρια Duke έχουν μικρή ευαισθησία για τη διάγνωση της λοίμωξης της συσκευής εν γένει. Η παρουσία τοπικών συμπτωμάτων στη θήκη του βηματοδότη ή του απινιδωτή, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει ιστορικό πνευμονικών λοιμώξεων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα ακόμη μείζον κριτήριο. Σε κάθε περίπτωση συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο αιμοκαλλιέργειες και να γίνεται διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Εάν αφαιρεθεί το ηλεκτρόδιο πρέπει να γίνεται καλλιέργεια αυτού. Σε ένα σημαντικό ποσοστό (25%) των ασθενών απομονώνονται (και πρέπει να θεραπεύονται) περισσότεροι από ένας μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια του ηλεκτροδίου.

3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

3.1. Αφαίρεση της συσκευής

Η συντηρητική θεραπεία, χωρίς αφαίρεση όλου του υλικού, κατά κανόνα αποτυγχάνει σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Όσον αφορά το ερώτημα αν πρέπει να αφαιρείται ολόκληρο το σύστημα βηματοδότησης, τα αποτελέσματα σχετικών μελετών συνηγορούν υπέρ αυτής της πρακτικής. Η πλήρης αφαίρεση όλων των τμημάτων της συσκευής (γεννήτρια και ηλεκτρόδια) πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς.

Η στρατηγική αντιμετώπισης που προτείνεται στη συνέχεια βασίζεται στα όσα αναφέρθηκαν έως τώρα, καθώς και στα αποτελέσματα από την εφαρμογή ενός αλγορίθμου αντιμετώπισης που χρησιμοποιήθηκε σε πρόσφατη μελέτη (Πίνακας 2).

Σύσταση: Αναζήτηση κλινικών σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων λοίμωξης:

1. Κλινικά σημεία λοίμωξης της θήκης

- τοπικό απόστημα
- πόνος
- απουσία της φυσιολογικής κινητικότητας της συσκευής υπό το δέρμα
- λοίμωξη του υποδόριου τμήματος του ηλεκτροδίου
- εξωτερίκευση (extrusion) του υλικού.

2. Κλινική εικόνα γενικευμένης λοίμωξης

- πυρετός
- ρίγος
- σηπτικό σοκ

ή/και εργαστηριακή εικόνα λοίμωξης (δυσνητικά οφειλόμενη στη συσκευή).

- λευκά >12.000/mm³.
- CRP >10 mg/l.

Εάν υπάρχει ένα εξ' αυτών πρέπει να ληφθούν αιμοκαλλιέργειες και ο ασθενής να υποβληθεί σε TEE.

Στη συνέχεια εφαρμόζεται ο παρακάτω αλγόριθμος.

Πίνακας 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης.

Συνδυασμοί	TEE	Αντιμετώπιση
Λοίμωξη θήκης (-) Αιμοκαλλιέργειες (+)	+ -	Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή* Αντιβιοτικά, παρακολούθηση, αφαίρεση επί υποτροπής**
Λοίμωξη θήκης (-) Αιμοκαλλιέργειες (-)	+ -	Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή Αναζητήστε άλλη εστία λοίμωξης
Λοίμωξη θήκης (+) Αιμοκαλλιέργειες (+)	+ -	Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή* Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή
Λοίμωξη θήκης (+) Αιμοκαλλιέργειες (-)	+ -	Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή Ολική αφαίρεση του βηματοδότη/απινιδωτή μετά από κλινική κρίση

* Σύμφωνα με τους Dumont et al.⁶ όταν υπήρχε θετικό TEE και θετικές αιμοκαλλιέργειες, το 83% των ασθενών είχαν θετική καλλιέργεια του ηλεκτροδίου.

** Επιβεβαιωμένη λοίμωξη του βηματοδότη ή του απινιδωτή είχε το 75% των ασθενών με πρώιμη βακτηριαμία από *S. aureus* (SAB) και το 28,5% των ασθενών με όψιμη SAB. Στους ασθενείς με πρώιμη SAB, η συσκευή είναι συνήθως επιμολυσμένη, ενώ το 40% αυτών έχουν εμφανή κλινικά σημεία επιμόλυνσης της συσκευής. Αντιθέτως, στους ασθενείς με όψιμη SAB, η συσκευή σπανίως αποτελεί την αρχική εστία της βακτηριαμίας, ενώ τα τοπικά σημεία λοίμωξης συνήθως απουσιάζουν. Αφαίρεση της συσκευής σε ασθενείς με SAB συνιστάται εάν: υπάρχουν κλινικές ή υπερηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις λοίμωξης, δεν έχει βρεθεί άλλη πηγή της SAB, ή υπάρχει υποτροπή της SAB μετά από κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά. Η αντιμικροβιακή θεραπεία (μετά την αφαίρεση της συσκευής) σε ασθενείς με SAB λόγω επιμολυσμένης συσκευής ή με παρουσία εκβλαστήσεων πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες.²

3.2. Χειρουργική αφαίρεση της συσκευής και διαδερμική απαγγίστρωση/αφαίρεση των ηλεκτροδίων

Η διαδερμική αφαίρεση των ηλεκτροδίων με έλξη ή με τη χρήση συσκευών απαγγίστρωσης είναι αποτελεσματική ακόμη και αν έχει προηγηθεί συντηρητική θεραπεία που απέτυχε. Στην περίπτωση αυτή, όμως, αυξάνεται το ποσοστό επιπλοκών. Η θνητότητα της χειρουργικής αφαίρεσης (υπό εξωσωματική κυκλοφορία ή αποκλεισμό των κοιλιών) στους ασθενείς που απέτυχε η διαδερμική αφαίρεση είναι μεγάλη. Το μέγεθος της εκβλάστησης δεν επηρεάζει την απόφαση για το είδος της προτιμητέας τεχνικής αφαίρεσης του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Προτιμάται η διαδερμική αφαίρεση

των ηλεκτροδίων με έλξη ή με τη χρήση συσκευών απαγγίστρωσης (laser ή άλλων). Ενδεχομένως, επί παρουσίας πολύ μεγάλου μεγέθους (>30 mm) εκβλαστήσεων και παρουσίας περισσότερων του ενός ηλεκτροδίων, να είναι προτιμητέα η χειρουργική αφαίρεση του συστήματος.

3.3. Επανεμφύτευση του βηματοδότη ή του απινιδωτή

Πρέπει πρώτα να γίνεται εκτίμηση της ανάγκης για επανεμφύτευση. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, το 13% έως 52% των ασθενών δεν χρειάζονται νέο βηματοδότη. Η επανεμφύτευση πρέπει να γίνει σε άλλο σημείο. Στους μη βακτηριαμικούς ασθενείς, αυτό μπορεί να γίνει το νωρίτερο μία εβδομάδα μετά την αφαίρεση. Στους βακτηριαμικούς ασθενείς χωρίς ενδοκαρδίτιδα, αυτό μπορεί να γίνει το νωρίτερο δύο εβδομάδες μετά την αφαίρεση, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι πλέον βακτηριαμικός. Σε ενδοκαρδίτιδα του βηματοδότη, η επανεμφύτευση πρέπει να γίνει το νωρίτερο 6 εβδομάδες μετά την αφαίρεση. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται εκτίμηση της ανάγκης για επανεμφύτευση. Εφόσον η αφαίρεση του βηματοδότη και των ηλεκτροδίων γίνει χειρουργικά με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, υπάρχει η δυνατότητα της επικαρδιακής εμφύτευσης των ηλεκτροδίων του βηματοδότη ή του απινιδωτή, εφόσον ο ασθενής είναι εξαρτώμενος. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αφαίρεση πρέπει να νοσηλεύονται μέχρι την επανεμφύτευση υπό συνεχή παρακολούθηση του ρυθμού τους, καλυπτόμενοι είτε φαρμακευτικά είτε με εξωτερικό βηματοδότη ή απινιδωτή.

3.4. Αντιμικροβιακή θεραπεία: Ποιο(α) αντιβιοτικό(α) και για πόσο διάστημα;

Σύσταση: Λόγω συχνής απομόνωσης ανθεκτικών στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες στελεχών *S. aureus* (MRSA) και *S. epidermidis* (MRSE), το εμπειρικό σχήμα πρέπει να περιλαμβάνει βανκομυκίνη (15 mg/kg x 2, IV) ή τείκοπλανίνη (10 mg/kg x 1, IV ή IM). Η τείκοπλανίνη δεν είναι ιδιαίτερα δραστική έναντι των MRSE. Η λινεζολίδη είναι δραστική έναντι των MRSA, των MRSE και των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων (VRE), αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο επί αδυναμίας χρήσης βανκομυκίνης και νταπτομυκίνης. Εναλλακτικά σχήματα αποτελούν ο συνδυασμός βανκομυκίνης (15 mg/kg x 2, IV) με ριφαμπικίνη (600 mg X 2, PO) και ο συνδυασμός νταπτομυκίνης (8 mg/kg x 1, IV) με ριφαμπικίνη (600 mg X 2, PO).* Για επιλεγμένους ασθενείς είναι απαραίτητη η μακροχρόνια κατασταλτική θεραπεία. Απαραίτητες προϋποθέσεις για αυτή είναι ο ασθενής να είναι σε σταθερή κατάσταση από καρδιαγγειακή άποψη, να έχει ανταποκριθεί στην αντιμικροβιακή θεραπεία και να μην είναι κατάλληλος για χειρουργική αντιμετώπιση.

*Για αναλυτικά δοσολογικά σχήματα, καθώς και για τη συνιστώμενη θεραπεία επί απομόνωσης άλλων, πλην των ανωτέρω αναφερομένων παθογόνων μικροοργανισμών, ανατρέξτε στους πίνακες του κεφαλαίου της ενδοκαρδίτιδας. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 4-6 εβδομάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Lead extraction for device related infections: a single-centre experience. *Europace*. 2004;6:243-7.
2. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, Ryan T, Reller LB, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2001;104:1029-33.
3. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2000;133:604-8.
4. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *NEJM*. 2004;350:1422-9.
5. del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest*. 2003;124:1451-9.
6. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J*. 2003 Oct;24:1779-87.
7. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95:2098-107.
8. Klug D, Wallet F, Kacet S, Courcol RJ. Detailed bacteriologic tests to identify the origin of transvenous pacing system infections indicate a high prevalence of multiple organisms. *Am Heart J*. 2005;149:322-8.
9. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J*. 2003;146:339-44.
10. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevis H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:674-9.
11. Sohail M, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Hodge DO, Baddour LM. Management and outcome of electrophysiologic cardiac device infections: Mayo clinic experience. In program and abstracts of the 43th IDSA meeting, San Francisco, CA, 2005 (abst. 387).
12. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart*. 1999;81:82-7.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ
ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαμώνης

Ομάδα Εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Γ. Βαρθαλίτης
Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Λ. Γ. Δαΐκος
Γ. Ζαββός
Μ. Παγώνη
Π. Παναγιωτίδης
Ό. Πανιάρα
Γ. Πετρίκκος
Γ. Σαρόγλου

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαμώνης

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Γ. Βαρθαλίτης
Δ. Κοφτερίδης
Γ. Μαργαρίτη
Π. Τσιριγώτης

Οι οδηγίες αντιμετώπισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στηρίζονται σε διεθνώς ισχύουσες πρακτικές της τελευταίας τετραετίας και πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, με προσαρμογή στην ελληνική πραγματικότητα.

1. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

1.1. Εμπύρετη ουδετεροπενία

Η εμπύρετη ουδετεροπενία αποτελεί σύνδρομο το οποίο ορίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους:

- A. Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων ≤ 500 μl ή ≤ 1.000 μl με προοπτική περαιτέρω μείωσης σε επίπεδα ≤ 500 μl τις επόμενες 24-48 ώρες. Στον ορισμό περιλαμβάνεται και η λειτουργική ουδετεροπενία [ουδετερόφιλα > 500 αλλά μη λειτουργικά, όπως μορφολογικά ορίζονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος]).
- B. Πυρετό (ένα κύμα $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που διαρκεί για ≥ 1 ώρα, ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που επαναλαμβάνεται μέσα στις επόμενες 12 ώρες). Σημειώνεται ότι ο πυρετός στην ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται και σε μη λοιμώδη αίτια (μεταγγίσεις, φάρμακα, υποκείμενη νόσος).

Η θερμομέτρηση πρέπει να γίνεται από το στόμα. Θερμομέτρηση από το ορθό αποφεύγεται γιατί μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου μικροοργανισμών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα, διάρροια, αιμορροϊδοπάθεια ή άλλες τοπικές βλάβες.

Σε υπερήλικες, επί καταπληξίας και σε βαριά ανοσοκαταστολή ο πυρετός μπορεί να αμβλυνθεί. Σημειώνεται ότι στον ασθενή με ουδετεροπενία, η θερμοκρασία $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ θεωρείται απυρεξία.

1.2. Εμπύρετη ουδετεροπενία: Επείγουσα κατάσταση

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε νεοπλασματικό ασθενή αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% βακτηριαμία που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα τις πρώτες 24-48 ώρες αν οφείλεται σε Gram αρνητικό παθογόνο και ιδιαίτερα *P. aeruginosa* (33-75%). Ως εκ τούτου, συνιστάται άμεση

έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, πρακτική που κατοχυρώθηκε τα τελευταία 35 χρόνια διεθνώς και είχε σαν αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνητότητας (στο 5-10%).

1.3. Μικροβιακά αίτια λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών

Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά μικρόβια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα. Εξαιρέση αποτελούν οι υφομύκητες που αποικίζουν και στη συνέχεια χρησιμοποιούν σαν πύλη εισόδου το αναπνευστικό. Οι ουδετεροπενικές λοιμώξεις εκδηλώνονται ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας σε ποσοστό 50-70%. Κάθε φορά που υπάρχει κλινικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, συχνότερες εστίες αποτελούν το αναπνευστικό (κατώτερο και ανώτερο) και τα μαλακά μόρια, συμπεριλαμβανομένου του περινέου.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

2.1. Ιστορικό

Οι πληροφορίες από το ιστορικό που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τη διάγνωση πιθανής λοίμωξης είναι το είδος και ο χρόνος της προηγηθείσας χημειοθεραπείας, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, η επαφή με άτομα με ιογενείς λοιμώξεις, η προηγηθείσα λοίμωξη, οι πρόσφατες μεταγγίσεις, η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών ή αντιμυκητικών φαρμάκων ως προφύλαξη ή θεραπεία, γνωστές αλλεργίες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

2.2. Κλινική εξέταση

Ο ουδετεροπενικός ασθενής πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε καθημερινή βάση καθ' όλη τη διάρκεια του εμπύρετου επεισοδίου, παρά τα αναμενόμενα πτωχά ή απόντα κλινικά ευρήματα. Το αναπνευστικό, η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, οι οφθαλμοί, το δέρμα, το περίνεο, ο πρωκτός και τα σημεία εισόδου των κεντρικών φλεβικών καθετήρων χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, όπως και η καταγραφή των ζωτικών σημείων και του επιπέδου συνείδησης.

2.3. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς με εμπύρετη ουδετεροπενία περιλαμβάνει:

- Πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο.
- Δύο καλλιέργειες αίματος πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής, με μεσοδιαστήματα 10-15 λεπτών. Αν υπάρχει κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ), πραγματοποιείται και τρίτη αιμοκαλλιέργεια μέσω του ΚΦΚ. Αιμοκαλλιέργειες επαναλαμβάνονται επί επιμονής του πυρετού (μία ανά 24ωρο, τουλάχιστον για τα πρώτα 24ωρα).

(Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή προσέγγιση βακτηριακών στις οδηγίες για ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις ενδοφλεβίων καθετήρων).

- Γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων.
- Καλλιέργειες υλικού από άλλες εστίες (πτύελα, πύον) συνιστώνται μόνο αν υπάρχει κλινική υποψία λοίμωξης. Σημειωτέον ότι στους ουδετεροπενικούς ασθενείς τα πτύελα δεν απορρίπτονται ως ακατάλληλα αν δεν έχουν πυοσφαίρια, λόγω της απουσίας ουδετεροφίλων.
- Βιοψίες από ύποπτα κλινικά σημεία και άλλοι επεμβατικοί διαγνωστικοί χειρισμοί (π.χ. βρογχοσκόπηση και BAL) γίνονται εφόσον δεν αντενδείκνυται από την κατάσταση του ασθενούς.
- Καλλιέργειες ρουτίνας των φυσιολογικών χλωρίδων δεν έχουν ένδειξη.
- Αναζήτηση φορέας MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*), VRE (*Vancomycin Resistant Enterococcus*), ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών έχει θέση μόνο για λόγους πρόληψης και πρακτικών υγιεινής και πραγματοποιείται μετά σχετική απόφαση της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στο κάθε νοσοκομείο. Μπορεί επίσης να αποφασισθεί σε περίπτωση επιδημίας ή ενδημίας από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (όπως π.χ. οι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες).
- Η μέτρηση γαλακτομαννάνης με τη μέθοδο ELISA, με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα από την αρχή της ουδετεροπενίας, μπορεί να βοηθήσει την απόφαση έναρξης εμπειρικής αντιμικητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- Η PCR για ασπέργιλλο και άλλους υφομόκητες βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο και δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος μέτρησης.
- Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ακόμα καθιερωμένες σαν σταθεροί κλινικοί δείκτες.
- Ακτινογραφία θώρακος. Αρχικά, αναμένεται αρνητική λόγω έλλειψης ουδετεροφίλων, αλλά είναι απαραίτητη για λόγους μελλοντικής σύγκρισης.
- Αξονική τομογραφία θώρακος (CT) υψηλής ευκρίνειας (HR) συνιστάται επί επιμονής του πυρετού μετά τις 72-96 ώρες, παρά την αρνητική ακτινογραφία θώρακος και τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής. Επισημαίνεται ότι με HRCT θώρακος αποκαλύπτεται λοίμωξη σε >50% των ασθενών με φυσιολογική ακτινογραφία.

Πίνακας 1. Βαθμολόγηση MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) για αναγνώριση ουδετεροπενικών ασθενών χαμηλού κινδύνου.

Χαρακτηριστικό	Βαθμός
• Κατάσταση βασικής νόσου	
• Απουσία ή ήπια συμπτώματα	5
• Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα	3
• Απουσία υπότασης	5
• Απουσία ΧΑΠ	4
• Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιασικής λοίμωξης	4
• Απουσία αφυδάτωσης	3
• Έναρξη πυρετού εξωνοσοκομειακά	3
• Ηλικία <60* ετών	2
Μέγιστη βαθμολογία = 26 βαθμοί	
Βαθμολογία ≥21 είναι ένδειξη σχετικά χαμηλού κινδύνου	
(Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%)	

* Δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηλικία ≤16 ετών.

Στα παιδιά, αρχικός αριθμός μονοκυττάρων ≥100 μl, απουσία συννοσηρότητας και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος αποτελούν ενδείξεις χαμηλού κινδύνου για σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις.

2.4. Κατάταξη του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου

Προκειμένου οι ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό να καταταγούν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου για επιπλοκές και να λάβουν ή να συνεχίσουν αντιμικροβιακή αγωγή από το στόμα, στο σπίτι, σήμερα χρησιμοποιείται ως αξιόπιστο το MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (Πίνακας 1). Η εκτίμηση πρέπει να γίνεται αρχικά και να επαναλαμβάνεται μετά από 24 ώρες νοσηλείας πριν καθορισθεί οριστικά το επίπεδο του κινδύνου.

Η απόφαση για αγωγή στο σπίτι, πέραν της κατάταξης του ασθενούς στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, θα εξαρτηθεί και από την ικανότητά του να κατανοεί τον κίνδυνο και τις οδηγίες, την αξιοπιστία του για τη λήψη φαρμάκων από το στόμα, την παρουσία συνοδού επί 24ώρου βάσεως, τη δυνατότητα επικοινωνίας και άμεσης (μέσα σε μία ώρα) πρόσβασης στο νοσοκομείο και τη δυνατότητα του νοσοκομείου να παρέχει 24ωρη κάλυψη συνεχώς και επί μονίμου βάσεως.

3. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

3.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, ο πυρετός αποτελεί ένδειξη για άμεση έναρξη (μέσα στις πρώτες 2 ώρες) εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής λόγω της δυναμικά ταχύτατης εξέλιξης της λοίμωξης. Ένδειξη εμπειρικής αγωγής υπάρχει και επί παρουσίας συμπτωμάτων λοίμωξης χωρίς πυρετό. Η εμπειρική θεραπεία στρέφεται κυρίως κατά κοινών μικροβίων, αφού οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας (>7-10 ημέρες), ενώ οι ιογενείς είναι σπανιότερες και έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

3.2. Κριτήρια επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα επιδημιολογικά δεδομένα της παθογόνου χλωρίδας κάθε νοσοκομείου, γιατί είναι γνωστό ότι πύλη εισόδου των παθογόνων στον ουδετεροπενικό ασθενή αποτελούν οι αποικισμένες από νοσοκομειακά μικρόβια χλωρίδες του και ειδικά ο εντερικός βλεννογόνο.

Ως εκ τούτου, κάθε κέντρο πρέπει να παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία των λοιμώξεων και της αντοχής σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα.

Το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να καλύπτει τα Gram αρνητικά και την *P. aeruginosa* του κάθε νοσοκομείου (σαν τα παθογόνα με τη σημαντικότερη και άμεση θνητότητα). Το αρχικό εμπειρικό σχήμα μπορεί να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με τη μεταβολή της αντοχής, την προηγούμενη (τον τελευταίο μήνα τουλάχιστον) έκθεση του ασθενούς σε αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας και την τυχόν παρουσία τοπικών επιδημιών στο νοσοκομείο (π.χ. από *Klebsiella* spp. ή *P. aeruginosa* ή *Acinetobacter* spp. ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη, ή από VRE ή MRSA).

3.3. Φάρμακα εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μονοθεραπεία με μία αντιψευδομοναδική β-λακτάμη όπως ή πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη, ή μία καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη). Η κεφεπίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν τα τοπικά δεδομένα της αντοχής το επιτρέπουν. Η κεφταζιδίμη στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία λόγω της μη δραστηριότητά της έναντι στρεπτοκόκκων. Σε αυτή την περίπτωση συνδυάζεται με αντιβιοτικό έναντι Gram θετικών.

Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών (των ανωτέρω αναφερομένων) με προσθήκη αμινογλυκοσίδης δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει βάσει μετα-αναλύσεων. Εντούτοις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τα πρώτα 3-5 24ωρα για ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και πιθανή διεύρυνση του φάσματος. Η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης γίνεται σε μία δόση το 24ωρο (Πίνακας 2) και τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Οι αμινογλυκοσίδες δεν χορηγούνται ποτέ ως μονοθεραπεία, διότι επί απουσίας ουδετεροφίλων είναι ανενεργείς. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης γίνεται βάσει των ποσοστών της τοπικής αντοχής ανά νοσοκομείο.

Δεν συνιστάται η χρήση σιπροφλοξασίνης στο αρχικό εμπειρικό σχήμα, εφόσον στο συγκεκριμένο περιβάλλον χρησιμοποιούνται οι κινολόνες ως προφύλαξη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν δεν υπάρχει άλλη επιλογή και εφόσον δεν χρησιμοποιείται ως χημειοπροφύλαξη στο συγκεκριμένο κέντρο, αλλά λόγω της μη δραστηριότητας σε στρεπτοκόκκους πρέπει να συνδυάζεται με αντιβιοτικό έναντι Gram θετικών, ειδικά αν ο ασθενής έχει συμπτώματα βλεννογονίτιδας.

Σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες ή την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν καρβαπενέμες. Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες γενικώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αζτρεονάμη, εφόσον η αντοχή στο κέντρο το επιτρέπει, η οποία πρέπει να συνδυάζεται με αντιβιοτικό έναντι Gram θετικών λόγω της μη δραστηριότητας σε στρεπτοκόκκους, όπως έχει αναφερθεί για την κεφταζιδίμη και τη σιπροφλοξασίνη.

Αν υπάρχει ισχυρή υποψία για παρουσία παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες (προηγούμενος γνωστός αποικισμός ή λοίμωξη, νοσηλεία σε ΜΕΘ, προηγούμενη μακρά νοσηλεία και λήψη καρβαπενεμών ή επιδημία ή ενδημία ανάλογων παθογόνων στις λοιμώξεις του νοσοκομείου, συνιστάται η προσθήκη στο αρχικό εμπειρικό σχήμα κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης, ειδικά αν ο ασθενής έχει σημεία σοβαρής σήψης. Αν δεν απμονωθεί στη συνέχεια παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάσες αυτά θα διακόπτονται.

Πίνακας 2. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Αντιμικροβιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία*
Κεφελίμη	IV	2 g/8ωρο
Κεφταζιδίμη ^α	IV	2 g/8ωρο
Αζδρεονάμη	IV	2 g/8ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο
Μεροπενέμη (σε 3ωρη έγχυση)	IV	2 g/8ωρο
Ντοριπενέμη (σε 4ωρη έγχυση)	IV	1 g/8ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV/PO	400 mg/24ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV/PO	750 mg/24ωρο ή 500 mg/12ωρο
Σπiproφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 750 mg ή 1 g/12ωρο
Αμικασίνη ^β	IV	15 mg/kg/24ωρο
Γενταμικίνη ^β	IV	7 mg/kg/24ωρο
Τομπραμικίνη ^β	IV	7 mg/kg/24ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο
Βανκομικίνη ^γ	IV	1 g (15-20 mg/kg)/12ωρο
Τεικοπλανίνη ^δ	IV	10 mg/kg/24ωρο
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο
Δαπτομικίνη	IV	6-10 mg/kg/24ωρο
Κολιστίνη (methanesulphonate)	IV	Δόση φόρτισης 9.000.000 και ακολούθως 4.500.000/12ωρο
Τιγκεκυκλίνη	IV	Δόση φόρτισης 100 mg και ακολούθως 50 mg/12ωρο

* Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

^α Σε περιπτώσεις οριακής ευαισθησίας του παθογόνου (εκτίμηση πάντα με MIC), μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 3 g/8ωρο.

^β Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμικίνη και γενταμικίνη με 3 mg/kg, για τη, δε, αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμικίνη πρέπει να είναι <1 μg/ml και για την αμικασίνη 4-5 μg/ml.

^γ Σε τεκμηριωμένη λοίμωξη απαιτείται δόση φόρτισης 25-30 mg/kg και παρακολούθηση των trough επιπέδων του φαρμάκου (15-20 mg/L). Η βανκομικίνη δεν χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC >1 mg/L.

^δ Προηγείται φόρτιση με χορήγηση της δόσης ανά 12ωρο το πρώτο 24ωρο.

3.4. Εμπειρική θεραπεία έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει ότι η μη κάλυψη των Gram θετικών (συνήθως με βανκομικίνη για δράση έναντι σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη) στο αρχικό εμπειρικό σχήμα δεν οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα ή νοσηρότητα. Η προσθήκη αντιβιοτικών,

δραστικών έναντι των Gram θετικών, μπορεί να γίνει από την αρχή ή στην πορεία βάσει ενδείξεων. Ενδείξεις για τη χορήγηση της βανκομυκίνης ή γενικά κάλυψης έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών αποτελούν:

- Αιμοδυναμική αστάθεια (κίνδυνος σηπτικής καταπληξίας) ή παρουσία άλλων σημείων σοβαρής σήψης.
- Παρουσία κλινικών σημείων λοίμωξης από Gram θετικούς μικροοργανισμούς (ΚΦΚ, μαλακών μορίων, στοματικής κοιλότητας).
- Ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για Gram θετικό μικροοργανισμό στο αίμα.
- Παρουσία γνωστού αποικισμού από MRSA ή VRE.
- Παρουσία σημείων σοβαρής βλεννογονίτιδας ειδικά αν έχει προηγηθεί χορήγηση κινολόνης ως προφύλαξη και αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κεφαζιδίμη ως εμπειρική θεραπεία.
- Τα γλυκοπεπτιδία (κυρίως η βανκομυκίνη και σε μικρότερο βαθμό η τεϊκοπλανίνη), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και είναι αυτά που συνιστώνται, επί ενδείξεων, για θεραπεία λοιμώξεων από Gram θετικούς μικροοργανισμούς. Εναλλακτικά, σε περίπτωση λοίμωξης από MRSA ή VRE μπορούν να χρησιμοποιηθούν η λινεζολίδη και η δαπτομυκίνη. Σημειώνεται η μη δραστηριότητα της δαπτομυκίνης στις λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού και η πιθανή καθυστέρηση ανάπλασης του μυελού που έχει παρατηρηθεί με τη χρήση λινεζολίδης.

3.5. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενή χαμηλού κινδύνου στο σπίτι

Στον ασθενή που θα χαρακτηριστεί χαμηλού κινδύνου (με συμπαγή όγκο, που αναμένεται να έχει μικρής διάρκειας (<7 ημέρες) ουδετεροπενία, με πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, χωρίς συνυπάρχουσες νοσηρές οντότητες, με σταθερή κλινική εικόνα, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό και με ικανοποιητική φροντίδα στο σπίτι), χορηγείται συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού και σιπροφλοξασίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εναλλακτική χρήση των νεωτέρων κινολονών (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη).

4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

4.1. Στρατηγική κατά τη διάρκεια του επεισοδίου (Σχήματα 1,2,3)

Η πρώτη εκτίμηση της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής γίνεται αφού ολοκληρωθούν οι πρώτες 72-96 ώρες θεραπείας.

Αν ο ασθενής εμφανίσει απυρεξία ενώ λάμβανε αγωγή για πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την άνοδο των πολυμορφοκυττάρων ≥ 500 μl .

Αν έχει απομονωθεί παθογόνο, η αγωγή προσαρμόζεται σε αυτό, αλλά αποφεύγεται η αποκλιμάκωση σε στενού εύρους αντιμικροβιακή αγωγή (κίνδυνος επιλοίμωσης).

Αν τεκμηριωθεί βακτηριαμία κεντρικού καθετήρα (εμφυτευμένου), χωρίς φλεγμονή του σημείου εισόδου, μπορεί να γίνει αρχικά προσπάθεια διάσωσης του με κατάλληλη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και ταυτόχρονο αντιμικροβιακό «κλείδωμα» (lock therapy) των αυλών του (βλ. κεφάλαιο οδηγιών αντιμετώπισης λοιμώξεων ΚΦΚ).

Αν υπάρχουν σημεία εστιακής λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής είναι η ενδειγμένη για τη διαγνωσθείσα λοίμωξη και μέχρι την άνοδο των πολυμορφοκυττάρων ≥ 500 μl (όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο).

4.2. Στρατηγική επί επιμένου πυρετού

Αν ο πυρετός επιμένει μετά τις πρώτες 72-96 ώρες, χωρίς εστία λοίμωξης και ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, συνιστάται αναμονή χωρίς αλλαγή των αντιμικροβιακών και επανεκτίμηση για πιθανή παρουσία μυκητιακής λοίμωξης, ανθεκτικής βακτηριακής λοίμωξης, λοίμωξης από άτυπα παθογόνα (ιούς, μυκοβακτηρίδια) ή ειδικούς μικροοργανισμούς (πνευμοκύστη, λιστέρια, νοκάρδια, κ.λπ.) ή πυρετού μη λοιμώδους αιτιολογίας (λόγω νόσου, μεταγίσεων, GVHD, φλεβίτιδας, φαρμάκων, κ.λπ.).

Συνιστάται CT θώρακος και παραρρινίων στο πλαίσιο πρώιμης διάγνωσης πιθανής συστηματικής μυκητίασης.

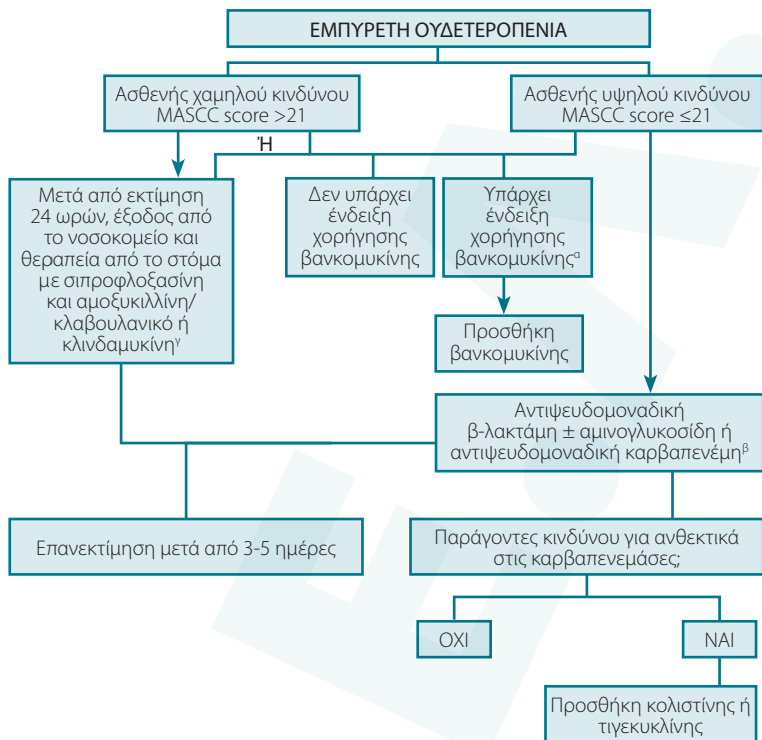
Τυφλή αφαίρεση ΚΦΚ, χωρίς σαφείς ενδείξεις συμμετοχής τους στη λοίμωξη, δεν συνιστάται.

Η εμπειρική προσθήκη γλυκοπεπτιδίων δεν συνιστάται.

Εάν ο πυρετός παραμένει «αγνώστου αιτιολογίας» μετά από 5-7 ημέρες, συνιστάται η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής, με ή χωρίς αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος. Διακοπή ή αλλαγή των αντιμικροβιακών δεν συνιστάται. Αν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης γαλακτομανάνης και β-D-γλουκάνης με 2-3 μετρήσεις την εβδομάδα και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, χωρίς αποικισμό από μύκητες και με αρνητικό έλεγχο από τις αξονικές τομογραφίες, μπορεί να μην χορηγηθεί εμπειρικά αντιμυκητιακή αγωγή αλλά μόνο όταν ο έλεγχος που συνεχίζεται παρέχει ενδείξεις. Εάν ο πυρετός και η ουδετεροπενία επιμένουν, η αντιμικροβιακή αγωγή διατηρείται ενώ ο ασθενής επαναξιολογείται διαγνωστικά.

Εάν η ουδετεροπενία αναταχθεί και ο πυρετός επιμένει, τα αντιμικροβιακά διακόπτονται μετά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και ο ασθενής αξιολογείται για παρουσία χρόνιας συστηματικής καντιντίασης.

Σχήμα 1. Αρχική εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας.



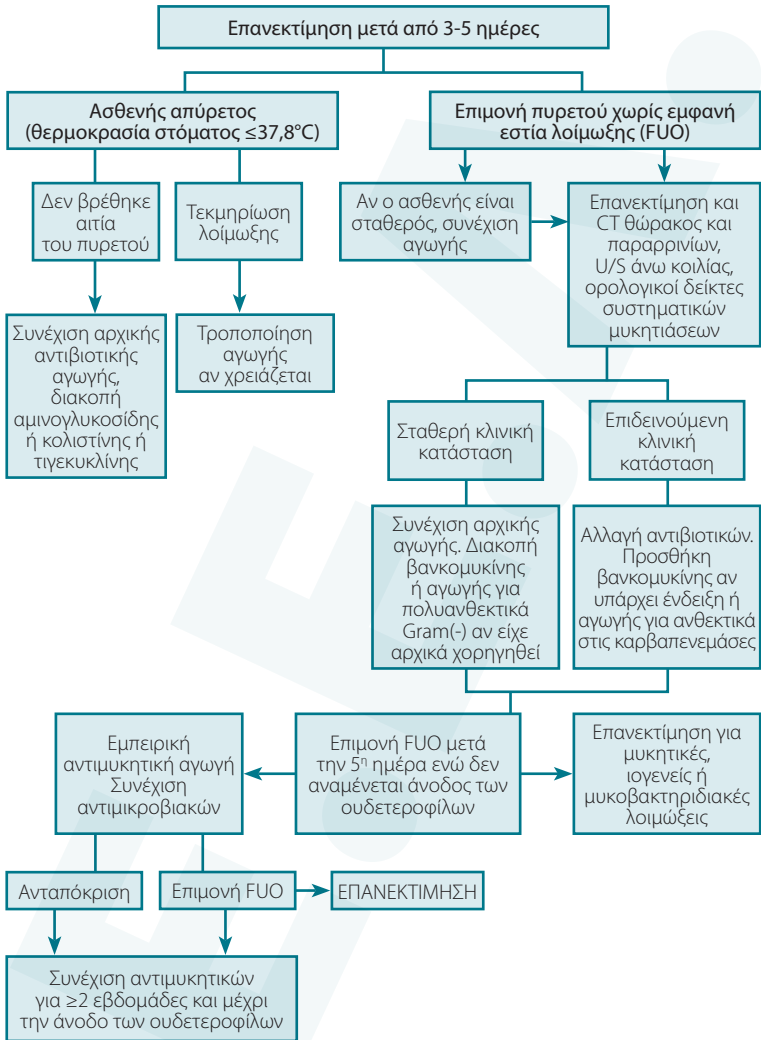
^α Αιμοδυναμική αστάθεια, φορεία MRSA, κλινικά σημεία Gram θετικής λοίμωξης.

^β Ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών.

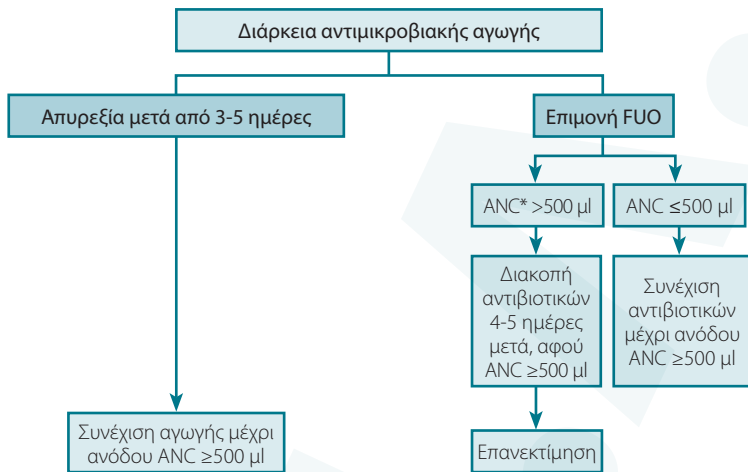
αντιψευδομοναδική β-λακτάμη=κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη=ιμπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη.

^γ Απαιτείται δυνατότητα επαρκούς φροντίδας στο σπίτι και ικανότητα ταχείας πρόσβασης στο νοσοκομείο.

Σχήμα 2. Επανεκτίμηση ουδετεροφιλικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού.



Σχήμα 3. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.



* Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων.

5. ΜΥΚΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

5.1. Πιθανότητες και είδος μυκητικής λοίμωξης

Την πρώτη εβδομάδα της ουδετεροπενίας οι προσπάθειες για τη διάγνωση κατευθύνονται σε βακτηριακό αίτιο πυρετού. Με τη χορήγηση αντιμικροβιακών και την παράταση της ουδετεροπενίας προκύπτει κίνδυνος μυκητικών λοιμώξεων με συχνότερα αίτια τα *Candida* spp. (2^η-3^η εβδομάδα ουδετεροπενίας) και τα *Aspergillus* spp. (≥3^η εβδομάδα ουδετεροπενίας). Ουδετεροπενία που διαρκεί ≤1 εβδομάδα συνήθως δεν συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής μυκητίασης. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυκητικών λοιμώξεων, λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας και συνύπαρξης άλλων παραγόντων ανοσοκαταστολής (GVHD, κορτικοειδή). Αναδυόμενα παθογόνα αποτελούν τα είδη *Mucor*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Trichosporon*, *Alternaria* κ.ά., όπως και είδη non-*albicans Candidae* και non-*fumigatus Aspergilli*.

5.2. Κριτήρια έναρξης της εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

Οι συστηματικές μυκητιάσεις συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και δυσκολία στην έγκαιρη διάγνωση, εφόσον η μικροβιολογική ή ιστολογική απόδειξη δεν είναι πάντα δυνατή. Συχνά υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις, αλλά όχι αποδείξεις. Καθυστερήση στη θεραπεία επιδρά άμεσα στην αποτελεσματικότητά της. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη χορήγησης εμπειρικής

αντιμυκητικής αγωγής στον πυρέσσοντα ουδετεροπενικό χωρίς εστία λοίμωξης που δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μετά από 5-7 ημέρες θεραπείας και που η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται να είναι > από 7 ημέρες. Η παρουσία σημείων και συμπτωμάτων όπως η προοδευτική επιδείνωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, η εμφάνιση πνευμονικών διηθημάτων στην ακτινογραφία ή την CT θώρακος (που δεν συνοδεύεται από υποξαιμία), η εμφάνιση ύποπτων δερματικών βλαβών ή φλεγμονής της περιοχής οφθαλμού-κόγχου ή των παραρρινίων ή νέκρωση της υπερώας ή μελανό ρινικό έκκριμα, συμπτώματα από το ΚΝΣ, πιθανά αποστημάτια κατά την απεικόνιση ήπατος και σπληνός, σημαντικός αποικισμός (>10⁴ CFU/ml) περισσότερων των δύο συστημάτων από *Candida* spp., όπως και αυξανόμενοι τίτλοι γαλακτομαννάνης στον ορό, πρέπει να οδηγήσουν άμεσα στην έναρξη αντιμυκητικής αγωγής.

5.3. Σημασία προηγούμενης μυκητικής λοίμωξης

Ένδειξη για αντιμυκητική αγωγή αποτελεί και το ιστορικό συστηματικής μυκητίασης σε ασθενή που καθίσταται εκ νέου ουδετεροπενικός. Η αγωγή αρχίζει με το νέο κύκλο χημειοθεραπείας και διατηρείται για όλο το διάστημα της ουδετεροπενίας (δευτερογενής προφύλαξη).

5.4. Φάρμακα εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

Η εμπειρική αντιμυκητική αγωγή περιλαμβάνει χορήγηση αμφοτερικίνης Β ή/και των λιπιδικών μορφών της, ή μίας εχινοκανδίνης (κασποφουγκίνη, μिकाφουγκίνη, ανιτουλαφουγκίνη) ή βορικοναζόλης, ιδιαίτερα επί υποψίας ασπεργίλλωσης, οπότε η βορικοναζόλη αποτελεί και θεραπεία εκλογής. Οι λιπιδικές μορφές αμφοτερικίνης Β προτιμώνται έναντι της συμβατικής μορφής της, λόγω μικρότερης τοξικότητας. Η ενδοφλέβιος βορικοναζόλη δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/min. Οι λοιμώξεις από *Mucor* εμφανίζουν ανταπόκριση στην αμφοτερικίνη Β και την ποσακοναζόλη, η οποία προς το παρόν υπάρχει μόνο σε από του στόματος μορφή, σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό. Η ιτρακοναζόλη περιλαμβάνει στο φάσμα της και τον ασπέργιλλο, αλλά παρουσιάζει κυμαινόμενη απορρόφηση χορηγούμενη από το στόμα. Τελευταία το φάρμακο αυτό κυκλοφορεί και σε IV μορφή. Σημειώτέον ότι διάφορα είδη *Candida* παρουσιάζουν αυξανόμενη αντοχή στο συγκεκριμένο φάρμακο. Η ενδοφλέβια φλουκοναζόλη αποτελεί φάρμακο εκλογής για συστηματική καντιντίαση σε ασθενείς σχετικά χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει φλουκοναζόλη στο πλαίσιο χημειοπροφύλαξης και στους οποίους το είδος της *Candida* ταυτοποιείται σε *albicans*, *parapsilosis* ή *tropicalis*. Η *Candida glabrata* παρουσιάζει αυξανόμενα ποσοστά αντοχής στη φλουκοναζόλη και η *Candida krusei* είναι εγγενώς ανθεκτική στη φλουκοναζόλη, ενώ η *Candida parapsilosis* είναι ανθεκτική στις κανδίνες. Ως εκ τούτου, μέχρι ταυτοποίησης του είδους της *Candida*,

η εμπειρική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει μία εχينوκανδίνη (επί υποψίας *Candida parapsilosis* η κανδίνη πρέπει να αποφεύγεται ή η θεραπεία να αλλάξει σε φλουконаζόλη ή βορικοναζόλη επί ταυτοποίησης *Candida parapsilosis*) ή αμφοτεरिकίνη ή βορικοναζόλη (βλ. Πίνακα 3 για τη δοσολογία αντιμυκητικών φαρμάκων και Πίνακα 4 για τη θεραπεία εκλογής των συχνότερων μυκητικών λοιμώξεων στην Ελλάδα).

Πίνακας 3. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμυκητιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Αντιμυκητιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία
Αμφοτερικίνη Β (κλασική)	IV	0,6-1 mg/kg/24ωρο
Λιπιδική αμφοτερικίνη Β		
Ambisome	IV	3-10 mg/kg/24ωρο ^α
Abelcet	IV	5 mg/kg/24ωρο
Φλουконаζόλη	IV/PO	200-800 mg/24ωρο ^β
Ιτρακοναζόλη	PO (solution)	200 mg/12ωρο
	IV	200 mg/12ωρο για 2 ημέρες μετά 200 mg/24ωρο
Βορικοναζόλη	IV/PO	4 mg/kg/12ωρο ^γ
Ποσακοναζόλη	PO	200 mg/6ωρο ή 400 mg/12ωρο με φαγητό
Κασποφουγκίνη	IV	50 mg/24ωρο ^δ
Μικαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο ^ε
Ανιτουλαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο ^ς

^α Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: Η χαμηλή δοσολογία για την καντιντίαση, 5 mg/kg για την ασπεργίλλωση και 7-10 mg/kg για τη ζυγομύκωση.

^β 200-400 mg για λοιμώξεις στόματος-οισοφάγου και 800 mg (10-12 mg/kg)/24ωρο για συστηματική καντιντίαση. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 400 mg/24ωρο.

^γ Προηγείται φόρτιση με 6 mg/kg/12ωρο το πρώτο 24ωρο. Η ενδοφλέβια μορφή δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/h.

^δ Προηγείται φόρτιση με 70 mg το πρώτο 24ωρο. Η δοσολογία δεν τροποποιείται επί νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά μειώνεται στα 35 mg/24ωρο επί μέτριας και σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας. Αύξηση δοσολογίας σε 70 mg αντί 50 mg όταν βάρος σώματος >80 kg.

^ε Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση μυελού οστών 50 mg/24ωρο, για οισοφαγίτιδα από *Candida* spp. 150 mg/24ωρο.

^ς Προηγείται φόρτιση με 200 mg το πρώτο 24ωρο.

Πίνακας 4. Θεραπεία εκλογής και εναλλακτική θεραπεία συχνότερων μυκητικών λοιμώξεων.

Μυκητική λοίμωξη (πιθανή ή τεκμηριωμένη)	Προτεινόμενη θεραπεία	Εναλλακτική θεραπεία
Λοίμωξη από <i>Candida</i> sp. Προ ταυτοποίησης <i>Candida albicans, tropicalis</i>	Εχινοκανδίνη ^α Φλουконаζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνη, Βορικοναζόλη
<i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i>	Εχινοκανδίνη Εχινοκανδίνη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Βορικοναζόλη
<i>Candida parapsilosis</i>	Φλουконаζόλη	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Βορικοναζόλη
Ασπεργίλλωση (<i>Aspergillus</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνες, ^α Ιτρακοναζόλη, Ποσακοναζόλη
Φουζαρίωση (<i>Fusarium</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β
Ζυγομυκητίαση/ Μουκορμύκωση (<i>zygomycetes</i> sp./ <i>mucorales</i> sp.)	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β	Ποσακοναζόλη
Φαιουφομυκώσεις <i>Scedosporium prolificans,</i> <i>Alternaria, Bipolaris, Curvularia</i> <i>Exophiala</i> κ.ά.	Ιτρακοναζόλη + χειρουργικός καθαρισμός	Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη
<i>Scedodporium apiospermum</i>	Βορικοναζόλη	Ιτρακοναζόλη
Νόσος από <i>Penicillium</i> sp.	Λιπιδική αμφοτερικίνη Β ^β	Ιτρακοναζόλη
Σποροτρίχωση		
Δερματική	Ιτρακοναζόλη	Φλουконаζόλη
Διάσπαρτη, μηνιγγική	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β	Φλουконаζόλη
Κρυπτοκόκκωση	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολουθως φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολουθως φλουκοναζόλη
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνη	Βορικοναζόλη

^α Εχινοκανδίνη: Κασποφουγκίνη ή μικαφουγκίνη.^β Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (Ambisome), λιπιδιακό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β (Abelcet).

5.5. Διάρκεια της εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

Αν ο ασθενής είναι απύρετος και τα ουδετερόφιλα έχουν αποκατασταθεί, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί.

Αν ο ασθενής είναι απύρετος και κλινικά σταθερός αλλά η ουδετεροπενία επιμένει, η αγωγή μπορεί να διακοπεί μετά από 2 εβδομάδες.

Αν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής και ο πυρετός επιμένει, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι υποχώρησης του πυρετού και αποκατάστασης της ουδετεροπενίας.

Σε τεκμηριωμένη συστηματική μυκητίαση, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι πλήρους υποχώρησης των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης, διάστημα που μπορεί να παραταθεί για μήνες.

5.6. Συνδυασμός αντιμυκητικών

Η συνδυασμένη αντιμυκητική αγωγή δεν μπορεί προς το παρόν να συστηθεί, αφού δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την κλινική υπεροχή της. Αν επιλεγεί, σε περιπτώσεις ανθεκτικής ασπεργίλλωσης, συνιστάται ο συνδυασμός βορικοναζόλης και εχινοκανδίνης.

5.7. Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των αντιμυκητικών

Σε ασθενείς που λαμβάνουν 5-φλουοκυτοσίνη είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, ενώ συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν βορικοναζόλη ή ποσακοναζόλη ιδιαίτερα εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική, ή υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας, ή υποψία αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, ή σημειώνεται νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

6. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

6.1. Ιοί που προσβάλλουν ουδετεροπενικούς

Λοιμώξεις από ερπητοϊούς με σημαντική νοσηρότητα παρατηρούνται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, κατά τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση, όπως επίσης και σε νεοπλασματικούς ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή μετά από εντατική χημειοθεραπεία. Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι ιοί του απλού έρπητα 1 και 2 (HSV1, HSV2), ο ιός της ανεμευλογιάς-ζωστήρος (VZV) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), που είναι δυνατόν να προκαλέσουν τόσο εστιασμένες όσο και γενικευμένες απειλητικές λοιμώξεις όπως πνευμονίτιδα, εγκεφαλίτιδα, (HSV1, HSV2, VZV και CMV) ή και κολίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα (CMV). Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) προσβάλλει επίσης ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση που είναι ομοίως ευαίσθητοι και στους ιούς της γρίπης και της παραϊνφλουέντζας.

6.2 Αντι-ϊική Θεραπεία

Η εμπειρική αντι-ϊική αγωγή, χωρίς σοβαρές ενδείξεις, δεν συνιστάται σε κανένα χρονικό σημείο κατά τη διαδρομή της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Μπορεί να προστεθεί σε ασθενείς με στοματικές βλάβες συμβατές με ερπητική λοίμωξη (ακυκλοβίρη), σε ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα όπου πιθανολογείται λοίμωξη από HSV, VZV (ακυκλοβίρη) ή CMV (γανσυκλοβίρη) ή σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο κλινικά συμβατή με λοίμωξη από RSV ή ιό της παραϊνφλουέντζας (ριμπαβιρίνη, αν και η χρήση της δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη) ή ιό της γρίπης (οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη). Σε βαριά ανοσοκατασταλμένους αρρώστους, ιδίως μεταμοσχευμένους με συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, πνευμονίτιδας ή γενικευμένης λοίμωξης δίδεται ακυκλοβίρη ή γανσυκλοβίρη με οδηγό το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις μοριακές μεθόδους ανίχνευσης του ιικού πολλαπλασιασμού στον ορό. Η φροσκαρνέτη δίδεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή επιμένουσας εγκεφαλίτιδας ή αμφιβληστροειδίτιδας από CMV (βλ. Πίνακα 5 για δόσεις κυριότερων αντι-ϊικών φαρμάκων).

Πίνακας 5. Δοσολογία αντι-ϊικών φαρμάκων.

Φάρμακο	Προφύλαξη - Θεραπεία
Ακυκλοβίρη ^ο	<p>Προφύλαξη: HSV οροθετικοί ασθενείς με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή οξεία μυελογενή λευχαιμία 800 mg/12 h (PO)</p> <p>VZV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 800 mg/12 h (PO)</p> <p>CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 800 mg/6 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV λοίμωξη δέρματος - βλεννογόνων: Σε ανοσοκατασταλμένους 5 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ. (έχει αναφερθεί και >14 ημ.)</p> <p>HSV εγκεφαλίτιδα: 10 mg/kg/8 h (IV) για 10 ημ. Έχει αναφερθεί και 15 mg/kg/8 h για 14-21 ημ.</p> <p>VZV λοίμωξη: Σε ανοσοκατασταλμένους 10 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ.</p> <p>Ανεμειολογία: Σε ανοσοκατασταλμένους 10 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ.</p>
Βαλακυκλοβίρη ^ο	<p>Προφύλαξη: HSV ή VZV 500 mg/12 h ή 500 mg/8 h (PO) και CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 2 g/6 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV ή VZV 1 g/8 h (PO)</p>
Φαμκυκλοβίρη	<p>Προφύλαξη: HSV ή VZV 250 mg/12 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV 250 mg/8 h (PO) και VZV 500 mg/8 h (PO)</p>

Φάρμακο	Προφύλαξη - Θεραπεία
Γανσουκλοβίρη	Προφύλαξη: CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα από την εγκατάσταση των κυτάρων έως 100 ημ. μετά την αλλογενή μεταμόσχευση Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/12 h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV: 2 ακόμη εβδομάδες με 6 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα Θεραπεία για CMV: Δόση εφόδου: 5 mg/kg/12 h (IV) για 14-21 ημ. Δόση συντήρησης: 5 mg/kg/24 h (IV)
Βαλγκανουκλοβίρη	Προφύλαξη για CMV: 900 mg/24 h Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV: 900 mg/12 h (PO) για 14 ημ. Επιπλέον χορήγηση 900 mg/24 h για 7 ημέρες μετά την αρνητικοποίηση του ορού
Φοσκαρνέτη	Προφύλαξη: CMV λοίμωξη: 60 mg/kg/8 h ή 60 mg/kg/12 h για 7 ημ. μετά 90-120 mg/kg/24 h (IV) έως ημ. 100 μετά την αλλογενή μεταμόσχευση Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV: 60 mg/kg/12 h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV 2-4 ακόμη εβδομάδες με δόση 90 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα Θεραπεία για CMV: 90 mg/kg/12 h (IV) για 2 εβδομάδες, και ακολούθως 120 mg/kg/24 h (IV) για ≥2 εβδομάδες Θεραπεία HSV ανθεκτικού στην ακυκλοβίρη: 40 mg/kg/8 h (IV) για 7-10 ημ.
Ριμπαβιρίνη	Θεραπεία RSV: 6 g (aerosol inhalation) για 12-18 h/24 h για 3 έως 7 ημ.
Οσελταμιβίρη ^β	Προφύλαξη Influenza A & B: 75 mg/24 h (PO) για 10 ημ. Θεραπεία Influenza A & B: 75 mg/12 h (PO) για 5 ημ.
Ζαναμιβίρη ^β	Προφύλαξη Influenza A & B: Δύο εισπνοές/24 h (5 mg/oral inhalation) για 10 ημ. Θεραπεία Influenza A & B: Δύο εισπνοές κάθε 12 h για 5 ημ. (5 mg/oral inhalation)

^α Στην προφύλαξη από CMV έχουν χρησιμοποιηθεί υψηλές δόσεις ακυκλοβίρης και βαλακυκλοβίρης επειδή έχουν μικρή δραστηριότητα έναντι του ιού. Για αυτό τον λόγο συνήθως στην έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV χρησιμοποιούνται γανσουκλοβίρη ή φοσκαρνέτη.

^β Νοσηλευόμενοι ασθενείς με σοβαρή γρίπη χρήζουν μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία (≥10 ημέρες). Συνιστάται επίσης διπλασιασμός της δόσης της οσελταμιβίρης.

7. ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

7.1. Θεραπευτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων και ουδετεροφίλων

Αυξητικοί παράγοντες και μεταγγίσεις ουδετεροφίλων, σε συνδυασμό με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, δεν συνιστώνται ως ρουτίνα στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Δεν είναι ακόμα σαφές αν οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα που σχετίζεται με τις λοιμώξεις στη φάση της ουδετεροπενίας, μπορούν, όμως, σε εξατομικευμένη βάση, να χρησιμοποιηθούν σε σοβαρές και μη ελεγχόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και σε απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η πνευμονία. Με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων, οι μεταγγίσεις ουδετεροφίλων έγιναν σπάνιες και πραγματοποιούνται μόνο επί βαριάς και επιμένουσας ουδετεροπενίας.

7.2. Προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν προφυλακτικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναμενόμενη μακρά διάρκεια ουδετεροπενίας (≥ 7 -10 ημέρες) και σημαντικό κίνδυνο για εμπύρετο επεισόδιο ($>20\%$). Η χορήγησή τους μπορεί να μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο για την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων και τη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετων επεισοδίων, δεν έχει όμως αποδειχθεί να μειώνει τη συνολική θνητότητα των ασθενών που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία.

8. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

8.1. Αντιμικροβιακή προφύλαξη επί ουδετεροπενίας

Γενικά, αντιμικροβιακή προφύλαξη ρουτίνας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς χωρίς πυρετό δεν συνιστάται, ειδικά στην ελληνική πραγματικότητα με τα τεράστια ποσοστά ανοχής. Σημειώνεται όμως, ότι σήμερα υπάρχουν τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζεται με λοίμωξη, αλλά όχι της συνολικής θνητότητας, με τη χρήση προφύλαξης με κινολόνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (πολυμορφοπύρρηνα ≤ 100 για >7 ημέρες). Σημειώνεται βέβαια και η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης της ανοχής όπου αυτή η πρακτική εφαρμόζεται.

Ως εκ τούτου, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και οι ασθενείς υπό εντατική χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, με αναμενόμενη διάρκεια σοβαρής (≤ 100) ουδετεροπενίας >7 ημέρες, δεν μπορεί να αποκλεισθεί όφελος από την αντιμικροβιακή προφύλαξη με χορήγηση κινολονών από το στόμα ή ενδοφλεβίως, με την προϋπόθεση ότι οι κινολόνες και κυρίως η σιπροφλοξασίνη που χορηγείται κατά κανόνα, διατηρούν τη δραστηριότητά τους έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών του νοσοκομείου στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώδεις επιπλοκές συνήθως παραμένουν νοσηλεύόμενοι κατά το διάστημα της απύρετης ουδετεροπενίας. Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων (>500 μl) ή μέχρι την εμφάνιση εμπύρετου επεισοδίου.

Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν συνιστάται σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας <7 ημερών, όπως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, και σε ασθενείς με χρόνια ουδετεροπενία λόγω νόσου (π.χ. απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

8.2. Προφύλαξη από πνευμοκύστη

Σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής λοίμωξης από πνευμοκύστη (PCP), στους οποίους περιλαμβάνονται και εκείνοι με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ή λέμφωμα, χρόνια λήψη κορτικοειδών ή λήψη φαρμάκων, που επί μήνες καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα ανάλογα των πουρινών και οι ταξάνες, συνιστάται η λήψη τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης σε δοσολογία 480 ή 960 mg/24ωρο ή 960 mg/48ωρο. Για τους μεταμοσχευμένους η χορήγηση αρχίζει μετά την ανάπλαση.

8.3. Προφύλαξη από Gram θετικούς μικροοργανισμούς

Η προφυλακτική χορήγηση βανκομυκίνης για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Hickman) δεν συνιστάται. Σε περιπτώσεις που καθορίζονται από τις τοπικές συνθήκες και τη συχνότητα λοιμώξεων στο νοσηλευτικό ίδρυμα, μπορεί, στο πλαίσιο της πρόληψης, να χρησιμοποιηθούν κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με επικάλυψη αντιμικροβιακού ή αντισηπτικού (περισσότερες πληροφορίες στις οδηγίες για τις λοιμώξεις των ΚΦΚ).

9. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

9.1. Προφύλαξη κατά των επιφανειακών μυκητιάσεων και της καντιντίασης

Ο ρόλος της φλουконаζόλης, της μικαφουγκίνης και της βορικοναζόλης στην πρόληψη των μυκητιάσεων και προπαντός της συστηματικής καντιντίασης σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων έχει κατοχυρωθεί και ως εκ τούτου, συνιστάται η χορήγησή του σε όλους αυτούς τους ασθενείς, σε δόση 400 mg/24ωρο η φλουконаζόλη, 50 mg/24ωρο η μικαφουγκίνη και 200 mg x 2/24ωρο η βορικοναζόλη για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

9.2. Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων

Προφύλαξη με ποσακοναζόλη έναντι του ασπεργίλλου (και των υπολοίπων υφομυκητιάσεων), συνιστάται σε ενήλικους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που λαμβάνουν εντατική χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, εφόσον προηγήθηκε και έπεται της μεταμόσχευσης μακρά περίοδος σοβαρής

ουδετεροπενίας (>15 ημέρες). Προσφάτως, και η βορικοναζόλη απεδείχθη αποτελεσματική για πρόληψη υφομυκητιάσεων στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Η απόφαση για χορήγηση προφύλαξης θα πρέπει στηρίζεται και στη συχνότητα των συστηματικών υφομυκητιάσεων στο κάθε κέντρο.

10. ΑΝΤΙ-ΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

10.1. Προφύλαξη μεταμοσχευθέντων ασθενών

Προφυλακτική αγωγή με ακυκλοβίρη σε δόση 800 mg/12ωρο συνιστάται σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την ανάπλαση (ημέρα - 8 έως ημέρα +28) και σε περιπτώσεις GVHD και χορήγησης κορτικοειδών, καθώς και σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου ή επανεφόδου.

Επίσης, προφύλαξη με ακυκλοβίρη σε δόση 200 mg/8ωρο συνιστάται σε ανοσοκατασταλαμένους λόγω λήψης φλουδαραβίνης κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας.

11. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

11.1. HEPA φίλτρα

Η παρουσία φίλτρων HEPA (High Efficiency Particulate Air) στα δωμάτια ουδετεροπενικών ασθενών θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη υφομυκητιάσεων. Συνιστάται σε συνδυασμό με περιβάλλον θετικής πίεσης (>12 αλλαγές αέρα την ώρα) για τους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς επίσης συνιστάται, ιδιαίτερα αν βρίσκονται σε περιβάλλον κατασκευών ή ανακατασκευών του νοσοκομείου.

11.2. Προφύλαξη με νηματική ροή αέρος

Τα συστήματα νηματικής ροής αέρος (laminar air flow) δεν συνιστώνται γιατί η αποτελεσματικότητά τους αμφισβητείται.

11.3. Μέτρα υγιεινής

Κατά τη νοσηλεία ουδετεροπενικών ασθενών, συνιστώνται στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό προφυλάξεις επαφής και αυστηρή τήρηση μέτρων υγιεινής, με έμφαση στη σχολαστική εφαρμογή της υγιεινής των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού πριν και μετά από κάθε επαφή. Απαγορεύεται η παρουσία φυτών και λουλουδιών σε θαλάμους ουδετεροπενικών αρρώστων.

Συνιστάται περιορισμός του επισκεπτηρίου και εφοδιασμός των επισκεπτών με μάσκα, ποδιά και γάντια. Αποκλείονται οι επισκέψεις από άτομα που πάσχουν ή έχουν εκτεθεί σε ιογενή λοίμωξη. Κατά την εξέταση του

ασθενούς απαγορεύεται οποιοσδήποτε χειρισμός από το ορθό. Συνιστάται ειδική δίαιτα που απαγορεύει όλα τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά και οτιδήποτε δεν είναι καλά βρασμένο, ψημένο ή παστεριωμένο, ή βρίσκεται σε μορφή κονσέρβας ή συντηρημένου τροφίμου. Η δίαιτα ουδετεροπενικού ασθενούς πρέπει να αρχίζει με την έναρξη της χημειοθεραπείας και όχι με την εμφάνιση της ουδετεροπενίας.

Συνιστάται σχολαστικός καθημερινός καθαρισμός και υγιεινή δέρματος και στόματος με αντισηπτικά διαλύματα. Τέλος, απαιτείται ιδιαίτερη παρακολούθηση και φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων που πρέπει να γίνεται με αποστειρωμένα γάντια και, κατά το δυνατόν, άσηπτες συνθήκες σε οποιοδήποτε χειρισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bucavene G., Micozzi A., Menichetti F. et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-987.
2. Chamilos G., Bamias A., Efstathiou E. et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer.* 2005;103:2629-35.
3. Cornery O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.
4. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:9-18.
5. Cullen M., Steven N., Billingham L. et al. Antibiotic prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353:988-998.
6. Freifeld A., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guidelines 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-e932.
7. Giamarellos-Bourboulis E.J., Grecka P., Poulakou G. et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1718-25.
8. Hirata Y., Yokote T., Kobayashi K. et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:853-859.
9. Jaksic B., Martinelli G., Peez-Oteyza J. et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42:597-607.
10. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein EB. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-51.
11. Lyman G.H., Kleiner J.M. Summary and comparison of myeloid growth factor guidelines in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 2011;157:145-65.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on February 4, 2011).
13. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
14. Paul M., Soares-weiser K., Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:1111-21.
15. Paul M., Yahav D., Fraser A., Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:176-89.
16. Persson L., Soderquist B., Engvall P. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005;74:297-303.

17. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E. et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3430-6.
18. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M. et al. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35:s65-164.
19. Singh N., Limaye A.P., Forrest G. et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006;81:320-6.
20. Toubai T., Tanaka J., Ota S. et al. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med.* 2007;46:3-9.
21. Ullmann A.J., Akova M., Herbrecht R. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:53-67.
22. Van de Wetering M.D., de Witte M.A., Kremer L.C.M. et al. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer.* 2005;41:1372-82.
23. Vardakas K.Z., Samonis G., Chrysanthopoulou S.A. et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:431-9.
24. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα Εργασίας: **Ε. Γιαμαρέλλου
Α. Παπαδόπουλος**

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: **Μ. Μαραγκός**

Ομάδα εργασίας: **Χ. Μπασιάρης
Σ. Μυγιάκης
Γ. Ξυλωμένος
Α. Παπαδόπουλος
Γ. Χρύσος**

1. ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΣ

Πρόκειται για οξεία φλεγμονή του δέρματος που φθάνει μέχρι τον επιπολής υποδόριο ιστό με λεμφαγγειακή συμμετοχή. Υπεύθυνο παθογόνο είναι συνήθως ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A και σπανιότερα των ομάδων B, C, G ή ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η φλεβική στάση, η λεμφική απόφραξη ή οίδημα (ριζική μαστεκτομή), ο σακχαρώδης διαβήτης, η παραπάρηση, ο αλκοολισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο. Η ίδια η νόσος μπορεί να προκαλέσει λεμφική απόφραξη. Στο 30% παρατηρούνται υποτροπές εντός τριετίας, εάν συνυπάρχει φλεβική απόφραξη ή λεμφοίδημα.

Πύλη εισόδου αποτελούν τα έλκη, τα τραύματα και οι δερματικές βλάβες. Συνήθως παρουσιάζεται στο πρόσωπο (5-20%). Η βλάβη είναι επώδυνη, οίδηματώδης, σκληρή (peau d'orange), έντονα ερυθρή, με σαφή όχθο και πυρετό.

Η απομόνωση των στρεπτοκόκκων από την επιφάνεια της βλάβης είναι δύσκολη, ενώ από το φάρυγγα απομονώνεται σε ποσοστό 20% (εάν πρόκειται για στρεπτόκοκκο A, C, G). Βακτηριαμία ανευρίσκεται στο 5% και συχνά εμφανίζεται λευκοκυττάρωση.

Μπορεί να εξελιχθεί σε κυτταρίδα, απόστημα ή νεκρωτική απονευρωσίτιδα.

1.1. Θεραπεία

Σε ήπιες περιπτώσεις συνιστώνται: Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, κεφουροξίμη, κεφπροζίλη, νεότερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), κλινδαμυκίνη. Οι μακρολίδες δεν συνιστώνται ως εμπειρική αγωγή, λόγω συχνής ύπαρξης αντοχής (25-30%).

Σε βαρύτερες περιπτώσεις - Οξέως πάσχοντες συνιστάται: Η ενδοφλέβια χορήγηση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού, αμπικιλίνης/σουλπακτάμης, κεφαζολίνης, δαπτομυκίνης ή λινεζολιδης.

2. ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ

Όταν η φλεγμονή του δέρματος επεκτείνεται στον εν τω βάθει υποδόριο ιστό, τότε πρόκειται για κυτταρίτιδα. Τα κύρια υπεύθυνα παθογόνα είναι ο

S. aureus και ο στρεπτόκοκκος ομάδας Α (σπανιότερα στρεπτόκοκκοι των ομάδων C, G, B).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται το τραύμα, οι δερματικές βλάβες (δοθιήνες, έλκη, μυκητιάσεις δέρματος), η φλεβική στάση, η λεμφική απόφραξη ή το οίδημα (ριζική μαστεκτομή), η σαφηνεκτομή, η ριζική επέμβαση στην πύελο, η ακτινοθεραπεία και η νεοπλασματική συμμετοχή των λεμφαδένων της πυέλου.

Κλινικά παρατηρείται επώδυνη, οιδηματώδης, θερμή, έντονα ερυθρή βλάβη, χωρίς όχθο καθώς και πυρετός. Είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε απόστημα και νεκρωτική απονευρωσίτιδα. Η βλάβη μπορεί να επιμολυνθεί από Gram αρνητικά μικρόβια. Η απομόνωση παθογόνου μπορεί να επιτευχθεί με FNA από κλειστές βλάβες (ευαισθησία 30%). Αν υπάρχει υποψία ύπαρξης ασυνήθιστων παθογόνων ή αν η κυτταρίτιδα ανθίσταται στη θεραπεία, τότε διεργούνται καλλιέργεια αίματος και βιοψία δέρματος.

2.1. Θεραπεία κυτταρίτιδας

2.1.1. Απλή κυτταρίτιδα (χωρίς πυώδες εξίδρωμα ή αποστήματα)

Συνιστάται χορήγηση εμπειρικής θεραπείας για β-αιμολυτικό στρεπτόκοκο επί 5-10 ημέρες από του στόματος:

Πενικιλίνη V: 1,5 εκ. IU x 4 ή αμοξυκιλλίνη 1 g x 3-4

ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g x 2 ή κεφαλοσπορίνη (κεφουροξίμη 500 mg x 2)

ή δικλοξασιλλίνη 500 mg 2 x 4 ή κλινδαμυκίνη 300 mg x 3-4 PO.

Σε σοβαρότερες μορφές (πυρετός, εντόπιση στο πρόσωπο) χορηγείται ενδοφλεβίως:

Κρυσταλλική πενικιλίνη G: 3 εκ. IU x 4-6

ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4

ή δικλοξασιλλίνη: 2 g x 4.

Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη συνιστάται: Κλινδαμυκίνη 300 mg x 3-4 PO ή 600 mg x 3 IV.

Η χρήση των μακρολιδών περιορίζεται εξαιτίας της αυξανόμενης αντοχής τους στην κοινότητα.

2.1.2. Ήπια εξιδρωματική πυώδης κυτταρίτιδα (χωρίς αποστήματα) ή μη ανταποκρινόμενη στις β-λακτάμες απλή κυτταρίτιδα ή επί υπάρξεως παραγόντων κίνδυνου για MRSA κοινότητας

Συνιστάται εμπειρική θεραπεία για MRSA της κοινότητας (CA-MRSA) επί 5-14 ημέρες από του στόματος (ή έως ότου ληφθούν τα αποτελέσματα των καλλιεργειών): Κλινδαμυκίνη 300 mg x 3-4

ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 ή μινοκυκλίνη 100 mg x 2

ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 + ριφαμυκίνη (μία ώρα προ φαγητού) 600 mg + 300 mg

ή φουσιδικό οξύ 500 mg x 3 + ριφαμπικίνη (μία ώρα προ φαγητού) 600 mg + 300 mg

ή κο-τριμοξαζόλη 960 mg x 2.

Αυξημένο κίνδυνο για MRSA της κοινότητας έχουν ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μαλακών μορίων ή με ιστορικό διαπιστωμένης λοίμωξης από CA-MRSA ή οι συγγάτοικοί τους, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, στρατιώτες, χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών, ομοφιλόφιλοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων και φυλακών, άστεγοι, παιδιά (ιδίως σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας).

Παράγοντες μετάδοσης είναι (τα πέντε Cs): Επαφή (Contacting), συνωστισμός (Crowding), μολυσμένα αντικείμενα (Contaminated items), ρήξη ακεραιότητας δέρματος (Compromised skin integrity), έλλειψη καθαριότητας (Cleaningless).

2.1.3. Βαρειά κυτταρίτιδα και άλλες ενδείξεις ενδονοσοκομειακής Θεραπείας

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται ασθενείς με σοβαρή εξιδρωματική πυώδη κυτταρίτιδα, μεγάλα αποστήματα, έντονα τοπικά συμπτώματα και σημεία, εκτεταμένη ή βαθύτερη προσβολή, εγκαύματα, μολυσμένα έλκη, συστηματική τοξικότητα, μη ανταπόκριση ή και επιδείνωση μετά την από του στόματος αγωγή, ακραίες ηλικίες, σακχαρώδη διαβήτη και άλλες σοβαρές συννοσηρότητες, HIV λοίμωξη ή άλλη ανοσοκαταστολή, καθώς και οι ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από MRSA. Σε αυτή εντάσσονται ασθενείς μετά από πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών ή νοσηλεία ή χειρουργική επέμβαση, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων ή φροντίδας ηλικιωμένων, ασθενείς που φέρουν κεντρικούς καθετήρες, αιμοκαθαιρόμενοι και όταν υπάρχει αυξημένη επίπτωση MRSA στην κοινότητα (>15-20%).

Χορηγείται αρχικά εμπειρική αγωγή ενδοφλεβίως επί 7-14 ημέρες (ενδεχομένως με συνοδό χειρουργική επέμβαση):

Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg x 2-3 μαζί με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 3. Αντί της βανκομυκίνης μπορεί να χορηγηθεί τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg x 1 ή λινεζολίδη 600 mg x 2 (δυνατόν να χορηγηθεί και από του στόματος) ή δαπτομυκίνη 8 mg/kg x 1 ή κλινδαμυκίνη 600 mg x 3 ή ένα από τα νεότερα αντιβιοτικά: τελαβανσίνη 10 mg/kg x 1 IV ή τεντιζολίδη 200 mg IV ή PO για 6 ημέρες ή νταλμπαβανσίνη που μπορεί να χορηγείται IV μία φορά την εβδομάδα (1.000 mg αρχική δόση, ακολουθούμενη από 500 mg μετά μία εβδομάδα). Αντί της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης μπορεί να χορηγηθεί καρβαπενέμη (μεροπενέμη 1 g x 3 ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 500 mg x 3 έως 1 g x 4). Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί το νεότερο αντιβιοτικό κεφταρολίνη 600 mg x 2 που καλύπτει Gram θετικά (συμπεριλαμβανομένων των MRSA) και Gram αρνητικά παθογόνα.

Σχόλια:

1. Σε μικρά αποστήματα (<5 εκ.) πιθανώς επαρκεί η χειρουργική παροχέτευση.
2. Μετά από διάνοιξη, παροχέτευση αποστήματος και λήψη καλλιεργείων, χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή, εφόσον συνυπάρχει τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες καταστάσεις:
 - βαρεία ή εκτεταμένη ή πολλαπλή αποστηματική νόσος
 - ταχέως επιδεινούμενη συνοδός κυτταρίτιδα
 - συστηματικά συμπτώματα και σημεία
 - σημαντική συννοσηρότητα (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) ή ανοσοκαταστολή
 - ακραίες ηλικίες (υπερήλικες, νεογνά και βρέφη)
 - σηπτική θρομβοφλεβίτιδα
 - δύσκολα προσπελάσιμες περιοχές προς παροχέτευση (π.χ. πρόσωπο, άκρα χείρα, γεννητικά όργανα).
3. **Σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντος ερυσιπέλατος ή κυτταρίτιδας** (≥2 υποτροπές εντός 12 μηνών) απαιτούνται:
 - Αυστηρή τήρηση κανόνων υγιεινής (προσωπικής και περιβάλλοντος).
 - Θεραπεία οξείας φλεγμονής και ακολούθως προληπτική θεραπεία με βενζαθινική πενικιλίνη 2,4-3,6 εκ. IU ενδομυϊκά (1,2-1,8 εκ. IU ταυτόχρονα σε κάθε γλουτό) κάθε 3 εβδομάδες και για 12-18 μήνες. Εναλλακτικά, χορηγείται πενικιλίνη V 1,5 εκ. IU x 2 PO (μία ώρα προ του γεύματος) ή κλαριθρομυκίνη 500 mg x 1 (σε αλλεργία στην πενικιλίνη), αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή ύπαρξη αντοχής.
4. **Σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσών λοιμώξεων των μαλακών μορίων και/ή ενδοοικογενειακής ή διαπροσωπικής διασποράς**, πλην των μέτρων υγιεινής απαιτούνται:
 - Εξακρίβωση τυχόν φορέας σταφυλοκόκκου με λήψεις καλλιεργείων από ρώθωνες, μασχαλιαίες κοιλότητες και βουβωνικές περιοχές/περίνεο. Αυτό δεν είναι αναγκαίο εφόσον έχει απομονωθεί σταφυλόκοκκος από προηγούμενη δερματική λοίμωξη.
 - Προσπάθεια εκρίζωσης της φορέας: Χορηγείται μουπιροσίνη ενδορινικά ανά 12ωρο επί 5 ημέρες.
 - Πλύσιμο του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής με αντισηπτικά διαλύματα χλωρεξιδίνης για 5 ημέρες.
Επί αποτυχίας των ανωτέρω μέτρων είναι δυνατόν να χορηγηθεί συστηματικά αντιβιοτικό TMP/SMX ή δοξυκυκλίνη σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη για 5-10 ημέρες.

5. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο καθορισμός της βαρύτητας και του βάθους της λοίμωξης και ο **αποκλεισμός νεκρωτικής φλεγμονής των μαλακών μοριών**, καθώς μπορεί να απαιτηθεί άμεση χειρουργική επέμβαση. Υποπτα σημεία αποτελούν η συστηματική τοξικότητα (π.χ. πυρετός, ρίγος, υποθερμία, οξέωση, λευκοκυττάρωση και αύξηση κρεατινίνης, CK και CRP), οι ενδείξεις προσβολής των εν τω βάθει ιστών όπως το δυόσανάλογο με την κλινική εικόνα έντονο άλγος, οι ιώδεις ή αιμορραγικές φυσαλίδες ή φλύκταινες, οι περιοχές αναισθητοποιημένου δέρματος, η έντονη σκληρία ή η γάγγραινα, η απόπτωση του δέρματος, η ύπαρξη κριγμού και η ταχεία επιδείνωση παρά την κατάλληλη αγωγή.
6. Σε περιπτώσεις ευαισθησίας του *S. aureus* στην κλινδαμυκίνη και αντοχής στην ερυθρομυκίνη, η κλινδαμυκίνη χορηγείται μόνον εφόσον προηγηθεί το D-test και αποκλεισθεί επαγωγίμη αντοχή στην κλινδαμυκίνη.
7. Η χρήση των νεοτέρων κινολονών δεν συνιστάται στις περιπτώσεις λοίμωξεων από CA-MRSA και MRSA, διότι αναπτύσσεται ταχέως αντοχή.
8. Πολλοί ειδικοί δεν συνιστούν τη χρήση της ριφαμπικίνης.

Λιγότερο συχνά αίτια κυτταρίτιδας (σημαντικό το επιδημιολογικό ιστορικό) είναι:

Erysipelothrix rhusiopathiae (σε άτομα που χειρίζονται ιχθείς, οστρακοειδή, πουλερικά), *Mycobacterium marinum* (έκθεση σε δεξαμενές ιχθύων), *Aeromonas hydrophila* (σε άτομα που κολυμπούν σε λίμνες και ποτάμια), *Vibrio* spp. (κυρίως *Vibrio vulnificus*) (σε τραύματα που εκτίθενται σε αλμυρά ύδατα ή έκθεση σε απόπλυμα ωμών ιχθύων, βακτηριαμία και κυτταρίτιδα μετά από κατανάλωση ωμών στρειδιών σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, μεσογειακή αναιμία και αλκοολική κίρρωση). *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga carnisosus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* (μετά από δήγματα ζώων και ανθρώπων), *Streptococcus anginosus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium*, *Prevotella* spp., *Staphylococcus lugdunensis*. Η θεραπεία χορηγείται ανάλογα με το αίτιο.

Πίνακας 1. Γαγγραιώδης κυτταρίτιδα επί ανοσοκατασταλμένων ασθενών

Προδιαθεσικοί παράγοντες: Σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΑ, σοβαρά εγκαύματα, αιματολογικές κακοήθειες			
Αίτιο	Φυκομύκητες (<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Absidia</i>)	<i>Candida sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Κλινική εικόνα	Νέκρωση δέρματος και υποδορίου χωρίς δυσσομία	Αποτελεί εκδήλωση συστηματικής καντινιάσεως. Εμφανίζεται υπό τη μορφή ερυθρών κηλίδων ή υποδόριων αποστημάτων	Γαγγραιώδες έκθυμα, το οποίο εμφανίζεται κυρίως στο περίνεο. Αποτελεί εκδήλωση βακτηριαμίας. Χαρακτηριστικά της βλάβης: κεντρική νέκρωση που περιβάλλεται από κυκλοτερή ερυθρότητα του δέρματος
Θεραπεία	Αλληλάλληλοι ευρείς χειρουργικοί καθαρισμοί Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (5 mg/kg/24ωρο) Ποσακοναζόλη ΡΟ 400 mg x 2 με τη λήψη λιπαρού γεύματος	Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 5 mg/kg/24ωρο ή φλουκοναζόλη 400 mg x 2 IV (μόνο για την <i>Candida albicans</i>) ή εχινοκανδίνη (κασποφουγκίνη 70 mg την 1 ^η ημέρα και στη συνέχεια 50 mg x 1 ή ανιτουλαφουγκίνη 200 mg την 1 ^η ημέρα και έπειτα 100 mg x 1 ή μικαφουγκίνη 100-200 mg x 1	Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη (κεφταζιδίμη 2 g x 3 ή πιπερακίλλινη/ταζομακτάμη 4,5 g x 4 ή τικαρκίλλινη/κλαβουλανικό 5,2 g x 4) ± αμινογλυκοσίδη

3. ΝΕΚΡΩΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

3.1. Νεκρωτική απουενρωσίτιδα

Πρόκειται για ασυνήθη, βαρεία, καταστρεπτική λοίμωξη του υποδορίου ιστού, κατά μήκος των επιπολής και εν τω βάθει περιτονιών-μυών. Απαντάται συχνά σε σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, κίρρωση, περιφερική αγγειοπάθεια, επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, χρήστες ενδοφλεβίως ναρκωτικών ουσιών.

Κλινική εικόνα: Αρχικά εμφανίζεται ως κυτταρίτιδα (90%) μετά από δερματική βλάβη, με πιθανότητα συνεχώς επιδεινούμενου άλγους χωρίς εικόνα φλεγμονής. Στη συνέχεια εμφανίζονται φυσαλίδες, φλύκταινες, πομφόλυγες,

σκληρία, δύσσομο πύο, νεκρωτικές εσχάρες (δερματική γάγγραινα), γάγγραινα οσχέου-περινέου (γάγγραινα Fournier), υψηλός πυρετός, σύγχυση και λευκοκυττάρωση.

Η καθυστέρηση στη διάγνωση αυξάνει τη νοσηρότητα/θνητότητα.

Διάγνωση: Απαιτούνται καλλιέργειες εξιδρωμάτων, πύου, χειρουργικών δειγμάτων και αίματος (θετικές 60%). Στον ακτινολογικό έλεγχο αποκαλύπτεται αέρας στα μαλακά μόρια που είναι ειδικό και ενδεικτικό εύρημα. Η CT και η MRI προσδιορίζουν το βάθος και την έκταση και αυξάνουν την πιθανότητα ανίχνευσης αέρα.

Θεραπευτικά χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή για πολυμικροβιακή λοίμωξη με κάλυψη Gram θετικών και αρνητικών καθώς και αναεροβίων, λαμβάνοντας υπόψη κλινικά στοιχεία και την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών. Οι διάφοροι συνδυασμοί αντιβιοτικών είναι πιθανότατα εξίσου αποτελεσματικοί, εφόσον υπάρχει ευρεία κάλυψη παθογόνων, αλλά απαιτείται σύγχρονος ευρύς χειρουργικός καθαρισμός.

3.2. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου I ή συνεργική μη κλωστηριδιακή μυνέκρωση ή γάγγραινα

Η γάγγραινα του οσχέου (γάγγραινα Fournier) είναι νεκρωτική απονευρωγίτιδα τύπου I με νέκρωση του οσχέου που επεκτείνεται στους μυς του περινέου, της κοιλίας και στο πέος (δεν προσβάλλονται οι όρχεις).

Είναι πολυμικροβιακή λοίμωξη, με συνηθέστερα παθογόνα τα: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococci* και αναερόβια (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, αναερόβιοι και μικροαερόφιλοι στρεπτόκοκκοι).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται ο σακχαρώδης διαβήτης, η παραφίμωση, η προστατεκτομή, η πλαστική βουβωνοκήλης, η περιτομή, οι περιοριστικοί και περιγεννητικοί φλέγμονες.

Απαιτείται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (δεν είναι απαραίτητη η ορχεκτομή) και χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής (πολυμικροβιακή κάλυψη).

3.3. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου II ή στρεπτοκοκκική γάγγραινα (Flesh eating disease)

Πρόκειται για κυτταρίτιδα με ταχεία επέκταση που προκαλεί νέκρωση του υποδορίου και των απονευρώσεων.

Αίτιο είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A με παραγωγή υπεραντιγόνων (super antigens).

Κλινική εικόνα: Αρχικά εμφανίζεται τοπικά πόνος, χωρίς άλλα εμφανή κλινικά σημεία και πυρετός. Ακολουθεί οίδημα των μυών, χωρίς παραγωγή αέρος και κριγμός. Μπορεί να ακολουθήσει ταχέως εξελισσόμενο σηπτικό shock με θνητότητα 80-100%. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και της CK.

3.4. Αγωγή νεκρωτικής απονευρωσίτιδας

Ο άμεσος και επαρκής χειρουργικός καθαρισμός βελτιώνει την έκβαση.

Χρειάζεται συχνή χειρουργική επανεκτίμηση ή επανεπέμβαση εντός 24 ωρών.

Σε νεκρωτική απονευρωσίτιδα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο

Θεραπεία επιλογής είναι η πενικιλίνη G (5 εκ. IU x 6 IV) και η κλινδαμυκίνη (600-900 mg x 3 IV).

Η χρήση της ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως είναι αμφιλεγόμενη. Χορηγείται λόγω δυνητικής ωφέλειας όσον αφορά στη σύνδεση με εξωτοξίνες των Gram θετικών μικροοργανισμών (IV 400 mg/kg/24ωρο για 5 ημέρες). Είναι σκόπιμη η προσθήκη της κλινδαμυκίνης (ανεξαρτήτως ευαισθησίας), διότι αναστέλλει την παραγωγή τοξινών.

4. ΑΕΡΙΟΓΟΝΟΣ ΓΑΓΓΡΑΙΝΑ

Συνθήκες υψηλού κινδύνου για αεριογόνο γάγγραινα αποτελούν τα ανοικτά κατάγματα, οι συνθλίψεις μυικών μαζών και η ισχαιμία των άκρων.

Αίτιο είναι το κλωστηρίδιο της αεριογόνου γάγγραινας (*Clostridium perfringens*).

Κλινική εικόνα: Υψηλός πυρετός, τοξική εικόνα, οίδημα χωρίς άλγος, κριγμός, δυσοσμία τραύματος, ίκτερος. Ακτινολογικά διαπιστώνεται η παρουσία αέρα στα μαλακά μόρια.

4.1. Θεραπεία

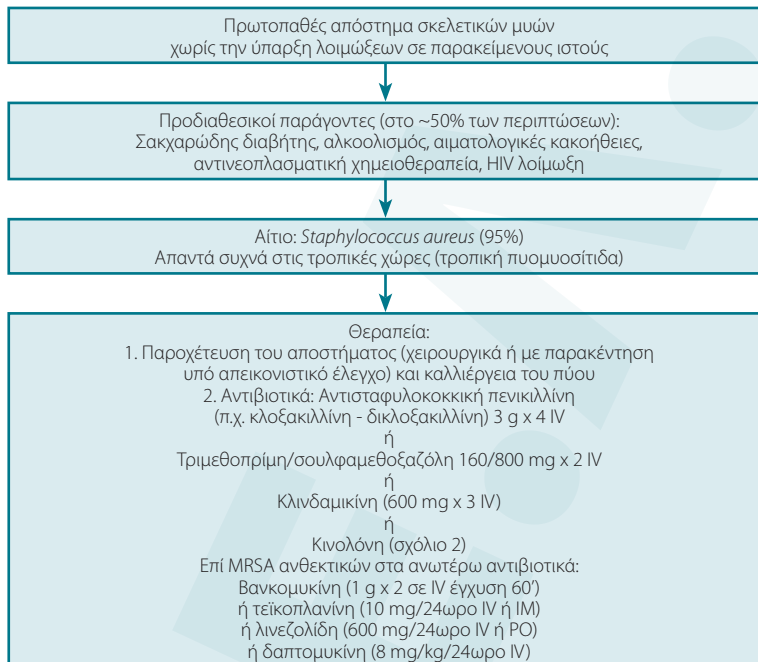
Υποστηρικτική αγωγή και άμεση χειρουργική αντιμετώπιση

Απαιτούνται ευρείες και επανειλημμένες διανοίξεις, σχάσεις, αποσυμπίεση, αφαίρεση νεκρωμάτων, έως ακρωτηριασμός ή υστερεκτομή.

Δεν συνιστάται θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, διότι δεν φαίνεται να οφελεί τον ασθενή και μπορεί να καθυστερήσει τη χειρουργική αντιμετώπιση.

Αντιμικροβιακή θεραπεία: Κρυσταλλική πενικιλίνη G (5 εκ. IU x 6) + κλινδαμυκίνη (600-900 mg x 3 IV) ± σιπροφλοξασίνη (400 mg x 3 IV). Αν είχε χορηγηθεί οποιαδήποτε κινολόνη το τελευταίο εξάμηνο, πρέπει να γίνεται αντικατάσταση της σιπροφλοξασίνης με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς. Ο ρόλος του υπερβαρικού οξυγόνου είναι αμφιλεγόμενος.

5. ΠΥΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ



Σχόλια:

1. Η θεραπεία αρχικά χορηγείται ενδοφλέβια. Μετά τη σημαντική υποχώρηση του αποστήματος απεικονιστικά, η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα μέχρι να εξαλειφθεί πλήρως η συλλογή.
2. Σιπροφλοξασίνη (400 mg x 3 IV → 1 g x 2 PO) ή οφλοξασίνη (400 mg x 2 IV → PO) ή μοξιφλοξασίνη (400 mg x 2 IV → PO) με την προϋπόθεση ότι δεν έχει χορηγηθεί οποιαδήποτε κινολόνη το τελευταίο 3μηνο.
3. Σε ασθενείς με βαρεία κλινική εικόνα ή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων βανκομυκίνης ορού, με στόχο 15-20 μg/ml αμέσως προ της χορήγησης (trough).
4. Προσοχή, διότι η λινεζολίδη μετά το 10ήμερο θεραπείας και ιδιαίτερος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, προκαλεί αναιμία και θρομβοπενία, η οποία αυτοανατάσσεται μετά τη διακοπή του φαρμάκου.
5. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαπτομυκίνη απαιτείται η μέτρηση της CK τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα ή και κάθε 2-3 ημέρες σε ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυοπάθειας, όπως επί νεφρικής ανεπάρκειας, συγχορήγησης άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με μυοπάθεια (π.χ. φιμπράτης, κυκλοσπορίνης). Εάν ο ασθενής είναι

συμπτωματικός και η CK υπερβεί το πενταπλάσιο του ανωτέρου ορίου των φυσιολογικών τιμών, τότε πρέπει να διακόπτεται το φάρμακο.

6. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΔΗΓΜΑΤΑ ΖΩΩΝ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΩΝ

Τα δήγματα ζώων προέρχονται συνήθως από σκύλους, λιγότερο από γάτες και σπανιότερα από άλλα ζώα. Περίπου 5% των δηγμάτων σκύλου και έως 80% των δηγμάτων γάτας μολύνονται.

Τα δήγματα **σκύλων** εκδηλώνονται συνήθως ως κυτταρίτιδα, συχνά με γκριζωπό και δύσοσμο έκκριμα.

Τα δήγματα **γάτας** προκαλούν συχνότερα σηπητική αρθρίτιδα (ιδιαίτερα στα χέρια) και οστεομυελίτιδα, διότι τα δόντια της είναι πιο κοφτερά και διεισδύουν στα οστά και τις αρθρώσεις.

Η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή από μικρόβια προερχόμενα από τη χλωρίδα του στόματος του ζώου, αλλά και από το δέρμα του θύματος.

Κύρια παθογόνα μικρόβια

Τα συχνότερα παθογόνα είναι η *Pasteurella multocida* και η *P. septica* (75% από τα δήγματα γάτας και 50% των δηγμάτων σκύλου), *Staphylococcus aureus* (20% των δηγμάτων σκύλου και 5% της γάτας, προερχόμενος από το δέρμα του θύματος ή το περιβάλλον). Άλλα παθογόνα είναι οι *Streptococcus* sp., *Coagulase (-) Staphylococcus* προερχόμενοι από το δέρμα, *Neisseria* sp., *Corynebacterium*, *Carnocytophaga canimorsus* (συχνά προκαλεί σήψη με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε ανοσοκατασταλμένους). Επίσης, ενοχοποιούνται διάφορα αναερόβια, όπως Gram(+) αναερόβιοι κόκκοι, *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. και άλλα Gram(-) αναερόβια βακτήρια.

6.1. Θεραπεία

1. Απαιτείται προσεκτική εξέταση τραυμάτων και εκδορών και έλεγχος της εγγύτητας σε αγγεία, νεύρα, τένοντες, οστά, αρθρώσεις. Αν έχουν περάσει 8-12 ώρες από τον τραυματισμό, ήδη έχει εγκατασταθεί η λοίμωξη.
2. Πρέπει να γίνεται πολύ καλός μηχανικός καθαρισμός με φυσιολογικό ορό, H₂O₂ και αντισηπτικά το ταχύτερο δυνατό και χειρουργικός καθαρισμός, όταν απαιτείται. Αν υπάρχει οίδημα χρειάζεται ανάρροπη θέση. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στο πρόσωπο, λόγω αυξημένου κινδύνου διασποράς της λοίμωξης στο ΚΝΣ.
3. Απαραίτητη είναι η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας με κάλυψη αεροβίων και αναεροβίων: Συνιστάται αμιξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ 1.000 mg x 3 PO για 5-7 ημέρες. Επί αλλεργίας στις πενικιλίνες χορηγείται μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 PO ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 PO μαζί με μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 PO ή κλινδαμυκίνη 600 mg x 3 (η *Pasteurella multocida* είναι ανθεκτική) + κινολόνη.

Τα **δήγματα ανθρώπων** συνήθως έχουν μεγαλύτερη τάση για λοιμώξεις και επιπλοκές από εκείνα των ζώων. Τα κύρια παθογόνα μικρόβια είναι στρεπτόκοκκοι *viridans* 100%, *Staphylococcus epidermidis* 50%, *Corynebacterium* 40%, *Staphylococcus aureus* 30%, *Eikenella corrodens* 15%, *Bacteroides* sp. 80%, *Peptostreptococcus* sp.

6.2. Θεραπεία

Άμεση έναρξη αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος 1.000 mg x 3 PO x 5 ημέρες.

Επί εγκατεστημένης λοίμωξης χορηγείται ενδοφλεβίως αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη 3 g x 4 ή κεφοξιτίνη 2 g x 3 ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 3. Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη χορηγείται κλινδαμυκίνη 600 mg x 3 IV + (είτε σιπροφλοξασίνη ή τριμεθοπρίμη/σουφλαμεθοξαζόλη, διότι η *Eikenella* είναι ανθεκτική στην κλινδαμυκίνη).

7. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΤΕΤΑΝΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ

Ιστορικό αντιτετανικού εμβολίου	Τραύμα ρυπαρό		Τραύμα καθαρό ¹	
	Td	TIG	Td	TIG
Άγνωστο ή <3 δόσεις	NAI	NAI	NAI	OXI
≥3 δόσεις (τελευταία δόση <5 έτη)	OXI ²	OXI	OXI ³	OXI

¹ Σε παιδιά <7 ετών, συνιστάται το DTaP (εάν αντενδείκνυται το εμβόλιο για κοκκύτη, τότε χορηγείται το DT). Σε παιδιά 7-10 ετών που δεν είναι πλήρως εμβολιασμένα συνιστάται η χορήγηση μίας δόσης Tdap και η συνέχιση του εμβολιασμού με Td. Σε εφήβους και ενήλικες 10-64 ετών χορηγείται μια δόση Tdap αντί για Td εφόσον δεν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με Tdap. Σε ενήλικες >65 ετών, που δεν έχουν εμβολιαστεί με Tdap, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση Tdap αντί για Td.

² Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 10 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση.

³ Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 5 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση. Δεν απαιτούνται πιο συχνές αναμνηστικές δόσεις καθώς μπορούν να επιτείνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Td: Διπλούν εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου τύπου ενήλικος. TIG: Τετανική ανοσοσφαιρίνη.

8. ΔΗΓΜΑ ΑΠΟ ΖΩΟ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΛΥΣΣΑΣ

Η Ελλάδα επί 25 έτη ήταν μια χώρα ελεύθερη από λύσσα, αλλά από τον Οκτώβριο του 2012 μέχρι και τον Νοέμβριο του 2013 έχουν καταγραφεί 37 περιπτώσεις λύσσας σε άγρια ζώα, κυρίως στη Μακεδονία (κόκκινη αλεπού) και σπανιότερα (10%) σε οικόσιτα ζώα (σκύλοι, γάτα, βοοειδή). Στην Ελλάδα δεν έχουν παρουσιασθεί περιστατικά λύσσας σε ανθρώπους, επειδή όμως η λύσσα έχει σχεδόν πάντα θανατηφόρο έκβαση, είναι πλέον αναγκαίο μετά από κάθε δήγμα ζώου να εκτιμάται ο κίνδυνος έκθεσης στον ιό της λύσσας και να λαμβάνονται μέτρα πρόληψης.

Σε κάθε ύποπτη έκθεση απαιτείται: α) Καλή πλύση του τραύματος, β) λεπτομερής λήψη ιστορικού του συμβάντος, γ) παρακολούθηση της συμπεριφοράς

του ζώου, και δ) επικοινωνία με κτηνιάτρους, φορείς δημόσιας υγείας και δήμους.

Τοπικά μέτρα: Πρέπει άμεσα να αναζητηθούν και να εντοπισθούν όλα τα τραύματα από δήγμα καθώς και οι λύσεις συνεχείας του δέρματος. Ακολουθεί καλή πλύση του τραύματος **με άφθονο νερό και σαπούνι επί 15 λεπτά** και κατόπιν τοπική εφαρμογή αλκοολούχου διαλύματος 70% ή ιωδιούχου αντισηπτικού (ποβιδόνης). Αποφεύγεται κατά το δυνατόν άμεση συρραφή των θλαστικών τραυμάτων και εξασφαλίζεται η παροχέτευση του τραύματος εφόσον κρίνεται αναγκαία η συρραφή.

Η **εκτίμηση του κινδύνου έκθεσης** και η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής εξαρτάται:

α) Από την πιθανότητα (βαθμό επικινδυνότητας) κυκλοφορίας του ιού της λύσσας στην περιοχή που ζει το ζώο ή εάν ένα ανεμβολίαστο οικόσιτο ζώο έχει επισκεφθεί μία επικίνδυνη περιοχή τους προηγούμενους 6 μήνες. Στην Ελλάδα, κατά την επικαιροποίηση του 2013, περιοχές υψηλής επικινδυνότητας ήταν η Μακεδονία και οι περιοχές Τρικάλων, Καρδίτσας και Λάρισας, ενδιάμεσης επικινδυνότητας (χωρίς ενδείξεις κυκλοφορίας του ιού) η Θράκη, η Ήπειρος και η Μαγνησία, και χαμηλής οι υπόλοιπες περιοχές.

β) Από τον βαθμό (κατηγορία) της έκθεσης. Η έκθεση ταξινομείται ως:

- Κατηγορία έκθεσης I (μη έκθεση): Χάιδεμα, κράτημα του ζώου, επαφή ακέραιου δέρματος με σάλιο, αίμα, νευρικό ιστό, ούρα ή κόπρανα του ζώου.
- Κατηγορία έκθεσης II: Μικρής έντασης δήγματα, π.χ. εκδορές, αμυχές ή κακώσεις που δεν διαπερνούν την επιδερμίδα και χωρίς εκροή αίματος.
- Κατηγορία έκθεσης III: Δήγματα ή εκδορές που διαπερνούν το δέρμα με ταυτόχρονη εκροή αίματος. Μεγαλύτερο κίνδυνο ενέχουν πολλαπλά δήγματα, ιδίως στην κεφαλή, στον τράχηλο ή στα χέρια. Στην ίδια κατηγορία ανήκει η επαφή του σίελου του ζώου με ανοιχτά τραύματα ή λύσεις συνεχείας του δέρματος ή με βλεννογόνο.

γ) Από τη δυνατότητα εντοπισμού, παρακολούθησης, κτηνιατρικής κλινικής εξέτασης και εργαστηριακού ελέγχου του ζώου. Έχει μεγάλη σημασία η λεπτομερής περιγραφή του συμβάντος από τον παθόντα και η εκτίμησή της από ειδικό. Συμπτώματα ύποπτα για λύσσα (λυσούποπτα) του σκύλου ή της γάτας αποτελούν η αλλαγή της συνηθισμένης συμπεριφοράς, η υπερβολική επιθετικότητα και το απρόκλητο δάγκωμα, η παράδοση οικειότητα, η άρνηση φαγητού ή νερού, η σιελόρροια ή η δυσκολία κατάποσης, η αλλαγή της φωνής, η αστάθεια, οι σπασμοί, η παράλυση ή ο αιφνίδιος θάνατος.

Εάν το ζώο εντοπισθεί, εξετάζεται και εάν δεν είναι ύποπτο για λύσσα παρακολουθείται επί 15 μέρες από την ημέρα της έκθεσης. Εάν στο διάστημα αυτό δεν εκδηλώσει ύποπτα συμπτώματα θεωρείται ότι δεν πάσχει από τη νόσο. Εάν το ζώο είναι λυσσούποπτο, ελέγχεται εργαστηριακά.

Η απόφαση για τη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής δεν είναι πάντοτε εύκολη και εξατομικεύεται, εάν ληφθεί επιπλέον υπόψη η δυσκολία ανεύρεσης αντιλυσσικού ορού και εμβολίου καθώς και το υψηλό κόστος της αγωγής.

Η έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται α) το συντομότερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός 24 ωρών εάν το ζώο έχει άγνωστη ή λυσσούποπτη συμπεριφορά ή επί εκθέσεως κατηγορίας ΙΙΙ, και β) εντός 72 ωρών επί εκθέσεως κατηγορίας ΙΙ ή μη λυσσούποπτης συμπεριφοράς.

Το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (www.keelrno.gr) έχει εκδώσει **αλγόριθμους διαχείρισης περιστατικού** με πιθανή έκθεση στον ιό της λύσσας. Σύμφωνα με τους αλγόριθμους:

- Α) Στις περιοχές υψηλής επικινδυνότητας χορηγείται προληπτική αγωγή:
- α) κατόπιν εκθέσεως σε άγριο ζώο (π.χ. αλεπού, λύκος, κουνάβι, ασβός, νυχτερίδα)
 - β) κατόπιν εκθέσεως σε οικόσιτο ζώο (σκύλος, γάτα, κουνάβι, άλογο, βοοειδές, αίγα, πρόβατο, χοίρος), εφόσον το ζώο είναι λυσσούποπτο ή πάσχει από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λύσσα ή εάν δεν είναι δυνατή η ανεύρεση, η παρακολούθηση και ο εργαστηριακός έλεγχος του ζώου. Εάν το ζώο εντοπισθεί και είναι υγιές δεν απαιτείται προληπτική αγωγή. Επίσης, επί αρνητικού εργαστηριακού ελέγχου η χορηγούμενη αγωγή διακόπτεται.
- Β) Στις περιοχές ενδιάμεσης επικινδυνότητας ισχύουν τα ανωτέρω, όμως εάν το οικόσιτο ζώο δεν είναι δυνατόν να εντοπισθεί και να εξετασθεί, τότε λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η μαρτυρία του παθόντος. Επί ισχυρής υποψίας λύσσας (απρόκλητη επίθεση, λυσσούποπτη ή άγνωστη συμπεριφορά του ζώου) χορηγείται προληπτική αγωγή.
- Γ) Στις περιοχές χαμηλής επικινδυνότητας ισχύει ότι και στην ενδιάμεση, γίνεται όμως προσπάθεια εντοπισμού και ελέγχου και του άγριου ζώου. Εάν αυτό εξετασθεί εργαστηριακά και είναι υγιές δεν απαιτείται αγωγή, ενώ εάν δεν ανευρεθεί ή είναι λυσσούποπτο ή επιβεβαιωθεί εργαστηριακά η λύσσα, χορηγείται προληπτική αγωγή.

Σε όλες τις περιπτώσεις, στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς και σε έκθεση κατηγορίας ΙΙ χορηγείται εμβόλιο, ενώ σε έκθεση κατηγορίας ΙΙΙ χορηγείται εμβόλιο και αντιλυσσικός ορός. Αντιθέτως, στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και ανεξαρτήτως της κατηγορίας έκθεσης, χορηγείται πάντα το εμβόλιο μαζί με τον αντιλυσσικό όρο.

Εμβολιασμός για τη λύσσα

Τα τελευταία έτη χρησιμοποιούνται εμβόλια από διπλοειδή κύτταρα (HDCV), κεκαθαρμένα κυτταρικά εμβόλια εμβρύου όρνιθας (PCECV) και κεκαθαρμένα εμβόλια από κυτταροκαλλιέργειες Vero (PVRV). Το συνιστώμενο κλασικό σχήμα σε ανεμβολίαστα άτομα είναι 5 δόσεις των 1 ml (ή 0,5 ml για το PVRV) ενδομυϊκά στον δελτοειδή μυ στους ενήλικες ή στο προσθιοπλάγιο τμήμα του μηρού στα παιδιά και κατά τις ημέρες 0, 3, 7, 14 και 28 μετά την έκθεση. Το CDC (ΗΠΑ) προτείνει κατάργηση της 5^{ης} δόσης την 28^η ημέρα εφόσον το εμβόλιο χορηγηθεί μαζί με αντιλυσσικό ορό. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκό σχήμα 4 δόσεων, με μία αρχική διπλή δόση εμβολίου και άλλες δύο δόσεις την 7^η και την 21^η μέρα, αλλά το σχήμα αυτό εμφανίζει ταχύτερη πτώση των επιπέδων των αντισωμάτων. Σε ήδη εμβολιασθέντα άτομα το εμβόλιο χορηγείται σε 2 δόσεις, την αρχική και την 3^η ημέρα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες συνιστώνται και ενδοδερμικά σχήματα. Το εμβόλιο προκαλεί συνήθως τοπικές αντιδράσεις, σπανιότερα γριπποειδές σύνδρομο ή εξάνθημα και σπανιότατα αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, πολυνευρίτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré.

Η **αντιλυσσική ανοσοσφαιρίνη (αντιλυσσικός ορός, RIG)** χορηγείται εφόσον είναι δυνατόν μαζί με το εμβόλιο και είναι ιδιαίτερως πολύτιμη σε περιπτώσεις πολλαπλών ή βαθέων σοβαρών δηγημάτων και ιδίως στην κεφαλή, τον τράχηλο και τα χέρια. Χορηγούνται 20 IU/kg ΣΒ (ανθρώπινης ορός) ή 40 IU/kg ΣΒ (ίππειος ορός που χρησιμοποιείται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες). Ο ορός ενίεται όσο είναι δυνατόν στην περιοχή του τραύματος και γύρω από αυτό, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα χορηγείται ενδομυϊκά στον μηρό. Εάν ο ορός χορηγηθεί ώρες ή ημέρες μετά τον εμβολιασμό, η αντισωματική απόκριση στο εμβόλιο είναι μειωμένη. Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη αδρεναλίνη για την άμεση αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων και ορονοσίας.

Όπως σε κάθε περίπτωση δήγματος, συγχορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη και αντιτετανικός εμβολιασμός. Η πιθανή έκθεση πρέπει να δηλώνεται στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αλγόριθμος διαχείρισης περιστατικού με πιθανή έκθεση στον ιό της λύσσας. Ενημερωτικό δελτίο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Μάιος 2013 (www.keelrno.gr).
2. Παπαδόπουλος Α. Εμβόλια για ενήλικες. Στο: Γιαμαρέλλου Ε. και συν., Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2^η έκδοση, Αθήνα, εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2009, σ. 1629-46.
3. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:128-38.
4. Chambers H., Moellering R.C., Kamitsuka P. et al. Management of skin and soft tissue infections. *N Engl J Med.* 2008;359:1063-67.
5. Daum S.R. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2007;357:380-90.

6. De Maria A. Jr. Rabies immune globulin and vaccine. UpToDate, 2013.
7. Human Rabies Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR*. 2008;57(RR 03):1-26 και *MMWR*. 2010;59(RR02):1-9.
8. Koerner R., Johnson A.P. Changes in the classification and management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:232-4.
9. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1-38.
10. Moellering R.C. The problem of complicated skin and skin structure infections: The need for new agents. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(Suppl 4):3-8.
11. Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G. et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of MRSA infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:976-94.
12. Nathwani D. New antibiotics for the management of complicated skin and soft tissue infections: Are they any better? *Inter J Antimicrob Agents*. 2009;51(Suppl 1):24-9.
13. Stevens D., Bisno A., Chambers H. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41Q1373-406.
14. Warrell M.J. and Warrell D.A. Rhabdoviruses: Rabies and rabies-related lyssaviruses. In: Warrell D.A., Cox T.M. and Firth J.D. (eds), *Oxford Textbook of Medicine: Infection*, Oxford University Press, Oxford UK, 2012, p. 142-56.
15. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine*. 2010;28:7140-2.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ,
ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ**

Ομάδα εργασίας 1^η έκδοσης

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα εργασίας: **Α. Βαρβαρούση**
Ε. Γιαννιτσιώτη
Μ. Λελέκης
Κ. Μαλίζος
Α. Παπαδόπουλος
Ε. Πλατσούκα
Δ. Χαλκιαδάκη
Δ. Χατζηγεωργίου

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα εργασίας: **Σ. Αθανασιά**
Ε. Γιαννιτσιώτη
Κ. Μαλίζος
Α. Παπαδόπουλος
Ε. Πλατσούκα
Δ. Χατζηγεωργίου

I. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οστεομυελίτιδα είναι μία φλεγμονώδης εξεργασία του οστού που προκαλείται από παθογόνο μικροοργανισμό και συνοδεύεται από οίδημα, αγγειακή συμφόρηση, θρόμβωση των μικρών αγγείων και τελικά, οστική νέκρωση. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης (π.χ. Cierny-Mader) ανάλογα με την παθογένεια (αιματογενής, κατά συνέχεια ιστού, μετατραυματική), τη διάρκεια (οξεία, χρόνια), τον ξενιστή (ανοσοεπαρκής, ανοσοκατεσταλμένος).

Τα συχνότερα παθογόνα αίτια είναι οι σταφυλόκοκκοι (60-80%) και ακολουθούν άλλα Gram θετικά μικρόβια (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) καθώς και Gram αρνητικά, ενώ λιγότερο συχνά ανευρίσκονται αναερόβια, και σπανιότερα μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Η οξεία οστεομυελίτιδα στον ενήλικα εντοπίζεται συχνότερα στα πλατέα οστά και ιδίως, στη σπονδυλική στήλη. Τα συχνότερα αίτια είναι σταφυλόκοκκοι και Gram αρνητικά παθογόνα. Η χρόνια οστεομυελίτιδα συνήθως προκαλείται από βλάβη που επινέμεται το περιόστεο (δήγμα, νήσουσα βλάβη μαλακών μορίων), ανοιχτά κατάγματα, χειρουργικές επεμβάσεις πλησίον του οστού καθώς και προσβολή οστού κατά συνέχεια ιστών από γεινιάζουσα σηπτική εστία μαλακών μορίων. Η ύπαρξη νεκρωμένου οστού είναι χαρακτηριστικό της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

1.1. Μικροβιολογία

Πίνακας 1. Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Βακτήριο	Επιδημιολογικά στοιχεία
<i>Staphylococcus aureus</i>	50-70%, το συνηθέστερο παθογόνο
Coagulase negative Staphylococci	30-50%, σε παρουσία ξένων σωματιών
Gram(-) αερόβια (π.χ. <i>Escherichia coli</i>)	25%, σε νοσοκομειακή λοίμωξη ή επιμολυσμένο επιπλεγμένο κάταγμα
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50%, σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα, σε χρήστες IV ουσιών

Βακτήριο	Επιδημιολογικά στοιχεία
<i>Salmonella</i> sp.	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
Αναερόβια	≥5% του συνόλου, μεικτές λοιμώξεις

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά παθογόνα αίτια οστεομυελίτιδας σε ειδικούς πληθυσμούς.

Δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	<i>Salmonella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Ασθενείς HIV (+)	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Bartonella quintana</i>
Μετά από δήγματα ζώων	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Ανοσοκατεσταλμένοι	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida albicans</i> , <i>Mycobacterium</i> spp.
Πληθυσμοί σε περιοχές, στις οποίες ορισμένα μικρόβια ενδημούν	<i>Brucella melitensis</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Χρήστες IV ουσιών	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Eikenella</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

2.1. Εργαστηριακός έλεγχος

A) Δείκτες φλεγμονής (χρήσιμοι και για παρακολούθηση της πορείας της νόσου): Ποσοτική CRP, TKE.

B) Καλλιέργειες:

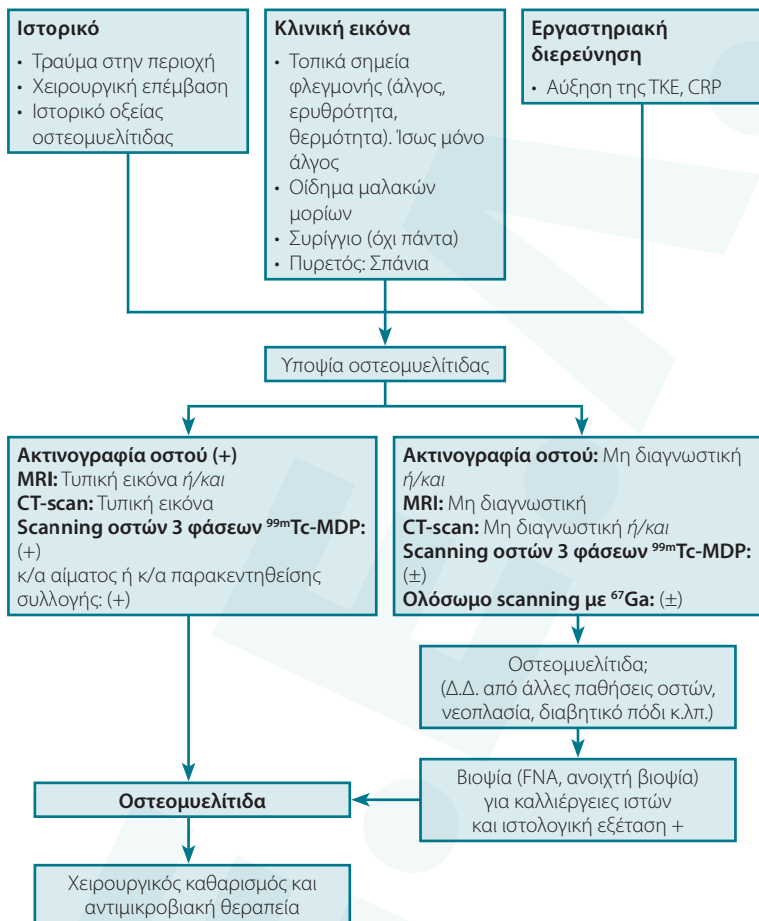
- *Καλλιέργεια αίματος:* Είναι θετική στο 50% των περιπτώσεων της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας.
- *Καλλιέργειες οστού* μετά από ανοικτή ή κλειστή βιοψία (FNA) μέσα από υγιές δέρμα.
- Στη χρόνια οστεομυελίτιδα συνιστάται προηγηθείσα διακοπή αντιβιοτικών για ≥2 εβδομάδες, διότι αυξάνεται η ευαισθησία των διεγχειρητικών καλλιιεργειών.
- *Διεγχειρητικές καλλιέργειες:* ≥6 για την τεκμηρίωση του παθογόνου αίτιου.
- *Καλλιέργεια συριγγίου:* Αναξιόπιστη. Ίσως αντανακλά το παθογόνο μόνο όταν απομονώνεται *S. aureus*.

Γ) Παθολογοανατομική εξέταση διεγχειρητικών δειγμάτων: Είναι υποχρεωτική. Η παρουσία >5-10 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε περισσότερες από 2 ιστολογικές τομές είναι ενδεικτική λοίμωξης (ευαισθησία 43-84%, ειδικότητα 93-97%).

Δ) Απεικονιστικές μέθοδοι

- **Ψηφιακή ακτινογραφία:** Καθυστέρηση απεικόνισης παθολογικών ευρημάτων όπως τοπική οστεοπενία και η υπέγερση του περιοστέου τις πρώτες 7 ημέρες της νόσου.
- **US:** Χρήσιμο για τη διάγνωση σε πραγματικό χρόνο μιας εξελισσόμενης συλλογής στα μαλακά μόρια καθώς και για καθοδηγούμενη παρακέντηση της συλλογής.
- **CT-scan:** Απεικόνιση έκτασης βλάβης. Ζητείται και όταν υπάρχει ανένδειξη MRI (βηματοδότης, προσθετική βαλβίδα, μη συμβατά ορθοπαιδικά εμφυτεύματα).
- **MRI:** Μέθοδος εκλογής. Ευαισθησία 95%, ειδικότητα 90%. Ωστόσο, δεν συνιστάται στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά από θεραπεία.
- Πυρηνική ιατρική (σπινθηρογραφήματα):
 - **Scanning οστών 3 φάσεων με τεχνητό $^{99m}\text{Tc-MDP}$:** Ευαισθησία >90%, ειδικότητα ~33%. Θετικό για οστική φλεγμονή όταν και οι 3 φάσεις είναι θετικές. Το αρνητικό αποτέλεσμα ουσιαστικά αποκλείει την ενεργό νόσο.
Επί υποψίας οστεομυελίτιδας ενδείκνυνται επίσης το $^{99m}\text{Tc-Sulfur Colloid}$ ή το Leukoscan.
Μετά από χειρουργείο ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ ΘΕΤΙΚΟ ΕΠΙ 1-1,5 ΕΤΟΣ.
 - **Scanning με ^{67}Ga :** Ευαισθησία 70%, ειδικότητα ως 100%. Ο συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων με τεχνητό και γάλλιο αυξάνει τη διαγνωστική αξία των μεθόδων αυτών.
 - **FDG-PET CT scan (Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography CT):** Υψηλή ευαισθησία (>95%). Η μέχρι τώρα εμπειρία αφορά κυρίως τη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι όπου διαφαίνεται θετική προγνωστική αξία έως 94% και αρνητική προγνωστική αξία 90%.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος χρόνιας οστεομυελίτιδας.



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ✓ Δεν συνιστάται μακροχρόνια αντιμικροβιακή αγωγή πριν τον χειρουργικό καθαρισμό. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας είναι πρωτίστως χειρουργική.

Συνδυασμός εκτεταμένου χειρουργικού καθαρισμού επί υγιών ιστών και αντιμικροβιακής αγωγής.

3.1. Χειρουργική θεραπεία

- Χειρουργικός καθαρισμός (Bone debridement)

- Κάλυψη νεκρού χώρου (Reconstruction & dead space management)
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization)
- Οστική αποκατάσταση με αυτόλογα οστικά μοσχεύματα ή/και διατακτική οστεογένεση
- Κάλυψη μαλακών μορίων (Soft tissue coverage).

3.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Χρόνος έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής: Θεωρείται η ημερομηνία του χειρουργικού καθαρισμού. Αρχικά χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και στη συνέχεια *per os* θεραπεία.

A) Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία μέχρι το αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιιεργειών

A1. Ασθενείς από την κοινότητα χωρίς προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο

1. Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή κινολόνη ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή φουσιδικό Na ή μινοκυκλίνη. Ο συνδυασμός ενός από τα παραπάνω αντιβιοτικά με ριφαμπικίνη είναι δυνατός. Άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών: Κλινδαμυκίνη + κινολόνη ή κοτριμοξαζόλη, φουσιδικό Na + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη, μινοκυκλίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη.
Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από MRSA κοινότητας, χορηγείται βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη, σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.
2. Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια: Συνιστάται αντισταφυλοκοκκική αγωγή σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαζόνη.
3. Σε χρήστες IV ουσιών: Συνιστάται συνδυασμένη αντισταφυλοκοκκική με αντιψευδομοναδική αγωγή (ενδεικτικά: σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη). Επί υποψίας MRSA επιβάλλεται τροποποίηση αγωγής.

A2. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου νοσοκομειακού MRSA ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (μετεγχειρητική οστεομυελίτιδα)

Συνιστώνται γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη) σε συνδυασμό με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη -εξαιρούμενης της ερταπενέμης που δεν είναι δραστική στην ψευδομονάδα). Σε σηπτικό νοσοκομειακό ασθενή ή ασθενή ΜΕΘ εξετάζεται η προσθήκη κολιμυκίνης. Εναλλακτικά στα γλυκοπεπτιδία, χορηγείται δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

B) Αιτιολογική θεραπεία βάσει αποτελέσματος διεγχειρητικών καλλιιεργειών

Πίνακας 3.

Μικροοργανισμός	Επιλογές αντιμικροβιακών
<i>S. aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη - MSSA)	<p>1. Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη) ΕΦ ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή σιπροφλοξασίνη ή μινοκυκλίνη ή φουσιδικό Na</p> <p>2. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη Τα ανωτέρω μπορούν να συνδυασθούν μεταξύ τους ανάλογα με τις ευαισθησίες του στελέχους. Η αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη συνιστάται στην αρχική ενδοφλέβια αγωγή</p>
<i>S. aureus</i> (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη - MRSA)	<p>1. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη (εναλλακτικά δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη). Αν ταυτοποιούνται υψηλές τιμές MIC στη βανκομυκίνη (>1 μg/ml και δεν συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης: προτείνεται δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη βάσει ευαισθησιών του αντιβιογράμματος</p> <p>2. Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη Η νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη αλλά και λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη) ή μινοκυκλίνη ή φουσιδικό Na</p> <p>3. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη</p>
<i>Coagulase negative Staphylococci (CNS)</i>	Όπως σε MR <i>S. aureus</i> . Προσοχή στην MIC της βανκομυκίνης/ τεϊκοπλανίνης. Συνήθως οι CNS έχουν αυξημένη MIC στην τεϊκοπλανίνη και ενίοτε και στη βανκομυκίνη
<i>Streptococcus sp.</i>	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη ή κλινδαμυκίνη ή κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) ή κεφτριαξόνη
<i>Enterococcus sp.</i>	Αμπικιλίνη/αμοξικιλίνη ± γενταμικίνη Επί αντοχής στην αμπικιλίνη: Βανκομυκίνη. Αν VRE (ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος), τότε λινεζολίδη ή δαπτομυκίνη σε υψηλή δοσολογία (βλ. ανωτέρω)
Gram(-) βακτηρίδια πλην <i>P. aeruginosa</i>	Νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό IV ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό IV ή κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (κεφτριαξόνη, ή κεφταζιδίμη, ή κεφοταξίμη ή κεφεπίμη) IV ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη) IV
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Σιπροφλοξασίνη (IV/PO) ή κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, πλην ερταπενέμης)

* Για δοσολογία φαρμάκων βλ. σχόλια στη διάρκεια θεραπείας.

Γ) Διάρκεια θεραπείας

Διάρκεια θεραπείας οξείας οστεομυελίτιδας: 4-6 εβδομάδες.

Διάρκεια θεραπείας χρόνιας οστεομυελίτιδας: ≥ 6 εβδομάδες, συνήθως 3 μήνες, δυνατόν μέχρι και 6 μήνες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή πορεία του ασθενούς. Η θεραπεία εξατομικεύεται. Μακρύτερος χρόνος θεραπείας: Οστεομυελίτιδα ποδοκνημικής (≥ 3 μήνες), τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων (ως 6 μήνες).

Σχόλια:

- Δοσολογικά σχήματα:** Μέγιστες δυνατές δοσολογίες, φαρμακοκινητικές παράμετροι χορήγησης.

Πενικιλίνη G: 3-4.000.000 IU x 6 IV

Αμπικιλίνη: 2 g x 4 IV

Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g x 6 IV και 1 g x 4 PO

Αμπικιλίνη ή αμοξικιλίνη: 3 g x 4 IV \pm γενταμικίνη 1 mg/kg x 3 IV

Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4 IV

Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό: 1,2 g x 3 IV

Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4 IV

Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό: 5,2 g x 4, ή x 3 IV

Κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς: (π.χ. κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV ή IM, κεφταζιδίμη 2 g x 3 IV, κεφοταξίμη 2 g x 3 IV, κεφεπίμη 2 g x 3 IV)

Αζτρεονάμη: 2 g/8ωρο IV

Αμπικιλίνη/αμοξικιλίνη: 3 g x 4 IV/1 g x 3 PO

Κλινδαμυκίνη: 600 mg x 3 IV, 300 mg x 4 PO

Κοτριμοξαζόλη: 960 mg x 3 ή x 2 IV ή PO

Φουσιδικό Na: 500 mg x 3 IV ή PO

ΡΙφαμπικίνη: 600 mg + 300 mg IV ή PO

Σίπροφλοξασίνη: 600 mg x 2 (ή 400 mg x 3) IV, 750 mg x 2 (1 g x 2 σε ψευδομονάδα) PO

Οφλοξασίνη: 400 mg/12ωρο IV, PO, λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 ή 500 mg x 2 IV ή PO, μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 IV ή PO

Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg x 2 IV

Δαπτομυκίνη: 8 ως 10 mg/kg x 1 IV

Τεϊκοπλανίνη: 10 mg/kg IV, IM (μετά από φόρτιση με 400 mg ανά 12ωρο κατά το πρώτο 24ωρο της αγωγής)

Λινεζολίδη: 600 mg x 2 IV, PO
- ΡΙφαμπικίνη δεν χρησιμοποιείται ΠΟΤΕ ως μονοθεραπεία αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό λόγω ταχείας ανάπτυξης αντοχής.**

II. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την επιδημιολογία και τη μικροβιακή αντοχή σε κάθε νοσοκομείο.

Πίνακας 1. Χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική.

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης	Δοσολογία (IV)	Αριθμός δόσεων
Ολικές αρθροπλαστικές	1) Βανκομυκίνη 1 g ή τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg	1-2 1
	2) Κεφαζολίνη 1-2 g	1-2
	3) Κεφουροξίμη 1,5 g	1-2
Εσωτερική οστεοσύνθεση κλειστού κατάγματος	Ως επί αρθροπλαστικών	1-2
Ανοικτά κατάγματα (ταξινόμηση Gustilo)	Ημερήσια δοσολογία	Διάρκεια αγωγής
Τύπου I & II	Κεφουροξίμη 1,5 g/8ωρο ή κλινδαμυκίνη 600 mg/8ωρο	1 ημέρα
Τύπου III	Κεφουροξίμη 1,5 g/8ωρο + μετρονιδαζόλη 500 mg/8ωρο ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάνη 3 g/6ωρο ή Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g/8ωρο	3-5 ημέρες

Σχόλια:

- Η πρώτη δόση των αντιβιοτικών χορηγείται με την είσοδο στην αναισθησία.
Η επόμενη δόση της κεφουροξίμης και της κεφαζολίνης χορηγείται 8 ώρες μετά από την πρώτη δόση.
- Η χρήση της βανκομυκίνης/τεϊκοπλανίνης συνιστάται:
 - Σε νοσοκομεία με επιπολασμό σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA και MRSE) $\geq 20\%$ και
 - Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες. Η πρώτη δόση της βανκομυκίνης χορηγείται 1 ώρα πριν την έναρξη του χειρουργείου και με διάρκεια έγχυσης 1 ώρα. Η δεύτερη δόση χορηγείται μετά από 12 ώρες.
- Αν συμβεί μεγάλη αιμορραγία ($>1,5$ l αίματος) ή αν η χειρουργική επέμβαση παραταθεί, χορηγείται επιπλέον δόση για τη βανκομυκίνη (πρόταση >6 ώρες) και την κεφαζολίνη (πρόταση >3 ώρες).
- Η αντιμικροβιακή προφύλαξη των ανοιχτών καταγμάτων συνιστά, ουσιαστικά, θεραπεία. Η αγωγή αυτή προηγείται του χειρουργικού καθαρισμού και πρέπει να χορηγείται παρεντερικώς και άμεσα, κατά το δυνατόν εντός 3 ωρών και οπωσδήποτε εντός 6-8 ωρών από τον

τραυματισμό. Αν ακολουθήσει δεύτερος χειρουργικός χειρισμός (π.χ. τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος, σύγκλιση τραύματος), χορηγούνται εκ νέου αντιβιοτικά το πολύ για άλλες 3 ημέρες και με βάση τα αποτελέσματα των ενδοεγχειρητικών καλλιεργείων. Οι τοπικές πλύσεις με αντιβιοτικά δεν συνιστώνται.

5. Αν χρησιμοποιηθεί εγγύς περιχειρίδα (tourniquet), η έγχυση του αντιβιοτικού πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 20 min πριν την τοποθέτησή της.
6. Δεν συνιστάται η συνεχιζόμενη χορήγηση αντιβιοτικών πέραν της ενδεδειγμένης διάρκειας παρά τις διάφορες αιτιάσεις (π.χ. αντιβιοτικά έως ότου αφαιρεθούν οι παροχετεύσεις μετά την επέμβαση).
7. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πρόσφατη (<2 έτη) τοποθέτηση αρθροπλαστικής, συνιστάται χημειοπροφύλαξη για αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις και ουρολογικούς χειρισμούς.

III. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση των λοιμώξεων υπολογίζεται διεθνώς σε 0,3-1% σε αρθροπλαστικές ισχίου, 0,5-2% σε αρθροπλαστικές γόνατος, 1,3% σε αρθροπλαστικές ώμου και 5% στα υπόλοιπα εμφυτεύματα. Για την Ελλάδα, εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται έως το διπλάσιο των διεθνών. Η επίπτωση υπερτριπλασιάζεται σε αναθεωρήσεις (revisions).

Πίνακας 1. Παθογόνα αίτια σε ορθοπαιδικές λοιμώξεις με εμφυτεύματα.

Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (CNS)	20-43%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12-25%
Πολυμικροβιακές	10-19%
Gram αρνητικά βακτηρίδια	3-11%
<i>Streptococcus</i> spp.	8-10%
Αναερόβια βακτήρια	2-10%
<i>Enterococcus</i> spp.	3-7%
<i>Candida</i> sp., <i>Brucella</i> sp., <i>Mycobacterium</i> sp., <i>P. acnes</i>	Σπάνια
Μη ανίχνευση παθογόνου	8-19%

Πίνακας 2. Ταξινόμηση λοιμώξεων παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης.

Κατηγορία λοιμώξεως	%	Χρονική έναρξη μετά την επέμβαση	Κύρια παθογόνα αίτια	Κλινική εικόνα
Πρώιμη μετεγχειρητική (early) • οξεία • υποξεία	29-45	≤2-4 εβδ. (ή από <2 εβδ. έως 3 μήνες, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. (Gram αρνητικά βακτήρια, Coagulase negative <i>Staphylococci</i>)	Συνήθως συμπτώματα/σημεία οξείας φλεγμονής (πυρετός, ρίγος, τοπικά σημεία φλεγμονής στο δέρμα ή την περιοχή της τομής), πιθανώς συρίγγιο
Ώσιμη χρονία (delayed)	23-41	≥4 εβδ.-2 έτη (ή από 3 μήνες έως 2 έτη, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως)	Coagulase negative <i>Staphylococci</i> , <i>Propionibacterium</i> spp., Αναερόβια βακτήρια <i>S. aureus</i>	Αβληχρότερη εικόνα, επίμονο ή επιδεινούμενο άλγος, δυσκαμψία, οίδημα, πυρετός <30%, πιθανώς συρίγγιο, με ή χωρίς χαλάρωση υλικού
Ώσιμη αιματογενής (late)	30-33	>2 έτη	<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i> Gram αρνητικά βακτήρια	Οξείας ή υποξείας ενάρξεως φλεγμονή, δυσλειτουργία μιας άρθρωσης που προηγουμένως λειτουργούσε καλά, συνοδός ή απομακρυσμένη άλλη πηγή λοίμωξης π.χ. από δέρμα, ουροποιητικό ή αναπνευστικό σύστημα, οδόντες ή μετά από σήψη

Με δεδομένο ότι η εγκατάσταση βιομεμβράνης γίνεται μέσα σε λίγες ώρες από τον αποικισμό ενός εμφυτεύματος (3 ώρες), ο χαρακτηρισμός μιας λοίμωξης με την προτεινόμενη από 10ετία και πλέον ταξινόμηση δεν συμβάλλει στη λήψη απόφασης από μέρους του θεράποντα χειρουργού, γιατί αυτή δεν επιλύει το δίλημμα για την αφαίρεση ή όχι των εμφυτευμάτων κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση της διαγνωσθείσας λοίμωξης. Μεγαλύτερη αξία έχουν η σταθερότητα ή η χαλάρωση των εμφυτευμάτων, η ανάπτυξη βιομεμβράνης, η ανθεκτικότητα του μικροβίου και η παρουσίαση συρίγγιου. Παραμένει, όμως, χρήσιμος για την «κλινική» μας επικοινωνία και για την ερευνητική καταγραφή.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ

Κλινική εικόνα (βλ. Πίνακας 2)

Η διαφορική διάγνωση από άσηπτη χαλάρωση είναι συχνά δύσκολη.

Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής

Αύξηση λευκών: Μικρή ειδικότητα και χρησιμότητα.

Δείκτες φλεγμονής (CRP-ΤΚΕ)

- Αρκετά υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα, είναι χρήσιμες οι διαδοχικές μετρήσεις τους, ιδίως της CRP.
- Φυσιολογική τιμή και των δύο δεικτών αποτελεί ισχυρό, αλλά όχι απόλυτο δείκτη απουσίας της φλεγμονής.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

Ακτινογραφίες (με εστίαση στην πρόθεση και υψηλής ευκρίνειας)

- Χαμηλή ευαισθησία (<50%) - Οι βλάβες εμφανίζονται σε 3-6 μήνες.
- Η παρουσία χαλάρωσης ή ταχέως εξελισσομένων ακτινοδιαυγάσεων (>2 mm περίε της προθέσεως) εγείρουν ιδιαίτερη υποψία για πιθανότητα λοίμωξης. Η περιουσιακή αντίδραση στην περιοχή του μηριαίου στελέχους αποτελεί δείκτη ενδεικτικό λοίμωξης και χαλάρωσης στις αρθροπλαστικές του ισχίου.

Υπερηχογράφημα

- Συμβάλλει: 1) στην απεικόνιση της παρουσίας και έκτασης συλλογής στο ισχίο, και 2) για υποβοήθηση της αρθροκέντησης.

Υπολογιστική αξονική (CT) και μαγνητική (MRI) τομογραφία

- MRI → μεγάλη ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους περίε ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη. Είναι ακίνδυνη σε εμφυτεύματα τιτάνιου ή ταντάλιου.
- CT → είναι χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης στο ισχίο. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice CT) παρέχει τη δυνατότητα καλύτερης απεικόνισης των διεπιφανειών χωρίς όμως απόλυτη ευκρίνεια, λόγω παραθλάσεων από τα μέταλλα της αρθροπλαστικής.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (Πίνακας 3)

Ευαίσθητες τεχνικές με σχετικά μικρή ειδικότητα -δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

Πίνακας 3. Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος στη διάγνωση λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων.

Σπινθηρογράφημα με διφωσφονικό τεχνητίο (^{99m} Tc-MDP) 3 φάσεων	Σπινθηρογράφημα με γάλλιο (Ga 67)	Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά (ίνδιο-111, τεχνητίο ΗΜΡΑΟ)
<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία έως 100%, ειδικότητα 40% • Παραμένει θετικό έως 1-2 έτη μετά την επέμβαση • Το αρνητικό αποτέλεσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας λοιμώξεως 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 40%, ειδικότητα έως 100% • Απαιτεί 48 ώρες και η προσθήκη του στο σπινθηρογράφημα με τεχνητίο ωφελεί περιορισμένα 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 60% • Ειδικότητα 73% • Ο συνδυασμός με σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc-sulfur-colloid αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε 95% • Εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολο διαθέσιμο, υψηλό κόστος
Σπινθηρογράφημα με τεχνητίο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (^{99m} Tc-anti-NCA 90, ^{99m} Tc Sulesomab, Leukoscan)	Τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίου με 18F φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 67-91%, ειδικότητα 81-99% • Εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο • Χρήσιμο κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 82-95%, ειδικότητα 50-97% • Συνδυάζεται και με CT (PET-CT) • Υπό αξιολόγηση, πιθανή εναλλακτική επιλογή 	

2.2. Μικροβιολογικές και ιστολογικές εξετάσεις

1. **Καλλιέργεια συριγγίου:** Γενικά αναξιόπιστη. Πιθανώς αξιολογείται μόνο η απομόνωση *S. aureus* από βαθεία λήψη.
2. **Αρθροκέντηση:** Ταχεία και ακριβής εξέταση. Η ανεύρεση στο υγρό της αρθροκέντησης >1.700 λευκοκυττάρων μl και/ή >65% πολυμορφοπύρηνων (στο γόνατο) και >4.200 λευκοκυττάρων μl και/ή >80% πολυμορφοπύρηνων (στο ισχίο) είναι συμβατή με λοίμωξη της αρθροπλαστικής. Η χρώση Gram του υγρού έχει χαμηλή ευαισθησία (<26-32%), αλλά υψηλή ειδικότητα (>97%). Η καλλιέργεια έχει ευαισθησία 45-100% και ειδικότητα 82-97%. Το υγρό της παρακέντησης πρέπει να ενοφθαλμισθεί σε φιαλίδιο καλλιέργειας αίματος.
3. **Διεγχειρητικά περιπροθετικά δείγματα:** Απαραίτητη η λήψη τουλάχιστον 6-10 κατάλληλα σημασμένων διεγχειρητικών δειγμάτων περιπροθετικού πύου, ιστού, και μεμβρανών και ταχεία αποστολή αυτών στο εργαστήριο (εντός 2 ωρών). Η χρώση Gram των υλικών αυτών παρουσιάζει μικρή ευαισθησία (6-19%), αλλά μεγάλη ειδικότητα (97-99,5%). Οι καλλιέργειες των υλικών παρουσιάζουν για το γόνατο και το ισχίο ευαισθησία 67% και 100% και ειδικότητα 93% και 96% αντίστοιχα. Για την πιστοποίηση της λοίμωξης απαιτούνται τουλάχιστον 2 θετικά

δείγματα καλλιέργειών με τον ίδιο μικροοργανισμό. Δεν συνιστώνται διεγχειρητικές λήψεις καλλιέργειών με στυλεό.

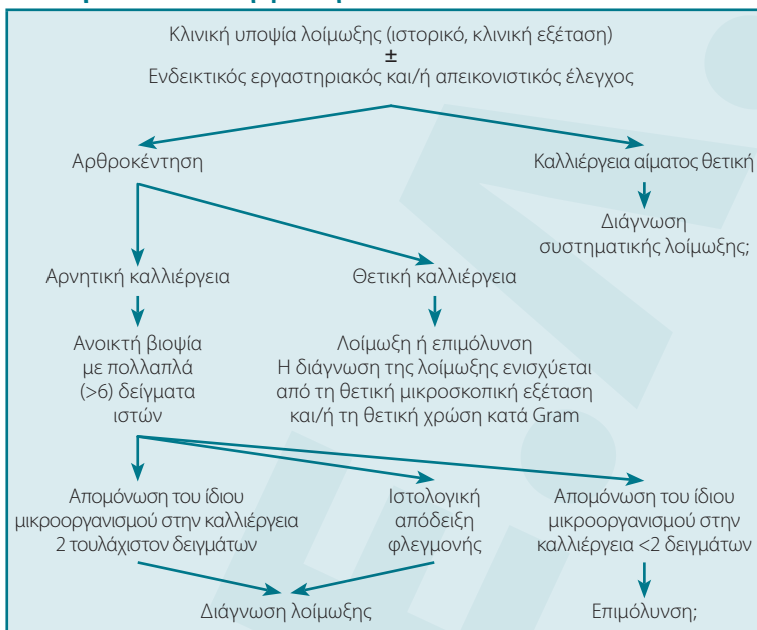
4. **Ταχεία βιοψία των ιστών πέριξ των εμφυτευμάτων:** Ιστολογική απόδειξη της φλεγμονής με ευαισθησία 50-93% και ειδικότητα 77-100% και ορίζεται σε ένα δείγμα με την ανεύρεση >5 (ή και 10) ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε μεγέθυνση x 400 και το κριτήριο αυτό πρέπει να πληρούν >50% των 10 ελεγμένων οπτικών πεδίων.
5. **Μετεγχειρητική καλλιέργεια εμφυτευμάτων:** Προς αποφυγή επιμολύνσεων πρέπει να τα χειριζόμαστε με καθαρά εργαλεία ή γάντια. Η χρήση υπερήχων (sonication) αυξάνει την ευαισθησία από 60% σε 78,5% και διατηρεί υψηλή ειδικότητα (99%), ενώ είναι ιδιαίτερως χρήσιμη εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών (αύξηση ευαισθησίας από 45% σε 75%).
6. **Μοριακές μέθοδοι:** Ευρίσκονται υπό αξιολόγηση μέθοδοι (multiplex PCR, Plex ID).
7. Η λήψη των αντιβιοτικών συνιστάται να διακόπτεται 14 ημέρες προ της αρθροκεντήσεως και 14-28 ημέρες προ της ανοιχτής βιοψίας. Η διεγχειρητική προφύλαξη με αντιβιοτικά πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά από τη λήψη των δειγμάτων.

2.3. Κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης αρθροπλαστικής

Σύμφωνα με ένα γενικά αποδεκτό ορισμό (Del Pozo J. Patel R. *N Engl J Med* 2009), απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Συρίγγιο, που επικοινωνεί με την περιοχή των εμφυτευμάτων.
2. Πύον πέριξ της αρθρώσεως.
3. Ιστολογική απόδειξη οξείας μικροβιακής φλεγμονής των περιπροθετικών ιστών.
4. Απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από τουλάχιστον δύο καλλιέργειες από υγρό αρθροκέντησης ή από διεγχειρητικά περιπροθετικά δείγματα.

2.4. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης σε λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Αφορά:

1. εσωτερική οστεοσύνθεση
2. αρθροπλαστική
3. εμφυτεύματα συνδεσμοπλαστικών.

Βασικές αρχές

1. Η εκρίζωση της λοίμωξης παρουσία εμφυτεύματος πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη έως αδύνατη, γι' αυτό και στις περισσότερες των περιπτώσεων απαιτείται αφαίρεση του εμφυτεύματος.
2. Αποφυγή κατά το δυνατόν της εμπειρικής αγωγής. Όταν αφαιρεθούν τα εμφυτεύματα αποστέλλονται για καλλιέργεια.
3. Χορηγείται συμπληρωματικά συνδυασμός αντιβιοτικών με καλή φαρμακοκινητική στον οστίτη ιστό και με δραστικότητα έναντι μικροοργανισμών, που αναπτύσσονται αργά και παράγουν βιομεμβράνη. Για το είδος και τη δοσολογία των αντιβιοτικών βλ. κεφάλαιο οστεομυελίτιδας.
4. Δεν υπάρχουν κριτήρια πλήρους ίασης. Συνιστώνται μετρήσεις των δεικτών φλεγμονής (CRP, TKE) και τακτική παρακολούθηση ανά έτος μετά τη θεραπεία.

Εσωτερική οστεοσύνθεση: Συνιστάται η αφαίρεση της εσωτερικής οστεοσύνθεσης όταν είναι χαλαρή και τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης στηριζομένης σε υγιές τμήμα του οστού, σε συνδυασμό με αφαίρεση όλων των επαφτόμενων σε αυτή ιστών και του προσβεβλημένου και νεκρωμένου οστού μέχρις αιμάσσοντος (Parrika sign). Στο έλλειμμα τοποθετούνται προσωρινά βόλοι ακρυλικού τσιμέντου με πρόσμιξη αντιβιοτικών (2 g βανκομυκίνης και 500 mg γενταμικίνης ή 2 g δαπτομυκίνης ή/και 2 g ιμιπενέμης/40 g τσιμέντου). Μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων και τον χειρουργικό καθαρισμό, η αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται στις διεγχειρητικές καλλιέργειες και ακολουθεί τις οδηγίες της χρονίας οστεομελίτιδος (βλ. χρόνια οστεομελίτιδα). Το τσιμέντο αποδίδει τοπικά πολύ υψηλές πυκνότητες αντιβιοτικών μέχρι την 7^η μετεγχειρητική ημέρα.

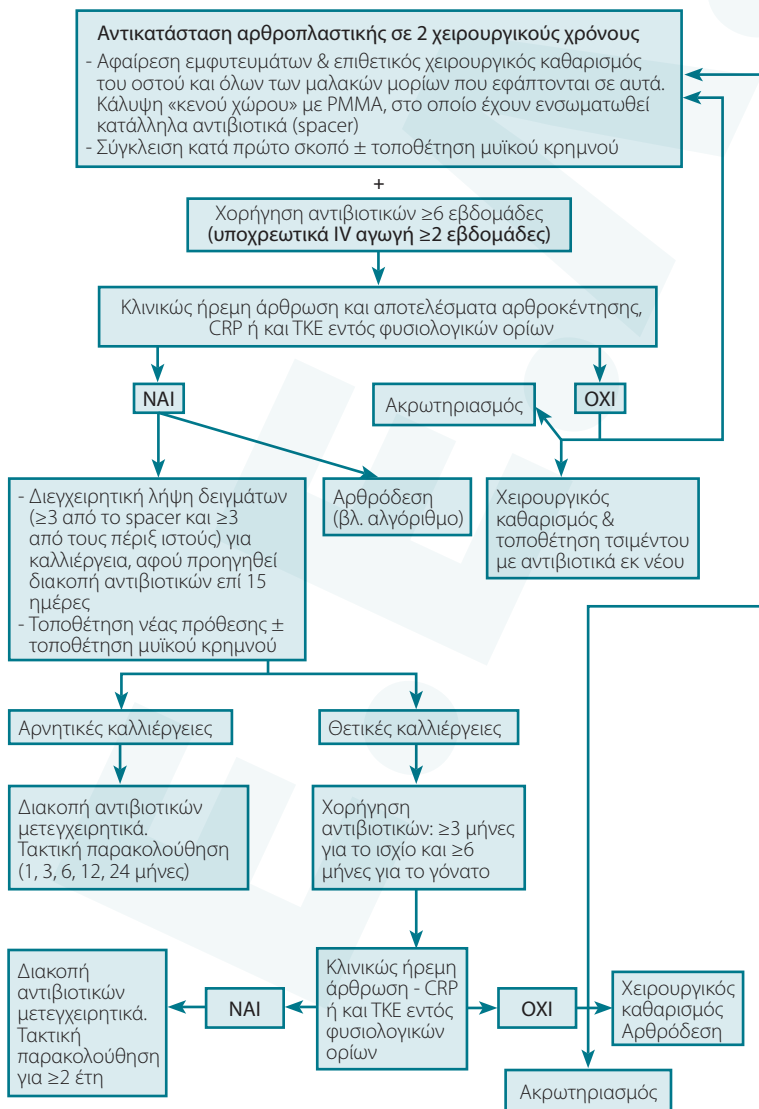
Ολική αρθροπλαστική: Βλ. αλγόριθμο αρθροπλαστικής (Σχήμα 1). Σε ορισμένες περιπτώσεις καθίσταται δυνατή η διατήρηση της αρθροπλαστικής, εάν πληρούνται τα κατωτέρω κριτήρια:

Οξεία πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη (1-3 μήνες) με κλινική σημειολογία και συμπτώματα διάρκειας ≤ 21 ημερών ή πρόσφατη όψιμη αιματογενής λοίμωξη, με σταθερή πρόθεση χωρίς σημεία και συμπτώματα χαλαρώσεως και χωρίς συρίγγιο ή απόστημα. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει πολύ χαμηλά ποσοστά διάσωσης της πρόθεσης και πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης **και προτείνεται μόνον όταν έχει τεκμηριωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός** και η ευαισθησία σε αντιβιοτικά που μπορούν να δοθούν *per os* για μεγάλο χρονικό διάστημα.

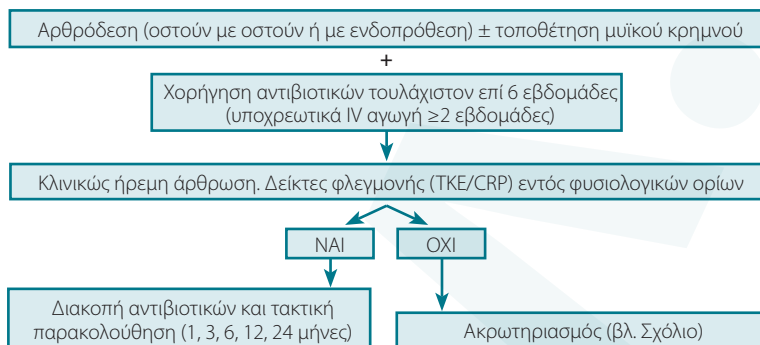
Εφόσον πληρούνται τα κριτήρια αυτά, γίνεται προσπάθεια διάσωσης της αρθροπλαστικής:

- α) Με άμεσο επιθετικό χειρουργικό καθαρισμό με αφαίρεση των αρθροϋμένων επιφανειών, π.χ. κεραμικού - πλαστικού και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και λήψη δειγμάτων για καλλιέργειες.
- β) Με χορήγηση συνδυασμού αντιβιοτικών ενδοφλεβίως κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες και ακολούθως από του στόματος. Η διάρκεια της αγωγής είναι τουλάχιστον 6 εβδομάδες και συνήθως διαρκεί 3 μήνες για το ισχίο και 6 μήνες για το γόνατο.
- γ) Με παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης με τους δείκτες φλεγμονής (CRP, TKE) και παρακλινικός έλεγχος τοξικότητας των φαρμάκων.
- δ) Επί ανταποκρίσεως (υποχώρηση των κλινικών ευρημάτων και φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής), συνιστάται τακτική παρακολούθηση επί 2 έτη μετά το πέρας της αγωγής (στους 1, 3, 6, 12, 24 μήνες) κλινικώς και με τους δείκτες φλεγμονής.
- ε) Επί αποτυχίας ή υποτροπής, η αντιμετώπιση συνεχίζεται με χειρουργική αφαίρεση της προθέσεως (βλ. αλγόριθμο Σχήμα 1).
- στ) Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται: 1) κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (<4 εβδομάδες) και 2) μετά από πολύ πρώιμη αντιμετώπιση (≤ 4 ημέρες) από τον χρόνο ενάρξεως των οξέων συμπτωμάτων.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας λοιμώξεως ολικών αρθροπλαστικών (παράταση οξέων φαινομένων ≥ 5 ημέρες ή ηπιότερα φαινόμενα, ως επί χρόνιας φλεγμονής, κατά την όψιμη περίοδο, όπως επίσης σε κάθε ασταθή άρθρωση ή σε παρουσία συρίγγιου).



(Συνέχεια από Σχήμα 1).



Σχόλια:

1. Το ακριβές χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ της αφαίρεσης της μολυσμένης αρθροπλαστικής και της τελικής αναθεώρησης δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο και εξαρτάται κυρίως από το είδος του παθογόνου. Για ανθεκτικά σε αντιβιοτικά παθογόνα ή δύσκολα στην εκρίζωσή τους (π.χ. MRSA, Gram(-), *Enterococcus* spp., μύκητες) συνιστώνται μεγαλύτερα διαστήματα (>2-4 εβδομάδων) κατά τα οποία ο ασθενής λαμβάνει συστηματικά αντιμικροβιακή αγωγή.
2. Στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις πρέπει να αποφεύγεται η μονοθεραπεία με κινολόνες, φουσιδικό οξύ και ειδικά η ριφαμπικίνη, διότι επάγεται ταχέως αντοχή. Τα αντιβιοτικά είναι σκόπιμο να συνδυάζονται με ριφαμπικίνη, η οποία προτιμάται στο τελικό στάδιο των επεμβάσεων διότι είναι αποδεδειγμένα δραστική στη βιομεμβράνη. Αν όμως χορηγηθεί στην αρχική φάση και μετά την πρώτη επέμβαση, υπάρχει ο κίνδυνος επαγωγής αντοχής σε αυτήν.
3. Για το *Propionibacterium acnes*, χορηγείται αμοξυκιλλίνη ή κεφτριαξόνη ή κλινδαμυκίνη. Σε στείρες καλλιέργειες η εμπειρική πλέον χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να βασιστεί στο ιστορικό πρόσφατης προηγούμενης λήψης αντιβιοτικών, νοσηλείας ή χειρουργικής επεμβάσεως, καθώς και στην επικρατούσα αντοχή των σταφυλοκοκκικών στο νοσοκομείο.
4. Η τοπική θεραπεία, όπως και οι εκπλύσεις με αντιβιοτικά, δεν συνιστώνται. Για τοπική συμπληρωματική θεραπεία, θέση έχουν μόνον τα τοπικά συστήματα απελευθέρωσης αντιβιοτικών, στα οποία έχουν ενσωματωθεί αντιβιοτικά.
5. Άμεση αντικατάσταση σηπτικής αρθροπλαστικής σε ένα χειρουργικό χρόνο δύναται να αποτελεί επιλογή σε: α) φυσιολογικό ξενιστή (host A), β) γνωστό εκ των προτέρων παθογόνο μικρο-οργανισμό με χαμηλή

λοιμογόνο ικανότητα (π.χ. MSSA, MSSE, στρεπτόκοκκοι) και γ) όταν, μετά τον χειρουργικό καθαρισμό οστού, μαλακών μορίων και του αυλού των οστών, εξασφαλίζεται ιστικό περίβλημα του εμφυτεύματος με φυσιολογική αιμάτωση.

6. Ακρωτηριασμός ενδείκνυται όταν η τοπική κατάσταση των ιστών δεν επιδέχεται περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις και σε συνδυασμό με τη βεβαρυμένη κατάσταση του ασθενούς και τη βαρύτητα της λοιμώξεως, θέτει σε περαιτέρω κίνδυνο την ακεραιότητα και τη ζωή του ασθενούς.

3.1. Αντιμικροβιακή χημειοκαταστολή

Εφαρμόζεται κυρίως επί οψίμου χρονίας λοιμώξεως (>1 μήνα-2 έτη μετά την επέμβαση) με συγκεκριμένες ενδείξεις (Πίνακας 2):

- Αντένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως λόγω κακής υγείας του ασθενούς π.χ. υποκείμενα νοσήματα, υπερήλικες κ.ά.
- Μεγάλη χειρουργική επιβάρυνση από την αφαίρεση της πρόθεσης.
- Άρνηση του ασθενούς να χειρουργηθεί μετά από ενημέρωση του ότι συνιστάται η χειρουργική επέμβαση.
- Δυνατότητα του ασθενούς να λάβει τα φάρμακα από του στόματος επί μακρόν.
- Ενδείξεις ότι συντηρεί εκτεταμένη οστική καταστροφή.

Σχόλια:

- Το ποσοστό επιτυχίας ποικίλλει ανάλογα με το διάστημα παρακολούθησης με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών.
- Η διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας εξατομικεύεται και διαρκεί από 1 έως και >4 έτη. Η επιλογή των αντιβιοτικών γίνεται, όπως και στη θεραπεία ολικής αρθροπλαστικής, με διατήρηση της προθέσεως. Τις πρώτες 2 εβδομάδες τα αντιβιοτικά συνιστάται να χορηγούνται ενδοφλεβίως.
- Προτεινόμενα σχήματα *per os* καταστολής: Μινοκυκλίνη ± κοτριμοξαζόλη, κινολόνη + ριφαμπικίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη ή κοτριμοξαζόλη ή κλινδαμυκίνη ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη.

4. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΙΑΣΤΩΝ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ

- Στην Ευρωπαϊκή Ένωση διενεργούνται ετησίως 1.000.000 συνδεσμοπλαστικές γόνατος.
- Η επίπτωση της μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι 0,4-1%.
- Κλινική εικόνα: Εντεινόμενο άλγος, διόγκωση και θερμότητα της αρθρώσεως, περιορισμός κίνησης, άλγος κατά τη φόρτιση, περιαρθρική ευαισθησία.
- Υπερηχογράφημα: Υμένιτιδα - «θολερό» αρθρικό υγρό.

- Παρακέντηση: - Συνήθως αιματηρό υγρό χωρίς πύργματα
- Συνήθως πολυμορφοπύρηνια
- Χρώση Gram και καλλιέργεια.
- Εργαστηριακές εξετάσεις: Λευκοκυττάρωση με υπεροχή πολυμορφοπυρήνων
Αύξηση ΤΚΕ και CRP.
- Αντιμετώπιση: Πρόκειται για επείγουσα κλινική κατάσταση. Χειρουργική αντιμετώπιση (με βάση τα κλινικά ευρήματα).
 - Αρθροσκοπικός καθαρισμός - μενεκτομή.
 - Επί ανευρέσεως πύου αφαιρείται το μόσχευμα και τα εμφυτεύματα υποστήριξής του.
- Αντιμικροβιακή αγωγή: Ενδοφλεβίως επί 2 εβδομάδες και στη συνέχεια *per os* μέχρι να καταστούν φυσιολογικές οι τιμές της ΤΚΕ και της CRP.

IV. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μία κατά κανόνα αιματογενής μικροβιακή φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που απειλεί την ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Νοσοκομειακή θνητότητα: 2,6%. Συνηθέστερες εντοπίσεις: Γόνατο (45%), ισχίο (15%).

1.1. Προδιαθεσικοί παράγοντες (στο 88% των περιπτώσεων)

Πρωτεύοντες	Δευτερεύοντες
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Αρθροσκόπηση
Ερυθηματώδης λύκος	Ενδοαρθρική έγχυση φαρμάκων
Οστεοαρθρίτιδα	Ψωρίαση, έκζεμα, άτονα έλκη
Ουρική - ψευδοουρική αρθρίτιδα	Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών
Τραύμα	Σακχαρώδης διαβήτης
Χειρουργική επέμβαση	Νεφρική ανεπάρκεια
	Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
	Χρήση anti-TNF παραγόντων
	Ηλικία άνω των 80 ετών

1.2. Κυριότερα παθογόνα

Gram(+) μικροοργανισμοί (90%)	Gram(-) μικροοργανισμοί	Ειδικά παθογόνα
<i>Staphylococcus aureus</i> (44%)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> & non tuberculosis
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Brucella</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (σε χρήστες ΕΦ ουσιών)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
	Άλλα Gram(-) βακτηρίδια	Άλλα σπανιότερα

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αρθροκέντηση και λήψη αρθρικού υγρού: Λευκά αιμοσφαίρια $>50.000/\text{mm}^3$ (στο 65%) με υπεροχή πολυμορφοκυττάρων.

Άμεσος κατά Gram χρώση: 71% αν το παθογόνο είναι Gram(+).

Καλλιέργεια αρθρικού υγρού: Σε γονοκοκκική αρθρίτιδα: Θετική $<50\%$.

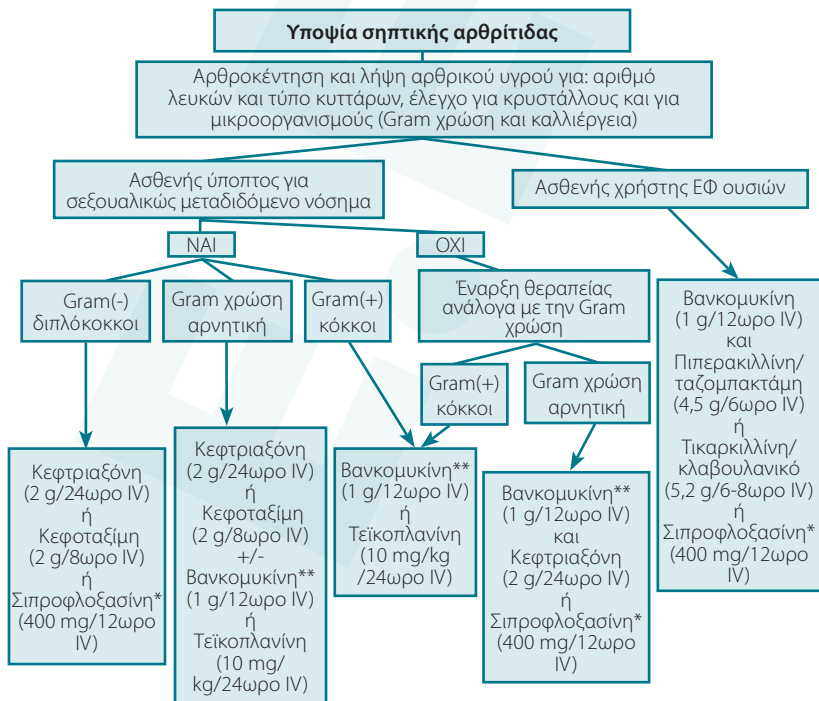
Σε μη γονοκοκκική αρθρίτιδα: Θετική $>90\%$.

Το αρθρικό υγρό πρέπει να ενοφθαλμίζεται σε θρεπτικό υλικό καλλιέργειών αίματος.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

- Ακτινογραφίες: Μη βοηθητικές σε πρώιμη φάση.
- Υπερηχογράφημα: Ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διάγνωση συλλογής υγρού στο ισχίο και στον ώμο (καθοδήγηση της αρθροκέντησης).
- MRI: Πρώιμη διάγνωση ενδάρθρικής συλλογής και διαβρώσεων χόνδρων και οστών.
- CT: Χαμηλή διαγνωστική αξία σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να αναδείξει τις οστικές αλλοιώσεις σε παραμελημένες περιπτώσεις.

2.2. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας



* Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά.

** Εναλλακτικά: δαπτομυκίνη, λινεζολίδη.

Σχόλια:

- Το εμπειρικό σχήμα τροποποιείται ανάλογα με το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών.
- Διάρκεια θεραπείας: 14 ημέρες ΕΦ και στη συνέχεια 14 ημέρες από του στόματος.
- Θεραπεία γονοκοκκικής αρθρίτιδας: 7-10 ημέρες.
- Απαραίτητη η παροχέτευση με αρθροκέντηση, μέχρι την εξαφάνιση της συλλογής και την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών.
- Δεν συνιστάται η ενδοαρθρική έγχυση διαλυμάτων αντιβιοτικών.
- Στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, σε περίπτωση ανεπιτυχούς ανταπόκρισης μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία με συνοδό αρθροκέντηση, επιβάλλεται άμεση χειρουργική παροχέτευση.

V. ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ**1. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑΣ****1.1. Ορισμοί - Επιδημιολογία**

- Σηπτική δισκίτιδα: Προσβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου από λοιμώδη αίτια
- Σπονδυλοδισκίτιδα: Εγκατεστημένη λοίμωξη με διαβρώσεις παρακειμένων σπονδύλων-πλακών
- Είναι δυνατόν να επιπλακούν από επισκληρίδια/παρασπονδυλική συλλογή και σπανιότερα από μηνιγγίτιδα
- Αποτελούν το 2-7% των οστεομυελίτιδων
- Προσβολή αυχενικής μοίρας 15-20%, θωρακικής 35%, οσφυϊκής 50%

1.2. Παράγοντες κινδύνου (>25%)

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών
- Λοιμώξεις ουροποιητικού
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Ηλικιωμένοι
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Άρρεν φύλο
- Ρευματολογικά νοσήματα
- Ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων)

1.3. Παθογόνοι μικροοργανισμοί

Παθογόνο	Χαρακτηριστικά
<i>S. aureus</i>	Το συχνότερο παθογόνο (60% επί του συνόλου)
CNS ¹	Συνήθως μετεγχειρητικά
<i>Streptococcus</i> spp ²	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
<i>Enterobacter</i> spp	Μετεγχειρητικά
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Χρήστες ΕΦ ουσιών
<i>Salmonella</i> spp.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
<i>Fungi</i> ³	Χρήστες ΕΦ ουσιών, ανοσοκατεσταλμένοι
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Αυξημένη συχνότητα σε ενδημικές περιοχές
<i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>	Ανευρίσκεται στις μεσογειακές χώρες

¹ *Coagulase negative Staphylococci*.

² Β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδα Β και G, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp.

³ *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.

Σχόλιο:

Η σπονδυλοδισκίτιδα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελεί δευτεροπαθή εντόπιση άλλης λοίμωξης π.χ. ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαμίας κεντρικού καθετήρα, ενδοκοιλιακής λοίμωξης), γι' αυτό και πρέπει πάντα να διερευνάται η τυχόν ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας λοίμωξης.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Κλινική εικόνα	Εργαστηριακός έλεγχος		
Τοπικό άλγος-μυϊκός σπασμός	>90%	ΤΚΕ ↑	>90%
Πυρετός	30%	WBC ↑	<50%
Συρίγγιο κυρίως επί υλικών σπονδυλοδεσίας	Σπάνια	CRP ↑	>90%
Επισκληρίδιο απόστημα	20-50%	Αιμοκαλλιέργειες θετικές	50%-70%
Παρασπονδυλικό απόστημα	20-50%	Έλεγχος βρουκέλλωσης*	
Νευρολογική σημειολογία συμπίεσης νωτιαίου μυελού. Απαιτεί κατεπείγουσα παροχέτευση	15%	Βιοψία διά βελόνης υπό απεικονιστικό έλεγχο ή ανοιχτή βιοψία οστού/δίσκου	
Επί επιπλοκών, θνητότητα 30%		Καλλιέργεια ιστού και άμεση αναζήτηση κοινών μικροβίων, μυκήτων και μυκοβακτηριδίων	
		Φυματινοαντίδραση Mantoux	
		PCR ιστού βιοψίας	
		<i>M. tuberculosis</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>)*	

* Οι μοριακές μέθοδοι σε εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

2.1.1. Ακτινογραφία (σε όρθια στάση)

- Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη βλάβης λοιμώδους αιτιολογίας. Απαραίτητη για την απεικόνιση της στατικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).

2.1.2. Μαγνητική τομογραφία (MRI) με χορήγηση γαδολινίου

- Εξέταση εκλογής. Αναδεικνύει οστικές αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων και την ύπαρξη παρασπονδυλικού ή επισκληριδίου αποστήματος.
- Δυνατή και σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα (π.χ. τιτάνιο, ταντάλιο).

2.1.3. Αξονική τομογραφία (CT)

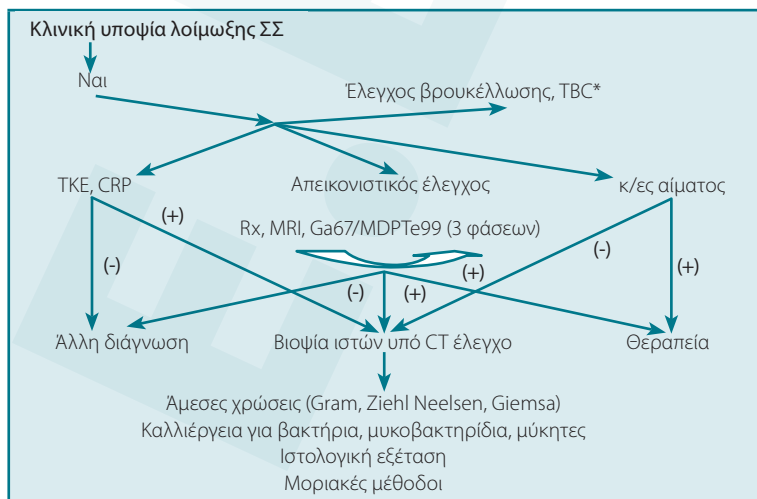
- Χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης και βιοψίας σπονδύλων/παρασπονδυλικών μαζών. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multi-slice CT) είναι χρήσιμη στον ακριβή προσδιορισμό της οστικής βλάβης και στον προγραμματισμό της χειρουργικής αποκατάστασης ΣΣ.

Σχόλιο: Ο συνδυασμός ακτινογραφίας, multi-slice CT και MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση σπονδυλοδισκίτιδας παρουσία εμφυτευμάτων.

2.1.4. Υπερηχογράφημα μαλακών μοριών

- Πρακτικά είναι χρήσιμο για την ανάδειξη βλαβών αυχενικής μοίρας ΣΣ.

2.1.5. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με σπονδυλοδισκίτιδα



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ

1. Συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή με βάση τις ευαισθησίες του παθογόνου που απομονώθηκε σε καλλιέργεια υλικού παρακέντησης ή/και από αιμοκαλλιέργειες (βλ. θεραπεία οστεομυελίτιδας). Συνιστάται αρχικά παρεντερική αγωγή για τουλάχιστον 15 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος αγωγή.
2. Επί μη ανίχνευσης παθογόνου, εμπειρικά προτείνεται συνδυασμός αντισταφυλοκοκκικής αγωγής για MRSA (βανκομυκίνη/τεύκοπλανίνη και εναλλακτικά δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη) σε συνδυασμό με αγωγή για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς με βάση την τοπική επιδημιολογία αντοχής (κοινότητας ή νοσοκομείου).
3. Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής είναι 6-8 εβδομάδες και δύναται να παραταθεί μέχρι 3-6 μήνες σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ή παρουσία εμφυτευμάτων.
4. Το είδος και η συνολική διάρκεια της αγωγής εξατομικεύονται.
5. Κριτήρια για διακοπή της αγωγής είναι η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP).
6. Μέτρα στήριξης σπονδυλικής στήλης (κηδεμόνας, ακινησία).

3.1. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης οξείας σπονδυλοδισκίτιδας

1. Σημαντική νευρολογική επιβάρυνση με σημειολογία αισθητικού και κινητικού νευρώνα.
2. Αστάθεια σπονδυλικής στήλης.
3. Ευμεγέθες απόστημα.
4. Ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη υπό συντηρητική θεραπεία.
5. Για την τεκμηρίωση της μικροβιολογίας της λοίμωξης ΣΣ, συνοδευόμενη από χειρουργικό καθαρισμό επί υγιών ιστών και αποκατάσταση ΣΣ.

3.2. Αντιμετώπιση μετεγχειρητικής σπονδυλοδισκίτιδας

1. **Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου χωρίς εμφυτεύματα** (διαδερμική μικροδισκεκτομή, ablation). Η αντιμετώπιση είναι ως επί οξείας σπονδυλοδισκίτιδας (βλ. ανωτέρω).
2. **Μετά από σπονδυλοδεσία με εμφυτεύματα**
Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παροχέτευση, χειρουργικό καθαρισμό και χορήγηση αντιβιοτικών επί μακρόν ή/και χειρουργική αποκατάσταση αναλόγως του βαθμού επιβάρυνσης της εμβιομηχανικής της σπονδυλικής στήλης. Επί επανεμφάνισης αστάθειας ΣΣ, συνιστάται αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων και αποκατάσταση ΣΣ σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή επί μακρόν. Σημειώνεται ότι όλα τα αφαιρεθέντα υλικά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια - επιθυμητές νέες τεχνικές (sonication).

3.3. Θεραπεία ειδικών λοιμώξεων σπονδυλικής στήλης

Α. Φυματιώδης σπονδυλοδισκίτιδα

Τα θεραπευτικά σχήματα φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας αναφέρονται στον Πίνακα 1. Συνοπτικά, η αρχική θεραπεία είναι 4πλή (ισονιαζίδη + ριφαμπικίνη + πυραζιναμίδη + εθαμβουτόλη) για 2 μήνες ακολουθούμενη από 10μηνη χορήγηση συνδυασμού ισονιαζίδης + ριφαμπικίνης. Επί δυσανεξίας στην αγωγή αυτή ή επί ανθεκτικής νόσου (MDR) συιστάται η συμβουλή ειδικού.

Πίνακας 1. Θεραπευτική αγωγή φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας.

Φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια αγωγής	Έλεγχος τοξικότητας
Ριφαμπικίνη	600 mg/24 h	12 μήνες	ALT, AST, γGT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
Ισονιαζίδη (συγχορήγηση βιταμίνης Β6)	300 mg/24h	12 μήνες	
Εθαμβουτόλη	15-20 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος οπτικής νευρίτιδας μηνιαίως
Πυραζιναμίδη	20-25 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος υπερουριχαιμίας
Κινολόνη	Συνήθης δοσολογία	Επί MDR	

Β. Θεραπεία βρουκελλικής σπονδυλοδισκίτιδας

- Δεν υπάρχουν συντεταγμένες οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της αντιβρουκελλικής αγωγής.
- Προτείνεται αγωγή για 3 μήνες και σε υποτροπή ή ατελή αρχική θεραπεία, παράτασή της έως 6 μήνες.
- Στα κλασικά σχήματα της οξείας βρουκελλώσεως (δοξυκυκλίνη 100 mg bid PO + στρεπτομυκίνη 1 g IM για 45 και 21 ημέρες αντίστοιχα, ή εναλλακτικά δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη 900 mg QD PO για 45 ημέρες) προτείνεται η συγχορήγηση 3^{ου} φάρμακου: κινολόνης (σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης) ή κοτριμοξαζόλης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανάκης Ν. Βρουκέλλωση: Στο «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Αθήνα 2009.
2. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Πασχαλίδης 2010, σ. 613-646.
3. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2009.
4. «Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων». ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, Αθήνα 2007, σ. 228-256.

5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee, guideline and evidence report, 2010. www.aaos.org.
6. Barclay L. Guidelines issued for monitoring of vancomycin treatment of *S. aureus* infection. *CID*. 2009;49:325-327.
7. Del Pozo J.L., Patel R. Infection associated with prosthetic joints, *N Engl J Med*. 2009;361:787-94.
8. Esposito S., Leone S., Bassetti M. et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009;37:478-96.
9. Esposito S. et al., Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009;37:478-496.
10. Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: Diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2013 Sep;97(5):947-56.
11. Garcia-De LaTorre I. et al. Gonococcal and non gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin of North America*. 2009;35:63.
12. Giannitsioti E., Papadopoulos A., Nikou P., Athanasia S., Kelekis A., Economopoulos N., Drakou A., Papagelopoulos P., Papakonstantinou O., Sakka V., Fragou A., Koukous G., Kanellakopoulou K., Giamarellou. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jul;40(1):91-93
13. Kang S.N., Sanghera T., Mangwani J., Paterson J.M., Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: Systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Sep;91:1127-1133.
14. Liu K., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1-38.
15. Liu C. 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. *CID*. 2011;52:285-292.
16. Mathews C.J. et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375:846-55.
17. Mathews C.J., Coakley G. Septic arthritis: Current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:457.
18. Mc Henry et al. Vertebral osteomyelitis: Long term outcome for 253 patients from 7 Cleveland area hospitals. *CID*. 2002;34:1342-50.
19. Morita K. et al., Antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery. *Orthopedics*. August 2005;28(8):749.
20. Osmon D., Hanssen A., Patel R. Prosthetic joint infection: Criteria for future definitions. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;437:89-90.
21. Osmon D.R., Barbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A. and Wilson W.R. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-25.
22. Pertuiset E., Beaudreuil J., Lide F. et al. Spinal tuberculosis in adults: A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine*. 1999;78:309-320.
23. Rice A.K.D. Daptomycin in bone and joint infections: A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. (2009)129:1495-1504.
24. Senneville E., Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: Convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14(6):723-34.
25. Sia I., Barbari E., Karchmer A. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin N Amer*. 2005;19(4):885-913.
26. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Médecine et maladies infectieuses*. 2010;40:185-211.
27. Swanson A.N., Pappou I.P., Cammisu F.P., Girardi F.P. Chronic infections of the spine: Surgical indications and treatments. *Clin Orth relat Res*. 2006;444:100-6.
28. Trampuz A., Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:243-51.
29. Zimmerli W., Trampuz A., Ochner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645-54.
30. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1022-1029.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ
ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Σ. Στεργιόπουλος

Ομάδα Εργασίας: Δ. Βώρος

**Θ. Γερασιμίδης
Σ. Γερουλάνος
Α. Καμπαρούδης
Μ. Λελέκης
Χ. Λιάπης
Β. Παπαβασιλείου
Ι. Παπαδόπουλος
Μ. Σουλή
Ν. Χαρλαύτης**

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Α. Καμπαρούδης

Ομάδα Εργασίας: Δ. Βώρος

**Θ. Γερασιμίδης
Σ. Γερουλάνος
Ε. Γιαμαρέλλου
Μ. Λελέκης
Χ. Λιάπης
Β. Παπαβασιλείου
Ι. Παπαδόπουλος
Μ. Σουλή
Σ. Στεργιόπουλος
Ν. Χαρλαύτης**

1. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Ως «**λοίμωξη χειρουργικού πεδίου ή λοίμωξη χειρουργικού τραύματος**» ορίζεται η λοίμωξη που απαντά κατά τις πρώτες 30 ημέρες μετά την εγχείρηση ή κατά το πρώτο έτος σε ασθενείς που φέρουν συνθετικά εμφυτεύματα και αφορά είτε την εγχειρητική τομή ή τους εν τω βάθει ιστούς όλης της έκτασης της εγχείρησης, ενώ για ορθοπαιδικές προθέσεις απαιτείται παρακολούθηση για 2 χρόνια.

Αποτελεί την τρίτη και κατ' άλλους, τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ειδικά στους ασθενείς των χειρουργικών κλινικών, η λοίμωξη του εγχειρητικού πεδίου αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή (38% του συνόλου των επιπλοκών). Το 2-5% των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωκοιλιακές καθαρές εγχειρήσεις και το 20% αυτών με ενδοκοιλιακές εκλεκτικές επεμβάσεις θα αναπτύξει λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου, η οποία κατά τα δύο τρίτα αφορά τη χειρουργική τομή και κατά το υπόλοιπο ένα τρίτο, όργανα ή χώρους που έγιναν προσιτά κατά την εγχείρηση. Το τελευταίο, όμως, αυτό τρίτο, είναι υπεύθυνο για το 77% της θνητότητας των χειρουργικών ασθενών. Γενικά, η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου αυξάνει μέχρι και 60% την πιθανότητα εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, πενταπλασιάζει την πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, διπλασιάζει την πιθανότητα θανάτου και εκτοξεύει το συνολικό κόστος αποκατάστασης, αφού και η απλή διαπύση του τραύματος αυξάνει κατά 10 ημέρες περίπου τη νοσηλεία. Το 1980, για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών προεγχειρητικά μειώνει κατά το ήμισυ τουλάχιστον το ποσοστό των λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου.

Ως «**περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη**» ορίζεται η εφάπαξ ή βραχείας διάρκειας (όχι μεγαλύτερη των 24 ωρών) χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων, πριν την έναρξη του χειρουργείου και πριν από τον ενδεχόμενο ενοφθαλμισμό των μικροβίων στο χειρουργικό τραύμα, που έχει σκοπό την αποτροπή ανάπτυξης λοίμωξης στο χειρουργικό πεδίο.

Για τον σωστό σχεδιασμό των σχημάτων περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης, πρέπει να γνωρίζουμε την απάντηση στις παρακάτω ερωτήσεις:

1. Ποια τα χαρακτηριστικά της;

Τα αντιβιοτικά που θα χρησιμοποιηθούν πρέπει:

- Να είναι αποτελεσματικά έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών που έχουν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας στην περιοχή του χειρουργικού πεδίου
- Να παρουσιάζουν υψηλές στάθμες στο αίμα και κυρίως στους ιστούς του χειρουργικού πεδίου κατά την εγχείρηση και τις πρώτες 6-12 μετεγχειρητικές ώρες
- Να συνοδεύονται από ελάχιστο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών
- Να συσχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της χλωρίδας του εκάστοτε οργάνου
- Να έχουν χαμηλό κόστος.

2. Πότε χορηγείται;

Ο κίνδυνος εμφάνισης χειρουργικών λοιμώξεων αυξάνει 2 με 3 φορές αν το αντιβιοτικό δοθεί αφού γίνει η τομή και πάνω από 6 φορές αν δοθεί πολύ νωρίς. Ο καταλληλότερος χρόνος χορήγησης των αντιβιοτικών είναι **30-60 min πριν την τομή στο δέρμα, χρόνος που συμπίπτει με την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία**. Για τη βανκομυκίνη και τις φθοριοκινολόνες η έναρξη πρέπει γίνεται 120 min πριν την τομή στο δέρμα.

3. Πώς χορηγείται;

Ενδοφλεβίως και μόνο.

4. Που χορηγείται;

Οι χειρουργικές επεμβάσεις σύμφωνα με την κατάταξη Altmeier (1964) και National Research Council διακρίνονται σε:

Άσηπτες-καθαρές που είναι οι εγχειρήσεις όπου δεν διανοίγονται το βρογχικό δένδρο, ο γαστρεντερικός και ο ουρογεννητικός σωλήνας, δηλαδή οι εγχειρήσεις θυρεοειδούς, παραθυρεοειδών, μαστού, καρωτίδων, επινεφριδίων και αποκατάστασης κηλών κοιλιακού τοιχώματος. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 1-3% και τα παθογόνα είναι εξωγενούς προέλευσης.

Δυνητικά μολυσμένες που είναι οι εγχειρήσεις με πιθανότητα διάνοιξης κίλων σπλάχνων ή δυνητικά μικροβιοφόρων οργάνων, δηλαδή οι προγραμματισμένες εγχειρήσεις πεπτικού καθ' όλο το μήκος του, χοληφόρων και παγκρέατος. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος μειώθηκε στο 7-8% μετά τη χρήση αντιβιοτικών για παθογόνα ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης.

Μολυσμένες όπου υπάρχει ήδη ενοφθαλμισμός του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας πριν από τη χειρουργική επέμβαση, π.χ. επεμβάσεις με μείζονα διασπορά μικροβίων, όπως ειλεός ή νέκρωση εντέρου κ.ά. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 15-20%.

Ρυπαρές όπου υπάρχει ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας πριν από τη χειρουργική επέμβαση, π.χ. περιτονίτιδα, παραμελημένα τραύματα κ.ά. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 40-50%.

Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη έχει ένδειξη μόνο για τις δύο πρώτες ομάδες εγχειρήσεων, δηλαδή τις άσηπτες-καθαρές και τις δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις. Στις μολυσμένες και ρυπαρές επεμβάσεις η αντιμικροβιακή αγωγή αρχίζει πριν από την επέμβαση και έχει χαρακτήρα θεραπείας.

5. Υπάρχουν παράγοντες που τροποποιούν τους κανόνες;

Οι παράγοντες που μπορεί να τροποποιήσουν τη διάρκεια της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης ή το είδος των αντιβιοτικών που θα χορηγηθούν φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν την περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη.

Στη χρονική διάρκεια		Στο είδος αντιβιοτικών
Γενικοί παράγοντες	Τοπικοί παράγοντες	
Ηλικία >70 ή νεογνά	Ανεπαρκής ασηψία	Διαμονή σε οίκους ευηγρίας ή άλλες μονάδες υγειονομικού χαρακτήρα
Μετάγγιση αίματος	Κακή τεχνική	Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών
Ανοσοκαταστολή (νεοπλασία, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, κορτικοειδή)	Πολύωρες εγχειρήσεις	(προηγούμενους 6 μήνες)
Συστηματικά και μεταβολικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, ουραιμία, κίρρωση, αλκοολισμός, οξέωση)	Κατάχρηση διαθερμίας	Πρόσφατη νοσηλεία (προηγούμενους 4 μήνες)
Κατά ASA γενική κατάσταση	Ισχαιμία των ιστών	
Δυσθρεψία ή παχυσαρκία	Ξένα σώματα	
Διάρκεια προεγχειρητικής νοσηλείας	Αιματώματα	
Άλλη εστία λοίμωξης	Κοιλότητες	

6. Ποια η διάρκεια χορήγησής της;

Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων στοιχείων καταδεικνύει ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη μετά το πέρας της εγχείρησης είναι περιττή και οι περισσότερες μελέτες που συγκρίνουν τη μίας δόσεως προφύλαξη με την πολλών δόσεων δεν έχουν παρουσιάσει όφελος των πρόσθετων δόσεων, ενώ η παρατεταμένη χρήση της προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής συνδέεται με την εμφάνιση των ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. **Ως εκ τούτου, συστήνεται 1 δόση περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης και μέχρι το όριο των 24 ωρών. Εφόσον, όμως, η χειρουργική επέμβαση διαρκεί πέραν των τριών ωρών ή υπάρχει απώλεια αίματος μεγαλύτερη των**

τριών μονάδων, τότε διεγχειρητικά απαιτείται επανάληψη του χορηγηθέντος αντιμικροβιακού. Επιπλέον, στις καρδιοθωρακικές εγχειρήσεις η διάρκεια της προφύλαξης μπορεί να φθάσει τις 48 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής διαδικασίας.

7. Ποια αντιβιοτικά χορηγούνται;

Προκειμένου να απαντήσουμε στο παραπάνω ερώτημα πρέπει να γνωρίζουμε τα εξής:

- Ο *Staphylococcus aureus* είναι ο πλέον κοινός μικροοργανισμός που απομονώνεται από τις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου, και ακολουθούν οι Coagulase-negative *Staphylococci*, οι *Enterococcus spp.*, η *Escherichia coli*, και η *Pseudomonas aeruginosa*.
- Υπάρχει πλέον υψηλή αναλογία ανθεκτικών στελεχών *E. coli* στον συνδυασμό αμπικιλίνης/σουλμπακτάμης και ανθεκτικών στελεχών *Bacteroides fragilis* στην κλινδαμυκίνη και στην κεφοζιμίμη.
- Στις εγχειρήσεις του παχέος εντέρου προτείνεται και ταυτόχρονη προετοιμασία του εντέρου με μηχανικό καθαρισμό με υποκλυσμούς ή καθαρτικές ουσίες.
- **Δεν πρέπει να χορηγούνται στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες γ' και δ' γενεάς, κινολόνες, καρβαπενέμες και αντισταφυλοκοκκικά.** Χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού ενδείκνυται στη γενική χειρουργική, σε εγχειρήσεις με τοποθέτηση ξένου σώματος και σε όλες τις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε νοσοκομεία όπου οι λοιμώξεις από MRSA έχουν συχνότητα >15%, δίδονται βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη ή δαπτομυκίνη (στη χώρα μας ~40% επικρατούν οι MRSA).
- Σε ειδικές ομάδες ασθενών (Πίνακας 1), το είδος των αντιβιοτικών θα συσχετισθεί με τη μικροβιακή χλωρίδα του περιβάλλοντος στο οποίο ήταν εκτεθειμένος ο ασθενής, καθώς και με το είδος των αντιβιοτικών που έχει λάβει το τελευταίο 6μηνο (αποφεύγεται χορήγηση αντιβιοτικού της ίδιας ομάδας).
- Η παρουσία παροχετεύσεων, τραχειοστομίας, σωλήνα Billau ή μονίμου ουροκαθετήρα δεν αποτελεί επ' ουδενί αιτία χορήγησης προφύλαξης.
- Οι αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις εντάσσονται στις καθαρές επεμβάσεις. Επειδή, όμως, μία λοίμωξη θα είχε καταστρεπτικές συνέπειες για τον ασθενή, χορηγείται πάντα χημειοπροφύλαξη. Το ίδιο ισχύει και όταν τοποθετούνται ξένα σώματα.
- Οι **ημισυνθετικές πενικιλίνες με αναστολέα των β-λακταμασών** (αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, και οι **κεφαλοσπορίνες β' γενεάς ± μετρονιδαζόλη** αποτελούν τα αντιβιοτικά εκλογής σε όλου του είδους τις

δυναμικά μολυσμένες επεμβάσεις της κοιλίας εφόσον ο ασθενής έρχεται από το σπίτι του.

- Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη αποτελεί εναλλακτική λύση, κυρίως για τις εγχειρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος σε ασθενείς που ανήκουν στην τρίτη στήλη του Πίνακα 1.
- **Οι αμινοπενικιλίνες με αναστολέα β-λακταμασών πρέπει να δίδονται ως μονοθεραπεία όταν χρειάζεται κάλυψη και έναντι των αναεροβίων μικροβίων, ενώ δεν πρέπει να συγχωρηγείται η μετρονιδαζόλη.**

Στις περιπτώσεις αλλεργίας του ασθενούς στις πενικιλίνες μπορεί να υπάρχει διασταυρούμενη αλλεργία και στις κεφαλοσπορίνες (4-8%). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγείται αζτρεονάμη ή κινολόνη.

Αναλυτικά, το είδος, η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης του αντιβιοτικού παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 και 3.

Πίνακας 2. Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη.

Είδος εγχείρησης	Είδος αντιβιοτικού	Διάρκεια/βαθμός κινδύνου	
		Μικρός	Αυξημένος
Καθαρές <ul style="list-style-type: none"> • Ριζική εκτομή τραχήλου • Εγχειρήσεις θυρεοειδούς - παραθυρεοειδών, επινεφριδίων, μαστού, κηλών, φλεβών 	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς • Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη • Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Τικαρκιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ 	<p>Δεν απαιτείται ή 1 δόση εφόδου</p>	<p>1-3 δόσεις</p>
Δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις <ul style="list-style-type: none"> • Οισοφάγου, διαφράγματος • Στομάχου - δωδεκαδακτύλου • Λεπτού εντέρου (εγγύς) • Σπληνός 	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς • Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη • Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Τικαρκιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ 	<p>1 δόση εφόδου</p>	<p>έως 24 ώρες</p>
Δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις <ul style="list-style-type: none"> • Στομάχου - δωδεκαδακτύλου (αυξημένο pH γαστρικού υγρού) • Λεπτού εντέρου (περιφερικό) • Παχέος εντέρου 	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + μετρονιδαζόλη • Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη • Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Τικαρκιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ 	<p>1 δόση εφόδου</p>	<p>έως 24 ώρες</p>
Δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις χοληφόρων + προηγηθείσα ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειογραφία (ERCP) ή τοποθέτηση ενδοαυλικού νάρθηκα (Stent)	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφοξιτίνη • Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη • Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Τικαρκιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη • Μοξιφλοξασίνη 	<p>1 δόση εφόδου</p>	<p>έως 24 ώρες</p>
Δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις <ul style="list-style-type: none"> • Παγκρέατος 	<ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + μετρονιδαζόλη • Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη • Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ • Τικαρκιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ 		

Η εφάπαξ δοσολογία των ανωτέρω αντιβιοτικών αναγράφεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Η εφάπαξ δοσολογία των ανωτέρω αντιβιοτικών.

Ημισυνθετικές πενικιλίνες + αναστολέας β' λακταμάσης	Δόση
Αμπικιλίνη/σουλπακτάμη	3 g
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	1,2 g
Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	5,2 g
Πιπερακιλίνη/ταζοπρακτάμη	4,5 g
Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς	
Κεφουροξίμη	1,5 g
Κεφαμανδόλη	2 g
Κεφορανίδη	2 g
Κεφοξιτίνη	2 g
Αντιαναερόβια	
Μετρονιδαζόλη	500 mg

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

2.1. Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Χειρουργικές λοιμώξεις ορίζονται οι φλεγμονώδεις παθήσεις οργάνων ή ιστών που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιβιοτικών. Οι λοιμώξεις αυτές παρουσιάζονται είτε ως επιπλοκή χειρουργικών επεμβάσεων, οπότε ονομάζονται λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου, είτε εμφανίζονται ως αμιγώς φλεγμονώδεις παθήσεις κοίλων σπλάγχων ή μαλακών μορίων και είναι υπεύθυνες για το 14%-17% του αριθμού των νοσηλευόμενων με νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ένα γενικό νοσοκομείο.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ενδοκοιλιακή λοίμωξη απαιτεί την άμεση χορήγηση αντιβιοτικών. Το είδος των αντιβιοτικών που θα δοθεί εξαρτάται από την ενδογενή χλωρίδα της περιοχής όπου υπάρχει υποψία φλεγμονής, δοθέντος ότι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις είναι εξ ορισμού ενδογενείς όπως και από την πιθανότητα ο ασθενής να φιλοξενεί νοσοκομειακή χλωρίδα (π.χ. παραμονή στο νοσοκομείο πλέον των 48 ωρών από την εμφάνιση της λοίμωξης).

Η χορήγηση αντιβιοτικού ως μονοθεραπεία ή συνδυασμού αντιβιοτικών αρχίζει άμεσα με τη διάγνωση ή τη βασίμη υποψία της ενδοκοιλιακής λοίμωξης, με σκοπό την κάλυψη ευρέος φάσματος παθογόνων μικροοργανισμών, τόσο αερόβιων όσο και αναερόβιων.

Η χορήγηση των αντιβιοτικών προηγείται της χειρουργικής τομής και γίνεται συγχρόνως με την αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου υγρών, δηλαδή της άρδευσης των ιστών εάν ο ασθενής εμφανισθεί με σηπτική καταπληξία. Η δοσολογία των αντιμικροβιακών φαρμάκων θα πρέπει να ρυθμίζεται ώστε τα ιστικά επίπεδά τους να διατηρούνται όπως ενδείκνυται

καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Υπό την έννοια αυτή, μπορεί να απαιτηθεί πρόσθετη δόση αντιβιοτικών πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. **Είναι φανερό πως η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας και της νοσοκομειακής αντοχής είναι απολύτως αναγκαία προκειμένου να χορηγηθεί η καταλληλότερη αντιμικροβιακή αγωγή.** Εντούτοις, είναι κοινά αποδεκτό ότι τα εντεροβακτηριακά και η ομάδα αναεροβίων του *B. fragilis* ενέχονται συχνότερα στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Η εφαρμογή ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, χωρίς την απομόνωση των υπευθύνων μικροοργανισμών, αφορά την **εμπειρική θεραπεία**. Για τη σωστή επιλογή αντιβιοτικών λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω:

- Οι ασθενείς που προσέρχονται από το σπίτι τους έχουν **λοίμωξη από την κοινότητα**, δηλαδή λοίμωξη που οφείλεται στη δική τους ενδογενή χλωρίδα η οποία είναι ευαίσθητη στα αναμενόμενα συνήθη αντιβιοτικά. Η λήψη αντιβιοτικών για οποιοδήποτε λόγο τους τελευταίους έξι μήνες επιβάλλει την επιλογή αντιβιοτικού που ανήκει σε άλλη ομάδα.
- Σε ασθενείς που έχουν νοσηλεία τον τελευταίο χρόνο ή είναι αιμοκαθαιρόμενοι ή διαβιώνουν σε «οίκο ευγηρίας» ή σε ίδρυμα αποκατάστασης ή είναι ανοσοκατεσταλμένοι, οι λοιμώξεις ισοδυναμούν με **νοσοκομειακές**. Στις περιπτώσεις αυτές επιλέγονται περισσότερο προωθημένα αντιβιοτικά.

Αντιμικροβιακή αγωγή στις ήπιες έως μετρίως σοβαρές εξωνοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα

- Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στην εμπειρική θεραπεία των περιπτώσεων αυτών πρέπει να είναι δραστικά έναντι των εντερικών Gram αρνητικών αεροβίων και των αναεροβίων βακτηριδίων, καθώς και έναντι των στρεπτοκόκκων της εντερικής χλωρίδας.
- Πρέπει να καλύπτονται τα υποχρεωτικώς αναερόβια βακτηρίδια στις λοιμώξεις του περιφερικού λεπτού εντέρου, της σκληροκοειδούς απόφυσης, του παχέος εντέρου και αυτών που προέρχονται από διάτρηση του εγγύς τμήματος του γαστρεντερικού σωλήνα εφόσον συνυπάρχει απόφραξη ή παραλυτικός ειλέος.
- Η κεφοξιδίνη και η κλινδαμυκίνη δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία λόγω της συχνής ανάπτυξης αντοχής σε στελέχη του *B. fragilis* στη χώρα μας.
- Η χρήση των αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να περιορισθεί μόνο σε εξειδικευμένες περιπτώσεις καθώς υπάρχουν λιγότερο τοξικά αντιβιοτικά με τουλάχιστον ισοδύναμη δραστικότητα.
- Η εμπειρική κάλυψη του εντεροκόκκου και της *Candida* δεν ενδείκνυται.
- Τα ενδεικνυόμενα για εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικά περιγράφονται στον Πίνακα 4.

- Τα αντιβιοτικά που συνιστώνται για τις σοβαρότερες λοιμώξεις της κοινότητας, καθώς και για τις λοιμώξεις που αναπτύχθηκαν σε περιβάλλον παροχής υπηρεσιών υγείας (healthcare associated infections), δεν θα πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς αυτής της ομάδας καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Πίνακας 4α. Μονοθεραπεία.

Ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή λοίμωξη από την κοινότητα	Ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή* ή νοσοκομειακή λοίμωξη
<ul style="list-style-type: none"> • Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη • Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ • Ερταπενέμη • Σε γνωστό αποικισμό από ESBL • Σiproφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη • Μοξιφλοξασίνη 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη • Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη • Μεροπενέμη ή • Δοριπενέμη • Τιγκεκυκλίνη* + αντιψευδομοναδικό

* Σε υποψία λοίμωξης από KPC, όταν δεν υπάρχει άλλη επιλογή.

Πίνακας 4β. Συνδυασμός αντιβιοτικών.

Ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή λοίμωξη από την κοινότητα	Ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή* ή νοσοκομειακή λοίμωξη**
Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς <ul style="list-style-type: none"> • Κεφουροξίμη • Κεφαμανδόλη • Κεφοξιτίμη • Σiproφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη <p style="text-align: center;">} Σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη</p>	Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς <ul style="list-style-type: none"> • Κεφταξίμη • Κεφταζιδίμη • Κεφτριαξόνη • Κεφεπίμη • Αζτρεονάμη <p style="text-align: center;">} Σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεροπενέμη (σε έγχυση 3 ωρών) + αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη ή τιγκεκυκλίνη ή φωσφομυκίνη • Τιγκεκυκλίνη + αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη ή φωσφομυκίνη • Κολιστίνη + αμινογλυκοσίδη ή φωσφομυκίνη • Φωσφομυκίνη + αμινογλυκοσίδη

* Απαιτείται συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά βακτήρια.

** Για ασθενείς με γνωστό αποικισμό ή υψηλή υποψία για λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες (η επιλογή καθοδηγείται από την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ή από τις ευαισθησίες του στελέχους αποικισμού).

Αντιμικροβιακή αγωγή στις σοβαρές εξωνοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

- Στους ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ενδοκοιλιακή λοίμωξη (καθυστερημένη αντιμετώπιση, μεγάλη ηλικία, κακή διατροφική κατάσταση, υπολευκωματαιμία, παρουσία κακοήθους νόσου, έκταση της

λοίμωξης, αδυναμία επαρκούς χειρουργικού ελέγχου της κατάστασης και υψηλό (>15) score APACHE II*), η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να παρέχει ευρεία κάλυψη έναντι των Gram αρνητικών βακτηριδίων και περιλαμβάνει την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ως μονοθεραπεία ή τους συνδυασμούς σιπροφλοξασίνης, λεβοφλοξασίνης, κεφταζιδίμης ή κεφεπίμης με μετρονιδαζόλη (Πίνακας 4).

- Επειδή είναι συχνή η παρουσία στελεχών *E. coli* που είναι ανθεκτικά στις κινολόνες, τα αντιβιοτικά αυτά θα πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ευαισθησία >90%.
- Η αζιρεονάμη σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη αποτελεί εναλλακτική επιλογή, αλλά θα πρέπει να προστίθεται ένας αντιμικροβιακός παράγοντας δραστικός έναντι των Gram θετικών κόκκων.
- Η κατά πάγια πρακτική προσθήκη μιας αμινογλυκοσίδης ή άλλου δευτέρου παράγοντα κατά των Gram αρνητικών βακτηριδίων δεν συνιστάται, αν απουδισιάζουν ενδείξεις ότι ο ασθενής μπορεί να έχει προσβληθεί από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς που απαιτούν μια τέτοια θεραπευτική προσέγγιση. Είναι όμως ενδεδειγμένη σε περίπτωση σοβαρής σήψης ή σηπτικού shock.
- Συνιστάται η εμπειρική κάλυψη των εντεροκόκκων.
- Η χορήγηση παραγόντων έναντι του MRSA και των μυκήτων δεν συνιστάται αν απουσιάζουν ενδείξεις λοίμωξης που οφείλεται σε αυτά τα παθογόνα.
- Σε αυτούς τους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η εμπειρική επιλογή των αντιβιοτικών θα πρέπει να τροποποιείται με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών το ταχύτερο δυνατόν.

Αντιμικροβιακή αγωγή στις νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις που σχετίζονται με την οξεία η χρόνια παροχή φροντίδας υγείας, με έμφαση στην *Candida*, τον εντερόκοκκο και τον MRSA

Ο όρος “healthcare associated infections” εκφράζει, στην πράξη, τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από πολυανθεκτικά μικρόβια και μπορεί να αναφέρεται σε παθολογικές καταστάσεις που, ανεξάρτητα αν έχουν ως αφετηρία το νοσοκομειακό περιβάλλον ή την κοινότητα, ακολουθούν τη «νοσοκομειακή» παθοφυσιολογία.

- Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία για τις νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις θα πρέπει να καθοδηγείται από τα τοπικά μικροβιολογικά δεδομένα.
- Είναι αναγκαία η χορήγηση σύνθετου αντιμικροβιακού σχήματος προκειμένου να καλυφθεί το ευρύ φάσμα των μικροβίων που μπορεί να εμπλέκονται στη λοίμωξη. Στα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνονται η πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, η ερταπενέμη, η μεροπενέμη, η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη, η δοριπενέμη, καθώς και ο συνδυασμός κεφταζιδίμης ή

κεφεπίμης με μετρονιδαζόλη. Είναι ακόμη πιθανό να χρειασθεί η χορήγηση και αμινογλυκοσίδης (αμικασίνη: 15 mg/kg IV ανά 24ωρο, γενταμικίνη: 5 mg/kg IV ανά 24ωρο, τομπραμυκίνη: 5 mg/kg IV ανά 24ωρο, νετιλιμικίνη: 4-6 mg/kg IV ανά 24ωρο) ή κολιστίνης (9.000.000 IU IV έγχυση 1 ώρας ως δόση εφόδου και από την επόμενη ημέρα 4.500.000 IU ανά 12ωρο) ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης.

- Προκειμένου να περιορισθεί η άσκοπη χορήγηση αντιβιοτικών, η αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να προσαρμοσθεί σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καλλιέργειών και των δοκιμασιών ευαισθησίας.
- Σε περιστατικά με σοβαρή λοίμωξη, ανεξάρτητα από την προέλευσή της (νοσοκομειακή ή από την κοινότητα), αν οι ενδοκοιλιακές καλλιέργειες απομονώνουν στελέχη *Candida*, θα πρέπει να προστεθεί η κατάλληλη αντιμυκητιακή αγωγή που για την *Candida albicans* είναι η φλουконаζόλη (400 mg ανά 12ωρο IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως 400 mg ανά 24ωρο). Για τα ανθεκτικά στη φλουконаζόλη στελέχη *Candida*, κατάλληλη θεραπευτική επιλογή αποτελούν οι εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη 70 mg IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως 50 mg ανά 24ωρο, μικαφουγκίνη 100 mg IV ανά 24ωρο, ανθιδουλαφουγκίνη 200 mg IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως 100 mg ανά 24ωρο). Αν ο ασθενής βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση, η αρχική αντιμυκητιακή αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει μια εχινοκανδίνη αντί της αζόλης, ενώ η αμφοτερικίνη Β δεν συνιστάται ως αρχική θεραπεία, λόγω τοξικότητας.
- Αν απομονώνονται εντερόκοκκοι από το περιεχόμενο της ενδοκοιλιακής εστίας σε ασθενείς με νοσοκομειακή λοίμωξη, θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ η εμπειρική αγωγή έναντι των εντεροκόκκων συνιστάται στα περιστατικά με νοσοκομειακή λοίμωξη, ιδιαίτερα μάλιστα σε όσα εμφανίζουν μετεγχειρητική λοίμωξη, έχουν λάβει αγωγή με κεφαλοσπορίνες ή άλλους παράγοντες που επιλέγουν τους εντεροκόκκους, σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, καθώς και σε όσους πάσχουν από νοσήματα των καρδιακών βαλβίδων ή φέρουν προσθετικά ενδοαγγειακά υλικά. Η αρχική αγωγή κατά των εντεροκόκκων θα πρέπει να στοχεύει τον *Enterococcus faecalis*. Τα αντιβιοτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν θα επιλεγούν με βάση τις δοκιμασίες ευαισθησίας του συγκεκριμένου στελέχους και περιλαμβάνουν την αμπικιλίνη, την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, τη βανκομυκίνη και τη νταπτομυκίνη. Η εμπειρική αγωγή κατά του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* δεν συνιστάται, εκτός εάν ο ασθενής βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από το μικρόβιο αυτό, όπως αν έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και η ενδοκοιλιακή λοίμωξη έχει ως πηγή τα χοληφόρα, ή ακόμη αν είναι γνωστό ότι είναι αποικισμένος από ανθεκτικό στη βανκομυκίνη στέλεχος *E. faecium*.

- Η εμπειρική κάλυψη έναντι του MRSA θα πρέπει να παρέχεται στους ασθενείς με νοσοκομειακή ενδοκοιλιακή λοίμωξη που είναι γνωστό ότι φέρουν τον σχετικό αποικισμό ή που υπόκεινται σε κίνδυνο λοίμωξης από το συγκεκριμένο μικρόβιο επειδή έχουν παράγοντες κινδύνου για σταφυλοκοκκική λοίμωξη. Για τη θεραπεία των πιθανών ή αποδεδειγμένων λοιμώξεων που οφείλονται σε MRSA συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης (25-30 mg/kg IV έγχυση 1-2 ώρες ως δόση εφόδου και ακολούθως 15-20 mg/kg ανά 12ωρο ώστε τα ελάχιστα επίπεδα στον ορό να είναι 15-20 μg/ml). Άλλα αντιμικροβιακά με αντισταφυλοκοκκικό φάσμα είναι η τείκοπλανίνη (10-12 mg/kg ανά 12 ώρες IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως ανά 24 ώρες), η τιγκεκυκλίνη (100 mg φόρτιση και στη συνέχεια 50 mg/24ωρο), η λινεζολίδα (600 mg IV ανά 12ωρο) και η δαπτομυκίνη (8 mg/kg IV ανά 24ωρο), αλλά τα δύο τελευταία δεν έχουν επίσημη ένδειξη για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.

Η σχετική δοσολογία των ανωτέρω αντιβιοτικών φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Δοσολογία των ανωτέρω αντιβιοτικών.

Αντιβιοτικό	Δοσολογία
Αμινοπενικιλίνες με αναστολέα β' λακταμάσης	
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη	3 g IV/6 ώρες
Ουρεΐδοπενικιλίνες με αναστολέα β' λακταμάσης	
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	4,5 g IV/6 ώρες
Καρβαπενέμες	
Ερταπενέμη	1 g IV/24 ώρες
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	1 g IV/8 ώρες
Μεροπενέμη	2 g IV/8 ώρες
Δοριπενέμη	500-1000 mg IV/8 ώρες ή σε 4ωρη έγχυση
Γλυκυλκυκλίνη	
Τιγκεκυκλίνη	100 mg IV αρχικά, 50 mg/12ωρο
Κινολόνες	
Μοξιφλοξασίνη	400 mg IV/24 ώρες
Σιπροφλοξασίνη	600 mg/12 ώρες
Λεβοφλοξασίνη	750 mg/24 ώρες
Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς	
Κεφουροξίμη	1,5 g IV/8 ώρες
Κεφαμανδόλη	2 g IV/6 ώρες
Κεφοξιτίνη	2 g IV/6 ώρες
Κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς	

Αντιβιοτικό	Δοσολογία
Κεφοταξίμη	2 g IV/8 ώρες
Κεφταζιδίμη	2 g IV/8 ώρες
Κεφτριαξόνη	2 g IV/24 ώρες
Κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς	
Κεφεπίμη	2 g IV/8 ώρες
Μονοβακτάμες	
Αζτρεονάμη	2 g IV/8 ώρες
Αντιαναερόβια	
Μετρονιδαζόλη	500 mg IV/8 ώρες
Κλινδαμυκίνη	600 mg IV/8 ώρες
Αμινογλυκοσίδες	
Αμικασίνη	15 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Γενταμικίνη	5 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Τομπραμυκίνη	7 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Νετιμικίνη	4-6 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Κολιστίνη	9.000.000 IU IV έγχυση 1 ώρας ως δόση εφόδου και μετά από ένα 24 ώρες 4.500.000 IU ανά 12 ώρες
Αντισταφυλοκοκκικά	
Βανκομυκίνη	25-30 mg/kg IV έγχυση 1-2 ώρες ως δόση εφόδου και ακολούθως 15-20 mg/kg ανά 12 ώρες
Τεικοπλανίνη	10-12 mg/kg ανά 12 ώρες IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως ανά 24 ώρες
Λινεζολίδη	600 mg IV ανά 12 ώρες
Δαπτομυκίνη	8 mg/kg IV ανά 24 ώρες

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η αντιμικροβιακή αγωγή δεν πρέπει να υπερβαίνει τις πρώτες 24-48 μετεγχειρητικές ώρες σε:

- διατήρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, χωρίς λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH που αντιμετωπίζεται χειρουργικά εντός 24 ωρών
- διατήρηση ή ρήξη του εντέρου και σε διατήρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, με λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH ή παρουσίας κακοήθειας που αντιμετωπίζονται εντός 12 ωρών
- οξεία ή γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα χωρίς ρήξη
- οξεία ή γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα χωρίς ρήξη.

Η αντιμικροβιακή αγωγή ξεκινά διεγχειρητικά αμέσως μετά τη λήψη καλλιέργειών και πρέπει να διαρκεί 4-7 ημέρες σε:

- διάτρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, χωρίς λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH που αντιμετωπίζεται μετά την πάροδο 24 ωρών.
- διάτρηση ή ρήξη του εντέρου και σε διάτρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, με λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH ή παρουσίας κακοήθειας που αντιμετωπίζονται μετά την πάροδο 12 ωρών
- οξεία ή γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα με ρήξη
- οξεία ή γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα με ρήξη.

Γενικώς, η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Υπάρχει και η άποψη ότι πρέπει να διαρκεί μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων της φλεγμονής, δηλαδή την ύφεση μέχρι φυσιολογικού των επιπέδων του πυρετού και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ή την επαναλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κίνδυνος υποτροπής της φλεγμονής είναι σχεδόν μηδαμινός για τους ασθενείς που όταν διεκόπησαν τα αντιβιοτικά δεν είχαν κανένα σημείο φλεγμονής. Οι ασθενείς που, μετά την πάροδο 5-7 ημερών, δεν παρουσιάζουν σημεία υποχώρησης της φλεγμονής πρέπει να υποβληθούν σε κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις (αξονική τομογραφία κοιλίας, υπερηχογράφημα), ώστε να αποκαλυφθεί άλλη πιθανή αιτία της φλεγμονής και να ελεγχθεί η ανταπόκριση της αρχικής εστίας ώστε να συνεχισθεί ή να τροποποιηθεί η αντιμικροβιακή θεραπεία ή ακόμη να οδηγηθούν εκ νέου στο χειρουργείο.

2.1.1. Ειδικές συστάσεις

Οξεία χολοκυστίτιδα. Η άμεση χειρουργική επέμβαση εντός 24ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, οπότε αρκεί μία προεγχειρητική προφυλακτική δόση. Εάν ακολουθηθεί η συντηρητική θεραπεία, τότε δίδονται αντιβιοτικά (Πίνακας 4) μέχρι υποχώρησης των συμπτωμάτων και απυρεξίας. **Συντηρητική αγωγή πρέπει να δοθεί σε διαβητικούς ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα και εικόνα σηπτικής καταπληξίας, για το ενδεχόμενο εμφυσηματώδους χολοκυστίδας,** γιατί έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης γάγγραινας και ρήξης της χοληδόχου κύστεως και επομένως, η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση.

Οξεία χολαγγειίτιδα. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι κυρίως συντηρητική. Με τη χορήγηση αντιβιοτικών υποχωρούν τα συμπτώματα στο 75% των περιπτώσεων, οπότε και δίδεται η δυνατότητα ενδελεχούς διερεύνησης του αιτίου. Σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας ή διαβητικούς ή όταν έχει προηγηθεί χειρισμός στον χοληδόχο πόρο, υπάρχει 30% πιθανότητα ύπαρξης αναερόβιων και η προσθήκη μετρονιδαζόλης είναι επιτακτική. Επίσης, υπενθυμίζεται ότι η οξεία χολαγγειίτιδα, η απότοκος ενδοσκοπικών χειρισμών στον χοληδόχο πόρο, οφείλεται κυρίως σε νοσοκομειακά μικρόβια

και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιψευδομοναδιακών αντιβιοτικών. Για τις **οξείες χολαγγειίτιδες που εμφανίζονται μετά από χολοπεπτική αναστόμωση**, η επιλογή των αντιβιοτικών βασίζεται στη χορήγηση διαφορετικής ομάδας από εκείνης που ήδη χορηγείται ή έχει ήδη χορηγηθεί όπως και στην αντιμετώπισή της ως νοσομειακή λοίμωξη, ανεξάρτητα από τον βαθμό βαρύτητας της λοίμωξης. Συνιστάται η χορήγηση μεροπενέμης, ή ιμιπενέμης-σιλαστατίνης, ή δοριπενέμης, ή πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης ως μονοθεραπείας, ή κεφελίμη σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη.

Οξεία παγκρεατίτιδα. Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία οιδηματώδη παγκρεατίτιδα, εκτός αν συνυπάρχει λοίμωξη χοληφόρων (χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα). Στους ασθενείς με οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα (ΟΝΠ), η λοίμωξη της παγκρεατικής νέκρωσης και το παγκρεατικό απόστημα συμβαίνουν στο 15-70% των ασθενών και είναι η κύρια αιτία θανάτου στα απώτερα στάδια της νόσου. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη της επιμόλυνσης των παγκρεατικών νεκρωμάτων ενδείκνυται σε ασθενείς με:

- SIRS, σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια στην πορεία της νόσου,
 - Παγκρεατική λοίμωξη επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια νεκρωμάτων.
- Εφόσον χορηγηθούν αντιβιοτικά στην ΟΝΠ, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ότι:
- Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να επιτυγχάνουν επαρκή διείσδυση και βακτηριοκτόνες στάθμες στο φλεγμαίνον και νεκρωτικό παρέγχυμα, όπως ισχύει για τις καρβαπενέμες, σιπροφλοξασίνη, μετρονιδαζόλη, κεφελίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη.
 - Η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών κυρίως MRSA, εντεροκόκκων και μυκήτων.
 - Η εμπειρική συγχορήγηση αντιμυκητιακού είναι ενδεδειγμένη.

Αποστήματα ήπατος. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται στο απόστημα του ήπατος είναι κυρίως Gram αρνητικά αερόβια (εντεροβακτηριακά), εντερόκοκκοι, διάφοροι στρεπτόκοκκοι και αναερόβια.

Πυογόνο απόστημα. Στο 70% είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας. Με τη διάγνωση του αποστήματος πρέπει να εκτελούνται και ορολογικές δοκιμασίες για αμοιβάδωση παρά τη σπανιότητα της λοίμωξης, ενώ στη χώρα μας είναι επιβεβλημένο το σκεπτικό για τυχόν επιμολυνθείσα εχινόκοκκο κύστη. Επί αποκλεισμού εκτελείται διαδερμική παροχέτευση του αποστήματος υπό ακτινολογικό έλεγχο και σπάνια χειρουργική επέμβαση. Ο καθετήρας της παροχέτευσης αφαιρείται 2-3 εβδομάδες αργότερα, όταν τα τοιχώματα έχουν συμπέσει. Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται είναι αυτά του Πίνακα 4 με πιθανές τροποποιήσεις μετά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας του πύου. Η χορήγηση των αντιβιοτικών που γίνεται σε συνδυασμό με την παροχέτευση πρέπει να παρατείνεται 4-6 εβδομάδες σε μονήρη και 6-8 εβδομάδες σε πολλαπλά αποστήματα.

Αμοιβαδικό απόστημα. Η θεραπεία είναι φαρμακευτική. Εφόσον η ορολογική εξέταση αποδειξει την ύπαρξη αμοιβαδικού αποστήματος χορηγείται μετρονιδαζόλη (750 mg x 3 PO) επί 10 ημέρες. Τα συμπτώματα υποχωρούν άμεσα εντός 4-5 ημερών. Εάν δεν υποχωρήσουν, συνιστάται η παρακέντηση και η καλλιέργεια πύου, πιθανή συνύπαρξη βακτηριακής επιμόλυνσης.

Οξεία σκωληκοειδίτιδα. Επί ανευρέσεως, κατά τη χειρουργική επέμβαση, σκωληκοειδίτιδας:

α) Ορώδους: Διακοπή αντιβιοτικών μετά την αρχική χορήγηση.

β) Γαγγραινώδους: Συνέχιση (για 2-3 ημέρες).

γ) Διατρήσεως (περιτονίτιδα): Χορήγηση για μία εβδομάδα εφόσον η κλινική εικόνα, οι δείκτες φλεγμονής και το U/S είναι συμβατά με ίαση. Μόλις ο ασθενής σιτιστεί μπορεί να λάβει αντιβιοτικά από το στόμα. Δηλαδή, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό ή σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη.

Οξεία εκκολπωματίτιδα. Η θεραπεία της εκκολπωματίτιδας είναι κατά κανόνα συντηρητική. Τα αντιβιοτικά που δίδονται αναφέρονται στον Πίνακα 4. Χορηγούνται παρεντερικά για 3-6 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος μέχρι και 15 ημέρες. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις διατρήσεως. Εάν αυτή περιορίζεται στο μεσόκολο και ο ασθενής είναι σε καλή γενική κατάσταση, τότε η θεραπεία είναι συντηρητική. Εάν, όμως, υπάρχει σχηματισμός αποστήματος στην πύελο ή στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και τα συμπτώματα δεν υποχωρούν, ο ασθενής έχει απόλυτη ένδειξη χειρουργικής παροχέτευσης. Το ίδιο, βεβαίως, ισχύει σε περίπτωση που η διάτρηση οδηγήσει σε κοπρανώδη περιτονίτιδα.

Αποφρακτικός ειλεός. Αντιβιοτικά ενδείκνυνται σε περίπτωση λευκοκυττάρωσης, πυρετού ή οξείας κοιλίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστώνται, αναλόγως της προέλευσης του ασθενούς και της βαρύτητας της λοίμωξης, τα αντιβιοτικά του Πίνακα 4.

Περιεδρικές φλεγμονές και αποστήματα. Χορηγούνται τα αντιβιοτικά του Πίνακα 4, αναλόγως βαρύτητας και προέλευσης της λοίμωξης (από την κοινότητα ή σχετιζόμενη με το σύστημα υπηρεσιών παροχής υγείας) με υποχρεωτική κάλυψη των αναεροβίων σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση.

2.1.2. Περιτονίτιδα

A. Πρωτοπαθής περιτονίτιδα. Χαρακτηρίζεται από αυτόματη εμφάνιση χωρίς εμφανή ενδοκοιλιακή εστία λοίμωξης όπως σε κίρρωτικούς ασθενείς. Όταν σιτιστεί ο ασθενής, χορηγούνται από το στόμα οι παραπάνω συνδυασμοί επί 8-10 ημέρες. Τα κριτήρια επιλογής περιγράφονται στον Πίνακα 4.

B. Δευτεροπαθής περιτονίτιδα. Προκαλείται από τη λύση της συνεχείας σε κάποιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως διάτρηση ή ισχαιμία σπλάχνων ή ειλεός. Η άμεση χειρουργική αντιμετώπιση και η αιμοδυναμική αποκατάσταση αποτελούν τις άμεσες προτεραιότητες. Τα αντιβιοτικά που δίδονται

είναι αυτά του Πίνακα 5 και εξαρτώνται από το όργανο στο οποίο έχει επέλθει η διάτρηση. Διάρκεια θεραπείας εξατομικεύεται, αλλά συνήθως αφορά 7-14 μέρες.

Γ. Δευτεροπαθής μετεγχειρητική περιτονίτιδα. Προκαλείται σε νοσηλεύομενους ως επιπλοκή χειρουργικής επέμβασης, όπως διαφυγή αναστόμωσης και ισχαιμία εντέρου. Είναι νοσοκομειακή λοίμωξη και αντιμετωπίζεται με προωθημένα αντιβιοτικά (Πίνακας 5). Η χορήγησή τους αρχικά είναι εμπειρική μέχρι την απόκτηση των καλλιιεργειών για να ακολουθήσουν οι ενδεικνυόμενες τροποποιήσεις.

Δ. Τριτογενής περιτονίτιδα. Αφορά την κλινική εκείνη οντότητα η οποία συσχετίζεται με επανειλημμένες υποτροπιάζουσες δευτερογενείς περιτονίτιδες. Θεωρείται ως έκπτωση οργάνου (του περιτοναίου) και εκδηλώνεται ως διάχυτη περιτονίτιδα οφειλόμενη σε μια μακρά λίστα νοσοκομειακών μικροβίων, με κυρίαρχα τα *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. και *C. albicans*. Είναι χαρακτηριστικό στην περίπτωση αυτή, η αδυναμία αποστείρωσης του περιτοναϊκού υγρού παρά τα χορηγούμενα αντιβιοτικά.

Ε. Ενδοκοιλιακά αποστήματα. Η θεραπεία του ενδοκοιλιακού αποστήματος είναι η παροχέτευση διαδερμικά (με CT ή U/S) ή με ανοικτή χειρουργική επέμβαση και η διάρκεια εξατομικεύεται. Τα αντιβιοτικά είναι ανάλογα με τη δευτεροπαθή περιτονίτιδα.

Η λήψη υλικών για μικροβιολογική μελέτη

- Σε ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή λοίμωξη, καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα και γενικά, σε κάθε παροχέτευση πυώδους υλικού έστω και αν ο ασθενής προέρχεται από την κοινότητα, η λήψη καλλιιεργειών αίματος και καλλιιεργειών από την περιοχή της λοίμωξης είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατάλληλη προσαρμογή της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Τα υλικά που θα ληφθούν θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά των συνθηκών που επικρατούν στον τόπο της λοίμωξης. Ακόμη και μια λήψη υλικού μπορεί να είναι επαρκής αν διαθέτει επαρκή όγκο (>1 ml σε στείρο σωληνάριο μεταφοράς ή 1-10 ml που εμβολιάζονται σε φιάλη αιμοκαλλιέργειας), και μεταφερθεί έγκαιρα στο μικροβιολογικό εργαστήριο.

Η χρήση των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών καλλιιεργειών στη ρύθμιση της αντικροβιακής θεραπείας

- Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις της κοινότητας δεν χρειάζονται τροποποίηση της θεραπείας τους, εφόσον υπάρξει ικανοποιητικός έλεγχος της πηγής της λοίμωξης και καλή κλινική ανταπόκριση. Αν όμως, στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, κατά τους αρχικούς ιατρικούς χειρισμούς αποκαλυφθούν ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη και παράλληλα υπάρχουν σημεία συνεχιζόμενης λοίμωξης, τότε η θεραπεία θα πρέπει να είναι στοχευμένη.
- Στους ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή λοίμωξη, η χρήση των αποτελεσμάτων που θα ανακοινώσει το μικροβιολογικό

εργαστήριο θα γίνει με γνώμονα τη δυνατότητα των μικροβίων που αποκαλύφθηκαν να προκαλέσουν τη συγκεκριμένη λοίμωξη. Εφόσον δίδονται περισσότερα αντιβιοτικά από ό,τι απαιτείται ή προωθημένα, ενώ τα παθογόνα είναι ευαίσθητα σε παλαιότερα αντιβιοτικά, απαιτείται αποκλιμάκωση (de-escalation).

2.2. Διαβητικό πόδι

Οι λοιμώξεις των μαλακών μορίων των κάτω άκρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της νοσηρότητας, από υψηλή πιθανότητα απώλειας του σκέλους και υπερβολική επιβάρυνση του κόστους παροχής υπηρεσιών υγείας. Ιδιαίτερο ρόλο στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού παίζει η ύπαρξη ελκών που, κατά κανόνα, σχετίζεται με την παρουσία διαβητικής νευροπάθειας. Η συνύπαρξη διαβητικής μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας και η μεταβολή της ανοσολογικής απάντησης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, συμβάλλουν ιδιαίτερα στην ποιότητα και στην εξέλιξη αυτών των λοιμώξεων. Τα κυριότερα μικροβιακά στελέχη που ευθύνονται για την επιμόλυνση των άτονων διαβητικών ελκών και την ανάπτυξη λοίμωξης των μαλακών μορίων των κάτω άκρων είναι **αερόβιοι Gram(+) κόκκοι** και κυρίως ο *S. aureus*. Σε ασθενείς, όμως, με χρόνιες ελκωτικές βλάβες ή με προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών στη λοίμωξη συμμετέχουν και **Gram(-) βακτηρίδια**, ενώ όταν συνυπάρχουν ισχαιμικές ή γαγγραινώδεις βλάβες, τότε είναι πολύ πιθανή η συμμετοχή στη λοίμωξη και **αναεροβίων μικροβίων** (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Παθογόνα μικροβιακά στελέχη που σχετίζονται με το είδος της λοίμωξης των μαλακών μορίων.

Είδος λοίμωξης μαλακών μορίων ποδιού	Παθογόνα μικροβιακά στελέχη
Κυτταρίτιδα χωρίς ανοικτό δέρμα	β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (Group A, B, C, G), χρυσίζων σταφυλόκοκκος
Φλεγμαίνον έλκος και προηγηθείσα συνήθως μονομικροβιακή αντιβιοτική αγωγή	Χρυσίζων σταφυλόκοκκος, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (Group A, B, C, G)
Χρόνιο φλεγμαίνον έλκος ή ιστορικό προηγούμενης θεραπευτικής χορήγησης αντιμικροβιακών παραγόντων	Χρυσίζων σταφυλόκοκκος, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, εντεροβακτηριακά
Υγρό έλκος λόγω επιμόλυνσης, συνήθως πολυμικροβιακής	Ψευδομονάδα συχνά σε συνδυασμό με άλλους μικροοργανισμούς (αναερόβια)
Χρόνιο μη θεραπευθέν έλκος με παρατεταμένη ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή	Αερόβιοι Gram+ κόκκοι (χρυσίζων σταφυλόκοκκος, CNS, εντερόκοκκοι), διφθεροειδή, εντεροβακτηρίδια, ψευδομονάδα και πιθανά μύκητες
Δύσσομο πόδι: Εκτεταμένη νέκρωση ή γάγγραινα	Συνδυασμός αερόβιων Gram+ κόκκων, περιλαμβανομένων των εντεροκόκκων, εντεροβακτηριακών και αναεροβίων

Ιδιαίτερη σημασία έχει η τεκμηρίωση της συμμετοχής στη λοίμωξη των υποκείμενων οστών με την ανεύρεση σημείων οστεομυελίτιδας, είτε με τον απεικονιστικό έλεγχο, είτε ακόμη καλύτερα με τη λήψη οστικής βιοψίας.

Απαραίτητη επίσης είναι η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της λοίμωξης με βάση συγκεκριμένα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, σημαντικότερα των οποίων είναι (Πίνακας 7):

- α) Το είδος των ιστών που εμπλέκονται στη λοίμωξη,
- β) Η επάρκεια της αρτηριακής παροχής και οξυγόνωσης των ιστών,
- γ) Ο βαθμός της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας,
- δ) Η παρουσία συστηματικής τοξικής κατάστασης και
- ε) Η παρουσία μεταβολικών διαταραχών.

Πίνακας 7. Κλινική κατηγοριοποίηση της λοίμωξης του διαβητικού ποδιού.

Σοβαρότητα λοίμωξης	Βαθμός βαρύτητας	Κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης
Μη φλεγμονώδες	1	Έλλειψη τραύματος ή εκδηλώσεων λοίμωξης
Ήπια	2	Παρουσία >2 εκδηλώσεων λοίμωξης (πυώδης έκκριση ή ερύθημα, πόνος ή ευαισθησία στην ψηλάφηση, αύξηση της θερμοκρασίας ή σκληρία) ή κυτταρίτιδα/ερύθημα επεκτεινόμενο μέχρι 2 cm γύρω από το έλκος και λοίμωξη που περιορίζεται στο δέρμα ή στους επιπολής υποδόριους ιστούς, χωρίς άλλες τοπικές επιπλοκές ή συστηματική εκδήλωση
Μέτρια	3	Λοίμωξη (όπως παραπάνω) σε ασθενή χωρίς συστηματική ή μεταβολική διαταραχή, η οποία έχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: κυτταρίτιδα επεκτεινόμενη πέραν των 2 cm ή σε βάθος πέραν της υποδορίου περιτονίας, λεμφαγγειίτιδα, απόστημα των εν τω βάθει ιστών, γάγγραινα και συμμετοχή των μυών, των τενόντων, των αρθρώσεων ή των οστών
Σοβαρή	4	Λοίμωξη σε ασθενή με συστηματική σηπτική κατάσταση ή μεταβολική αστάθεια (πυρετός, ρίγος, ταχυκαρδία, υπόταση, σύγχυση, εμέτους, λευκοκυττάρωση, οξέωση, σοβαρή υπεργλυκαιμία ή αζωθαιμία)

Η κατηγοριοποίηση αυτή βοηθά στην εκτίμηση του κινδύνου θανάτου και της πιθανότητας απώλειας του σκέλους και στον καθορισμό του χρόνου και του τρόπου αντιμετώπισης.

Σε άτομα έλκη διαβητικών ποδιών που δεν έχουν κλινικά σημεία φλεγμονής, δεν συνιστάται η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Σε όλα τα μολυσμένα έλκη πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακοί παράγοντες, πάντα όμως σε συνδυασμό με τη σωστή κατά περίπτωση τοπική χειρουργική θεραπεία.

Η **εμπειρική επιλογή αντιβιοτικού** στηρίζεται στη σοβαρότητα της λοίμωξης και στο είδος των μικροβιακών στελεχών που πιθανολογούνται ως υπεύθυνα της λοίμωξης.

Σε **ήπιας έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις** των μαλακών μορίων σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έλαβαν πρόσφατα κάποια αντιμικροβιακή αγωγή, η χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων που καλύπτουν μόνο Gram+ κόκκους ή και αναερόβια είναι επαρκής (Πίνακας 8).

Σε **σοβαρές λοιμώξεις** και εν αναμονή των καλλιιεργειών και του αντιβιογράμματος, απαιτείται η χορήγηση αντιμικροβιακών με ευρύ φάσμα δράσεως έναντι Gram+ κόκκων, Gram- βακτηριδίων και αναερόβιων, ιδιαίτερα εάν έχουν ήδη χορηγηθεί αντιβιοτικά ή υπάρχει ιστορικό απομόνωσης MRSA ή άλλων ανθεκτικών στελεχών (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Προτεινόμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.

Αντιμικροβιακά	Λοίμωξη ήπια ή μέτριας βαρύτητας	Σοβαρή λοίμωξη
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	ΝΑΙ	-
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη	ΝΑΙ	-
Κεφαλοσπορίνη β γενεάς + μετρονιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη	ΝΑΙ	-
Ερταπενέμη	ΝΑΙ	-
Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη	-	ΝΑΙ
Σπυροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	-	ΝΑΙ
Μεροπενέμη	-	ΝΑΙ
Λινεζολίδη + αζτρεονάμη + μετρονιδαζόλη	-	ΝΑΙ
Νταπτομυκίνη + αζτρεονάμη + μετρονιδαζόλη	-	ΝΑΙ
Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς + μετρονιδαζόλη	-	ΝΑΙ

Όλες οι σοβαρές λοιμώξεις και μέρος των μέτριας βαρύτητας λοιμώξεων των μαλακών μορίων του διαβητικού ποδιού, απαιτούν ενδοφλέβια χορήγηση των αντιμικροβιακών παραγόντων τουλάχιστον στην αρχική φάση της θεραπείας. Στην πλειονότητα των ήπιων και σε αρκετές από τις μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων περιπτώσεων οστεομυελίτιδας, είναι δυνατή η χρήση από του στόματος αντιμικροβιακών ουσιών υψηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά τη χορήγηση IV αγωγής τουλάχιστον επί 7ήμερο.

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής εξαρτάται από τις ενδείξεις ελέγχου της λοίμωξης και δεν συμβαδίζει απαραίτητα με την επούλωση της ελκωτικής βλάβης. Γενικά:

- Σε **ήπιες λοιμώξεις**, χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων για **1-2 εβδομάδες** είναι αρκετή.
- Σε **μέτριες και σοβαρές λοιμώξεις**, η συνήθης διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής κυμαίνεται από **2 έως 4 εβδομάδες** και εξαρτάται από το είδος των ιστών που εμπλέκονται στη λοίμωξη, από την επάρκεια των χειρουργικών καθαρισμών και από τον βαθμό αιμάτωσης και οξυγόνωσης της πάσχουσας περιοχής.
- Σε **συνύπαρξη οστεομυελίτιδας** ο χρόνος της αντιμικροβιακής αγωγής επιμηκύνεται στις **6-12 εβδομάδες** και εξαρτάται από τη χειρουργική αφαίρεση ή όχι του μολυσμένου οστού.

Εάν η λοίμωξη δεν ελέγχεται με το αρχικό σχήμα αντιμικροβιακής αγωγής, τότε πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο της διακοπής όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων για μερικές ημέρες και τη λήψη εν συνεχεία καλλιεργειών.

Πρέπει όμως να τονισθεί ότι ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού είναι η διαρκής τοπική φροντίδα με συχνούς χειρουργικούς καθαρισμούς όταν απαιτείται, με τακτικές και προσεκτικές αλλαγές και με αποφυγή κάθε μορφής πίεσης στην πάσχουσα περιοχή. Εφόσον δε υπάρχουν εν τω βάθει αποστήματα, κριγμός ή νεκρωτικές βλάβες ή προσβολή οστών ή αρθρώσεων, η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση είναι άκρως απαραίτητη. Επίσης, η αξιολόγηση της επάρκειας της αιμάτωσης είναι αναγκαία σε κάθε ασθενή και εφόσον υπάρχει διαταραχή της, η αποκατάστασή της είναι σημαντικό/καθοριστικός θεραπευτικός παράγοντας. Τέλος, η συμπληρωματική θεραπεία σε θάλαμο υπερβαρικού οξυγόνου μπορεί να αποτρέψει ή να μεταβάλει το επίπεδο του ακρωτηριασμού ή να βοηθήσει σε σοβαρές λοιμώξεις ή σε λοιμώξεις χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία παρά τη διόρθωση τοπικών και συστηματικών επιβαρυντικών παραγόντων. Επισημαίνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά αντιβιοτικά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές, διότι δεν είναι αποτελεσματικά ενώ συγχρόνως επάγουν ανθεκτικά μικρόβια.

2.3. Λοίμωξη εγχειρητικού τραύματος

Η θεραπεία είναι η διάνοιξη και παροχέτευση του τραύματος, η λήψη καλλιεργειών και το πλύσιμο με φυσιολογικό ορό. Το ανοικτό τραύμα ελέγχεται 2-3 φορές την ημέρα. Αντιβιοτικά δεν χορηγούνται παρά μόνο σε διάγνωση ή υποψία νεκρωτικής λοίμωξης εν τω βάθει μαλακών μορίων. Η επιλογή είναι ανάλογη με την προηγηθείσα εγχείρηση και την προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών. Τροποποίηση μπορεί να γίνει από τα αποτελέσματα της αρχι-

κής καλλιέργειας. Επισημαίνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά αντιβιοτικά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές.

2.4. Λοιμώξεις στον πολυτραυματία

Οι λοιμώξεις στον πολυτραυματία παραμένουν ένα μεγάλο πρόβλημα και είναι υπεύθυνες για το 20% των θανάτων που επισυμβαίνουν. Με τη λύση των φυσιολογικών φραγμών (δέρμα, βλεννογόνοι) κατά τον τραυματισμό, στείροι ιστοί επιμολύνονται με μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας, του δέρματος αλλά και από το περιβάλλον. Όμως, λόγω της ταχύτατης αντιμετώπισης του πολυτραυματία θεωρείται ότι πρόκειται περί αποικισμού μικροβίων παρά για λοίμωξη. Η τήρηση βασικών αρχών της χειρουργικής και η αντιμετώπιση του shock παραμένουν οι κεντρικοί πυλώνες αντιμετώπισης. Τα αντιβιοτικά είναι βοηθητικά και ισχύουν και εδώ οι βασικοί κανόνες της προφυλακτικής χορήγησης, δηλαδή:

- Περιεγχειρητική κάλυψη (1-3 δόσεις) με χορήγηση κεφαλοσπορίνης β' γενεάς με την προσθήκη αντιαναερόβιου αντιβιοτικού ή αμινοπενικιλίνης με αναστολέα β-λακταμασών.

2.4.1. Λοιμώξεις μετά από ενδοπεριτοναϊκές κακώσεις

Ο ασθενής ο οποίος χειρουργείται για ενδοπεριτοναϊκή κάκωση λαμβάνει άμεσα προεγχειρητικά μία δόση αντιβιοτικού σε δοσολογία διπλάσια της συνιστώμενης για την εκλεκτική χειρουργική, και λόγω της πιθανής μετακίνησης υγρών στο τρίτο χώρο, όταν:

- Έχει κάκωση συμπαγούς οργάνου (ήπαρ, σπλήνας) μετεγχειρητικά δεν λαμβάνει άλλη δόση.
- Έχει κάκωση κοίλου σπλάχνου και χειρουργείται άμεσα, δηλαδή εντός 10 ωρών από την κάκωση, τότε είναι δυνατόν να λάβει και άλλη μία δόση χωρίς όμως να υπερβαίνει τις 24 ώρες.
- Έχει κάκωση κοίλου σπλάχνου και χειρουργείται μετά την παρέλευση 10 ωρών, τότε λαμβάνει αντιβιοτικά βάσει των αρχών αντιμετώπισης της περιτονίτιδας.

2.4.2. Λοιμώξεις μετά από σπληνεκτομή

Ποσοστό περίπου 0,25-0,42%/έτος με κίνδυνο διά βίου 5% των σπληνεκτομηθέντων εμφανίζει κεραυνοβόλο, μετά από σπληνεκτομή, σήψη η οποία παρουσιάζει θνητότητα 40-70%. Οφείλεται στον *S. pneumoniae* και σε πολύ μικρότερο ποσοστό σε στελέχη *H. influenzae* και σε *S. aureus*. Γι' αυτό απαιτείται προφύλαξη, όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης.

2.4.3. Θλαστικά τραύματα

Ο χειρουργικός καθαρισμός με φυσιολογικό και μόνο ορό, η καλή αιμόσταση, η αποφυγή νεκρωμάτων και αιματωμάτων, και η αποφυγή τοποθέτησης παροχετεύσεων αποτελούν τις βασικές αρχές αντιμετώπισης. Αντιβιοτικά σπάνια χρειάζονται (Πίνακας 9).

Πίνακας 9.

Είδη τραύματος	Αντιμετώπιση	Αντιβιοτικά
Τριχωτού κεφαλής, προσώπου, καθαρά τέμνοντα όργανα	Καθαρισμός και συρραφή	ΟΧΙ
Τραύματα ρυπαρά, πυροβόλο όπλο, τραύματα που αντιμετωπίζονται με καθυστέρηση	Καθαρισμός, επούλωση κατά 2 ^ο σκοπό	Αμπικιλίνη/ σουλμακτάμη ή αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ για 5 ημέρες
Μεγάλες κακώσεις μαλακών μορίων, λίαν ρυπαρά τραύματα περινέου, τραύματα που γειτνιάζουν με άλλους ιστούς	Χειρουργικός καθαρισμός	

Αντιτετανική κάλυψη σε περίπτωση τραυματισμού: βλ. Κεφάλαιο 14, σελ. 216.

3. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η συχνότητα της λοίμωξης ανέρχεται σε 0,5-5% και διακρίνεται σε:

- Πρώιμη λοίμωξη:** Εμφάνιση ≤ 3 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση. Συνήθεις ενοχοποιούμενοι οργανισμοί είναι: *S. aureus* (50-80%), *E. coli*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp.
- Όψιμη λοίμωξη:** Εμφάνιση > 3 μήνες μετά την επέμβαση. Ενοχοποιούνται: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* sp., *B. fragilis*, *Candida* sp., αλλά και Gram(-) βακτήρια.

Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, ανάλογα με το βάθος της, χωρίζεται σε τρεις βαθμούς κατά Szilagyi:

Βαθμός I: Επιπολής δερματική λοίμωξη.

Βαθμός II: Λοίμωξη υποδορίου ιστού μέχρι την περιτονία του Scarpa.

Βαθμός III: Εν τω βάθει στρώματα (περιτονίες, μύες) με συμμετοχή των μοσχευμάτων.

Αντιμετώπιση

Στους βαθμούς I και II δίδεται εμπειρική χημειοθεραπεία. Στον βαθμό III γίνεται διάνοιξη τραύματος, λαμβάνονται καλλιέργειες, επιμελής χειρουργικός καθαρισμός με αφαίρεση νεκρωμένων ιστών και καθημερινές αλλαγές. Όταν το μόσχευμα είναι εκτεθειμένο ή όταν η λοίμωξη προχωρήσει προς τις αναστομώσεις με επιπλοκές όπως αιμορραγία, ψευδοανεύρυσμα, αορτοεντερική επικοινωνία, γίνεται αντικατάσταση του μοσχεύματος.

Στον βαθμό III, αρχικά δίδεται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία και στη συνέχεια τροποποίηση με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών.

Προτεινόμενα σχήματα σε συνδυασμούς

- Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη ή λινεζολίδη ή νταπτομυκίνη + μετρονιδαζόλη
- Κεφαλοσπορίνη β' ή γ' γενεάς + μετρονιδαζόλη

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη.

Η αντιμικροβιακή θεραπεία δίδεται ενδοφλεβίως για 6 εβδομάδες και συνεχίζεται αν απαιτηθεί από του στόματος για 3-6 μήνες.

Χειρουργικός καθαρισμός και απόφαση για διατήρηση ή αφαίρεση του μοσχεύματος είναι κατά κανόνα απαραίτητος, ενώ ισχύει ο χρυσός κανόνας: αφαίρεση μολυσμένου μοσχεύματος και εξωανατομική παράκαμψη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων. Αντιβιοτικά στον χειρουργικό ασθενή. Οδηγίες - Συστάσεις. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2007.
2. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και Θεραπεία των Λοιμώξεων. Focus on Health Ltd, Αθήνα 2007.
3. American Public Health Association. Control of communicable diseases manual, 19th edition. Heymann D.L. ed. 2008; p. 602-609.
4. Bochud et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock. An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:495-512.
5. Bratzler Dale W, Houck Peter M, et al. Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1706-1715.
6. Burke J.P. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med.* 2003;348:651-6.
7. Calandra, Cohen. The international Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-1548.
8. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: *CID.* 2011;52 (1 February) d 285.
9. Hollenbeak C.S., Murphy D., Dunagan W.C., Fraser V.J. Nonrandom selection and the attributable cost of surgical-site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:174-6.
10. Holzheimer R.G., Dralle H. Management of mycoses in surgical patients - review of the literature. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1395-1401.
11. Gagliardi A.R., Fenech D., Eskicioglu C., Nathens A.B., McLeod R. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention in general surgery: A review of the literature. *Can J Surg.* 2009;52(6):481-489.
12. Malangoni M.A. Contributions to the management of intra-abdominal infections. *The American Journal of Surgery.* 2005, 190,(2):255-259.
13. Novak R.T., Thomas C.G. Tetanus In: Brunette GW ed. CDC Health Information for international travel 2012 (The Yellow Book). New York: Oxford University Press; 2012.
14. Ozgun H., Ertugrul B.M., Soyder A., Ozturk B., Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: Adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg.* 2010;8(2):159-63.
15. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K.A., Goldstein E.J.C., Baron E.J., O'Neill P.J., Chow A.W., Patchen Dellinger E., Eachempati S.R., Gorbach S., Hilfiker M., May A.K., Nathens A.B., Sawyer R.G., Bartlett J.G. 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. *CID.* 2010;50:133-64.
16. Yosida M., Takada T., Kawarada Y., Tanaka A., Nimura Y., Gomi Y. et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):83-90.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονίστρια: Μ. Θεοδωρίδου

Ομάδα Εργασίας: Ι. Καβαλιώτης

Δ. Καφετζής

Ε. Μαλτέζου

Γ. Μοστρού

Ε. Ροϊλίδης

Β. Συριοπούλου

Ε. Φαρμάκη

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: Μ. Θεοδωρίδου

Ομάδα εργασίας: Ι. Καβαλιώτης

Δ. Καφετζής

Ε. Μαλτέζου

Α. Μίχος

Α. Πάγκαλη

Β. Παπαευαγγέλου

Ε. Ροϊλίδης

Ν. Σπυρίδης

Β. Συριοπούλου

Ε. Φαρμάκη

Ι. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

1. ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚΗ ΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ-ΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑ

Η οξεία φαρυγγίτιδα ή κυνάγχη ή φαρυγγοαμυγδαλίτιδα αποτελεί συχνή νόσο της παιδικής ηλικίας και οφείλεται σε ιογενή και βακτηριακά αίτια (Πίνακας 1). Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*Streptococcus pyogenes*) αποτελεί το κύριο αίτιο βακτηριακής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας και ευθύνεται για το 15-30% των περιπτώσεων οξείας φαρυγγίτιδας στα παιδιά και το 5-10% στους ενήλικες. Συχνότερα προσβάλλονται τα παιδιά ηλικίας 5-15 ετών, κυρίως τον χειμώνα και νωρίς την άνοιξη.

Η μετάδοση του στρεπτόκοκκου γίνεται κυρίως από τις εκκρίσεις του αναπνευστικού στα άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με τους φορείς ή τους πάσχοντες. Η φορεία σε ασυμπτωματικά παιδιά κατά τη διάρκεια επιδημιών σε σχολεία μπορεί να είναι υψηλή (15-30%) και να επιμένει για αρκετούς μήνες. Ο κίνδυνος μετάδοσης του στρεπτόκοκκου από τους φορείς δεν φαίνεται να είναι μεγάλος, πιθανόν λόγω μικρού αριθμού μικροβίων στον φάρυγγα των φορέων ή λόγω απουσίας του στρεπτόκοκκου από τις ρινικές εκκρίσεις.

Ο χρόνος επώασης για την εκδήλωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας μετά τη μόλυνση είναι 2-5 ημέρες. Οι ασθενείς με οξεία στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα συνήθως εμφανίζουν άλγος στον φάρυγγα, δυσκαταποσία και πυρετό. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσουν, κυρίως τα παιδιά, είναι κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος και κοιλιακά άλγη.

Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται ερυθρότητα, οίδημα και υπερπλασία του λεμφικού ιστού στον οπίσθιο φάρυγγα και τις αμυγδαλές που συχνά συνοδεύεται με φλεγμονώδη στοιχεία και παρουσία επιχρίσματος. Επίσης, παρατηρείται διόγκωση και άλγος στους τραχηλικούς λεμφαδένες, ενώ μπορεί να συυπάρχει και οστρακοειδές εξάνθημα.

Η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας δεν μπορεί να γίνει μόνο από τα κλινικά συμπτώματα, γιατί κανένα από αυτά δεν είναι παθογνωμονικό.

Πίνακας 1. Αίτια οξείας φαρυγγίτιδας.

Μικροοργανισμοί	Κλινική εκδήλωση
Βακτήρια	
Στρεπτόκοκκος ομάδας Α	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, οστρακιά
Στρεπτόκοκκος ομάδας C και G	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα
Μεικτά αναερόβια	Κυνάγχη του Vincent
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Σύνδρομο Lemiere (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα έσω σφαγίτιδας)
Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδας	Διφθερίτιδα
Γονόκοκκος	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Φαρυγγίτιδα, οστρακοειδές εξάνθημα
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Φαρυγγίτιδα, εντεροκολίτιδα
<i>Flancisella tularensis</i>	Στοματοφαρυγγική μορφή τουλαραιμίας
Ιοί	
Ρινοϊοί	Κοινό κρυολόγημα
Coronavirus	Κοινό κρυολόγημα
Αδενοϊοί	Οξεία λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα
Ιοί παραϊνφλουέντζας	Κοινό κρυολόγημα, λαρυγγίτιδα
Coxsackie virus	Herpangina, νόσος χεριών-ποδιών και στόματος
Erstein-Barr virus	Λοιμώδης μονοπυρήνωση
Μεγαλοκυτταροϊός (CMV)	Νόσος παρόμοια με λοιμώδη μονοπυρήνωση
Έρπης απλός 1 και 2	Φαρυγγίτιδα, ουλοστοματίτιδα
Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας	Πρωτοπαθής HIV λοίμωξη
Ιοί γρίπης Α και Β	Γρίπη
Ατυπα βακτήρια	
Μυκόπλασμα πνευμονίας	Πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα
Χλαμύδια πνευμονίας	Πνευμονία, φαρυγγίτιδα
Χλαμύδια <i>psittaci</i>	Οξεία λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, πνευμονία, ψιττάκωση

Συνήθως τα ίδια συμπτώματα απαντούν και σε άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Η απουσία πυρετού ή η εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως επιπεφυκίτιδα, βράγχος φωνής, λαρυγγίτιδα, βήχας, στοματίτιδα, μικροκλιδώδες εξάνθημα και διάρροια, συνηγορούν για ιογενή λοίμωξη.

Η απομόνωση του στρεπτόκοκκου στην καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος, αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο για τη διάγνωση της οξείας στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας, αλλά απαιτεί χρόνο 2-3 ημερών. Η σωστή λήψη της καλλιέργειας με βαμβακοφόρο συτλεό από την επιφάνεια των δύο αμυγδαλών και από το οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα, αυξάνει το ποσοστό απομόνωσης του στρεπτόκοκκου σε 90-95% των περιπτώσεων. Ψευδώς αρνητική καλλιέργεια μπορεί να έχουμε αν η λήψη δεν γίνει σωστά ή αν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών.

Η ανίχνευση του μικροβιακού αντιγόνου (Strep-test) είναι μέθοδος ταχεία και απαιτεί βραχύ χρόνο (<15'). Στο εμπόριο διατίθενται διάφορα τυποποιημένα αντιδραστήρια για την ανίχνευση του αντιγόνου του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου της ομάδας Α. Τα περισσότερα από αυτά έχουν ευαισθησία και ειδικότητα σε ποσοστό 80-90% και >95%, αντίστοιχα. Το θετικό αποτέλεσμα του Strep-test, θέτει τη διάγνωση και πρέπει να αξιολογείται για την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας, ενώ το αρνητικό δεν αποκλείει τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα, γι' αυτό, επί ισχυρής υποψίας, πρέπει να επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια.

Η εφαρμογή των συστάσεων των κατευθυντηρίων οδηγιών στην αντιμετώπιση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας αποσκοπεί στο να διευκολύνει τη σωστή διάγνωση και τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας και να προλάβει τις επιπλοκές της νόσου (πυώδεις επιπλοκές, ρευματικό πυρετό, παιδιατρικό αυτοάνοσο νευροψυχιατρικό σύνδρομο [Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection-PANDAS]), να βελτιώσει τα κλινικά συμπτώματα, να περιορίσει τη μετάδοση του στρεπτόκοκκου σε άλλα άτομα και να ελαχιστοποιήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την άσκοπη χορήγηση αντιβιοτικών.

1.1. Συστάσεις για την αντιμετώπιση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας

Αφορούν στη διάγνωση και αντιμετώπιση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας (Σχήμα 1 και Πίνακας 2).

α) Συστάσεις για τη διάγνωση. Η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να βασίζεται στην κλινική εικόνα και τα επιδημιολογικά δεδομένα και να επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις. Θετική καλλιέργεια ή θετικό αντιγόνο με Strep-test δηλώνουν την παρουσία του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου στον φάρυγγα. Στις περιπτώσεις που το αντιγόνο είναι αρνητικό με Strep-test, αν πρόκειται για παιδιά και εφήβους με συμβατή κλινική εικόνα, το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος.

Η επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων μετά τη θεραπεία δεν κρίνεται σκόπιμη, γιατί στους περισσότερους ασυμπτωματικούς ασθενείς, η ανεύρεση του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου ομάδας Α σημαίνει χρόνια φορεία.

β) Συστάσεις για τη θεραπεία. Θεραπεία συνιστάται σε τεκμηριωμένες περιπτώσεις στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας με Strep-test ή καλλιέργεια (Σχήμα 1).

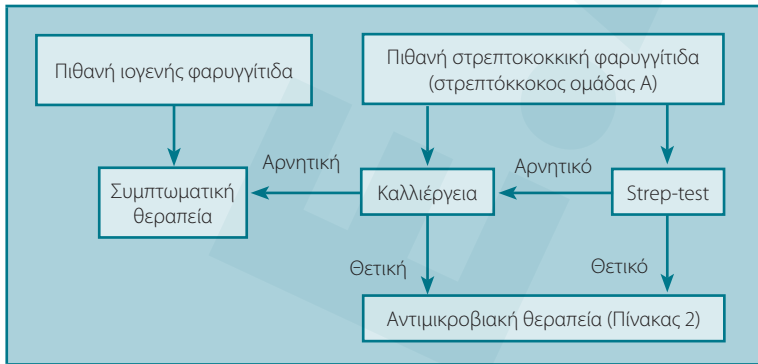
Αν ξεκινήσει εμπειρική θεραπεία και η καλλιέργεια φάρυγγα αποβεί αρνητική, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Η πενικιλίνη παραμένει το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας. Άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση, παρουσιάζονται

στον Πίνακα 2. Στην Ελλάδα η αντοχή του στρεπτόκοκκου στις μακρολίδες είναι 15-20%.

Θεραπεία σε φορείς στρεπτοκόκκου: Θεραπεία σε χρόνιους φορείς θα χορηγηθεί μόνο στις εξής περιπτώσεις: 1. Σε επιδημία ρευματικού πυρετού ή σπειραματονεφρίτιδας, 2. σε επιδημία στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας σε κλειστές κοινότητες, 3. σε οικογενειακό ιστορικό ρευματικού πυρετού, 4. σε ενδοοικογενειακή μετάδοση στρεπτοκόκκου (ring-ring λοίμωξη) με φαρυγγοαμυγδαλίτιδα σε διαφορετικά μέλη της οικογένειας.

Η εκρίζωση φορείας δεν είναι εύκολη και δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χορήγηση κάποιου αντιβιοτικού. Προτείνεται να δοκιμαστούν κλινδαμυκίνη, αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό, κεφαλοσπορίνες β' γενεάς (Πίνακας 2).

Σχήμα 1. Αλγόριθμος θεραπείας φαρυγγοαμυγδαλίτιδας.



Πίνακας 2. Θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας στα παιδιά.

Θεραπεία εκλογής	
Πενικιλίνη V:	Βάρος σώματος <27 kg: 250 mg (400.000 IU) x 2-3 δόσεις/24ωρο για 10 μέρες Βάρος σώματος >27 kg: 500 mg x 2-3 δόσεις/24ωρο για 10 μέρες ή
Αμοξικιλίνη:	25 mg/kg x 2 δόσεις (max 500 mg δόση) ή 50 mg/kg/24ωρο σε 1 δόση (max 1.000 mg) x 10 μέρες PO ή
Benzathine Penicillin G:	Βάρος σώματος <27 kg: 600.000 units εφάπαξ ενδομυϊκά Βάρος σώματος >27 kg: 1.200.000 units εφάπαξ ενδομυϊκά

Σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη

Κλαριθρομυκίνη: 15 mg/kg/24ωρο (max 250 mg/δόση) διαιρεμένη σε 2 δόσεις για 10 μέρες ή

Αζιθρομυκίνη: 12 mg/kg/24ωρο σε 1 δόση (max 500 mg/δόση) για 5 μέρες

Κλινδαμυκίνη: 20 mg/kg/24ωρο (max 300 mg/δόση) διαιρεμένη σε 3 δόσεις για 10 ημέρες

Μπορεί να χορηγηθούν κεφαλοσπορίνες α' ή β' γενεάς, εάν δεν υπάρχει ιστορικό άμεσης (τύπου 1) υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη (δισταυρούμενη αλλεργία σε 5-10% των ασθενών)

Προτεινόμενες θεραπείες για την εκρίζωση του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου σε φορείς

- Κλινδαμυκίνη 20-30 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένη σε 3 δόσεις) για 10 ημέρες
- Πενικιλίνη V (50.000 IU/kg/24ωρο) για 10 ημέρες + ριφαμπικίνη (20 mg/kg/24ωρο) για 4 ημέρες (τις τελευταίες μέρες της θεραπείας)
- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ (50-60 mg/kg/24ωρο) για 10 ημέρες
- Κεφαλοσπορίνες ή μακρολίδες

2. ΟΞΕΙΑ ΜΕΣΗ ΠΥΩΔΗΣ ΩΤΙΤΙΔΑ

Ο όρος μέση ωτίτιδα περιλαμβάνει την οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα (ΟΜΠΩ), τη μέση ωτίτιδα με υγρό και τη χρόνια ωτίτιδα (>3 μήνες) με υγρό. Η ΟΜΠΩ είναι συχνή νόσος των πρώτων χρόνων της ζωής, με μεγαλύτερη επίπτωση στην ηλικία των 6-24 μηνών.

Σε περίπου 90% από τις ΟΜΠΩ προηγείται ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού που προκαλεί δυσλειτουργία της ευσταχιακής σάλπιγγας και δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για ανάπτυξη βακτηρίων στο μέσο αυτί.

Ο συστηματικός εμβολιασμός των βρεφών με συζευγμένα εμβόλια έναντι πνευμονιοκόκκου είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μικροβιολογίας της οξείας μέσης ωτίτιδας. Τα συνήθη μικρόβια που ευθύνονται για ΟΜΠΩ είναι:

- Αιμόφιλος της ινφλουέντζας χωρίς κάψα - μη τυποποιήσιμος (30-50%),
- Πνευμονιόκοκκος (20-40%),
- Μοραξέλλα καταρροϊκή (3-20%),
- Στρεπτόκοκκος ομάδας Α ή σταφυλόκοκκος (2-3%).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΟΜΠΩ περιλαμβάνουν:

- Έντονη ωταλγία
- Ανησυχία ή κλάμα
- Πυρετό.

Μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης όπως ρινίτιδα, βήχας, κυνάγχη, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία.

Η διάγνωση της ωτίτιδας γίνεται με την ωτοσκόπηση, όπου η τυμπανική μεμβράνη προβάλλει λόγω της συλλογής υγρού στο μέσο αυτί και είναι

έντονα ερυθρή. Μπορεί να παρατηρείται υδραερικό επίπεδο πίσω από την τυμπανική μεμβράνη λόγω παρουσίας υγρού ή ωτόρροια σε ρήξη τυμπανικής μεμβράνης.

2.1. Αντιμετώπιση της ΟΜΠΩ

Για την αντιμετώπιση της ΟΜΠΩ συνιστώνται τα ακόλουθα:

1. Ανακούφιση της ωταλγίας με παυσίπονα συστηματικά ή τοπικά.
2. Παρακολούθηση ή χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας (Πίνακας 1 και 2).

Η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην Ελλάδα στην υψηλή δόσης αμοξικιλίνη είναι περίπου 10%. Η αμοξικιλίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής εφόσον δεν έχει χορηγηθεί τον προηγούμενο μήνα και το παιδί δεν έχει συγχρόνως πυώδη επιπεφυκίτιδα (πιθανή ένδειξη μη τυποποιήσιμου αιμοφίλου ή μοραξέλλας) και δεν είναι αλλεργικό σε αμοξικιλίνη. Η χορήγηση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος δεν προσφέρει πλεονέκτημα για τη θεραπεία του πνευμονιοκόκκου αφού δεν παράγει β-λακταμάσες και αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αντοχή του μη τυποποιήσιμου αιμοφίλου της ινφλουέντζας και της μοραξέλλας της καταρροϊκής στην αμοξικιλίνη αναφέρεται περίπου 50% και 100% αντίστοιχα. Σε αυτά τα βακτήρια που παράγουν β-λακταμάσες σε μεγάλο ποσοστό, η χορήγηση του συνδυασμού αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος αποτελεί θεραπεία εκλογής.

Η επιλογή της παρακολούθησης για 24-48 ώρες σε παιδιά >2 ετών με ΟΜΠΩ χωρίς επιπλοκές, που είναι σε καλή γενική κατάσταση και υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης από τους γονείς και επανεξέτασης εάν χρειαστεί, συνιστάται γιατί έχει βρεθεί ότι σε ποσοστό 6-12% μπορεί να υπάρξει βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων χωρίς τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής.

3. Κλινική επανεκτίμηση μετά από 48-72 ώρες και πιθανή τροποποίηση της αγωγής (Πίνακας 3).

Δεν είναι τεκμηριωμένη και δεν συνιστάται η χρήση αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών ή κορτικοστεροειδών συστηματικά ή τοπικά ενδορρινικά.

Πίνακας 1. Κριτήρια για αντιμικροβιακή θεραπεία σε οξεία μέση πύωδη ωτίτιδα (ΟΜΠΩ).

Ηλικία	ΟΜΠΩ με ωτόρροια	ΟΜΠΩ ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη με σοβαρά συμπτώματα*	ΟΜΠΩ αμφοτερόπλευρη χωρίς ωτόρροια	ΟΜΠΩ ετερόπλευρη χωρίς ωτόρροια
<6 μηνών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού
6 μηνών-2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού
>2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού ή παρακολούθηση	Χορήγηση αντιβιοτικού ή παρακολούθηση

*Σοβαρά συμπτώματα: Επηρεασμένη γενική κατάσταση, ωταλγία για >48 ώρες, πυρετός >39°C τις προηγούμενες 48 ώρες ή αβεβαιότητα για δυνατότητα παρακολούθησης ή επανεξέτασης.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακή θεραπεία ΟΜΠΩ.

<ul style="list-style-type: none"> • Αμοξικιλίνη 80-90 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένη σε 2 δόσεις) x 7-10 ημέρες • Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε δόση 90 mg/kg/24ωρο, για την αμοξικιλίνη (διαιρεμένη σε 2 δόσεις) x 7-10 ημέρες (σοβαρή νόσος - έντονη ωταλγία, πυρετός 39°C) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αμοξικιλίνη 80-90 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένη σε 2 δόσεις) x 7-10 ημέρες • Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε δόση 90 mg/kg/24ωρο, για την αμοξικιλίνη (διαιρεμένη σε 2 δόσεις) x 7-10 ημέρες
Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας σε αμοξικιλίνη (διασταυρούμενη ευαισθησία 5-10%)	Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας σε αμοξικιλίνη (διασταυρούμενη ευαισθησία 5-10%)
<ul style="list-style-type: none"> • β' γενεάς κεφαλοσπορίνη x 5-10 ημέρες (π.χ. κεφουροξίμη ή κεφπροζίλη σε δόση 30 mg/kg/24ωρο διαιρεμένη σε 2 δόσεις x 7-10 ημέρες) 	<ul style="list-style-type: none"> • β' γενεάς κεφαλοσπορίνη x 5-10 ημέρες (π.χ. κεφουροξίμη ή κεφπροζίλη σε δόση 30 mg/kg/24ωρο διαιρεμένη σε 2 δόσεις x 7-10 ημέρες)
Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά	Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά
<ul style="list-style-type: none"> • Κλαριθρομυκίνη 30 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες • Αζιθρομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο (1 δόση) x 3 ημέρες ή 30 mg/kg/24ωρο εφάπαξ 	<ul style="list-style-type: none"> • Κλαριθρομυκίνη 30 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες • Αζιθρομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο (1 δόση) x 3 ημέρες ή 30 mg/kg/24ωρο εφάπαξ

2.2. Πρόληψη ΟΜΠΩ

Για την πρόληψη της ΟΜΠΩ συνιστάται ο συστηματικός εμβολιασμός με 13δύναμο συζευγμένο αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, ενώ η χρήση του 10δύναμου αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου, που είναι συζευγμένο με αντιγόνο του μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας, παρέχει προστασία και σε ποσοστό των ωτιτιδων που προκαλούνται από αυτό το βακτήριο. Ο εμβολιασμός με εμβόλιο για γρίπη φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων ΟΜΠΩ (30-50%). Ο αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον 6 μήνες, η αποφυγή χρήσης μπιμπερόν ή πιπίλας και σίτισης σε ύπτια θέση, καθώς και η αποφυγή έκθεσης σε καπνό, είναι παράγοντες που έχουν βρεθεί ότι προφυλάσσουν από ΟΜΠΩ.

2.3. Πρόγνωση ΟΜΠΩ

Το υγρό στο μέσο αυτί θα παραμείνει περίπου στα μισά παιδιά περίπου 1 μήνα, σε 30% για 2 μήνες και σε 10% για 3 μήνες. Η παραμονή υγρού στο μέσο αυτί περισσότερο από 3 μήνες έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ακοή και πιθανότητα μόνιμων βλαβών. Σε αυτή την περίπτωση έχει ένδειξη επανάληψη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής και σε επιμονή του υγρού, παραπομπή σε ωτορινολαρυγγολόγο για πιθανή τοποθέτηση σωληνίσκων αερισμού, ώστε να γίνει παροχέτευση του υγρού και να βελτιωθεί ο αερισμός του μέσου ωτός και η ακοή.

Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΟΜΠΩ δεν έχει τεκμηρίωση η χορήγηση προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΟΜΠΩ (3 επεισόδια σε 6 μήνες ή 4 επεισόδια τον χρόνο με τουλάχιστον 1 επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες) και παραμονή υγρού στο μέσο αυτί, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα τοποθέτησης σωληνίων αερισμού.

Πίνακας 3. Συνιστώμενη αγωγή σε μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία μετά 48-72 ώρες παρακολούθησης της ΟΜΠΩ.

Συνιστώμενη αγωγή

- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε δόση 80-90 mg/kg/24ωρο για την αμοξικιλίνη σε περίπτωση που είχε χορηγηθεί αρχικά μόνο αμοξικιλίνη ή
- Κεφτριαξόνη IM 50 mg/kg/24ωρο σε 1 δόση x 3 ημέρες

Εναλλακτική αγωγή

- Κεφτριαξόνη IM 50 mg/kg/24ωρο σε 1 δόση x 3 ημέρες σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη (30-40 mg/24ωρο διαιρεμένο σε 3 δόσεις)

Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά

- Κλινδαμυκίνη (30-40 mg/24ωρο διαιρεμένη σε 3 δόσεις) ή
- Αζιθρομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο (1 δόση) x 3 ημέρες ή 30 mg/kg/24ωρο εφάπαξ ή
- Κλαριθρομυκίνη 25 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες

3. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑ

Είναι συχνή λοίμωξη της παιδικής ηλικίας που συνήθως ακολουθεί ως επιπλοκή ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Το 5-10% των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού εξελίσσονται σε ρινοκολπίτιδα.

Η διάγνωση της βακτηριακής ρινοκολπίτιδας στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια:

- **Συμπτώματα που επιμένουν >10-14 μέρες:** Ρινική συμφόρηση, ρινόρροια ή βήχας χωρίς βελτίωση.
- **Σοβαρά συμπτώματα:** Βλεννοπυώδης ρινική έκκριση και πυρετός >38,5°C για 3-4 μέρες.
- **Συμπτώματα που επιδεινώνονται:** Υποτροπή συμπτωμάτων μετά από αρχική υποχώρηση, επανεμφάνιση πυρετού, αύξηση της ρινόρροιας και του βήχα.

Τα παθογόνα βακτήρια που προκαλούν ρινοκολπίτιδα είναι παρόμοια με εκείνα της ΟΜΠΩ: Πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της ινφλουέντζας μη τυποποιήσιμος (χωρίς κάψα), μοραξέλλα η καταρροϊκή, στρεπτόκοκκος ομάδας A και σταφυλόκοκκος. Επιπλέον, μπορεί να εμπλέκονται και αναερόβια μικρόβια (3-5%). Σε χρόνια υποτροπιάζουσα ιγμορίτιδα συχνά απομονώνεται ψευδομονάδα, και σπανιότερα σε ανοσοκατασταλαμένα άτομα ή ουδετεροπενικούς, Gram αρνητικά βακτήρια ή μύκητες.

Απλές ακτινογραφίες παραρρινίων δεν συνεισφέρουν στη διάγνωση, καθώς δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ιογενούς ή βακτηριακής ρινοκολπίτιδας και δεν συνιστώνται σε καμία ηλικία. Σε επιπλοκές ρινοκολπίτιδας (Πίνακας 1), όπως κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου ή επιπλοκές από το ΚΝΣ ή όταν ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, συνιστάται CT παραρρινίων κόλπων.

3.1. Θεραπεία

Για τη μικροβιολογία της ρινοκολπίτιδας και τις αντοχές των παθογόνων βακτηρίων που εμπλέκονται ισχύουν τα δεδομένα που αναφέρθηκαν στις ωτίτιδες. Σε παιδιά που είναι σε καλή κατάσταση, χωρίς σοβαρά συμπτώματα και το περιβάλλον είναι συνεργάσιμο μπορεί να γίνει παρακολούθηση για 72 ώρες χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή. Σε παιδιά με σοβαρά συμπτώματα ή που δεν παρουσίασαν βελτίωση ή επιδεινώθηκαν μετά 72 ώρες, συστήνεται χορήγηση αντιβιοτικών (Πίνακας 2). Φάρμακα πρώτης εκλογής είναι αμοξικιλίνη σε υψηλή δόση (90 mg/kg/24ωρο) ή ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού ή αμπικιλίνης/σουλμπακτάμης που δρουν και στα αναερόβια μικρόβια. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 10-14 μέρες. Η θεραπεία διαρκεί 4-6 εβδομάδες όταν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές (Πίνακας 1).

Το όφελος από τη χορήγηση τοπικά ή συστηματικά αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών, αποχρεμπτικών δεν έχει τεκμηριωθεί από κλινικές μελέτες, γι' αυτό και δεν συνιστάται η χρήση τους.

Πίνακας 1. Επιπλοκές βακτηριακής ρινοκολπίτιδας.

- Κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου
- Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου
- Ενδοκράνια φλεγμονή
- Μηνιγγίτιδα
- Επισκληρίτις και υποσκληρίτις φλεγμονή
- Εγκεφαλικό απόστημα
- Οστεομυελίτιδα μετωπιαίου οστού

Πίνακας 2. Αντιμετώπιση ρινοκολπίτιδας σε αρχική φάση και επανεκτίμηση μετά 72 ώρες.

Αρχική αντιμετώπιση	Επιδείνωση μετά 72 ώρες	Χωρίς βελτίωση μετά 72 ώρες
Παρακολούθηση χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή	Χορήγηση αμοξικιλίνης σε υψηλή δόση με ή χωρίς κλαβουλανικό	Επιπλέον ημέρες παρακολούθησης ή έναρξη αγωγής
Αμοξικιλίνη	Υψηλή δόση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού	Συνέχιση αγωγής και παρακολούθηση ή υψηλή δόση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού
Υψηλή δόση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού	Κλινδαμυκίνη και κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή λινεζολίδη και κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή λεβοφλοξασίνη	Συνέχιση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού ή αλλαγή σε κλινδαμυκίνη και κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή λινεζολίδη και κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή λεβοφλοξασίνη

4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Η πνευμονία από την κοινότητα (ΠΤΚ) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας των παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες και την πρώτη αιτία θανάτου των παιδιών στις αναπτυσσόμενες.

Η διάγνωση της ΠΤΚ στα παιδιά βασίζεται συχνότερα σε κλινικά, ηλικιακά και επιδημιολογικά δεδομένα, ενώ όταν γίνονται τα ακτινολογικά ή εργαστηριακά δεδομένα μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση.

Οι ιογενείς λοιμώξεις ενοχοποιούνται σε περίπου 80% των περιπτώσεων σε παιδιά <2 ετών, ενώ προοδευτικά μειώνεται η επίπτωσή τους έτσι ώστε σε ηλικίες >5 ετών περίπου 30% οφείλονται σε ιούς (Πίνακας 1). Σε ποσοστό 8-40% των ασθενών ανιχνεύεται μεικτή λοίμωξη από ιούς και βακτήρια. Σε σημαντικό ποσοστό παιδιών δεν προσδιορίζεται ο αιτιολογικός παράγοντας αφού βακτηριαμία παρατηρείται σε <10% των περιπτώσεων.

Πίνακας 1. Πιθανά αίτια βακτηριακής πνευμονίας ανάλογα με την ηλικία.

Ηλικία	<1 μηνός	1-3 μήνες	3 μήνες-5 ετών	5-18 ετών
Πιθανά παθογόνα				
Ιοί	+++	+++	++	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	-	-
<i>Escherichia coli</i>	++	+	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	+	++	++++
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	+	++	+	+

4.1. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της βακτηριακής πνευμονίας προβάλλει με πυρετό, βήχα, ταχύπνοια ή δύσπνοια και ενίοτε θωρακικό άλγος. Τα κριτήρια της αναπνευστικής δυσχέρειας φαίνονται στον Πίνακα 2. Συνήθως αιφνίδια έναρξη με έντονα συμπτώματα και υψηλό πυρετό είναι ενδεικτική βακτηριακής πνευμονίας, ενώ προοδευτική έναρξη σε διάρκεια ημερών είναι ενδεικτική ιογενούς ή άτυπης πνευμονίας. Οξεία επιδείνωση ιογενούς λοίμωξης μπορεί να είναι ενδεικτική επιλοίμωξης με βακτήρια, ειδικά μετά από λοίμωξη με γρίππη.

4.2. Διάγνωση

Τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και την ακρόαση του θώρακα δεν είναι πάντοτε διαγνωστικά, παρότι τα σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας λαμβάνονται πάντοτε υπόψη (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κριτήρια αναπνευστικής δυσχέρειας σε παιδιά με πνευμονία.

1. Ταχύπνοια, (αναπνοές/min)
 Ηλικία 0-2 μηνών: >60
 Ηλικία 2-12 μηνών: >50
 Ηλικία 1-5 ετών: >40
 Ηλικία >5 ετών: >20
2. Δύσπνοια
3. Εισολκές μεσοπλευρίων, σφαγής
4. Αναπέταση ρινικών πτερυγίων
5. Γογγυσμός
6. Άπνοια
7. Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
8. SatO₂ <90%

Γενική εξέταση αίματος, δείκτες οξείας φάσεως (CRP, προκαλσιτονίνη) και καλλιέργεια αίματος δεν απαιτούνται σε παιδιά σε καλή κατάσταση, εμβολιασμένα που θα λάβουν αγωγή εκτός νοσοκομείου. Σε παιδιά που θα νοσηλευθούν με μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας πνευμονία, η γενική αίματος και οι δείκτες φλεγμονής μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση, παρότι δεν μπορούν από μόνα τους να διαχωρίσουν πάντοτε ιογενή από βακτηριακή πνευμονία, αφού σε ιογενείς λοιμώξεις από γρίπη ή αδενοϊό μπορεί να βρεθούν αυξημένα. Σε παιδιά που επιδεινώνονται παρά την αντιμικροβιακή αγωγή ή που θα νοσηλευθούν απαιτείται λήψη καλλιέργειας αίματος. Καλλιέργεια αίματος δεν επαναλαμβάνεται όταν έχουμε ανταπόκριση στη θεραπεία, παρά μόνο σε περίπτωση βακτηριαιμίας από *S. aureus*.

Παλμική οξυμετρία απαιτείται σε όλα τα παιδιά με πνευμονία της κοινότητας και υποψία υποξαιμίας και από την τιμή της θα επηρεασθούν οι αποφάσεις για αγωγή εκτός ή εντός νοσοκομείου.

Ακτινολογικός έλεγχος δεν απαιτείται σε παιδιά σε καλή κατάσταση που θα θεραπευθούν εκτός νοσοκομείου. Σε παιδιά με μέτρια ή σοβαρή πνευμονία, με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, υποξαιμία, που δεν βελτιώθηκαν μετά από εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή ή που θα νοσηλευθούν για θεραπεία, συνιστάται ακτινογραφία θώρακος.

Η τμηματική ή λοβώδης πνευμονία συνηγορεί υπέρ της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, ενώ οι διάμεσες διηθήσεις συνήθως συσχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις. Η μυκοπλασματική λοίμωξη συνήθως προβάλλει με αμφοτερόπλευρες διάμεσες ή περιβρογχικές διηθήσεις, ενώ σπανιότερα υπάρχει τμηματική ή λοβώδης πύκνωση. Η σταφυλοκοκκική λοίμωξη μπορεί να προβάλλει με εικόνα πνευματοκλήης ή εμπυήματος.

Επαναληπτική ακτινογραφία δεν συνιστάται σε παιδιά που ανταποκρίθηκαν κλινικά στη θεραπεία. Αντίθετα, συνιστάται σε παιδιά που δεν ανταποκρίθηκαν μετά από 48-72 ώρες θεραπείας για αποκλεισμό πνευμονικής συλλογής, εμπύμματος, νεκρωτικής πνευμονίας και πνευμοθώρακα.

Σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας πνευμονίας στον ίδιο λοβό και σε υποψία ανατομικής ανωμαλίας στον πνεύμονα, μάζας ή κατάποσης ξένου σώματος, συνιστάται επαναληπτική ακτινογραφία 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής.

4.3. Αντιμετώπιση

Οι ενδείξεις για εισαγωγή και αντιμετώπιση στο νοσοκομείο φαίνονται στον Πίνακα 3. Παιδιά με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, σε επηρεασμένη γενική κατάσταση, με υποκείμενα νοσήματα, βρέφη <6 μηνών ή όταν το οικογενειακό περιβάλλον δεν μπορεί να τα παρακολουθήσει χρειάζονται νοσηλεία για χορήγηση αγωγής.

Πίνακας 3. Κριτήρια εισαγωγής σε νοσοκομείο παιδιών με πνευμονία.

- Ηλικία <3-6 μηνών
- Διαλείπουσα άπνοια σε βρέφη
- Αναπνευστική δυσχέρεια (κριτήρια Πίνακα 2)
- Επηρεασμένη γενική κατάσταση, «τοξική» εμφάνιση
- Αυξημένος χρόνος επαναπλήρωσης τριχοειδών (>2 sec)
- Πιθανός αιτιολογικός παράγοντας για σοβαρή πνευμονία (π.χ. MRSA)
- Μειωμένη λήψη τροφής ή σημεία αφυδάτωσης
- Έμετοι (αδυναμία λήψης αγωγής ΡΟ)
- Οικογενειακό περιβάλλον χωρίς δυνατότητα παρακολούθησης και επίβλεψης
- Υποκείμενα νοσήματα (π.χ. καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, ανοσοανεπάρκεια)

Πίνακας 4. Κριτήρια εισαγωγής σε μονάδα εντατικής νοσηλείας παιδιών (ΜΕΘ) με πνευμονία.

- Ανάγκη για μηχανικό αερισμό
- Ανάγκη για υποστήριξη της αναπνοής με C-PAP ή B-PAP και συνεχή καταγραφή της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας
- Επαπειλούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια
- Επιμένουσα ταχυκαρδία ή χαμηλή αρτηριακή πίεση ή μειωμένη καρδιακή παροχή ή ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή για υποστήριξη της κυκλοφορίας
- Σε οξυμετρία ο SatO₂ <92% παρά τη χορήγηση οξυγόνου σε πυκνότητα 50%
- Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης από υποξαιμία ή υπερκαπνία λόγω της πνευμονίας

Παιδιά με σοβαρή πνευμονία που μπορεί να χρειασθούν μηχανικό αερισμό ή με σημεία επικείμενης αναπνευστικής ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας χρειάζονται νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας για παρακολούθηση και αντιμετώπιση (Πίνακας 4).

4.3.1 Αντιμικροβιακή αγωγή

Η θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα ανάλογα με την ηλικία φαίνεται στον Πίνακα 5. Η επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής θα εξαρτηθεί από την ηλικία, τα πιθανά παθογόνα βακτήρια, τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, την εμβολιαστική κατάσταση του παιδιού και τις αντοχές στα αντιβιοτικά που καταγράφονται στην κοινότητα.

Η αμοξικιλίνη θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή σε προηγουμένως υγιή και πλήρως εμβολιασμένα για την ηλικία τους παιδιά προσχολικής ηλικίας με ήπια ή μέτρια βακτηριακή πνευμονία. Η αμοξικιλίνη σε υψηλή δόση (80-90 mg/kg) παρέχει κάλυψη για τα στελέχη του *S. pneumoniae* που είναι ευαίσθητα ή μετρίως ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Στην Ελλάδα, τα παιδιατρικά δεδομένα σε διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο δείχνουν περίπου 5% και 15% των στελεχών πνευμονιοκόκκου να είναι ανθεκτικά και μετρίως ευαίσθητα σε πενικιλίνη αντίστοιχα.

Σε παιδιά με σοβαρή πνευμονία μπορεί να χορηγηθεί εμπειρικά κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς (αντοχή του πνευμονιοκόκκου <1%). Σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους με κλινικά ή/και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με πνευμονία από άτυπα παθογόνα, θα πρέπει να χορηγούμε μακρολίδη. Η αναφερόμενη αντοχή του πνευμονιοκόκκου στις μακρολίδες στην Ελλάδα είναι περίπου 30%.

Σε υποψία πνευμονίας από σταφυλόκοκκο ή ανθεκτικό στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς πνευμονιόκοκκο, θα πρέπει να προστίθεται βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη. Η λινεζολίδη είναι ένα νεότερο αντιβιοτικό αποτελεσματικό σε ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο και MRSA με καλή διείσδυση στους πνεύμονες και καλή βιοδιαθεσιμότητα σε χορήγηση από το στόμα (περίπου 100%). Θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε σοβαρή πνευμονία που δεν ανταποκρίθηκε στα συνιστώμενα αντιβιοτικά. Τα ποσοστά *S. aureus* στην Ελλάδα που είναι ανθεκτικά σε μεθικιλίνη (MRSA) και επομένως, σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι περίπου 20-40%.

Η διάρκεια θεραπείας που συστήνεται (παρότι δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση από κλινικές μελέτες) είναι 7-10 μέρες για την ήπια πνευμονία και παρατεταμένη (≥ 14 μέρες) σε σοβαρή πνευμονία ή σε επιπλοκές.

Πίνακας 5. Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής σε βακτηριακή πνευμονία ανάλογα με την ηλικία.

Ηλικία	Αντιβιοτικό εκλογής	
	1 ^η επιλογή	Εναλλακτικά
<1 μηνός	Αμπικιλίνη και αμινογλυκοσίδη IV (π.χ. gentamicin) (η δόση εξαρτάται από ηλικία και τις εβδομάδες κύησης)	<ul style="list-style-type: none"> Αμπικιλίνη IV και κεφοταξίμη IV Μακρολίδη (αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) σε πνευμονία από άτυπα βακτήρια (<i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Chlamydothila pneumoniae</i> ή <i>Bordetella pertussis</i>)
1-3 μήνες	Αμοξικιλίνη (70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) ή αμπικιλίνη IV (100-300 mg/kg/24ωρο σε 4 δόσεις) για 7-10 μέρες	<ul style="list-style-type: none"> Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (αμοξικιλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) για 7-10 μέρες Βενζυλπενικιλίνη IV 200.000 units/kg/24ωρο σε 4-6 δόσεις (σε ευαίσθητο πνευμονιόκοκκο) Κεφτριαξόνη IV (50 mg/kg/24ωρο) σε 1 δόση Κεφοταξίμη IV (100-150 mg/kg/24ωρο) σε 3 δόσεις
3 μήνες-5 ετών	Αμοξικιλίνη (70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) ή αμπικιλίνη IV (100-300 mg/kg/24ωρο σε 4 δόσεις) για 7-10 μέρες	<ul style="list-style-type: none"> Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (αμοξικιλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) για 7-10 μέρες Κεφουροξίμη PO (30 mg/kg/24ωρο σε 2 δόσεις) Κλαριθρομυκίνη (4-8 mg/kg/24ωρο IV σε 2 δόσεις ή 15-30 mg/kg/24ωρο από το στόμα σε 2 δόσεις για 10-14 μέρες) ή από το στόμα αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο για 1 μέρα και μετά 5 mg/kg/24ωρο για 4 μέρες) Σε υποψία σταφυλοκοκκικής πνευμονίας από σταφυλόκοκκο MSSA χορηγήστε κλοξακιλλίνη IV, ή σε MRSA χορηγήστε κλινδαμυκίνη ή βανκομυκίνη
5-18 ετών	Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (αμοξικιλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) για 7-10 μέρες	<ul style="list-style-type: none"> Αμοξικιλίνη (70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) ή αμπικιλίνη IV (100-300 mg/kg/24ωρο σε 4 δόσεις) για 7-10 μέρες Βενζυλπενικιλίνη IV 200.000 units/kg/24ωρο σε 4-6 δόσεις (σε ευαίσθητο πνευμονιόκοκκο) Κεφτριαξόνη IV (50 mg/kg/24ωρο) σε 1 δόση Κεφοταξίμη IV (100-150 mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις) Κλαριθρομυκίνη (4-8 mg/kg/24ωρο IV σε 2 δόσεις ή 15-30 mg/kg/24ωρο από το στόμα σε 2 δόσεις) για 10-14 μέρες ή από το στόμα αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο για 1 μέρα και μετά 5 mg/kg/24ωρο για 4 μέρες)

II. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Σε κάθε παιδί με υποψία λοίμωξης ουροποιητικού (ΛΟ) θα πρέπει να διαχωρίσουμε την απύρετη ή εμπύρετη λοίμωξη, αλλά και τη λοίμωξη κατώτερου ή ανώτερου ουροποιητικού. Επίσης, έχει μεγάλη σημασία να ξεχωρίσουμε τα βρέφη και παιδιά με πρώτο επεισόδιο λοίμωξης ουροποιητικού και παιδιά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Σε περίπτωση βρέφους ή παιδιού με υποτροπιάζουσα λοίμωξη ουροποιητικού είναι σημαντικό να ξεχωρίσουμε αν πρόκειται για μη θεραπευθείσα, επιμένουσα βακτηριουρία ή επαναλοίμωξη.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Μη ειδική, ιδιαίτερα στα βρέφη. Περιλαμβάνει:

- Πυρετό, ανησυχία, μειωμένη λήψη τροφής
- Κοιλιακό άλγος, διάρροιες
- Ιδιαίτερη οσμή ούρων.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

3.1. Γενική και καλλιέργεια ούρων

A. Λήψη δείγματος ούρων

1. *Νεογνά και μικρά βρέφη*: Υπερβική λήψη ούρων με βελόνα. Εάν δεν είναι επιτυχής και πρόκειται να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή (π.χ. λόγω εμπυρέτου), τότε θα πρέπει να λαμβάνεται δείγμα ούρων με καθετηριασμό κύστης.
2. *Νήπια και μεγαλύτερα παιδιά*: Με ελεύθερη ούρηση μετά από προσεκτικό καθαρισμό της περινεϊκής περιοχής.

Τονίζεται ότι η λήψη ούρων με ουροσυλλέκτη είναι αποδεκτή μόνο σε βρέφη όπου η λοίμωξη ουροποιητικού δεν είναι πιθανή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τον αποκλεισμό ουρολοίμωξης.

B. Αξιολόγηση γενικής εξέτασης ούρων

- Η φυσιολογική γενική ούρων συνήθως αποκλείει με μεγάλη βεβαιότητα την ύπαρξη ουρολοίμωξης.
- Η παρουσία βακτηρίων στη μικροσκοπική εξέταση αυτόματα σημαίνει τουλάχιστον 3×10^4 βακτήρια/μl, χωρίς βέβαια να μπορεί να ξεχωρίσει επιμόλυνση του δείγματος από την περιουρηθρική περιοχή.
- Η θετική προγνωστική αξία παρουσίας βακτηρίων στη μικροσκοπική ούρων που έχουν ληφθεί με καθετηριασμό κύστης όταν συνοδεύεται από πυουρία (πυοσφαίρια: >10 κοπ), είναι ιδιαίτερα υψηλή (85%).

- Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα έχουν οι βιοχημικοί δείκτες (λευκοδιεστεράση, νιτρώδη).

Γ. Καλλιέργεια ούρων

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης ουροποιητικού με βάση τη μεθοδολογία συλλογής του δείγματος και τον αριθμό αποικιών που αναφέρονται στην καλλιέργεια ούρων.

Μέθοδος συλλογής ούρων	Αριθμός αποικιών (CFU/ml)	Πιθανότητα ουρολοίμωξης (%)
Υπερηβική παρακέντηση	Gram(-): Κάθε + Gram(+): >10 ⁴	>99%
Καθετηριασμός κύστης	>10 ⁵	95%
	10 ⁴ -10 ⁵	Πιθανή
	10 ³ -10 ⁴	Υποπτη, επανάληψη
	<10 ³	Όχι πιθανή
Ελεύθερη ούρηση (αγόρι)	>10 ⁴	Πιθανή
Ελεύθερη ούρηση (κορίτσι)	3 δείγματα >10 ⁵	95%
	2 δείγματα >10 ⁵	90%
	1 δείγμα >10 ⁵	80%
	5 x 10 ⁴ -10 ⁵	Υποπτη, επανάληψη
	10 ⁴ - 5 x 10 ⁵	Αν ασθενής συμπτωματική, επανάληψη
	10 ⁴ - 5 x 10 ⁵	Αν ασθενής ασυμπτωματική, όχι πιθανή
	<10 ⁴	Όχι πιθανή

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ

1. **Νεογνό ή βρέφος <2 μηνών** με εμπύρετο και πιθανή λοίμωξη ουροποιητικού: Αντι-σηψαιμική αγωγή δηλαδή με τη χορήγηση συνδυασμού αμπικιλίνης-αμινογλυκοσίδης μετά τη συλλογή δειγμάτων καλλιέργειών.
2. **Για βρέφη >2 μηνών** και μεγαλύτερα παιδιά: Παρεντερική χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης β'-γ' γενεάς και συνέχιση της θεραπείας με από του στόματος αντιβιοτικό για 7-10 ημέρες.
 - Δεν υπάρχει ομοφωνία για τη συνολική διάρκεια αγωγής. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι βραχύτερα σχήματα (7 ή και 5 μόνο ημέρες) είναι εξίσου αποτελεσματικά.
 - Ακόμα, δεν είναι απαραίτητη η έναρξη της θεραπείας με παρεντερική αγωγή, αλλά η απόφαση εισαγωγής στο νοσοκομείο για παρεντερική θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία, την τοξικότητα του παιδιού αλλά και τη δυνατότητα συμμόρφωσης στη χορηγούμενη αγωγή.

- Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στην αντικατάσταση της παρεντερικής θεραπείας με από του στόματος αγωγή μετά την υποχώρηση του εμπύρετου ακόμα και σε πολύ μικρά βρέφη.
- Εάν σε χρονικό διάστημα 24-48 ωρών δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση, τότε το αντιμικροβιακό σχήμα πρέπει να επαναπροσδιοριστεί, σύμφωνα και με το τεστ ευαισθησίας του μικροβίου και να διερευνηθεί η παρουσία ή όχι αποφρακτικής ουροπάθειας.

Έλεγχος ουροποιητικού

- 1. Υπερηχογράφημα:** Γίνεται σε όλα τα βρέφη με ΛΟ ή σε μεγαλύτερα παιδιά με >2 επεισόδια εμπύρετης ΛΟ ή με επιπλεγμένη ΛΟ.
- 2. Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία:** Σε όλα τα βρέφη με εμπύρετη ΛΟ και παθολογικό υπερηχογράφημα. Σε παιδιά >1 ετών θα πρέπει να γίνεται αυστηρότερη επιλογή και να υποβάλλονται σε κυστεογραφία αυτά με σοβαρή κλινική εικόνα, εμπύρετη ΛΟ από μη *E. coli* μικρόβια, μη απόληξη στην αντιμικροβιακή αγωγή εντός 48 ωρών ή παθολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα.
- 3. Σπινθηρογράφημα (DMSA):** Για την ανεύρεση νεφρικών ουλών προτείνεται να περιορίζεται στα παιδιά με ΚΟΠ, σε υποτροπιάζοντα επεισόδια εμπύρετων ΛΟ, ή σοβαρή εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας 6 μήνες μετά το επεισόδιο εμπύρετης ΛΟ.

Χημειοπροφύλαξη

Χορηγείται μόνο σε παιδιά με μεγάλο βαθμό ΚΟΠ (>III) ή/και με συχνές υποτροπές ΛΟ. Η διενέργεια καλλιέργειας ούρων κατά τακτά χρονικά διαστήματα έχει εγκαταληφθεί.

III. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

1.1. Αίτια

Κοινά παθογόνα:

- *N. meningitidis*
- *H. influenzae* type b
- *S. pneumoniae*.

Λιγότερο συχνά:

- Group B Streptococcus (νεογνά)
- *Listeria monocytogenes* (νεογνά)
- *Escherichia coli* (νεογνά)
- *Salmonella* sp.

1.2. Κλινικά σημεία

Ποικίλουν αναλόγως ηλικίας και αιτίου:

- Όσο μικρότερος ο ασθενής τόσο πιο άτυπα σημεία και συμπτώματα
- Μεταβολή της συμπεριφοράς του παιδιού
- Πυρετός
- Ανορεξία
- Έντονη κεφαλαλγία
- Έμετοι
- Αυχενική δυσκαμψία
- Ευερεθιστότητα
- Κακή σίτιση
- Ωχρότητα
- Υποτονία
- Φωτοφοβία
- Σπασμοί
- Αιμορραγικό εξάνθημα
- Προέχουσα πηγή.

1.3. Θεραπεία

1.3.1. Εμπειρική θεραπεία ανά ηλικία και υποκείμενη κατάσταση

0-3 μηνών	Αμπικιλλίνη (200 mg/kg/24ωρο) + κεφοταξίμη (150 mg/kg/24ωρο)
3 μηνών-18 χρόνων	Κεφτριαξόνη (100 mg/kg/24ωρο: σε 1 ή 2 δόσεις) (δεν απαιτείται προς το παρόν προσθήκη βανκομυκίνης σε αρχική εμπειρική θεραπεία μικροβιακής μηνιγγίτιδας) Χορήγηση δεξαμεθαζόνης στην έναρξη της θεραπείας 0,4 mg/kg ΒΣ/24ωρο IV για δύο 24ωρα Μόνο για μηνιγγίτιδες από <i>H. influenzae</i> type b
Ανοσοκαταστολή	Βανκομυκίνη (40 mg/kg/24ωρο) + Αμπικιλλίνη (300 mg/kg/24ωρο) + Κεφταζιδίμη (150 mg/kg/24ωρο)
Κάταγμα βάσεως κρανίου	Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη
Τραύμα κεφαλής Shunt	Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη

1.3.2. Αιτιολογική θεραπεία

<i>Neisseria meningitidis</i>	Κεφτριαξόνη 100 mg/kg/24ωρο (σε μία δόση), IV
<i>H. influenzae</i> type b	(μέγιστη δόση 4 g/24ωρο)
<i>S. pneumoniae</i>	

Σε μη καλή ανταπόκριση, χορηγείται χλωραμφενικόλη ή μεροπενέμη (μη-βιγγιτιδόκοκκος, αιμόφιλος) σε συνδυασμό με αμπικιλίνη.

Σε πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα με μη καλή ανταπόκριση, προστίθεται βανκομυκίνη στη θεραπεία με κεφτριαξόνη (ποτέ μόνη η βανκομυκίνη) -αν και πάλι δεν υπάρξει κλινική ανταπόκριση σε 1-2 ημέρες, προστίθεται και ριφαμπικίνη.

Group B <i>Streptococcus</i>	Αμπικιλίνη ή κεφοταξίμη IV
<i>Listeria</i>	Αμπικιλίνη
<i>Salmonella</i>	Κεφτριαξόνη
<i>E. coli</i>	Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη.

1.3.3. Διάρκεια θεραπείας

N. meningitidis/H. influenzae: 7 ημέρες

S. pneumoniae: 10 ημέρες

Νεογνική: 21 ημέρες

Listeria: 21 ημέρες

S. agalactiae (GBS): 14-21 ημέρες

Salmonella: 6 εβδομάδες.

Μικροβιακή μηνιγγίτιδα αγνώστου αιτιολογίας:

Κάτω των 3 μηνών = κεφοταξίμη + αμπικιλίνη για 14 ημέρες

Άνω των 3 μηνών = κεφτριαξόνη για 10 ημέρες.

1.3.4. Δοσολογία αντιβιοτικών για τη θεραπεία μικροβιακής μηνιγγίτιδας

Αντιβιοτικό	IV δόση	Μέγιστη ημερήσια δόση	Μεσοδιάστημα δόσεων
Ampicillin	400 mg/kg/ημέρα	6-12 g	q6h
Vancomycin	60 mg/kg/ημέρα	2-4 g	q6h
Penicillin G	400.000 U/kg/ημέρα	24 million U	q6h
Cefotaxime	200-300 mg/kg/ημέρα	8-10 g	q6h
Ceftriaxone	100 mg/kg/ημέρα	4 g	q12h
Ceftazidime	150 mg/kg/ημέρα	6 g	q8h
Meropenem	120 mg/kg/ημέρα	4-6 g	q8h
Rifampin	20 mg/kg/ημέρα	600 mg	q12h

1.3.5. Στεροειδή

Η χρήση τους είναι συζητήσιμη. Συνιστάται στα παιδιά κυρίως σε μηνιγγίτιδα από *H. Influenzae* type b, που ουσιαστικά έχει πλέον ελάχιστη συχνότητα και στους ενήλικες σε ένδειξη σε μηνιγγίτιδα από *S. pneumoniae*.

Χορηγούνται μόνο σε παιδιά άνω των 3 μηνών.

Δεξαμεθαζόνη 0,4 mg/kg/24ωρο σε 2 δόσεις για 2 ημέρες. Μέγιστη δόση 10 mg.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται 10-15' πριν την έναρξη του αντιβιοτικού.

Δεν συνιστάται δεξαμεθαζόνη σε μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία.

Σε αφυδάτωση: Αποκατάσταση όγκου υγρών.

Σε αύξηση ενδοκράνιας πίεσης: Μανιτόλη 0,5-2 g/kg IV σε 30'.

Σε σπασμούς: Φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη
5-10 mg/kg IV, 1-2 δόσεις (αρχικά)
5 mg/kg/24ωρο σε 2 δόσεις ή
Διαζεπάμη 0,02 mg/kg/δόση (αρχικά).

Διάρκεια = Απλοί εισαγωγικοί: Βραχεία 4-5 ημέρες
Εστιακοί - επίμονοι: Εξατομίκευση - φαινοτοΐνη
>48-72 h από θεραπεία = ανάλογα με ΗΕΓ.

Σε shock: Αντιμετώπιση του shock.

1.3.6. Διακοπή θεραπείας σε ασθενή με μηνιγγίτιδα και παρατεινόμενο πυρετό (κριτήρια)

Εργαστηριακά (ENY): Κύτταρα <300 μl, ουδετερόφιλα <25%,
λεύκωμα <100 mg/dl, γλυκόζη >30 mg/dl.

Κλινικά:

- Ασθενής σε εγρήγορση και όχι ευερέθιστος και/ή
- Σημεία ιογενούς λοίμωξης
- Αντιδραστική αρθρίτιδα
- Υποσκληρίδια συλλογή (όχι εμπύημα)
- Φαρμακευτικός πυρετός
- Σημεία φλεβίτιδας.

1.4. Απομόνωση ασθενούς

Για 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας.

1.5. Προφύλαξη

Χημειοπροφύλαξη χορηγείται: Για τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο και τη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο της ινφλουέντζας. Στα παιδιά: Ριφαμπικίνη 10 mg/kg x 2 x 2 ημέρες PO (*N. meningitidis*) και 20 mg/kg x 1 x 4 ημέρες (*H. influenzae* type b).

Στους ενήλικες: Ριφαμπικίνη 600 mg x 2 x 2 ημέρες ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 1 PO (*N. meningitidis*) και 600 mg x 1 x 4 ημέρες (*H. influenzae* type b). Σε εγκύους: Κεφτριαξόνη 250 mg x 1 IM.

Προφύλαξη χορηγείται στα άτομα της οικογένειας που είχαν στενή επαφή με τον πάσχοντα για 5 τουλάχιστον ώρες τις τελευταίες 7 ημέρες πριν την έναρξη της νόσου, σε άτομα που ήρθαν σε άμεση επαφή με τις εκκρίσεις του ασθενούς (φιλή, πάρνηση, οδοντόβουρτσα, σκεύη σίτισης, κλπ., ανάνηψη στόμα-με-στόμα).

1.5.1. Εμβολιασμός

Κατά της *N. meningitidis*: Το μονοδύναμο συζευγμένο εμβόλιο χορηγείται από 2 μηνών και πλέον σε σχήμα 2 δόσεις προ του έτους και μία δόση μετά το έτος. Σε παιδιά που έλαβαν βασικό εμβολιασμό (2+1), μία επαναληπτική δόση με τετραδύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό στην εφηβεία. Μία δόση τετραδύναμου σε εφήβους και ενήλικες που δεν είχαν εμβολιασθεί ποτέ.

Κατά του *H. influenzae* type b: Μονοδύναμο συζευγμένο από 2 μηνών έως 5 ετών (3 αρχικές δόσεις προ του έτους + 1 δόση μετά το έτος), ενώ σε παιδιά υψηλού κινδύνου επαναληπτική δόση στις αρχές της εφηβείας.

Κατά του *S. pneumoniae*: 10δύναμο και 13δύναμο συζευγμένο από 2 μηνών έως 5 ετών -βασικό σχήμα 3 αρχικές δόσεις προ του έτους + 1 επαναληπτική μετά το έτος.

Το 13δύναμο χορηγείται και σε μεγαλύτερες των 5 ετών ηλικίες (1 δόση σε όσους δεν είχαν εμβολιασθεί), ανεξαρτήτως ηλικίας.

23δύναμο απλό πολυσακχαριδικό: Σε ομάδες υψηλού κινδύνου για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις. Από 2 ετών και πάνω. Καλύτερα να χορηγείται μετά το συζευγμένο.

Σημείωση

1. Τα παραπάνω σχήματα ισχύουν κατά τη συγγραφή των οδηγιών (Δεκ. 2013 - Ιαν. 2014). Ενδέχεται να τροποποιηθούν, ειδικά του μηνιγγιτιδοκόκκου.
2. Οι ακριβείς ηλικίες αναμνηστικών δόσεων των παραπάνω εμβολίων καθορίζονται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών - έχουν ευρέα περιθώρια.

Πρόσφατα κυκλοφόρησε στη χώρα μας το πρώτο πολυσυστατικό, πρωτεϊνικό εμβόλιο για την ορομάδα B του μηνιγγιτιδοκόκκου, με 4 αντιγόνα (4CMenB), με το εμπορικό όνομα Bexsero. Σημειώνεται ότι η ορομάδα B είναι η συχνότερη ορομάδα στη χώρα μας και την Ευρώπη. Το εμβόλιο αναπτύχθηκε με γονιδιακή καινοτόμο τεχνολογία (reverse vaccinology) και συστήνεται για την προστασία όλων των ηλικιών >2 μηνών. Με τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα το εμβόλιο είναι ανοσογόνο και ασφαλές. Δεν έχει ενταχθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Διαφαίνεται ότι με τα νέα εμβόλια η μικροβιακή μηνιγγίτιδα θα αποτελεί μελλοντικά σπάνιο λοιμώδες νόσημα.

2. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ

2.1. Αίτια

- Πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι
- *S. aureus*
- Αναερόβια
- Gram(-) βακτήρια
- *Toxoplasma gondii*
- Μύκητες (ανοσοκατασταλμένα άτομα).

2.2. Κλινικά σημεία

- Κεφαλαλγία
- Πυρετός
- Διαταραχές συνείδησης
- Εστιακά νευρολογικά σημεία
- Οίδημα θηλής.

2.3. Θεραπεία

- Αποιδηματική αγωγή
- Αναρρόφηση ή χειρουργική διάνοιξη, ειδικά σε μεγάλα αποστήματα
- Κεφτριαξόνη ή κεφτοαξίμη + μετρονιδαζόλη (+/- βανκομυκίνη)
- Σε έδαφος ωτίτιδας/μαστοειδίτιδας: Αντικατάσταση κεφτριαξόνης από κεφταζιδίμη
- Σε τραύμα ή νευροχειρουργική επέμβαση: Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη
- Διάρκεια θεραπείας: >6 εβδομάδες.

3. ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΕΜΠΥΗΜΑ/ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ

3.1. Αίτια

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenza*
- *Staphylococcus aureus*
- Αναερόβια.

3.2. Κλινικά σημεία

- Πυρετός
- Μηνιγγιτιδικά σημεία
- Κεφαλαλγία
- Εστιακά νευρολογικά σημεία
- Οίδημα θηλής
- Απώλεια αισθητικότητας (επισκληρίδιο)
- Τοπικό άλγος (επισκληρίδιο).

3.3. Θεραπεία

- Χειρουργική παροχέτευση
- Κεφτριαξόνη ή κεφτοαξίμη + βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη.

4. ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

4.1. Αίτια

Ιογενή (κατ' εξοχήν):

- Herpes Simplex virus
- Enteroviruses
- Varicella Zoster virus
- Epstein-Barr virus.

Βακτηριακά

- *M. tuberculosis*
- *Bartonella* sp.

Παράσιτα

- *T. gondii*.

4.2. Κλινικά σημεία

Ποικίλουν αναλόγως ηλικίας και αιτίου.

Κλασική τριάδα: Πυρετός, σπασμοί, διαταραχές συνείδησης.

Εστιακά σημεία: Ισχυρή ένδειξη για ερπητική εγκεφαλίτιδα.

4.3. Θεραπεία

Αναφερόμαστε μόνο στην ιογενή που είναι η συνηθέστερη. Η θεραπεία είναι συνήθως εμπειρική.

Αντισπασμωδικά

Φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη

5-10 mg/kg IV, 1-2 δόσεις (αρχικά)

5 mg/kg/24ωρο σε 2 δόσεις ή

Διαζεπάμη 0,02 mg/kg/δόση.

Αποιδηματική αγωγή

Μανιτόλη 0,5-2 g/kg IV σε 30' (1-3 φορές ημερησίως) ή/και

Δεξαμεθαζόνη 0,6 mg/kg/24ωρο σε 4 δόσεις x 4-5 ημέρες.

Αποφυγή υπερφόρτωσης με υγρά.

Αιτιολογική αγωγή

Με δεδομένο ότι η μόνη ιογενής εγκεφαλίτιδα που μπορεί να αντιμετωπισθεί αιτιολογικά είναι η ερπητική (και σε μικρότερο βαθμό η από τον VZV), σε κάθε περίπτωση εγκεφαλίτιδας χορηγείται ακυκλοβίρη (Νεογνά: 60 mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις για 21 ημέρες, παιδιά: 1.500 mg/m² σε 3 δόσεις για 14-21 ημέρες).

IV. ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ως νεογνικές λοιμώξεις ορίζονται οι λοιμώξεις που εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 28 μέρες ζωής (νεογνική περίοδος), ενώ προκειμένου για πρόωρα νεογνά η περίοδος αυτή μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Κύρια πηγή των νεογνικών λοιμώξεων είναι η χλωρίδα της μητέρας που αποικίζει το νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση. Τα πρόωρα νεογνά (<37 εβδομάδες κύησης) και κυρίως τα νεογνά με πολύ χαμηλό (<1.500 γρ.) ή εξαιρετικά χαμηλό (<1.000 γρ.) βάρος γέννησης που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό και σοβαρή λοίμωξη από ανθεκτικά ή/και πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη της χλωρίδας της MENN λόγω των καθετήρων και των ενδαγγειακών γραμμών, των χειρουργικών επεμβάσεων, της ολικής παρεντερικής διατροφής, της παρατεταμένης νοσηλείας, και της συχνά παρατεταμένης διασωλήνωσης και χορήγησης αντιβιοτικών (παράγοντες κινδύνου) στα οποία υποβάλλονται. Κομβικό ρόλο για την πρόληψη και τον έλεγχο της διασποράς νοσοκομειακών λοιμώξεων μέσα στις MENN έχει η **αυστηρή εφαρμογή των μέτρων υγιεινής και κυρίως, η σωστή και συχνή υγιεινή των χεριών.**

1. ΣΗΨΗ - ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η σήψη αποτελεί εκδήλωση πρωτοπαθούς βακτηριαμίας χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται επί κλινικής υποψίας λοίμωξης και ευρημάτων συστηματικής απάντησης (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπερθερμία, υποθερμία) και επιβεβαιώνεται όταν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές για την ανάπτυξη βακτηρίων. Ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης, η σήψη διακρίνεται σε πρώιμη όταν εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 6 ημέρες ζωής, σε όψιμη όταν εμφανίζεται από την 7^η μέχρι και την 28^η ημέρα ζωής, και σε πολύ όψιμη όταν εμφανίζεται μετά την 28^η ημέρα ζωής, προκειμένου για πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ. Η συχνότητα της σήψης στη νεογνική ηλικία είναι 1-10 περιστατικά σήψης ανά 1.000 ζώντα νεογνά, και αυξάνεται σε πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στις μήνιγγες ή άλλα όργανα σε ένα σημαντικό αριθμό νεογνών.

1.1. Κλινική εικόνα

Νεογνά με σήψη-μηνιγγίτιδα συνήθως έχουν ήπια, **μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα**, τα οποία μπορεί να αποτελούν εκδήλωση και άλλων μη λοιμωδών νοσημάτων (μεταβολικές ή αιματολογικές διαταραχές, χειρουργικά νοσήματα), ή απουσία κλινικών ευρημάτων. Κύρια σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν διαταραχές θερμορύθμισης, διέγερση, λήθαργο, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, άπνοιες, μειωμένη λήψη τροφής, αναγωγές, διάταση κοιλίας, μειωμένο αντανακλαστικό θηλασμού, ίκτερο και αυξημένες ανάγκες οξυγόνου προκειμένου για διασωληνωμένα νεογνά. Τα κλασικά ευρήματα που υποδηλώνουν συμμετοχή των μηνίγγων, όπως αυχενική δυσκαμψία, προπέτεια πηγής, σπασμοί και οπισθότονος, αποτελούν την εξαίρεση σε νεογνά με μηνιγγίτιδα.

1.2. Υπεύθυνα παθογόνα

Κύρια παθογόνα της σήψης-μηνιγγίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β και η *Escherichia coli*, τα οποία ευθύνονται για περισσότερα από τα μισά περιστατικά. Επίσης, άλλα παθογόνα περιλαμβάνουν *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, Gram αρνητικά εντεροβακτηριακά (κυρίως *Klebsiella pneumoniae*) και πιο σπάνια μηνιγγιτοδόκοκκο, πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο γρίππης τύπου b. Σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, ειδικά όταν υπόκεινται σε επεμβατικές πράξεις ή φέρουν καθετήρες, υπάρχει κίνδυνος αποικισμού και εμφάνισης λοίμωξης από πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter* sp.), *Staphylococcus epidermidis* και *Candida* sp.

1.3. Θεραπεία

Όταν τίθεται η υποψία σηψαιμίας-μηνιγγίτιδας, επιβάλλεται η **άμεση λήψη καλλιέργειών** αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και **άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής** σε όλες τις περιπτώσεις, χωρίς καθυστέρηση για τη λήψη των αποτελεσμάτων. Ο συνδυασμός αμπικιλίνης (για κάλυψη κατά στρεπτόκοκκου της ομάδας Β, λιστέριας, εντεροκόκκων, και πιθανόν κατά της *E. coli*) με μία αμινογλυκοσίδη (νετιμικίνη, γενταμικίνη) (για κάλυψη κατά των περισσότερων εντεροβακτηριακών) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την εμπειρική αντιμετώπιση της σήψης. Επί ευρημάτων από το ΕΝΥ συμβατών με μηνιγγίτιδα μπορεί να προστεθεί κεφοταξίμη. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα αντοχής της συγκεκριμένης ΜΕΝΝ. Η εμπειρική αγωγή τροποποιείται βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιέργειών και του αντιβιογράμματος του υπεύθυνου μικροβίου που απομονώθηκε. **Η διάρκεια της θεραπείας στα νεογνά είναι 14-21 ημέρες.**

Σε νεογνά που εμφάνισαν σήψη-μηνιγγίτιδα κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΝΝ όπου ενδημούν ανθεκτικά ή πολυανθεκτικά στελέχη, η εμπειρική αγωγή τροποποιείται ανάλογα και μπορεί να περιλαμβάνει μία κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς (π.χ. κεφοταξίμη) ή μία καρβαπενέμη (π.χ. ιμιπενέμη).

- Αξίζει να σημειωθεί ότι σε περίπτωση νεογνού με **παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΝΝ χορηγείται κεφαταξιδίμη** για αντιψευδομοναδική κάλυψη.
- Η κεφτριαξόνη **δεν** συνιστάται για χορήγηση στη νεογνική ηλικία, λόγω του κινδύνου εμφάνισης ικτέρου.
- Οι κεφαλοσπορίνες δεν χορηγούνται ως μονοθεραπεία γιατί δεν δρουν κατά της **λιστέριας και των εντεροκόκκων.**
- Επί υποψίας **σταφυλοκοκκικής λοίμωξης** χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη) αντί της αμπικιλίνης, με συνολική διάρκεια αγωγής τις 4-6 εβδομάδες.
- Σε περίπτωση λοίμωξης από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (Methicillin-Resistant *S. aureus* [MRSA]), χορηγείται βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη.
- Σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, δεν χορηγείται βανκομυκίνη επειδή αυτή δεν διαπερνά στο ΕΝΥ ικανοποιητικά. Στην περίπτωση αυτή χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη.
- Επί υποψίας διεισδυτικής λοίμωξης από *Candida*, προστίθεται αμφοτερικίνη-Β με διάρκεια αγωγής τις 6 εβδομάδες.
- Επί συνεχιζόμενων θετικών αιμοκαλλιέργειών, πρέπει να τίθεται η υποψία αφανούς εστίας λοίμωξης (π.χ. απόστημα, ξένο σώμα, ενδοκαρδίτιδα).

- **Προσοχή:** Οι ενδαγγειακοί καθετήρες συχνά αποτελούν πηγή λοιμώξεων σε νεογνά σε MENN. Η αφαίρεσή τους συνιστάται επί εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας βακτηριαμίας (από το ίδιο παθογόνο) και μυκηταιμίας από *Candida*.
- Σε πρόωρα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1.000 γρ.), η **προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης** ελαττώνει τη συχνότητα και τη θνητότητα των διεισδυτικών λοιμώξεων από *Candida* και τη συνολική θνητότητα, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση ή ανάπτυξη ανοχής σε αυτή.
- **Δεν συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε νεογνά που νοσηλεύονται σε MENN**, γιατί συμβάλλουν στην επιλογή και επικράτηση ανθεκτικών στελεχών.

2. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ - ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2.1. Υπεύθυνα παθογόνα

Κύρια παθογόνα στη νεογνική ηλικία είναι ο *S. aureus* (συμπεριλαμβανομένου του MRSA), ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β, Gram αρνητικά εντεροβακτηριακά (κυρίως *E. coli*) και ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α. Στη νεογνική ηλικία συνήθως συνυπάρχουν περισσότερα του ενός μικρόβια, ενώ συχνά υπάρχει προσβολή περισσότερων του ενός οστών ή προσβολή οστών του προσώπου.

2.2. Κλινική εικόνα

Νεογνά με οστεομυελίτιδα ή σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανίσουν εικόνα σήψης, όμως τις περισσότερες φορές έχουν ήπια, υποξεία κλινική εικόνα και απουσία ευρημάτων συστηματικής λοίμωξης και τοπικών ευρημάτων, όπως ερυθρότητα και θερμότητα. Υποψία για λοίμωξη οστού ή άρθρωσης πρέπει να τίθεται **όταν υπάρχει εντοπισμένο άλγος κατά την αλλαγή της πάνας**, περιορισμός της κίνησης, πλήρης έλλειψη κινητικότητας (ψευδοπαράλυση) και ανταλγική θέση του άκρου.

2.3. Θεραπεία

Η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη ή κλοξακιλλίνη) σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κεφοταξίμη. Επί υποψίας MRSA της κοινότητας χορηγείται βανκομυκίνη.

Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-6 εβδομάδες σε περίπτωση οστεομυελίτιδας, 3-4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας και >4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας ισχίου.

3. ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ

Εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που νοσηλεύονται σε MENN, ή σε τελειόμηνα νεογνά με κυανωτική συγγενή

καρδιοπάθεια, πολυκυτταραιμία και περιγεννητική ασφυξία. Τα κρούσματα εμφανίζονται σποραδικά ή ως συρροή κρουσμάτων.

3.1. Αίτια - Παθογένεια

Δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένο παθογόνο. Η εμφάνιση της νόσου απαιτεί τη βλάβη και ισχαιμία του εντερικού βλενογόνου και την ακόλουθη διήθηση του εντερικού βλενογόνου από εντεροβακτηριακά (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp., *Clostridium difficile* κ.ά.) ή ροταϊό. **Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει συστηματική σηψαιμία.**

3.2. Διάγνωση

Υποψία νεκρωτικής εντεροκολίτιδας τίθεται όταν στην κλινική εικόνα προέχουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμός, χολώδεις εμετοί και αιματηρές κενώσεις. Η διάγνωση γίνεται όταν απεικονιστικά βρεθεί **αέρας στο εντερικό τοίχωμα ή στην ηπατική πυλαία φλέβα** (παθognωμικό εύρημα). Επίσης, ύπαρξη αέρα και υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα και θετικές καλλιέργειες αίματος και περιτοναϊκού υγρού.

3.3. Αντιμετώπιση

- Άμεση διακοπή σίτισης, τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα
- Χορήγηση αμπικιλίνης, αμινογλυκοσίδης και μετρονιδαζόλης (αντιανασερόβια κάλυψη)
- Άμεση εκτίμηση από παιδοχειρουργό
- Αυστηρή εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και απομόνωση του ασθενούς.

4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΧΛΑΜΥΔΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΩΜΑΤΟΣ

Απύρετη πνευμονία με αιφνίδια έναρξη βήχα και ταχύπνοιας. Προσβάλλει περίπου το 10% των νεογνών μητέρων που είναι φορείς του παθογόνου.

Θεραπεία εκλογής: Αζιθρομυκίνη (20 mg/kg/24ωρο x 1 x 3 ημέρες). Επίσης, ερυθρομυκίνη (50 mg/kg/24ωρο x 1 x 14 ημέρες) (απαιτείται παρακολούθηση για υπερτροφική πυλωρική στένωση).

5. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ

5.1. Αίτια

Κυρία αίτια επιπεφυκίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι η χημική επιπεφυκίτιδα που οφείλεται σε τοπική χορήγηση νιτρικού αργύρου και το χλαμύδιο του τραχώματος. Πιο σπάνια αίτια αποτελούν ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος της γρίππης, ο γονόκοκκος, η ψευδομονάδα και ο ιός του απλού έρπητα.

5.2. Διάγνωση

Η διάγνωση της επιπεφυκίτιδας που οφείλεται στο χλαμύδιο του τραχώματος μπορεί να γίνει με χρώση κατά Gram και καλλιέργεια του εκκρίματος,

ανίχνευση αντιγόνου και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Σε περίπτωση ανεύρεσης Gram αρνητικού διπλόκοκκου πρέπει να τίθεται η υποψία γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης, και το νεογνό να εισάγεται σε νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο με λήψη καλλιιεργειών αίματος και ENY.

5.3. Διάγνωση

Θεραπεία χλαμυδιακής επιπεφυκίτιδας: Ίδια με της πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος.

Σημείωση: Επειδή η τοπική χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν εκριζώνει το παθογόνο και δεν προφυλάσσει από την εμφάνιση πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος, συνιστάται συστηματική χορήγηση και όχι τοπική αγωγή. Σε περίπτωση γονοκοκκικής οφθαλμίας, θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση μίας δόσης κεφοταξιμης (100 mg/kg) IV ή IM. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τον αποκλεισμό της γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης με καλλιέργειες αίματος και ENY. Νεογνά με γονοκοκκική οφθαλμία πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη και λοίμωξη με τον ιό HIV.

6. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Αίτια: *Toxoplasma gondii*, ιός ερυθράς, μεγαλοκυτταροϊός (CMV), ωχρά σπειροχαίτη (σύφιλη), ιός απλού έρπητα (HSV), ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV).

Μετάδοση: Διαπλακουντιακά, πλην του ιού του απλού έρπητα που μεταδίδεται περιγεννητικά από μητέρα με ενεργείς βλάβες στα γεννητικά όργανα (στην περίπτωση αυτή ο τοκετός πρέπει να γίνεται με καισαρική τομή) και του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα που μεταδίδεται διαπλακουντιακά και περιγεννητικά από μητέρα με ανεμευλογιά.

Έλεγχος για συγγενείς λοιμώξεις πρέπει να γίνεται επί ιστορικού λοίμωξης της εγκύου, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνού σε σχέση με τη διάρκεια κύησης, ευρημάτων συμβατών με τερατογένεση ή βλάβη οργάνων (μικροκεφαλία, υδροκέφαλος, ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις, ψυχοκινητική καθυστέρηση, ανοικτός αρτηριακός πόρος, στένωση πνευμονικής βαλβίδας, καταρράκτης, γλαύκωμα, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, κώφωση), ή/και ευρημάτων συμβατών με χρόνια ενεργό λοίμωξη (ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία, πετέχειες, εκχυμώσεις φυσαλιδώδες εξάνθημα, οστεολυτικές βλάβες).

Σημείωση: Η λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική.

6.1. Τοξοπλάσμωση

Διάγνωση: Συνιστάται η ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgA, IgM και IgG στο νεογέννητο, κατά προτίμηση σε ορό από περιφερικό αίμα και όχι από τον ομφάλιο λώρο, με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, και PCR σε ENY, αίμα και ούρα. Επίσης, ακτινογραφίες μακρών οστών και αξονική τομογραφία εγκεφάλου για ανεύρεση αποτιτανώσεων και οφθαλμολογική εξέταση.

Θεραπεία (αφορά συμπτωματικά και ασυμπτωματικά νεογνά με συγγενή τοξοπλάσμωση): Πυριμεθανίνη (1 mg/kg/24ωρο x 1) και σουλφαδιαζίνη (50 mg/kg x 2) και φυλλικό οξύ (10 mg x 3 εβδομαδιαίως) για συνολικό διάστημα 1 έτους. Σε προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ενεργό χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια προστίθεται πρεδνιζόνη (1 mg/kg/24ωρο x 2).

6.2. Ερυθρά

Επί υποψίας έκθεσης της εγκύου στον ιό της ερυθράς, απαιτείται άμεσος έλεγχος των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM (ακόμη και επί θετικού τίτλου IgG αντισωμάτων σε προηγούμενο έλεγχο λόγω του πολύ μικρού, αλλά υπαρκτού, κινδύνου επαναλοίμωξης με μικρή πιθανότητα βλάβης του εμβρύου). Επί αρνητικού ορολογικού ελέγχου, συνιστάται επανέλεγχος IgG και IgM αντισωμάτων δύο εβδομάδες μετά. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, αξιολογείται η πιθανότητα βλάβης του εμβρύου βάσει του σταδίου κήσεως. Στις επίνουσες εγκύους συνιστάται ο εμβολιασμός με το τριπλό εμβόλιο παρωτίτιδας-ιλάρας-ερυθράς (MMR) μετά τον τοκετό. **Προσοχή: Η κλινική διάγνωση της ερυθράς είναι επισφαλής.**

Διάγνωση: Απομόνωση του ιού σε αίμα, ούρα, ΕΝΥ, αμνιακό υγρό και άλλους ιστούς ή ανίχνευση του ιού με την ανάστροφη μεταγραφάση-αλυσιδωπή αντίδραση της πολυμεράσης (RT-PCR) (αποτελεί σήμερα τη μέθοδο αναφοράς). Οι ορολογικές μέθοδοι ELISA και δοκιμασία συγκόλλησης latex για την ανίχνευση του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, αποτελούν τις πιο εύχρηστες μεθόδους για τη διάγνωση της συγγενούς ερυθράς. Επίσης, οφθαλμολογική εξέταση και ακτινογραφίες μακρών οστών.

Θεραπεία: Δεν υπάρχει ειδική αγωγή.

6.3. Μεγαλοκυτταροϊός

Διάγνωση: Απομόνωση του ιού στα ούρα τις 2 πρώτες εβδομάδες (καλλιέργεια και PCR), ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, οφθαλμολογική εξέταση και ακτινολογικός έλεγχος εγκεφάλου (αποστιτανώσεις).

Θεραπεία συγγενούς λοίμωξης: Γκανσικλοβίρη (12 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 2 x 6 εβδομάδες).

6.4. Σύφιλη

Διάγνωση: Ανίχνευση χωρίς σπειροχαΐτης σε σκοτεινό πεδίο, μη ειδικές ορολογικές δοκιμασίες VDRL ή RPR (σε περιφερικό αίμα, αίμα ομφάλιου λώρου ή/και ΕΝΥ) και ανίχνευση ειδικών αντιτρεπονηματικών αντισωμάτων FTA με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, PCR (σε αίμα ομφαλικού λώρου, ΕΝΥ), ακτινογραφίες μακρών οστών (οστεοχονδρίτιδα) και οφθαλμολογική εξέταση.

Θεραπεία: Κρυσταλλική πενικιλίνη G (150.000 IU/kg/24ωρο ε.φ. x 2 x 10 ημέρες). Νεογνά μητέρων με σύφιλη πρέπει να θεωρούνται μολυσμένα και να θεραπεύονται, εκτός αν η μητέρα έλαβε αποδεδειγμένα επαρκή θεραπεία με πενικιλίνη τουλάχιστον ένα μήνα πριν τον τοκετό.

6.5. Ιός απλού έρπητα, κυρίως τύπου 2

Διάγνωση: Απομόνωση του ιού σε κλινικά δείγματα (καλλιέργεια, ταυτοποίηση), PCR στο ENY (εγκεφαλίτιδα), ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM στον ορό και στο ENY (εγκεφαλίτιδα).

Θεραπεία: Ακυκλοβίρη (60 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 3 x 21 ημέρες).

6.6. Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα

Η ανεμευλογία σε έγκυο είναι εξαιρετικά σοβαρή λοίμωξη με αυξημένη βαρύτητα και θνητότητα και απαιτεί άμεση χορήγηση υπεράνοσης ανοσοσφαιρίνης κατά του ιού ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZIG) και ακυκλοβίρης (βλ. παρακάτω). Σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς εμφανίζεται σπάνια επειδή περισσότερο από 90% των γυναικών έχουν ανοσία στην ανεμευλογία και επειδή, σε περίπτωση πρωτολοίμωξης κατά την εγκυμοσύνη, ο ιός προκαλεί βλάβες στο έμβρυο σε ποσοστό μικρότερο του 2% των περιπτώσεων.

Η εκδήλωση έρπητα ζωστήρα στην εγκυμοσύνη δεν αποτελεί κίνδυνο για την έγκυο και το έμβρυο.

Νεογνική ανεμευλογία: Νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα με έκθυση εξανθήματος ανεμευλογιάς 5 ημέρες πριν τον τοκετό έως και 2 ημέρες μετά δεν προστατεύονται από τη διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αντισωμάτων και έχουν κίνδυνο σοβαρής νόσησης με θνητότητα 30% αν δεν λάβουν ειδική αγωγή.

Διάγνωση: Είναι κυρίως κλινική. Εργαστηριακή επιβεβαίωση: Απομόνωση του ιού από τις δερματικές βλάβες, PCR, ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM (ορομετατροπή ή τετραπλασιασμός τίτλου μεταξύ ορού οξείας φάσης και φάσης ανάρρωσης).

Θεραπεία ανεμευλογιάς: Ακυκλοβίρη (30 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 3 x 7 ημέρες). Σε νεογνά μητέρων με έκθυση εξανθήματος 5 ημέρες πριν τον τοκετό έως και 2 ημέρες μετά: Χορήγηση υπεράνοσης σφαιρίνης VZIG (0,2-1 ml/kg ε.φ. εφάπαξ/προμηθεύεται από τον ΙΦΕΤ, τηλ: 210-6603501-2).

7. ΓΡΙΠΠΗ

Η γρίππη τυπικά εκδηλώνεται με αιφνίδια έναρξη πυρετού, βήχα, καταρροής, φαρυγγαλγίας, μυαλγιών και κεφαλαλγίας (γριππώδης συνδρομή). Τα παιδιά αρκετά συχνά εμφανίζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (εμετοί, διάρροιες). Σε ορισμένες περιπτώσεις, και κυρίως σε μικρά παιδιά και παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές, όπως

μικροβιακή πνευμονία (κυρίως από πνευμονιόκοκκο ή σταφυλόκοκκο), αφυδάτωση, και κρίσεις άσθματος σε άτομα με βρογχικό άσθμα. Τα παιδιά μπορεί να μεταδίδουν τη νόσο για περισσότερες από 10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα για εβδομάδες.

Διάγνωση

Η διάγνωση της γρίπης γίνεται με RT-PCR σε ρινικό ή ρινοφαρυγγικό έκπλυμα, με τις ταχείες δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου (Rapid Antigen Detection Tests, RADTs), ή ορολογικά με προσδιορισμό ειδικών αντισωμάτων IgM και IgG. Τα RADTs μπορεί να έχουν χαμηλή ευαισθησία και επομένως, αυξημένη πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Θεραπεία

Θεραπεία με αντι-ϊικά πρέπει να χορηγείται επιλεγμένα σε παιδιά με γριπώδη συνδρομή κατά τη διάρκεια της περιόδου γρίπης ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσο ή επιπλοκές. Συγκεκριμένα:

- Σε παιδιά με χρόνια υποκείμενα νοσήματα που προδιαθέτουν σε εμφάνιση σοβαρής νόσου, επιπλοκών ή και θάνατο μετά από γρίπη (ομάδες αυξημένου κινδύνου).
- Σε παιδιά χωρίς υποκείμενα νοσήματα τα οποία εμφανίσουν σοβαρή νόσο ή επιπλοκές μετά από λοίμωξη με ιό γρίπης.
- Συστήνεται επίσης σε παιδιά που νοσηλεύονται λόγω γρίπης (ανεξάρτητα από παράγοντες κινδύνου, ή εμφάνισης σοβαρής νόσου ή επιπλοκών) με στόχο τη βράχυνση της διάρκειας των συμπτωμάτων και επομένως, του κινδύνου μετάδοσης του ιού μέσα στο χώρο του νοσοκομείου.

Η χορήγηση αντι-ϊικών πρέπει να ξεκινά **όσο το δυνατόν νωρίτερα, και αν είναι δυνατόν μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.**

Σε ασθενείς που νοσηλεύονται, η αντι-ϊική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει και μετά τις 48 ώρες. Η επιλογή αντι-ϊικού βασίζεται στα **δεδομένα ανοχής του επικρατούντος στελέχους ιού γρίπης** που κυκλοφορεί τη συγκεκριμένη περίοδο γρίπης και στην ηλικία του παιδιού. Το στέλεχος γρίπης A H1N1 που κυκλοφόρησε κατά την περίοδο 2012-2013 είχε ανοχή στην αμανταδίνη και τη ριμανταδίνη, ενώ ήταν ευαίσθητο στους αναστολείς της νευραμινιδάσης οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη.

Οσελταμιβίρη

Η προφυλακτική ή θεραπευτική χορήγηση οσελταμιβίρης συστήνεται σε παιδιά >1 έτους. Για παιδιά <1 έτους, η οσελταμιβίρη έχει λάβει έγκριση χορήγησης για θεραπεία από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, σύμφωνα με τα παρακάτω. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χορήγηση οσελταμιβίρης σε βρέφη <1 μήνα.

Συνιστώμενη δόση οσελταμιβίρης

- >12 ετών: 75 mg x 2 x 5 ημέρες
- Παιδιά >1 έτους έως 12 ετών:
 - ≤15 kg: 30 mg x 2 x 5 ημέρες
 - 15-23 kg: 45 mg x 2 x 5 ημέρες
 - 24-40 kg: 60 mg x 2 x 5 ημέρες
 - >40 kg: 75 mg x 2 x 5 ημέρες
- Βρέφη <1 έτους:
 - >3 μηνών έως 12 μηνών: 3 mg/kg x 2 x 5 ημέρες
 - >1 μηνός έως 3 μηνών: 2,5 mg/kg x 2 x 5 ημέρες
 - 0 έως 1 μηνός: 2 mg/kg x 2 x 5 ημέρες.

Προφυλακτική χορήγηση οσελταμιβίρης

Όπως παραπάνω, αλλά μία φορά ημερησίως x 10 ημέρες.

Ζαναμιβίρη

Η Ζαναμιβίρη συνιστάται για τη θεραπεία της γρίππης σε παιδιά >5 ετών. Χορηγείται ως εισπνεόμενο, σε δόση 2 εισπνοές (2 x 5 mg) x 2 x 5 ημέρες. Η Ζαναμιβίρη προτείνεται έναντι της οσελταμιβίρης ως θεραπεία ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης αντοχής στην οσελταμιβίρη στον πληθυσμό αυτό.

Προσοχή

- Τα αντι-ιικά δεν πρέπει να θεωρούνται υποκατάστατα του αντιγριππικού εμβολιασμού.
- Τα παιδιά με χρόνια υποκείμενα νοσήματα (ομάδες αυξημένου κινδύνου) πρέπει να εμβολιάζονται τον Οκτώβριο - Νοέμβριο, κάθε χρόνο, με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της εποχικής γρίππης.
- Η Ζαναμιβίρη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με ιστορικό βρογχόσπασμου.
- Υποψία αντοχής στην οσελταμιβίρη πρέπει να τίθεται όταν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 5 ημέρες χορήγησης. Ειδικότερα, για παιδιά που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και δεν ανταποκρίνονται στο σύνθετες θεραπευτικό σχήμα, συστήνονται υψηλότερες δόσεις οσελταμιβίρης (150 mg δύο φορές την ημέρα) και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπείας (συνήθως 2 εβδομάδες).
- Οι ασθενείς με εμμένουσα σοβαρή νόσο παρά τη λήψη οσελταμιβίρης μπορούν να λάβουν ενδοφλεβίως Ζαναμιβίρη μέσω του ΙΦΕΤ, μετά από συνεννόηση με το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (τηλέφωνα επικοινωνίας: 210-5212054).
- Ο ιός της γρίππης μεταδίδεται εξαιρετικά εύκολα μέσα σε κλειστούς χώρους και μπορεί να προκαλέσει συρροές κρουσμάτων και νοσοκομειακές επιδημίες.

- Κατά τη διάρκεια νοσηλείας παιδιών με γρίπη πρέπει να εφαρμόζονται τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης και ελέγχου διασποράς του ιού της γρίπης μέσα στο χώρο του νοσοκομείου.

8. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

8.1. Κύρια αίτια ανοσοανεπάρκειών

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες	Δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες
1. Ανεπάρκειες παραγωγής αντισωμάτων	1. Λοιμώξεις (HIV, άλλοι ιοί)
2. Ανεπάρκειες των Τ κυττάρων ή συνδυασμένες ανεπάρκειες	2. Φάρμακα (στεροειδή, κυτταροτοξικά /ανοσοκατασταλτικά, βιολογικοί παράγοντες)
3. Ανεπάρκειες/διαταραχές των φαγοκυττάρων	3. Κακοήθειες/μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
4. Ανεπάρκειες του συμπληρώματος	4. Απώλεια στοιχείων (π.χ. πρωτεϊνόρροια από το γαστρεντερικό, νεφρωσικό σύνδρομο)
5. Άλλες ανοσοανεπάρκειες	5. Βαριά σύνδρομα δυσαπορρόφησης/βαριά υποθρεψία
	6. Ασπληνία (ανατομική/λειτουργική)
	7. Ορισμένα μεταβολικά νοσήματα

8.2. Είδος ανοσοανεπάρκειας και μικροοργανισμοί που προκαλούν λοιμώξεις

Ανοσοανεπάρκεια	Κυριότεροι μικροοργανισμοί
Υπογαμμασφαιριναιμία (π.χ. ΠΑΑ, φάρμακα, απώλεια)	Ελυτροφόρα βακτήρια (π.χ. πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουένζας, μηνιγγιτιδόκοκκος), εντεροϊοί, <i>Giardia lamblia</i> , caryosporidia
Ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5b-C9)	Μηνιγγιτιδόκοκκος
Ανεπάρκεια Τ κυτταρικής σειράς (π.χ. ΠΑΑ, στεροειδή, AIDS, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων)	Μεγαλοκυτταροϊός, ενδοκυττάρια βακτήρια (λίστέρια, μυκοβακτηρίδια) κάντιντα, πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενία (π.χ. σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, κυτταροστατικά φάρμακα)	Πυογόνοι κόκκοι (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος), εντεροβακτηριοειδή, ψευδομονάδα, κάντιντα, ασπέργιλλος
Μειωμένη λειτουργία φαγοκυττάρων (π.χ. στεροειδή, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος)	Ίδια όπως και στην ουδετεροπενία

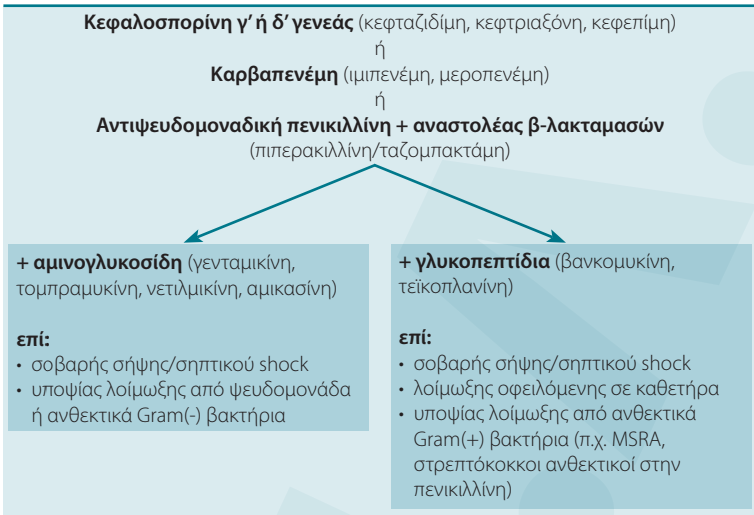
ΠΑΑ: Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκεια.

8.3. Αρχές αντιμετώπισης λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

1. Ο πυρετός πρέπει να θεωρηθεί σημείο λοίμωξης μέχρι να αποδειχθεί ότι δεν είναι ή να υποχωρήσει. **Προσοχή!** Τα κλινικά σημεία και λοιπά συμπτώματα μπορεί να είναι αβληχρά.
2. Πρέπει να γίνεται κάθε δυνατή προσπάθεια απομόνωσης του αιτιολογικού παράγοντα (π.χ κ/ες αίματος και άλλων πιθανών εστιών, ορολογικές εξετάσεις, PCR, κ.λπ.). **Προσοχή!** Σε παιδιά με ανεπάρκεια παραγωγής αντισωμάτων η αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού θα πρέπει να γίνεται με καλλιέργεια ή PCR και όχι με ορολογικές εξετάσεις.
3. Κάθε μικροοργανισμός, ανεξάρτητα λοιμογόνου δύναμης, πρέπει να θεωρηθεί δυνητικά παθογόνος.
4. Για την εμπειρική αντιμετώπιση εμπυρέτου πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέος φάσματος μικροβιοκτόνα αντιμικροβιακά φάρμακα.
5. Ουδετεροπενία με αριθμό ουδετεροφίλων <500 ανά μί αυξάνει τον κίνδυνο των βακτηριακών λοιμώξεων. Ιδιαίτερα σοβαρή ουδετεροπενία για μεγάλο χρονικό διάστημα (>10 ημέρες) αυξάνει τον κίνδυνο και μυκητιακών λοιμώξεων. Πυρετός σε ουδετεροπενικούς ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζεται **άμεσα**.
6. Κατά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να διορθωθεί η ανοσοανεπάρκεια, είτε με τη διακοπή των στεροειδών και των λοιπών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είτε με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) για την ενίσχυση της φαγοκυτταρικής άμυνας.
7. Συστηματικές μυκητιάσεις μπορεί να προκαλέσουν σε ουδετεροπενικό ασθενή παρατενόμενο πυρετό που είναι ανθεκτικός σε χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων ευρέος φάσματος για τουλάχιστον 4-7 ημέρες. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να προστίθεται εμπειρικά αντιμυκητιακό φάρμακο (αμφοτερικίνη Β ή εχινοκανδίνη).

8.4. Αντιμετώπιση πυρετού σε ουδετεροπενικό παιδί

Η αντιμετώπιση του παιδιού με πυρετό και ουδετεροπενία δεν διαφέρει σημαντικά από αυτήν του ενήλικα. Έτσι, για περισσότερες λεπτομέρειες παραπέμπουμε στο αντίστοιχο κεφάλαιο των ενηλίκων. Μετά το ιστορικό και την κλινική εξέταση (προσοχή σε σημεία που μπορεί να είναι εστίες λοίμωξης, όπως στόμα, σημεία εισόδου καθετήρων, πρωκτός), να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις (γεν. αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, κ/α αίματος, και κατά περίπτωση κ/ες ούρων και άλλων πιθανών εστιών, α/α θώρακα). Πρέπει να αρχίσει άμεσα αντιμικροβιακή θεραπεία.



Σχόλια:

- Η ύπαρξη ενδαγγειακών καθετήρων, και ειδικά μόνιμων, όπως Hickman, Βρονίας, κ.λπ., αποτελεί σημαντική πηγή λοιμώξεων στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Συχνότερα αίτια είναι μικρόβια από τη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος (π.χ. σταφυλόκοκκοι ηηκτάση αρνητικοί, πρσινίζοντες στρεπτόκοκκοι, είδη κορυνοβακτηρίων, προπιοβακτήριο), χρσίζοντες σταφυλόκοκκοι, είδη κάντιντας και ψευδομονάδα. **Αφαίρεση του καθετήρα:** Σε επίμονη βακτηριαμία, σε υποτροπιάζουσα βακτηριαμία που οφείλεται στο ίδιο παθογόνο, όταν το αίτιο είναι κάντιντα, ανθεκτικός εντερόκοκκος ή όταν πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη.
- Επί οισοφαγίτιδας προστίθεται αντιμυκητιακό/αντι-ιικό.
- Επί πνευμονικών διηθήσεων ενδείκνυται η χορήγηση μακρολίδης ή/και αντιμυκητιακού ή/και κοτριμοξαζόλης για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθογόνων.
- Επί κοιλιακών ευρημάτων ή διάρροιας προστίθεται μετρονιδαζόλη.
- Επί παράτασης ή υποτροπής πυρετού ενδείκνυται προσθήκη αντιμυκητιακού φαρμάκου (π.χ. αμφοτερικίνη Β ή λιπιδιακές μορφές, εχινοκανδίνη).
- Η εμπειρική αγωγή ενδέχεται να αλλάξει μόλις γίνουν γνωστά τα εργαστηριακά ευρήματα ή υπάρξουν νέα δεδομένα.
- Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την κλινική απάντηση, τον βαθμό και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, την ανεύρεση ή όχι του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα και το είδος του μικροοργανισμού.

8.5. Πυρετός σε ανοσοκατασταλμένο παιδί με ευρήματα από τους πνεύμονες

Γενικές αρχές

1. Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν συχνές επιπλοκές στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά.
2. Το φάσμα των υπεύθυνων μικροοργανισμών σχετίζεται με τον τύπο και τη διάρκεια της ανοσολογικής διαταραχής, τη νοσοκομειακή ή όχι προέλευση της λοίμωξης και την παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων.
3. Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να είναι γρήγορη και πολύπλευρη (κ/ες αίματος, πτυέλων, βρογχοπνευμονικού εκπλύματος, άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων, απεικονιστικές μέθοδοι, ορολογικές εξετάσεις και PCR για αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, κ.λπ.).
4. Η εμπειρική θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στο είδος των απεικονιστικών ευρημάτων και στην ύπαρξη ή όχι ουδετεροπενίας.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Εντοπισμένα ευρήματα - βρογχοπνευμονικές διηθήσεις	Πνευμονία κοινότητας (πνευμονόκοκκος, χλαμύδια, αναπνευστικοί ιοί, λεγιονέλλα)
Υποξείες - χρόνιες διηθήσεις	Νοκάρδια, μύκητες, πνευμονοκύστη, φυματίωση, άτυπα μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα
Διάχυτες διηθήσεις, διάμεση πνευμονίτιδα	Πνευμονοκύστη, CMV, influenza

Εντοπισμένες πνευμονικές διηθήσεις

Διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις

Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς

Βακτήρια: Πνευμονόκοκκος, μοραξέλλα, λεγιονέλλα, μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα	Βακτήρια: Μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Κρυπτόκοκκος	Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza, CMV, VZV, HSV
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος
	Προτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα

Ουδετεροπενικοί ασθενείς

Gram(+) και (-) βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια	Gram(+) και (-) βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος	Προτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza, CMV, VZV, HSV
	Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με εντοπισμένα ευρήματα από τους πνεύμονες χορηγείται ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή. Επί ουδετεροπενίας, διερευνάται η πιθανότητα πνευμονίας από μύκητες και η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής.

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις/διάμεση πνευμονία πιθανή προσθήκη μακρολίδης ή/και κοτριμοξαζόλης ή/και αμφοτερικίνης Β για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθογόνων (άτυπα βακτήρια, πνευμονοκύστη, μύκητες). Σε υποψία πνευμονίας από CMV (απεικονιστικά ευρήματα διάμεσης πνευμονίας, ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως παιδιά με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή αιμοποιητικών κυττάρων, ορολογικές ενδείξεις) χορηγείται γανσικλοβίρη και κατά περίπτωση και ειδική αντι-CMV σφαιρίνη.

8.6. ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

Αίτιο	Ενδείξεις	Προφύλαξη
CMV	Μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού-αιμοποιητικών κυττάρων (οροθετικός δότης/οροαρνητικός λήπτης ή οροθετικός λήπτης)	Γανσικλοβίρη Foscarnet σε υποψία ανθεκτικότητας ή μυελοτοξικότητα
VZV Πνευμονοκύστη	Σε έκθεση Λευχαιμία Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων Μεγάλη ανοσοκαταστολή Πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδος HIV	Ειδική ανοσοσφαιρίνη Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή εισπνεόμενη πενταμιδίνη
Μύκητες (κάντιντα, ασπέργιλλος) λιγότερο συχνά	Παράταση εμπυρέτου Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	Φλουконаζόλη
Βακτήρια	Σε παιδιά με ασπληνία (ανατομική ή λειτουργική)	Πενικιλίνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. Jr., Kaplan E.L., Schwartz R.H. Infectious Diseases Society of A. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35:113-25.
2. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53:e25-76.
3. Brook I. Acute sinusitis in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60:409-24.
4. Brouwer M.C., McIntyre P., de Gans J., Prasad K., van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 8 2010;CD004405.
5. Carcillo J.A. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003;19:413-440.
6. Cardinale F., Cappiello A.R., Mastrototaro M.F., Pignatelli M., Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Human Development*. 2013;89 Suppl 3:549-52.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted disease guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-11):1-94.
8. Chiappini E., Principi N., Mansi N. et al. Management of acute pharyngitis in children: Summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1442-58 e2.
9. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clinical Therapeutics*. 2011;33:48-58.
10. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;54:e72-e112.
11. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98:299-303.
12. DeMuri G.P., Wald E.R. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:1128-34.
13. Devitt M. PIDS and IDSA issue management guidelines for community-acquired pneumonia in infants and young children. *American Family Physician*. 2012;86:196-202.
14. Esposito S., Cohen R., Domingo J.D. et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31:e78-85.
15. Finnell S.M., Carroll A.E., Downs S.M. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128(3):e749-e770.
16. Group ESTG, Pelucchi C., Grigoryan L. et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clinical microbiology and infection: The official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18 Suppl 1:1-28.
17. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:iii-23.
18. Hasbun R. Meningitis. e-Medicine. Updated Dec 17, 2013.
19. Hersh A.L., Jackson M.A., Hicks L.A. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 2013;132:1146-54.
20. Hersh A.L., Jackson M.A., Hicks L.A. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 2013;132:1146-54.
21. Howes D.S. Encephalitis. e-Medicine. Updated 18-03-2013.
22. Iroh Tam P.Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired pneumonia. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60:437-53.
23. Isaak D. Evidence-based pediatric infectious diseases. Blackwell 2007.
24. Kaufman D.A. Fluconazole prophylaxis: Can we eliminate invasive *Candida* infections in the neonatal ICU? *Current Opinion in Pediatrics*. 2008;20:332-340.
25. Knight S., Sams R., Foster-Harper S. FPIN's clinical inquiries: infectious etiologies of acute otitis media. *American Family Physician*. 2012;86:1-2.
26. Kopes-Kerr C.P. Should children with acute otitis media routinely be treated with antibiotics? Yes: Routine treatment makes sense for symptomatic, emotional, and economic reasons. *American*

- Family Physician*. 2013;88:Online.
27. Korppi M. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. *Acta Paediatrica*. 2012;101:702-4.
 28. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131:e964-99.
 29. Lippincott's Guide to Infectious Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
 30. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: October 2, 2009.
 31. Mera R.M., Miller L.A., Amrine-Madsen H., Sahn D.F. Impact of new Clinical Laboratory Standards Institute *Streptococcus pneumoniae* penicillin susceptibility testing breakpoints on reported resistance changes over time. *Microb Drug Resist*. Mar 2011;17(1):47-52.
 32. Milligan S., McCreery S. Should children with acute otitis media routinely be treated with antibiotics? No: most children older than two years do not require antibiotics. *American Family Physician*. 2013;88:Online.
 33. Moran G.J., Rothman R.E., Volturo G.A. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: What is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31:602-12.
 34. Muller M.L. Pediatric bacterial meningitis. e-Medicine. Updated: Aug 7, 2013.
 35. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection in children. 2007. <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
 36. Pichichero M.E. Otitis media. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60:391-407.
 37. RedBook 2012.
 38. Roberts K.B. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):940-946.
 39. Roberts K.B. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
 40. Remington J.S., McLeod R., Thulliez P. et al. Toxoplasmosis. In: Remington J.S., Klein J.O., Wilson C.B., Baker C., eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant, 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:947-1091.
 41. Rosenfeld R.M., Schwartz S.R., Pynnonen M.A. et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:S1-35.
 42. Sasaki J., Chegondi M., Raszynski A., Totapally B.R. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. *J Child Neurol*. 2014 Jan 10.
 43. Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: A systematic review. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160:487-93.e3.
 44. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;55:e86-102.
 45. Smith D.S. Bacterial meningitis organism-specific therapy. Medscape. Updated: Sep 24, 2013.
 46. Smith M.J. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: A systematic review. *Pediatrics*. 2013;132:e284-96.
 47. Toll E.C., Nunez D.A. Diagnosis and treatment of acute otitis media: Review. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2012;126:976-83.
 48. Tunkel A., Glaser C., Bloch K. et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327.
 49. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-84.
 50. van de Beek D., Brouwer M.C., Thwaites G.E., Tunkel A.R. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. Nov 10 2012;380(9854):1693-702.
 51. van de Beek D., Farrar J.J., de Gans J., Mai N.T., Molyneux E.M., Peltola H. et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. Mar 2010;9(3):254-63.
 52. Vergison A., Dagan R., Arguedas A. et al. Otitis media and its consequences: Beyond the earache. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10:195-203.
 53. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132:e262-80.

54. Walsh T.J., Roilides E., Groll A., Gonzalez C., Pizzo P.A. Infectious complications in pediatric cancer patients. Chapter 41. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006, pp. 1269-1329.
55. Wessels M.R. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:648-55.
56. Williams D.J., Hall M., Shah S.S. et al. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics*. 2013;132:e1141-8.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΗΨΗΣ

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Χ. Γώγος

Ομάδα εργασίας: Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Α. Κοτανίδου

Α. Λέκκου

Λ. Λεωνίδου

Ε. Μαλτέζος

Ε. Παπαδογεωργάκη

Δ. Πλαχούρας

Α. Πρεκατές

Η σοβαρή σήψη αποτελεί το κυριότερο αίτιο θανάτου με θνητότητα που ανέρχεται σε 35% ως 50%. Ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση του κινδύνου θανάτου του ασθενούς είναι η έναρξη της αντιμετώπισής του σε λιγότερο από μία ώρα από την εκδήλωση κλινικών σημείων σήψης. Κατά συνέπεια, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αποτελούν διαδικασίες που πρέπει να λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα. Η πρώτη ενέργεια του κλινικού ιατρού είναι να διαγνώσει αν ο ασθενής εμφανίζει απλή σήψη, σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία σύμφωνα με τους κατωτέρω ορισμούς που δίνονται στο Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ορισμοί απλής σήψης, σοβαρής σήψης και σηπτικής καταπληξίας.

Απλή ή ανεπίπλεκτη 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 $>12.000 \text{ μl}$ ή $<4.000 \text{ μl}$ ή $>10\%$ άωρες μορφές

Σοβαρή σήψη

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια τουλάχιστον 1 οργάνου.

Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} <200$ και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** Ποσότητα αποβαλόμενων 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 $>5 \text{ mmol/l}$ και τιμή γαλακτικού οξέος >2 φορές την ανώτερη φυσιολογική
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** Αιμοπετάλια $<100.000 \text{ μl}$ ή $\text{INR} >1,5$
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης
- **Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων**

Σηπτική καταπληξία

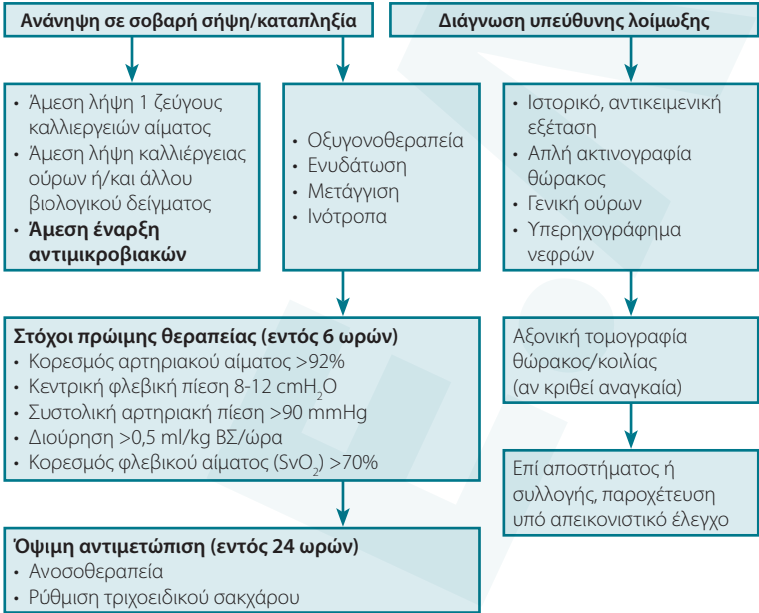
Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή πίεση $<90 \text{ mmHg}$ για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων/αγγειοσπαστικών

* Μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα.

** Λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα.

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα και αποσκοπούν στην ανεύρεση της εστίας της λοίμωξης που είναι αίτιο της σήψης και στην ταχεία ανάνηψη του ασθενούς, περιγράφονται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Οι δύο παράλληλες οδοί που πρέπει να ακολουθούνται για την αντιμετώπιση του ασθενούς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία.



Όπως κι ανωτέρω παρουσιάζεται η ανάνηψη έχει δύο σκέλη: Την πρώιμη στοχευμένη θεραπεία (Early Goal Directed Therapy - EGDТ) εντός των πρώτων έξι ωρών (Σχήμα 1), και τις οδούς της όψιμης αντιμετώπισης (sepsis management bundles) που πρέπει να γίνουν εντός των πρώτων 24 ωρών.

Η **πρώιμη στοχευμένη θεραπεία** επιτυγχάνεται ως εξής:

- **Χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως** (κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή). Αρχικά δίδονται 1.000 ml κρυσταλλοειδούς (φυσιολογικός ορός ή Ringer Lactate) ή 300-500 ml κολλοειδούς σε 30 λεπτά. Επί γαλακτικής οξέωσης ή υποαιμάτωσης πρέπει να δίδονται περισσότερα υγρά (τουλάχιστον >20 ml/kg) και σε σύντομο χρονικό διάστημα.
- **Χορήγηση αντιμικροβιακών** (αυτά αναλύονται κατωτέρω).
- **Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών.** Χορηγούνται όταν η υπόταση δεν βελτιώνεται παρά την επαρκή χορήγηση υγρών. Προτιμώνται η νοραδρεναλίνη (αρχικά 2-10 μg/kg/λεπτό και στη συνέχεια ως 2 μg/kg/λεπτό) ή η ντοπαμίνη (σε δόση μεγαλύτερη από 10 μg/kg/λεπτό). Επί μη

ανταπόκρισης μπορεί να χορηγηθούν φαινυλεφρίνη (10 μg/kg/λεπτό) ή βαζοπρεσίνη (0,03 U/λεπτό). Αν η υπόταση συνοδεύεται από χαμηλή καρδιακή παροχή τότε, χορηγείται δοβουταμίνη (1-20 μg/kg/λεπτό).

- **Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.** Συνιστάται επί αδυναμίας βελτίωσης του κορεσμού του φλεβικού αίματος σε οξυγόνο (SvO₂) παρά τη χορήγηση υγρών, με στόχο τη διατήρηση του αιματοκρίτη άνω του 30%.
- **Χορήγηση διττανθρακικών.** Χορηγούνται διττανθρακικά όταν το pH ≤7,15.

Η εφαρμογή των όψιμων μέτρων διαχείρισης περιλαμβάνει:

- **Στρατηγικές ανοσοθεραπείας.** Αυτές συζητούνται ξεχωριστά στη συνέχεια του κεφαλαίου.
- **Ρύθμιση της μέσης εισπνευστικής πλατώ πίεσης (IPP)** σε τιμές μικρότερες από 30 cmH₂O επί οξείας βλάβης πνεύμονα (ALI) ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- **Χορήγηση παραγόντων αίματος.** Πρέπει η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται τουλάχιστον μεταξύ 7 και 9 g/dL. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδείκνυται όταν α) τα αιμοπετάλια είναι <5.000 mm³, β) τα αιμοπετάλια είναι 5.000-30.000/mm³, και γ) σε υψηλότερες τιμές αιμοπεταλίων (≥50.000/mm³), όταν θα απαιτηθεί να γίνει κάποια επεμβατική τεχνική ή χειρουργική επέμβαση.
- **Μηχανικός αερισμός σε ασθενή με σήψη και οξεία βλάβη πνεύμονα (ALI) ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS).** Προτείνονται τα εξής:
 1. Αναπνεόμενος όγκος πνεύμονα 6 ml/kg
 2. Ανώτερο όριο στην πίεση πλατώ ≤30 cmH₂O
 3. Η PaCO₂ μπορεί να είναι φυσιολογική ή και άνω του 40 mmHg, αν υπάρχει κίνδυνος για βαρότραυμα
 4. Εφαρμογή PEEP
 5. Τοποθέτηση ασθενούς που είναι σε μηχανική αναπνοή με ARDS-βαριά υποξυγοναιμία, στην πρηνή θέση
 6. Τοποθέτηση ασθενούς σε ημικαθιστή θέση (45°)
 7. Μη επεμβατικός αερισμός σε μερικούς ασθενείς με ALI/ARDS, που έχουν ήπια ή μέτρια υποξυγοναιμία και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και συνεργάσιμοι
 8. Να μην χορηγείται μυοχάλαση, αν είναι δυνατόν.
- **Νεφρική υποκατάσταση.** Η διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) είναι ισοδύναμα. Η CVVH προσφέρει ευκολότερη διαχείριση στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.
- **Ηπαρινοθεραπεία.** Πρέπει να χορηγείται κλασική ηπαρίνη (UFH) ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) για προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εκτός αν αντενδείκνυται.

- **Γαστροπροστασία.** Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση H₂-αναστολέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Θα πρέπει να χορηγηθεί **εντός της πρώτης ώρας** από την εκδήλωση της σοβαρής σήψης/σηπτικής καταπληξίας και αμέσως μετά τη λήψη καλλιιεργειών.
- Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα αντιμικροβιακά που είναι δραστικά εναντίον όλων των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Χειρουργικές λοιμώξεις όπως η οξεία χολαγγειίτιδα, ο αποφρακτικός ειλεός, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η δευτεροπαθής περιτονίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα στο πρώτο 6ωρο με την ελάχιστη παρεμβατική μέθοδο (π.χ. παρακέντηση υπό απεικονιστικό έλεγχο).
- Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά πρέπει να είναι βακτηριοκτόνα και να έχουν ευνοϊκή φαρμακοκινητική στο σημείο λοίμωξης.
- Η δόση χορήγησης πρέπει να είναι η μέγιστη επιτρεπτή. Σε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, η πρώτη δόση πρέπει να είναι μέγιστη, ως επί του ασθενούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και οι υπόλοιπες δόσεις πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα.
- Στην επιλογή της εμπειρικής αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προέλευση της λοίμωξης από την κοινότητα ή το νοσοκομείο και τα ποσοστά ευαισθησίας των μικροοργανισμών της κοινότητας ή του νοσοκομείου, η υποκείμενη νόσος του ασθενούς, και το είδος τυχόν χορηγηθέντων αντιβιοτικών για οποιοδήποτε λόγο το τελευταίο τρίμηνο. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν: α) η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας τους τελευταίους 3 μήνες, β) η νοσηλεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ημερών το τελευταίο τρίμηνο, γ) η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή συνυπάρχον νόσημα που προκαλεί ανοσοκαταστολή, δ) η διαμονή σε οίκο ευγηρίας, και ε) η εφαρμογή χρόνιας αιμοκάθαρσης τις τελευταίες 30 ημέρες.
- Στην επιλογή εμπειρικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) προερχόμενος από την κοινότητα (CA-MRSA). Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από CA-MRSA είναι η διαβίωση σε πτωχές συνθήκες υγιεινής, ασθενείς σε οίκους ευγηρίας, ασθενείς με μόνιμο ουροκαθετήρα, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, υποτροπιάζουσα δερματική λοίμωξη, προηγούμενη λοίμωξη από CA-MRSA, αυξημένος επιπολασμός CA-MRSA στην τοπική κοινότητα, στενή επαφή με άτομο με γνωστή CA-MRSA λοίμωξη κ.λπ.

- Συνδυαστική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες συζητείται μόνο σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή επί ουδετεροπενίας.
- Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή δεν συνιστάται παρά μόνον σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ανοσοκαταστολή, μειζονες χειρουργικές επεμβάσεις, παρεντερική διατροφή, κεντρικές γραμμές ή ενδαγγειακούς καθετήρες, μακρά χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος κ.λπ. Η επιλογή του αντιμυκητιακού (αζόλη, αμφοτερικίνη Β ή εχινοκανδίνη) θα πρέπει να στηρίζεται στην αντοχή των στελεχών *Candida* του νοσοκομείου και στο ιστορικό προηγούμενης χρήσης αζολών.
- Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται μετά 48-72 ώρες σύμφωνα με τα μικροβιολογικά και κλινικά δεδομένα με στόχο την αντικατάσταση με στενότερου φάσματος αντιβιοτικό ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής, να μειωθεί η τοξικότητα και το κόστος.
- Η διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να είναι 7-10 ημέρες εκτός ειδικών περιπτώσεων (αργή κλινική ανταπόκριση, μη παροχετεύσιμη εστία λοίμωξης ή ανοσολογική ανεπάρκεια). Συζητείται ο ρόλος της προκαλοσιτονίνης ως δείκτη παρακολούθησης και λήψης θεραπευτικών αποφάσεων για τη διακοπή της θεραπείας.

Για τον ασθενή που εκδηλώνει σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία ανάλογα με το αν βρίσκεται εντός ή εκτός ΜΕΘ, τα προτεινόμενα εμπειρικά σχήματα αντιμικροβιακών δίνονται στους Πίνακες 2 και 3 και η δοσολογία τους στον Πίνακα 4.

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται εκτός ΜΕΘ.

Σοβαρή σήψη

- Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή δ' γενεάς¹ ± μετρονιδαζόλη²
- Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη
(επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA προσθήκη γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνης⁶)

Σηπτική καταπληξία

- Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶
- Καρβαπενέμη³ + γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶

¹ Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.

² Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.

³ Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.

⁴ Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη.

⁵ Επί υπερευαίσθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή βακτηριαμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.

⁶ Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαμίας από MRSA ή ενδοκαρδίτιδας.

Πίνακας 3. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται εντός ΜΕΘ.

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + κολιμικίνη¹ + γλυκοπεπτιδίο² ή λινεζολιδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + κολιμικίνη¹ + γλυκοπεπτιδίο² ή λινεζολιδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + τιγκεκυκλίνη + κολιμικίνη⁶

¹ Όταν η πιθανότητα λοίμωξης από πολυανθεκτικά *Gram* αρνητικά παθογόνα είναι μεγάλη.

² Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη.

³ Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή επί νοσοκομειακής πνευμονίας από MRSA.

⁴ Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μοριών ή βακτηριαιμίας από MRSA ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο.

⁵ Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.

⁶ Ο συνδυασμός αυτός προτείνεται όταν η πιθανότητα λοίμωξης από *Gram* αρνητικά παθογόνα με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι μεγάλη (*Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρμπαπενεμάση).

Πίνακας 4. Δοσολογία ενδοφλέβιας χορήγησης αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία. Τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να τροποποιούνται επί νεφρικής ανεπάρκειας.

Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς: Κεφτριαξίμη 2 g ανά 6ωρο, κεφτριαξόνη 2 g άπαξ ημερησίως, κεφταζιδίμη 2 g ανά 8ωρο, κεφεπίμη 2 g ανά 8ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g ανά 6ωρο
Καρβαπενέμες: Ιμιπενέμη 1 g ανά 8ωρο, μεροπενέμη 2 g ανά 8ωρο (3ωρη έγχυση), ντοριπενέμη 1 g ανά 8ωρο (4ωρη έγχυση)
Γλυκοπεπτιδία: Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg ανά 12ωρο, τείκοπλανίνη 10-12 mg/kg ανά 12ωρο για τρεις συνεχόμενες δόσεις, στη συνέχεια 10-12 mg/kg ημερησίως
Λινεζολιδη: 600 mg ανά 12ωρο
Μετρονιδαζόλη: 500 mg ανά 8ωρο
Αμινογλυκοσίδες: Γενταμικίνη 5 mg/kg/24ωρο, αμικασίνη: 15 mg/kg/24ωρο άπαξ ημερησίως
Τιγκεκυκλίνη: 100 mg δόση εφόδου και στη συνέχεια 50 mg ανά 12ωρο
Κολιμικίνη: 9 εκ. IU δόση εφόδου και και μετά από 24 ώρες 4,5 εκ. IU ανά 12ωρο
Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg άπαξ ημερησίως

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Οι στρατηγικές ανοσοθεραπείας αποσκοπούν στην αναχαίτιση του μηχα-νισμού της φλεγμονής. Οι σημαντικότερες είναι:

- **Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης.** Συνιστάται σε σηπτική καταπληξία επί μη ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Δοσολογία: 50-75 mg τέσσερις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως ή συνολική δόση 200-300 mg ανά ημέρα σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση όλο το 24ωρο για επτά ημέρες.
- **Ινσουλinoθεραπεία.** Στόχος η διατήρηση τιμών σακχάρου τριχοειδικού αίματος ≤ 150 mg/dl.

- **Εντερική σίτιση με ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.** Σε ασθενείς ΜΕΘ με ALI/ARDS με στόχο τη βράχυνση του χρόνου νοσηλείας και μείωση της πιθανότητας εξέλιξης σε πολυοργανική ανεπάρκεια.
- **Κλαριθρομυκίνη.** Χορηγείται σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται μετά από πνευμονία συνδεδεμένη με τον μηχανικό αερισμό. Δόση χορήγησης 1 g άπαξ ημερησίως σε έγχυση μιας ώρας από κεντρικό καθετήρα για τρεις ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Annane D, Cariou A, Maxime V. et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults. A randomized controlled study. *JAMA*. 2010;303:341-348.
2. Bouadma L, Luyt C.E., Tubach F. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-474.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhoads A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Pechère J.C., Routsis C. et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1157-1164.
5. Kumar A, Roberts D, Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-1596.
6. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937-1949.
7. McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2009;33:277-316.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Μ. Λελέκης

Ομάδα εργασίας: Ο. Ζαρκωτού

Α. Καραϊσκού

Χ. Λούπα

Π. Παναγόπουλος

Π. Σταματάκη

Μ. Τσερώνη

Δ. Χατζηγεωργίου

Πίνακας 1. Συνιστώμενοι εμβολιασμοί ενηλίκων.

	19-26 ετών	27-49 ετών	50-59 ετών	60-64 ετών	>64 ετών
Τέτανος, διφθερίτιδα, κοκκύτης (Td/Tdap)	Η πρώτη αναμνηστική δόση πρέπει να είναι Tdap και οι επόμενες Td κάθε 10 χρόνια				
Ιός θηλωμάτων (HPV)	3 δόσεις (γυναίκες)				
Ανεμευλογιά	2 δόσεις				
Ζωστήρας	1 δόση				
Ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα (MMR)	1 ή 2 δόσεις				
Γρίπη	1 δόση ετησίως				
Πνευμονιόκοκκος (PPSV23)	1 ή 2 δόσεις				
Πνευμονιόκοκκος (PCV13 συζευγμένο)	1 δόση				
Ηπατίτιδα Α	2 δόσεις				
Ηπατίτιδα Β	3 δόσεις				
Μηνιγγιτιδόκοκκος	1 ή περισσότερες δόσεις				

 Υποχρεωτικός εμβολιασμός

 Ενδείκνυται κατά περίπτωση

ΠΡΟΣΟΧΗ: Οι παραπάνω συστάσεις πρέπει να διαβάζονται μαζί με τις παρακάτω σημειώσεις.

1. ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ

1.1. Εμβόλιο έναντι τετάνου/διφθερίτιδας (Td) και τετάνου/διφθερίτιδας/ακυτταρικό κοκκύτη (Td/Tdap)

Εμπορικά σκευάσματα: DTvax adult® (Td), Boostrix® (Tdap) και Repevax® (TdapIPV).

Μία από τις αναμνηστικές (ανά 10ετία) δόσεις του Td πρέπει να αντικαθίσταται με το Tdap σε όλους τους ενήλικες <65 ετών οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί με Tdap στο παρελθόν, ή σε όσους έχουν άγνωστο εμβολιαστικό παρελθόν και ειδικά: α) σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και σε κάθε εγκυμοσύνη ή αμέσως μετά τον τοκετό, β) άτομα με στενή επαφή με βρέφη <12 μηνών (ηλικιωμένοι, άτομα που φροντίζουν βρέφη και παιδιά) και γ) επαγγελματίες υγείας που έχουν στενή επαφή με ασθενείς.

1.2. Εμβόλιο έναντι ιού θηλωμάτων (HPV)

Εμπορικά σκευάσματα: Gardasil® (4-δύναμο), Cervarix® (2-δύναμο).

Χορηγούνται 3 δόσεις σε χρόνους 0, 1-2 μήνες και 6 μήνες.

Ενδείκνυται είτε το 4-δύναμο (στελέχη 6, 11, 16, 18) είτε το 2-δύναμο (στελέχη 16, 18) σε γυναίκες μέχρι 26 ετών εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί στην προβλεπόμενη ηλικία των 11-12 ετών. Ιδανικά το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγηθεί πριν από οποιαδήποτε έκθεση στον HPV μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας.

Οι γυναίκες που είχαν ξεκινήσει τις σεξουαλικές επαφές αλλά δεν έχουν εκτεθεί στους ιούς που περιλαμβάνονται στα εμβόλια, επωφελούνται πλήρως από τον εμβολιασμό.

Το 4-δύναμο εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και σε αγόρια και άνδρες 9 έως 26 ετών για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης κονδυλωμάτων (δεν έχει επίσημα εγκριθεί).

1.3. Εμβόλιο έναντι ανεμευλογιάς

Εμπορικά σκευάσματα: Varilrix®, Varivax®.

Όλοι οι ενήλικες που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας στην ανεμευλογιά πρέπει να λάβουν 2 δόσεις εμβολίου, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη.

Ειδικότερα, πρέπει να εμβολιασθούν όσοι: 1) έχουν στενή επαφή με άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για σοβαρή νόσο (επαγγελματίες υγείας και μέλη οικογενειών στις οποίες υπάρχουν άτομα με ανοσοκαταστολή) ή 2) βρίσκονται σε κίνδυνο να εκτεθούν ή να μεταδώσουν οι ίδιοι (εκπαιδευτικοί, άτομα που φροντίζουν παιδιά, τρόφιμοι και εργαζόμενοι σε ιδρύματα, φοιτητές, στρατιωτικό προσωπικό, έφηβοι και ενήλικες που διαβιούν μαζί με παιδιά, μη έγκυες γυναίκες παραγωγικής ηλικίας και ταξιδιώτες σε διεθνείς προορισμούς).

Στις ενδείξεις ανοσίας των ενηλίκων έναντι της ανεμευλογιάς περιλαμβάνονται: 1) αποδεδειγμένος εμβολιασμός 2 δόσεων του εμβολίου με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων, 2) οι γεννηθέντες προ του 1980, 3) ιστορικό ανεμευλογιάς που βασίζεται σε κλινική διάγνωση ή επιβεβαίωση από επαγγελματία υγείας, 4) ιστορικό έρπητα ζωστήρα που βασίζεται σε κλινική διάγνωση ή επιβεβαίωση από επαγγελματία υγείας ή 5) εργαστηριακή επιβεβαίωση ανοσίας.

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ελέγχονται για ανοσία έναντι ανεμευλογιάς. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ένδειξη ανοσίας, θα πρέπει να γίνεται η πρώτη δόση του εμβολίου αμέσως μετά τον τοκετό και να χορηγείται η επαναληπτική δόση μετά από 4-8 εβδομάδες.

1.4. Εμβόλιο έναντι ζωστήρα

Εμπορικά σκευάσματα: Zostavax®.

Να χορηγείται σε όλους τους ενήλικες >60 ετών μία εφάπαξ δόση, ανεξαρτήτως ιστορικού προηγούμενου επεισοδίου έρπητα ζωστήρα.

1.5. Εμβόλιο έναντι ιλαράς/ερυθράς/παρωτίτιδας

Εμπορικά σκευάσματα: MMR II®, Priorix®, MMR VaxPro®.

Ενήλικες γεννηθέντες προ του 1957 θεωρούνται ότι έχουν ανοσία έναντι της ιλαράς και της παρωτίτιδας. Οι γεννηθέντες μετά το 1957 και μετέπειτα, πρέπει να έχουν αποδεδειγμένα υποβληθεί σε 1 ή περισσότερες δόσεις εμβολίου MMR, εκτός αν έχουν ιατρική αντένδειξη, εργαστηριακή επιβεβαίωση ανοσίας και στις τρεις ασθένειες ή αποδεδειγμένη από επαγγελματία υγείας νόσηση από ιλαρά ή παρωτίτιδα.

Ιλαρά: Δύο δόσεις με διαφορά τουλάχιστον 28 ημερών για ενήλικες που: 1) εκτέθηκαν πρόσφατα σε ιλαρά ή βρίσκονται εν μέσω επιδημίας, 2) είναι εσώκλειστοι φοιτητές σε ιδρύματα τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, 3) είναι εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υγείας ή 4) σκοπεύουν να ταξιδέψουν σε διεθνή προορισμό. Όσοι εμβολιάστηκαν με αδρανποιημένο εμβόλιο ή εμβόλιο άγνωστου τύπου μεταξύ των ετών 1963-1967, πρέπει να ξαναεμβολιαστούν με δύο δόσεις MMR.

Παρωτίτιδα: Δύο δόσεις με διαφορά τουλάχιστον 28 ημερών για ενήλικες που: 1) ζουν σε κοινότητα στην οποία υπάρχει επιδημία παρωτίτιδας, 2) είναι εσώκλειστοι φοιτητές σε ιδρύματα τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, 3) είναι εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υγείας ή 4) σκοπεύουν να ταξιδέψουν σε διεθνή προορισμό. Όσοι εμβολιάστηκαν προ του 1979 με αδρανποιημένο εμβόλιο ή εμβόλιο άγνωστου τύπου πρέπει να ξαναεμβολιαστούν με δύο δόσεις MMR.

Ερυθρά: Είναι απαραίτητος ο έλεγχος της ανοσίας σε γυναίκες παραγωγικής ηλικίας και ο εμβολιασμός όταν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη ανοσία. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε εγκυμοσύνη θα πρέπει να εμβολιαστούν αμέσως μετά τον τοκετό. Εντούτοις, τυχόν εμβολιασμός ενώ η γυναίκα δεν γνωρίζει ακόμα ότι είναι έγκυος, δεν βλάπτει το κύημα.

1.6. Εμβόλιο έναντι γρίπης

Εμπορικά σκευάσματα: Vaxigrip®, Fluarix®, Influvac Sub-Unit®.

Στα παιδιά χορηγείται μέχρι την ηλικία των 3 ετών η μισή δόση του εμβολίου ενηλίκων. Μετά την ηλικία αυτή συνιστάται η χορήγηση αντιγριππικών εμβολίων ενηλίκου.

Το αντιγριππικό εμβόλιο πρέπει να χορηγείται **έγκαιρα** και πριν την έναρξη της συνήθους περιόδου εμφάνισης της έναρξης των κρουσμάτων, δεδομένου ότι απαιτούνται περίπου 2 εβδομάδες για την επίτευξη ανοσολογικής απάντησης.

Ο αντιγριππικός εμβολιασμός απευθύνεται σε όλα τα άτομα από την ηλικία >6 μηνών εφόσον το επιθυμούν.

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό ο αντιγριππικός εμβολιασμός να εφαρμόζεται σε άτομα (ενήλικες και παιδιά) που ανήκουν στις καλούμενες **ομάδες υψηλού κινδύνου**.

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου είναι οι εξής:

1. Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω.
2. Παιδιά και ενήλικες που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:
 - Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες
 - Καρδιακή νόσο με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές
 - Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη εξαιτίας νοσήματος ή θεραπείας)
 - Μεταμόσχευση οργάνων
 - Δρεπανοκυτταρική νόσο (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες)
 - Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα
 - Χρόνια νεφροπάθεια.
3. Νευρομυϊκά νοσήματα.
4. Έγκυες γυναίκες ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης.
5. Λεχώιδες.
6. Θηλάζουσες.
7. Άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >40 kg/m².
8. Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια (π.χ. νόσος Kawasaki, ρευά ματοειδή αρθρίτιδα και άλλα) για τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Reye μετά από γρίππη.
9. Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά <6 μηνών ή φροντίζουν άτομα με υποκείμενο νόσημα, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίππη.
10. Οι κλειστοί πληθυσμοί (προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές γυμνασίων-λυκείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.ά.).
11. Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι).

1.7. Εμβόλιο έναντι πνευμονιοκόκκου

1.7.1. 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23) (Pneumona^x-23[®], Pneumo-23[®]):

Ενδείκνυται για όλα τα άτομα >65 ετών. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το όριο ηλικίας ποικίλει από το 50^ο έως το 65^ο έτος, από χώρα σε χώρα. Οι συστάσεις εμβολιασμού για τους ενήλικες <65 ετών περιγράφονται στον Πίνακα 3. Σε άτομα ηλικίας 19-64 ετών με ΧΝΑ, νεφρωσικό σύνδρομο, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, ή υποκείμενο ανοσοκατασταλτικό νόσημα συνιστάται επανεμβολιασμός, άπαξ και 5 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Σε άτομα >65 ετών, επανεμβολιασμός συνιστάται, άπαξ, εάν είχαν εμβολιασθεί τουλάχιστον 5 χρόνια πριν και ήταν τότε <65 ετών. Δεν χρειάζεται επανεμβολιασμός σε άτομα που εμβολιάστηκαν σε ηλικία >65 ετών. Ασθενείς που θα υποστούν προγραμματισμένη σπληνεκτομή πρέπει να εμβολιασθούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη χειρουργική επέμβαση (άλλως 2 εβδομάδες μετά).

1.7.2. 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV13) (Prevenar[®]):

Έχει εγκριθεί για άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω. Η ACIP, στις ΗΠΑ, συνιστά να γίνεται μόνο σε πρωτοεμβολιαζόμενα άτομα ηλικίας 19 ετών και άνω με ανοσοκαταστολή, κοχλιακά εμφυτεύματα, ΧΝΑ, νεφρωσικό σύνδρομο, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία και διαφυγή ΕΝΥ. Προηγείται μία δόση PCV13 και ακολουθεί μία δόση PPSV23, τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά. Επίσης, οι παραπάνω αναφερόμενες κατηγορίες ασθενών, που έχουν ήδη λάβει μία ή περισσότερες δόσεις PPSV23, πρέπει να λάβουν μία δόση PCV13 μετά από τουλάχιστον ένα έτος από τη χορήγηση του PPSV23. Όσοι χρειάζονται επαναληπτική δόση PPSV23 (βλ. παραπάνω) **δεν** πρέπει να τη λάβουν πριν παρέλθουν τουλάχιστον 8 εβδομάδες από τη χορήγηση PCV13 και τουλάχιστον 5 έτη από τη χορήγηση της προηγούμενης δόσης PPSV23.

Πίνακας 3. Υποκείμενα νοσήματα ή καταστάσεις για τα οποία συστήνεται εμβολιασμός με PPSV23 σε ενήλικες <65 ετών.

• Κάπνισμα	• Διαφυγή ΕΝΥ
• Σακχαρώδης διαβήτης	• Νεφρωσικό σύνδρομο
• Διαμονή σε ιδρύματα μακράς φροντίδας	• Καρδιαγγειακά νοσήματα (εξαιρείται η υπέρταση)
• Αλκοολισμός	• Ανοσοκαταστολή
• Βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ, εμφύσημα	• Λειτουργική ή ανατομική ασπληνία
• Κίρρωση	• HIV λοίμωξη
• Κοχλιακά εμφυτεύματα	
• Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	

1.8. Εμβόλιο έναντι ηπατίτιδας Α

Εμπορικά σκευάσματα: Havrix®, Vaqta®, Avaxim®, Twinrix® (συνδυασμός Α και Β ηπατίτιδας).

Ενδείξεις: Χορηγείται σε άτομα με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου (άνδρες με σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες ή άτομα που κάνουν χρήση ΕΦ ουσιών), άτομα με επαγγελματικό κίνδυνο (π.χ. εργαζόμενοι σε εργαστήρια με πρωτεύοντα θηλαστικά ή με τον ιό ΗΑΥ), άτομα με χρόνιες παθήσεις του ήπατος, άτομα που λαμβάνουν συμπυκνώματα παραγόντων πήξεως και άτομα που διαμένουν ή πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας.

Χορηγούνται δύο δόσεις του εμβολίου με μεσοδιάστημα 6-12 μηνών (Havrix®) ή 6-18 μηνών (Vaqta®).

1.9. Εμβόλιο έναντι ηπατίτιδας Β

Εμπορικά σκευάσματα: HBVaxPro®, Engerix®, Fendrix®, Twinrix® (συνδυασμός Α και Β ηπατίτιδας).

Ενδείξεις: Χορηγείται σε άτομα με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου (άτομα που δεν βρίσκονται σε αμοιβαία μονογαμικές σχέσεις, άτομα που επισκέπτονται κλινικές σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, άνδρες με σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες και άτομα που κάνουν χρήση ΕΦ ουσιών), άτομα με επαγγελματικό κίνδυνο (επαγγελματίες υγείας και άτομα που εργάζονται για τη δημόσια ασφάλεια), άτομα με τελικού σταδίου ΧΝΑ, άτομα με HIV λοίμωξη και χρόνιες παθήσεις του ήπατος, συγκάτοικοι και σεξουαλικοί σύντροφοι φορέων ΗΒΥ, υπάλληλοι και τρόφιμοι ιδρυμάτων και άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές με μέτρια ή υψηλή επίπτωση της χρόνιας ΗΒΥ λοίμωξης.

Χορηγούνται τρεις δόσεις, η δεύτερη μετά ένα μήνα από την πρώτη και η τρίτη 5 μήνες μετά τη δεύτερη (0, 1, 6). Στα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί πλήρως, χορηγούνται οι δόσεις που λείπουν για να συμπληρωθεί η σειρά των τριών δόσεων που απαιτούνται. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, χορηγείται το εμβόλιο με τη διπλάσια δόση αντιγόνου (40 μg).

1.10. Εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου

Εμπορικά σκευάσματα: Πολυσακχαριδικά (MPSV4): Memomune®, Συζευγμένα (MCV4): Menveo®.

Δύο δόσεις (0, 2 μήνες) του τετραδύναμου συζευγμένου εμβολίου (MCV4), χορηγούνται σε ενήλικες με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία ή συγγενή έλλειψη κλασμάτων του συμπληρώματος καθώς και σε HIV ασθενείς.

Μία δόση εμβολίου χορηγείται σε ανεμβολίαστους κατά την παιδική ηλικία, φοιτητές κολλεγίων που μένουν σε κοιτώνες, μικροβιολόγους που εκτίθενται σε στελέχη *N. meningitidis*, νεοούλλεκτους στρατιώτες, μαθητές στρατιωτικών

σχολών και άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν ή διαμένουν σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα και σε λειτουργική ή ανατομική ασπληνία.

Το MCV4 ενδείκνυται για ενήλικες <55 ετών, ενώ το τετραδύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (MPSV4) για ενήλικες >55 ετών. Επαναληπτική δόση ανά πενταετία με το MCV4 ενδείκνυται σε όσους συνεχίζουν να βρίσκονται σε κίνδυνο.

Το εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου Β (Bexsero®) χορηγείται σε δύο δόσεις με διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ των δόσεων.

1.11. Εμβόλιο έναντι αιμοφίλου ινφλουλενζας

Εμπορικά σκευάσματα: Act-Hib®.

Μία δόση του εμβολίου ενδείκνυται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, λευχαιμία, HIV λοίμωξη, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, εάν δεν έχουν εμβολιασθεί νωρίτερα.

2. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ (Post Exposure Prophylaxis - PEP)

Ως **επαγγελματική έκθεση** ορίζεται η έκθεση ιατρικού, νοσηλευτικού ή άλλου προσωπικού στον χώρο του νοσοκομείου σε αίμα ή άλλα υγρά (σπέρμα, κολπικά, εγκεφαλονωτιαίο, πλευριτικό, ασκитικό, αμνιακό) δυνητικά μολυσματικά. Ο κίνδυνος μετάδοσης αναφέρεται κυρίως για τους ιούς HIV, HBV, HCV.

Πιθανότητα μόλυνσης μετά από διαδερμική έκθεση			
HIV	0,3%		
HCV	1,8%		
HBV	1-30%	HBeAg(+)	22-30%
		HBeAg(-)	1-6%

2.1. HIV

Προφύλαξη μετά από έκθεση στον HIV (PEP)

Η προφύλαξη μετά από έκθεση (PEP) συνιστάται αν		
Τύπος έκθεσης	Άτομο-Πηγή	
Αίμα	Υποδόριος ή ενδομυϊκός τραυματισμός με IV ή IM βελόνα, ή ενδαγγειακή συσκευή	HIV+ ή άγνωστη οροθετικότητα, αλλά ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για HIV
	<ul style="list-style-type: none"> Διαδερμικός τραυματισμός με αιχμηρό αντικείμενο (νυστέρι), βελόνα IM ή SC, βελόνα χειρουργικών ραμμάτων Επαφή >15 min βλενογόνου ή μη άθικτου δέρματος 	HIV+
Γεννητικές εκκρίσεις	Πρωκτική ή κολπική σεξουαλική επαφή	HIV+ ή άγνωστη οροθετικότητα, αλλά ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για HIV
	Παθητική στοματική επαφή με εκσπερμάτιση	HIV+
Χρήστης IV ναρκωτικών ουσιών	Από κοινού χρήση σύριγγας, βελόνας, υλικού προετοιμασίας ή οποιουδήποτε άλλου υλικού	HIV+

- Συνιστάται γρήγορος έλεγχος του ατόμου-πηγή για HCV και HIV (εάν δεν είναι γνωστό).
- Εάν ο ασθενής-πηγή είναι HIV+ και λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή, διενέριγεια ελέγχου γονοτυπικής αντοχής, εάν είναι ανιχνεύσιμο το ιικό φορτίο.
- Εξατομίκευση της PEP με βάση το ιστορικό θεραπείας και τους προηγούμενους ελέγχους αντοχής του ατόμου-πηγή.
- Έναρξη προφύλαξης ιδανικά <4 ώρες, και όχι μετά τις 48 ώρες.
- Διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής: 4 εβδομάδες.
- Σύνηθες σχήμα PEP: TDF/FTC (εναλλακτικά ZDV/3TC) + LPV/r δισκία 400/100 mg bid.
- Πλήρης έλεγχος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, σε περίπτωση σεξουαλικής έκθεσης.
- Παρακολούθηση:
 - Ορολογικός έλεγχος HIV, HBV και HCV, τεστ κυήσεως (γυναίκες) εντός 48 ωρών από την έκθεση.
 - Επανεκτίμηση της ένδειξης για έναρξη προφυλακτικής αγωγής, από ειδικό στην HIV λοίμωξη, εντός 48-72 ωρών.
 - Εκτίμηση ανοχής του σχήματος προφύλαξης.
 - Έλεγχος τρανσαμινασιών, HCV-RNA με PCR και ορολογικός έλεγχος για HCV τον πρώτο μήνα, εάν η πηγή είναι HCV+ (γνωστό ή πιθανό).

Επανάληψη ορολογικού ελέγχου HIV μετά από 2 και 4 μήνες, ορολογικός έλεγχος για σύφιλη μετά από ένα μήνα από τη σεξουαλική επαφή.

2.2. HBV

Δέκτης	Δότης		
	HBsAg +	HBsAg -	Άγνωστο status
Ανεμβολίαστος	HBIG + Εμβόλιο	Εμβόλιο	Εμβόλιο
Εμβολιασθείς	Τίτλος Ab >10 mIU/ml όχι PEP <10 mIU/ml HBIG + Εμβόλιο	Όχι PEP	Τίτλοι Ab <10 mIU/ml εμβόλιο >10 mIU/ml όχι PEP

1. HBIG: Υπεράντισος γ-σφαιρίνη για τον HBV. Χορηγείται σε δόση 0,06 ml ανά kg βάρους σώματος ενδομυϊκά και δίδεται μέχρι 14 ημέρες μετά την έκθεση.
2. Η πρώτη δόση του εμβολίου μαζί με τη σφαιρίνη θα πρέπει ιδανικά να χορηγηθούν εντός 24 ωρών από την έκθεση.
3. Οι χρόνοι των δόσεων του εμβολίου είναι 0, 1-2 μήνες και 6 μήνες.
4. Άτομο που μετά από εμβολιασμό αναπτύσσει τίτλο αντισωμάτων anti-HBs >10 mIU/ml θεωρείται άνοσο, δεν συνιστάται η παρακολούθηση του τίτλου αντισωμάτων ούτε η χορήγηση αναμνηστικής δόσης.
5. Άτομα που ενώ έχουν εμβολιασθεί δεν έχουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων, πρέπει να λάβουν HBIG και νέα σειρά εμβολιαστικών δόσεων ή δύο δόσεις HBIG σε χρονικό διάστημα ενός μηνός.

2.3. HCV

1. Προσδιορισμός αντισωμάτων για τον HCV στο άτομο που εκτέθηκε και ει δυνατόν και στο άτομο-πηγή.
2. Αν το άτομο-πηγή είναι θετικό στα αντισώματα ή είναι άγνωστου status και το άτομο που εκτέθηκε είναι αρνητικό, συνιστάται:
 - A. Παρακολούθηση με έλεγχο αντισωμάτων για τον HCV για διάστημα 6 μηνών (στο 90% των ατόμων που εμφανίζουν ορομετατροπή αυτή πραγματοποιείται μέσα σε 3 μήνες και στο 97% σε 6 μήνες)
 - B. Παρακολούθηση με HCV RNA (ανιχνεύεται στο αίμα σε 1-3 εβδομάδες).
3. Δεν συνιστάται προφυλακτική θεραπεία (η ανοσοσφαιρίνη είναι αναποτελεσματική).
4. Η στενή παρακολούθηση αποβλέπει στην πρώιμη διάγνωση πιθανής λοίμωξης, καθώς η χορήγηση θεραπείας σε πρώιμη φάση μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης σε χρονιότητα.
5. Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για επαγγελματική μετάδοση: τρύπημα με βελόνα που προηγουμένως είχε εισέλθει σε αρτηρία ή φλέβα, βαθύς τραυματισμός και ιικό φορτίο στο άτομο-πηγή >10⁶ αντίγραφα/ml.

3. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Οι ασθενείς με ασπληνία, ανατομική ή λειτουργική, διατρέχουν κίνδυνο κεραυνοβόλου σήψης, κυρίως από ελυτροφόρα παθογόνα.***

Α. Εμβολιασμοί	Β. Χημειοπροφύλαξη (πενικιλλίνη <i>per os</i> **)	Γ. Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή επί πυρετού (β-λακτάμη με αναστολέα ή επί αλλεργίας και μόνο σε ενήλικες, κινόλολη του αντανευσιτικού)
<p>1. Αρχικοί (έναντι <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i> τύπου b*) (Βλ. και παρ. «Εμβόλια»)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Προγραμματισμένη σπληνεκτομή: ≥14 ημέρες πριν ή μετά τη 14^η μετεγχειρητική ημέρα • Επείγουσα σπληνεκτομή: Μετά τη 14^η μετεγχειρητική ημέρα • Λειτουργική ασπληνία: Το συντομότερο <p>2. Μετέπειτα παρακολούθηση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επανάληψη αντιπνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου άπαξ μετά 5ετία (ομοφωνία), και κατά την κρίση του ιατρού στις επόμενες 5ετίες • Δεν επαναλαμβάνεται εμβόλιο κατά του αιμοφίλου (ενδεχόμενη εξάρση: ανοσοκατεσταλμένα άτομα) • Επανεμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου ανά 5ετία • Αντιπριπτικός εμβολιασμός κατ' έτος 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενήλικες: ΟΧΙ (χαμηλή επίπτωση πνευμονιοκοκκικής βακτηριαιμίας). Εξάρση: προληψεία πνευμονιοκοκκική σήψαιμία - ενδεχομένως διά βίου προφυλαξη • Παιδιά: ΝΑΙ μέχρι ηλικίας 5 ετών, ή ≥1 έτος μετά τη σπληνεκτομή (δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τη διάρκεια). Ανοσοκατεσταλμένοι ή προληψεία πνευμονιοκοκκική σήψαιμία ενδεχομένως διά βίου 	<p>ΑΜΕΣΗ έναρξη από τους ίδιους τους ασθενείς -πρέπει να έχουν ήδη εφοδιαστεί- και άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας</p>

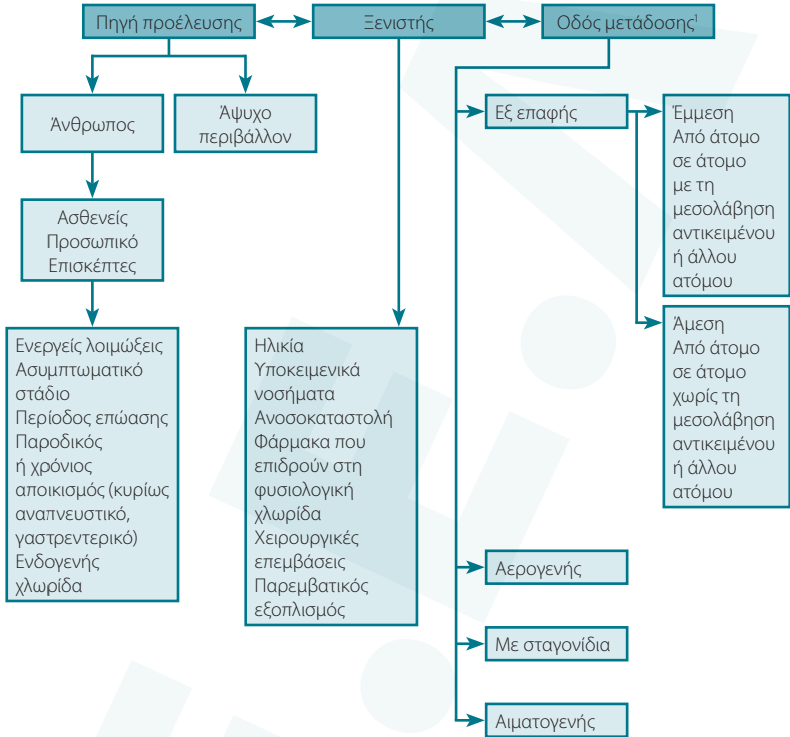
* Σήμερα συμπεριλαμβάνεται στους εμβολιασμούς ρουτίνας των παιδιών.

** Δοσολογία: Πενικιλλίνη V1 500.000 IU x 2 ημερησίως μία ώρα προ του φαγητού (δόση μεγαλύτερη της συνιστώμενης σε αμερικανικά/βρετανικά συγγράμματα, λόγω διαφοράς στη μικροβιακή ανταχή).

*** Πνευμονιοκόκκοι, αιμόφιλοι, μηνιγγιτιδοκόκκοι.

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΧΩΡΟΥΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Σχήμα 1. Τρεις βασικές συνιστώσες αλληλεπιδρούν στην επιδημιολογία των λοιμώξεων που μεταδίδονται στον χώρο του νοσοκομείου.



¹ Ορισμένοι μικροβιακοί παράγοντες μπορεί να μεταδίδονται με περισσότερες από μία οδούς.

4.1. Βασικές προφυλάξεις* (standard precautions) και συστάσεις εφαρμογής

Βασικές προφυλάξεις	Συστάσεις
1. Υγιεινή των χεριών	<p>Πριν από:</p> <ul style="list-style-type: none"> • την επαφή με τον ασθενή • κάθε καθαρό ή άσηπτο χειρισμό <p>Μετά από:</p> <ul style="list-style-type: none"> • έκθεση σε αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις, μολυσμένα αντικείμενα • την επαφή με τον ασθενή • την επαφή με το άψυχο περιβάλλον του ασθενούς • την αφαίρεση των γαντιών
2. Προσωπικός προστατευτικός εξοπλισμός (ΠΕΠ)¹	<p>Γάντια</p> <p>Για την επαφή με αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις, μολυσμένα αντικείμενα, βλεννογόνους και μη ακέραιο δέρμα</p> <p>Ποδιά</p> <p>Σε ιατρονοσηλευτικές πράξεις που είναι πιθανή η επαφή των ρούχων ή του εκτεθειμένου δέρματος με αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις</p> <p>Μάσκα Γυαλιά Ασπίδα προσώπου</p> <p>Σε πράξεις που είναι πιθανή η εκτίναξη αίματος, σωματικών υγρών, εκκρίσεων (ιδιαίτερα κατά τη διενέργεια στοματοτραχειακής αναρρόφησης ή διασωλήνωσης)</p>
3. Χρησιμοποιημένος ιατρικός εξοπλισμός	<ul style="list-style-type: none"> • Χειρισμός του, κατά τρόπο που να παρεμποδίζεται η διασπορά μικροοργανισμών σε άλλους ασθενείς ή το άψυχο περιβάλλον • Χρήση γαντιών εάν αυτός είναι εμφανώς ρυπαρός • Υγιεινή των χεριών
4. Νοσοκομειακό περιβάλλον	<p>Εφαρμογή διαδικασιών φροντίδας, καθαρισμού και απολύμανσης των άψυχων επιφανειών (ιδιαίτερα των συχνά αγγιζόμενων (πόμολα, διακόπτες κ.λπ.)</p>
5. Ιματισμός	<p>Συλλογή και μεταφορά του ακάθαρτου ιματισμού κατά τρόπο που να παρεμποδίζεται διασπορά μικροοργανισμών</p> <p>Πλύσιμο στους $\geq 71^{\circ}\text{C}$ για $\geq 25'$ ή χρήση χημικών οξειδωτικών για χαμηλότερες θερμοκρασίες και μικρότερους κύκλους</p>

Βασικές προφυλάξεις	Συστάσεις
6. Χρησιμοποιημένα αιχμηρά	<ul style="list-style-type: none"> Αποφυγή: <ul style="list-style-type: none"> επανατοποθέτησης της βελόνης στο κάλυμμα προσπάθειας λυγίσματος ή όποιου άλλου χειρισμού σε χρησιμοποιημένα αιχμηρά <p>Εάν απαιτηθεί επανατοποθέτηση της βελόνης θα πρέπει να ακολουθείται η τεχνική «του ενός χεριού»</p> <ul style="list-style-type: none"> Απόρριψη μόνο στο ειδικό δοχείο αιχμηρών Χρήση ειδικών συσκευών ασφαλείας (συσκευές δηλαδή με αυτόματη κάλυψη ή απόσυρση του αιχμηρού μέρους αμέσως μετά τη χρήση στον ασθενή)
7. Απομόνωση ασθενούς Προτεραιότητα στην απομόνωση ασθενών με:	<ul style="list-style-type: none"> Αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων και μόλυνσης του περιβάλλοντος Αδυναμία τήρησης κανόνων ατομικής υγιεινής Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης και δυσμενούς έκβασής της, λόγω μιας ήδη επιβαρυνμένης κατάστασης (ανοσοκαταστολή, παρεμβατικός εξοπλισμός, μακρόχρονη νοσηλεία)
Μονόκλινο δωμάτιο ενδείκνυται	➔ Για ασθενείς που απαιτούν αερογενείς προφυλάξεις ή προστατευτική απομόνωση (protective environment) (ανοσοκατεσταλμένοι)
Μονόκλινο δωμάτιο προτιμάται	➔ Για ασθενείς που απαιτούν προφυλάξεις σταγονιδίων και επαφής
8. Στρατηγική Αναπνευστικής Υγιεινής (Respiratory Hygiene/Cough Etiquette) κατά τη διαλογή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ασθενών με συμπτωματολογία λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> Καθοδήγηση ασθενών (προφορική και με σήμανση) για: <ul style="list-style-type: none"> κάλυψη στόματος/μύτης κατά το βήχα, πταρμό κατάλληλη απόρριψη χρησιμοποιημένων μαντηλιών επιτήρηση της εφαρμογής της υγιεινής των χεριών χρήση απλών μασκών Τήρηση απόστασης > 1 μ. στους χώρους αναμονής <p>Κατά την εξέταση το προσωπικό θα πρέπει να λαμβάνει προφυλάξεις σταγονιδίων</p>

* Για τη φροντίδα όλων των ασθενών ανεξάρτητα από την πιθανή ή αποδεδειγμένη παρουσία λοιμογόνου παράγοντα σε όλες τις Μονάδες Παροχής Υπηρεσιών Φροντίδας Υγείας.

¹ Αυστηρή τήρηση οδηγιών σωστής εφαρμογής και αφαίρεσης του εξοπλισμού.

4.2. Μέτρα προφύλαξης ανάλογα με την οδό μετάδοσης

(Πάντα σε συνδυασμό με τις βασικές προφυλάξεις)

Οδός μετάδοσης	Μέτρα προφύλαξης
Εξ επαφής <p>Οι προφυλάξεις επαφής υιοθετούνται για να προληφθεί η μετάδοση των λοιμογόνων παραγόντων, περιλαμβανομένων και των επιδημιολογικά σημαντικών παθογόνων (πολυανθεκτικών) που μεταδίδονται με άμεση ή έμμεση επαφή με τον ασθενή ή το άψυχο περιβάλλον του</p>	<p>Απομόνωση ασθενούς</p> <p>Χρήση ΠΠΕ</p> <p>Μεταφορά ασθενούς</p> <p>Ιατρικός εξοπλισμός</p> <p>Περιβάλλον ασθενούς</p> <p>Σε μονόκλινο δωμάτιο Αν τα μονόκλινα δωμάτια δεν επαρκούν:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Προτεραιότητα στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης • Cohorting (συννοσηλεία ασθενών με λοίμωξη ή αποικισμό από το ίδιο παθογόνο) <p>Σε περίπτωση συννοσηλείας:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αποφυγή συννοσηλείας με ασθενείς υψηλού κινδύνου για μετάδοση ή για σοβαρές επιπλοκές (ανοσοκατασταλμένοι, μακρός χρόνος νοσηλείας, ανοικτά τραύματα) • Απόσταση >1 μ. μεταξύ των ασθενών • Χρήση διαχωριστικού μεταξύ των κλινών από εύκολα καθαριζόμενο υλικό <p>Γάντια & ποδιά</p> <ul style="list-style-type: none"> • Όταν υπάρχει πιθανότητα επαφής με τον ασθενή ή με πιθανά μολυσμένες επιφάνειες του δωματίου νοσηλείας • Απόρριψη ΠΠΕ πριν την έξοδο από το δωμάτιο <p>• Περιορισμός άσκοπων μετακινήσεων</p> <p>• Όταν κριθεί απαραίτητο:</p> <ul style="list-style-type: none"> • κάλυψη των μολυσματικών περιοχών του σώματος • ενημέρωση του τμήματος στο οποίο πρέπει να μεταφερθεί ο ασθενής και επιλογή συγκεκριμένης διαδρομής <p>• Χειρισμός του σύμφωνα με τις Βασικές Προφυλάξεις</p> <p>• Εξοπλισμός μιας χρήσης όπου είναι εφικτό ή αποκλειστική χρήση για τον ασθενή την περίοδο της νοσηλείας</p> <p>Εντατικοποιημένο πρόγραμμα καθαριότητας* και απολύμανσης των επιφανειών που αγγίζει συχνά ο ασθενής καθώς και του δωματίου μετά την έξοδό του</p>

Οδός μετάδοσης	Μέτρα προφύλαξης
<p>Με σταγονίδια</p> <p>Οι προφυλάξεις αυτές ενδείκνυται για την πρόληψη μετάδοσης παθογόνων που διασπείρονται με την κοντινή αναπνευστική επαφή ή την επαφή των βλεννογόνων με τις αναπνευστικές εκκρίσεις του ασθενούς</p>	<p>Απομόνωση ασθενούς</p> <p>Ισχύει ότι στα μέτρα προφύλαξης εξ επαφής</p> <p>Χρήση ΠΠΕ</p> <p>Μάσκα: Σε απόσταση ≤ 1 μ. από τον ασθενή Μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας: Όταν πρόκειται να διενεργηθούν ιατρικές πράξεις υψηλού κινδύνου για παραγωγή αερολύματος Γαλιά, ασπίδα προσώπου: Σε πράξεις που είναι πιθανή η εκτίναξη αίματος, σωματικών υγρών, εκκρίσεων (ιδιαίτερα κατά τη διενέργεια στοματοτραχειακής αναρρόφησης ή διασωλήνωσης)</p> <p>Μεταφορά ασθενούς</p> <ul style="list-style-type: none"> • Περιορισμός των μετακινήσεων του ασθενούς • Όταν κριθεί απαραίτητο: <ul style="list-style-type: none"> • ο ασθενής πρέπει να φορά μάσκα, εφόσον είναι ανεκτή, και να ακολουθούνται οι κανόνες αναπνευστικής υγιεινής • σε αντίθετη περίπτωση οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να φορούν απλή μάσκα • Ενημέρωση του τμήματος στο οποίο πρέπει να μεταφερθεί ο ασθενής και επιλογή συγκεκριμένης διαδρομής
<p>Αερογενής</p> <p>Οι αερογενείς προφυλάξεις ενδείκνυται για την πρόληψη διασποράς λοιμογόνων παραγόντων οι οποίοι παραμένουν στον αέρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τα κοινά σταγονίδια και μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις</p>	<p>Απομόνωση ασθενούς</p> <p>Σε ειδικό θάλαμο απομόνωσης που έχει κατασκευαστεί σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες (αρνητική πίεση, 6-12 εναλλαγές αέρα/ώρα και φίλτρα HEPA)</p> <p>Χρήση ΠΠΕ</p> <p>Μάσκα: Χρήση μάσκας υψηλής αναπνευστικής προστασίας με την είσοδο στο θάλαμο Ο υπόλοιπος προστατευτικός εξοπλισμός όπως στις ενδείξεις για προφυλάξεις σταγονιδίων και επαφής</p> <p>Μεταφορά ασθενούς</p> <ul style="list-style-type: none"> • Όπως στη μετάδοση με σταγονίδια • Σε ασθενείς με δερματικές βλάβες κάλυψη των προσβεβλημένων περιοχών

* Εντατικοποιημένο πρόγραμμα καθαριότητας: Εκπαίδευση προσωπικού, εντατικοποίηση επιτήρησης, αύξηση της συχνότητας καθαρισμού και συστήματα ελέγχου (οπτικός έλεγχος, καλλιέργειες επιφανειών, φθορίζουσες ουσίες, ATP).

Συνιστώμενες προφυλάξεις	Λοιμώξεις ή νοσήματα
Βασικές μόνο	<p>Άνθρακας δερματικός και πνευμονικός, Ασκαριδίαση, Ασπεργίλλωση, Αλλαντίαση, Βρουκέλλωση, Καντιντίαση, Επιπεφυκίτιδα (οξεία μικροβιακή, χλαμυδιακή, γονοκοκκική), Φλέγμων μαλακών μορίων (Κυτταρίτιδα), Χλαμυδιακές λοιμώξεις, Νόσος Creutzfeldt-Jacob, Κρυπτοκοκκίαση, Λοίμωξη από CMV, Δάγγειος πυρετός, Εχينوκοκκίαση, Λοίμωξη από <i>Y. Erstein-Barr</i>, Γαστρεντερίτιδες (εκτός από λοίμωξη από <i>C. difficile</i> ή <i>Rotavirus</i>), Γονοκοκκικές λοιμώξεις, Σύνδρομο Guillain-Barré, Λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Ιογενείς Ηπατίτιδες (εκτός της Α σε άτομα με ακράτεια κοπράνων), Λεγιονέλλωση, Λέπρα, Λεπτοσπείρωση, Φθειρίαση σώματος ή εφηβαίου, Ισθερίωση, Ελονοσία, Μηνιγγίτιδα (άσηπτη, μυκητιακή, πνευμονιοκοκκική, φυματιώδης), Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια, Ζυγομύκωση, Βουβωνική πανώλης, Πνευμονία (βακτηριακή, χλαμυδιακή, μυκητιακή, από <i>Pneumocystis jiroveci</i>), Πυρετός Q, Υπόστροφος πυρετός, Λύσσα, Ψιττάκωση, Σχιστοσωμίαση, Ρικετσιώσεις, Σύφιλη, Τέτανος, Τοξοπλάσμωση, Τριχίνωση</p>
Επαφής	<p>Αποστήματα (μεγάλα με εκροή υγρού), Βρογχολίτιδα, Διάρροια από <i>C. difficile</i>, Διφθερίτιδα δερματική, Οξεία ιογενής αιμορραγική επιπεφυκίτιδα, Γαστρεντερίτιδα από <i>Rotavirus</i>, Ηπατίτιδα Α (σε ασθενείς με ακράτεια κοπράνων), Έρπητας Ζωστήρας, Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια, HIV, Φθειρίαση κεφαλής, Λοίμωξη από <i>Y. παραϊνφλουέντζας</i>, Επιγλωττίτιδα από <i>Haemophilus influenzae</i>, Πνευμονία από αδενοϊούς, Λοιμώξεις αναπνευστικού από <i>B. cepacia</i> σε ασθενείς με κυστική ίνωση (συμπεριλαμβανομένου και του αποικισμού), Λοίμωξη από RSV σε βρέφη, μικρά παιδιά και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες, Πολιομυελίτιδα, SARS, Ευλογιά, Ιογενείς Αιμορραγικοί πυρετοί</p>
Σταγονιδίων	<p>Διφθερίτιδα φαρυγγική, Γρίπη (εποχική, πτηνών, πανδημική), Μηνιγγίτιδα από <i>Haemophilus influenzae</i> και <i>Neisseria meningitidis</i> (διαγνωσμένη ή πιθανολογούμενη), Κοκκύτης, Μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος πέραν της μηνιγγίτιδας (σήψη, πνευμονία), Πνευμονική πανώλης, Παρωτίτιδα, Πνευμονία από μυκόπλασμα, από <i>Haemophilus influenzae</i> σε βρέφη και παιδιά, από αδενοϊούς, από στρεπτόκοκκο ομάδας Α, Λοίμωξη από Παρβοϊό Β19, Λοιμώξεις από ρινοϊούς, Ερυθρά, SARS, Οστρακιά, Ιογενείς Αιμορραγικοί πυρετοί</p>
Αερογενείς	<p>Έρπητας Ζωστήρας (διάσπαρτη νόσος), Ιλαρά, Ευλογιά, Φυματίωση (πνευμόνων ή λάρυγγα), SARS</p>

Νοσήματα τα οποία αναφέρονται σε περισσότερες από μία κατηγορίες προφυλάξεων απαιτούν συνδυασμό από αυτές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero J.D., Corbel M.J., Falagas M.E. et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. *Plos Med.* 2007;4 e 317.
2. Bridges C.B. et al., Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years and Older - United States, 2013, *MMWR.* 2013;62(Jan28):9-18.
3. HIV Clinical resource - HIV Prophylaxis following occupational exposure (May 2010).
4. Kroger A.T. et al., General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR.* 2011;60(Jan28):3-64.
5. *MMWR*: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis - September 2005.
6. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR.* 2012;61(Oct 12):816-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/hepatitis/HCV.
8. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.: Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. www.keelpno.gr.
9. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013 (43rd Edition).

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ.Λ. Δαΐκος

Ομάδα εργασίας: Ε. Βογιατζάκης
Π. Ιωαννίδης
Σ. Καράμπελα
Λ. Καρνέσης
Ε. Κωνσταντινίδου
Κ. Κωνσταντίνου
Α. Λιονή
Ε. Μαρίνης
Μ. Μπαλάσκα
Α. Παπαβασιλείου
Δ. Παπαβέντσης
Μ. Ψυχογιού

1. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η φυματίωση προκαλείται από τα μυκοβακτηρίδια του συμπλέγματος *Mycobacterium tuberculosis*, κυρίως το *M. tuberculosis* και λιγότερο συχνά το *M. bovis*. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο, κυρίως όμως εντοπίζεται στους πνεύμονες και χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό κοκκιωμάτων.

1.1. Επιδημιολογία

Η φυματίωση μεταδίδεται αερογενώς και αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι το $\frac{1}{3}$ του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί με το *M. tuberculosis*. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 2009 καταγράφηκαν 9,4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης και προκλήθηκαν 2 εκατομμύρια θάνατοι από φυματίωση παγκοσμίως. Η ετήσια επίπτωση της νόσου στη χώρα μας είναι περίπου 6 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους. Υπολογίζεται όμως ότι, λόγω της ανεπαρκούς καταγραφής, η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι υπερδιπλάσια της αναφερθείσας. Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η σημαντική αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης στους μετανάστες και η αυξανόμενη συχνότητα και εξάπλωση πολυανθεκτικών (MDR) και υπερανθεκτικών στελεχών (XDR). Το 2011 τα MDR στελέχη στη χώρα μας ήταν 3,6% επί του συνόλου των νέων περιπτώσεων φυματίωσης (πρωτογενής αντοχή), εκ των οποίων το 25% ήταν XDR (Ελληνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα, *Mycobacterium tuberculosis*: www.mednet.gr/whonet).

1.2. Εργαστηριακή διάγνωση

Η συμβολή του εργαστηρίου τόσο στη διάγνωση της φυματίωσης όσο και στην επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου είναι πολύ σημαντική. Η ενεργός νόσος διαγιγνώσκεται με συμβατικές μεθόδους (άμεση μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργειες) και με νεότερες μοριακές τεχνικές. Οι οδηγίες για τη συλλογή και μεταφορά των κλινικών δειγμάτων είναι αναρτημένες στον ιστότοπο του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (<http://www.sotiria.gr/new/nrcm/>).

1.3. Μικροσκοπική εξέταση

Για τη μικροσκοπική εξέταση χρησιμοποιούνται η χρώση Ziehl-Neelsen ή χρώσεις με φθορίζουσες ουσίες (π.χ. ουραμίνη). Η άμεση μικροσκοπική εξέταση είναι ταχεία μέθοδος ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία. Για την ανίχνευση βακίλων με την άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτούνται 5.000 έως 10.000 βάκιλοι/ml βιολογικού υλικού, ενώ για να αποβεί θετική η καλλιέργεια απαιτούνται μόνο 10 έως 100 βάκιλοι. Επιπλέον, η άμεση μικροσκοπική εξέταση δεν έχει τη δυνατότητα να διακρίνει το *M. tuberculosis* από άλλα μυκοβακτηρίδια, συνεπώς και η ειδικότητα της μεθόδου είναι χαμηλή.

1.4. Καλλιέργειες

Επί υποψίας φυματίωσης τα κλινικά δείγματα πρέπει να καλλιεργούνται σε στερεά (Lowenstein-Jensen) και σε υγρά θρεπτικά υλικά. Η καλλιέργεια επιτρέπει την ακριβή ταυτοποίηση του είδους του μυκοβακτηριδίου και παρέχει τη δυνατότητα προσδιορισμού της ευαισθησίας του μυκοβακτηριδίου στα αντιφυματικά φάρμακα. Για την ταχύτερη ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων χρησιμοποιούνται συστήματα καλλιέργειών με **υγρά θρεπτικά** υλικά (BACTEC 460 και MGIT 960), που δίδουν αποτέλεσμα στον μισό χρόνο από ό,τι οι συμβατικές καλλιέργειες. Όταν συνδυάζονται με ταχεία ανοσοχρωματογραφική ανίχνευση (Capilia TB-neo ή BD MGIT Tbc ID) ή DNA probes, η απάντηση δίδεται σε 2-3 εβδομάδες. Επιπλέον, το MGIT 960 δίνει τη δυνατότητα ελέγχου ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

1.5. Μοριακές μέθοδοι

Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του *M. tuberculosis* σε κλινικά δείγματα. Οι μέθοδοι αυτές ελαττώνουν σημαντικά τον χρόνο διάγνωσης. Οι μοριακές τεχνικές που έχουν αξιολογηθεί στα κλινικά εργαστήρια είναι: 1) **Amplificor Mycobacterium tuberculosis Test (Amplificor MTB, Roche)**, 2) **Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test (AMTD, Gen-Probe)**, 3) **BD ProbeTec, Becton Dickinson**, 4) **GenoType Mycobacteria Direct** (Hain Lifescience), 5) **Innolipa RIF/TB** (Innogenetics), 6) **Real-time PCR** και 7) **Gene Xpert MTB/RIF** (Cepheid). Οι τελευταίες οδηγίες του Centers for Disease Control and Prevention (CDC) για την ορθή χρήση και αξιολόγηση των μοριακών μεθόδων στη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης, έχουν ενσωματωθεί στις συστάσεις του Τμήματος Μοριακής Διάγνωσης του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου - Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων του Γ.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία» (<http://www.sotiria.gr/new/nrcm/>).

Η ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων που έχουν αναπτυχθεί στην καλλιέργεια βασίζεται στον χρόνο ανάπτυξης, τα βιοχημικά χαρακτηριστικά και την ανάλυση των λιπιδίων του τοιχώματος με χρωματογραφία. Οι

εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι ταυτοποίησης των μυκοβακτηριδίων έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Για την ταχεία ταυτοποίηση χρησιμοποιούνται μοριακές τεχνικές, όπως το **Accuprobe** (GenProbe), το **INNO LiPA MYCOBACTERIA** (Innogenetics) και τα **GenoType MTBC** και **Genotype CM/AS** (Hain Lifescience), τεχνικές υβριδισμού σε ταινία. Με τις συμβατικές μεθόδους ελέγχου της ευαισθησίας στα αντιφυματικά σε στερεά θρεπτικά υλικά, το αποτέλεσμα δίδεται σε 3-4 εβδομάδες μετά την απομόνωση του βακίλου. Με τη χρησιμοποίηση των συστημάτων ταχείας ανίχνευσης σε υγρά θρεπτικά υλικά, μπορούμε να έχουμε αποτελέσματα σε <5 ημέρες. Ταχεία ανίχνευση της αντοχής -σε ώρες- γίνεται με μοριακές μεθόδους που έχουν επίσης υιοθετηθεί από τον Π.Ο.Υ., όπως για τη ριφαμπικίνη (**INNO-LiPA RIF/TB assay**, Innogenetics) στο κλινικό δείγμα, ή την ταυτόχρονη ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη (**GenoType MTBDRplus**, Hain), τις κινολόνες, τα ενέσιμα φάρμακα και την εθαμβουτόλη (**Genotype MTBDRsl**) σε κλινικά δείγματα ή στελέχη που έχουν απομονωθεί από καλλιέργεια.

1.6. Θεραπεία

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. τα αντιφυματικά φάρμακα ταξινομούνται σε πέντε ομάδες ως ακολούθως: **Πρώτη ομάδα** (πρωτεύοντα από του στόματος): Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη). **Δεύτερη ομάδα** (ενέσιμα): Στρεπτομυκίνη, αμικασίνη, καναμυκίνη και καπρομομυκίνη. **Τρίτη ομάδα** (κινολόνες): Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη. **Τέταρτη ομάδα** (δευτερεύοντα από του στόματος): Κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, θειακεταζόνη, παρα-αμινοσαλικυλικό (PAS). **Πέμπτη ομάδα** (αμφιβόλου αποτελεσματικότητας): Κλοφαζαμίνη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, ιμιπενέμη, κλαριθρομυκίνη, λινεζολίδα. Ο ως άνω τρόπος ταξινόμησης είναι χρήσιμος διότι σε αυτόν βασίζονται και οι επιλογές μας για τη θεραπεία της φυματίωσης. Σε περιπτώσεις αντοχής ή τοξικότητας των φαρμάκων, χρησιμοποιούμε όποια φάρμακα απομένουν από την πρώτη ομάδα και στη συνέχεια συμπληρώνουμε ένα δραστικό από τη δεύτερη, ένα από την τρίτη, ένα ή περισσότερα από την τέταρτη έως ότου συμπληρωθεί ο επιθυμητός αριθμός δραστικών φαρμάκων. Τα φάρμακα της πέμπτης ομάδας χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις XDR φυματίωσης στις οποίες δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Αυτό προτείνεται διότι η δραστηριότητα των φαρμάκων ελαττώνεται από την πρώτη προς την πέμπτη ομάδα. Οι δόσεις των φαρμάκων αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δόσεις αντιφυματικών φαρμάκων σε ενήλικες και παιδιά.

Φάρμακο	Ημερήσια δόση	Αλλαγή δόσεως επί νεφρικής ανεπάρκειας	Δόσεις επί νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικες*
Ισονιαζίδη	Ενήλικες (μεγ.): 5 mg/kg (300 mg) Παιδιά (μεγ.): 10-15 mg/kg (300 mg)	Όχι	300 άπαξ ημερησίως
Ριφαμπικίνη	Ενήλικες (μεγ.): 10 mg/kg (600 mg) Παιδιά (μεγ.): 10-20 mg/kg (600 mg)	Όχι	600 mg άπαξ ημερησίως
Πυραζιναμίδη	Ενήλικες (μεγ.): 20-30 mg/kg (2,0 g) Παιδιά (μεγ.): 20-30 mg/kg (2,0 g)	Ναι	25-35 mg τρις εβδομαδιαίως
Εθαμβουτόλη	Ενήλικες (μεγ.): 15-25 mg/kg (1,6 g) Παιδιά (μεγ.): 15-25 mg/kg (1,0 g)	Ναι	15-25 mg τρις εβδομαδιαίως
Κυκλοσερίνη	Ενήλικες (μεγ.): 10-15 mg/kg (1,0 g) Παιδιά (μεγ.): 10-15 mg/kg (1,0 g)	Ναι	500 mg τρις εβδομαδιαίως
Εθειοναμίδη	Ενήλικες (μεγ.): 15-20 mg/kg (1,0 g) Παιδιά (μεγ.): 15-20 mg/kg (1,0 g)	Όχι	250-500 mg άπαξ ημερησίως
ρ-αμινοσαλικυλικό οξύ	Ενήλικες: 8-12 g σε 2-3 δόσεις Παιδιά (μεγ.): 200-300 mg/kg (10 g)	Όχι	4 g δις ημερησίως
Στρεπτομυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 20-40 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Καπρεομυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 15-30 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Αμικασίνη/ Καναμυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 15-30 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Λεβοφλοξασίνη	Ενήλικες (μεγ.): 500-1.000 mg Παιδιά [▲]	Ναι	750-1.000 mg τρις εβδομαδιαίως
Μοξιφλοξασίνη [▲]	Ενήλικες (μεγ.): 400 mg	Όχι	400 mg άπαξ ημερησίως

*Οι συνιστώμενες δόσεις αφορούν ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min ή ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση.

**Για άτομα >50 ετών, 10 mg/kg και μεγίστη δόση 750 mg, μετά τον δεύτερο μήνα θεραπείας και ανάλογα με την ανταπόκριση το φάρμακο χορηγείται τρις εβδομαδιαίως.

[▲]Μακροχρόνια χορήγηση της λεβοφλοξασίνης ή μοξιφλοξασίνης σε παιδιά δεν συνιστάται. Επί πολυανθεκτικής φυματίωσης άνευ άλλης εναλλακτικής λύσεως δύναται να χορηγηθεί.

1.7. Βασικές αρχές

Από *in vitro* και *in vivo* παρατηρήσεις φαίνεται ότι υπάρχουν τρεις διαφορετικοί μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί στον πάσχοντα από φυματίωση, καθοριζόμενοι από τα χαρακτηριστικά αναπτύξεώς τους και το μικροπεριβάλλον που διαβιούν. Ο μεγαλύτερος μυκοβακτηριδιακός πληθυσμός ανευρίσκεται εντός κοιλοτήτων, εξωκυτταρίως και πολλαπλασιάζεται με ταχείς ρυθμούς. Ο πληθυσμός αυτός θανατώνεται νωρίς μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, έχοντας ως αποτέλεσμα το 80% των ασθενών να έχουν αρνητική καλλιέργεια πτυέλων στο τέλος του δεύτερου μήνα θεραπείας. Οι εναπομείναντες βακίλοι συνιστούν δύο διαφορετικούς πληθυσμούς με χαρακτηριστικές ιδιότητες: Ο ένας πληθυσμός περιλαμβάνει βραδέως αναπτυσσόμενους βακίλους που βρίσκονται κυρίως σε περιοχές με νέκρωση και όξινο pH, ενώ ο άλλος πληθυσμός περιλαμβάνει βακίλους που διαβιούν κυρίως εντός των κυττάρων (μακροφάγα) ευρισκόμενοι σε ληθαργική κατάσταση και ενίοτε σε εξάρσεις αναπτύξεως. Οι δύο τελευταίοι μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί θανατώνονται πιο δύσκολα και ευθύνονται για τις υποτροπές και τις αποτυχίες της θεραπείας.

1.8. Θεραπευτικά σχήματα

Η αντιφυματική θεραπεία αποτελείται από δύο φάσεις. Η αρχική φάση διαρκεί δύο μήνες (**8 εβδομάδες - 56 δόσεις**) και **συνίσταται στη χορήγηση τεσσάρων φαρμάκων** υπό την προϋπόθεση οι ασθενείς δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (τόσο οι ίδιοι όσο και η πηγή-εστία της λοίμωξης). Τα χορηγούμενα φάρμακα και οι δόσεις τους έχουν ως ακολούθως: ισονιαζίδη (H-5 mg/kg/ημ., max 300 mg), ριφαμπικίνη (R-10 mg/kg/ημ., max 600 mg), πυραζιναμίδα (Z-20-30 mg/kg/ημ., max 2.000 mg) και εθαμβουτόλη (E-25 mg/kg/ημ. το πρώτο δίμηνο και μετά 15 mg/kg/ημ., max 1.600 mg). Η πρώτη φάση της θεραπείας είναι η ίδια για την πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση. Μετά το πρώτο δίμηνο, ακολουθεί η συνεχιζόμενη φάση θεραπείας. Η φάση αυτή συνίσταται στη χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης στις ίδιες δόσεις και διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες (18 εβδομάδες - 126 δόσεις). Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της δεύτερης φάσης είναι ο ασθενής να παρουσιάζει 1) κλινική και απεικονιστική βελτίωση, 2) να έχει τρεις αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων ή άλλου υλικού και 3) το στέλεχος να είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα. Αν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση, δεν θα διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής θα επανεκτιμάται από εξειδικευμένο ιατρό στη φυματίωση.

Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει ενεργό φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες (άρα δεν υπάρχει test ευαισθησίας), το πρώτο δίμηνο θα πάρει και τα 4 φάρμακα (HRZE) και στη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας, για 4

μήνες, θα λάβει ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη, ώστε να λαμβάνει τουλάχιστον δύο δραστικά φάρμακα σε περίπτωση αντοχής στην ισονιαζίδη.

Όταν ο ασθενής έχει εκτεταμένη νόσο ή σπηλαιώδη φυματίωση ή θετικές καλλιέργειες μετά από 2μηνη θεραπεία ή σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, η συνεχιζόμενη φάση παρατείνεται και διαρκεί τουλάχιστον 7 μήνες (26 εβδομάδες - 182 δόσεις) και η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (34 εβδομάδες - 238 δόσεις).

1.8.1. Εξωπνευμονική φυματίωση

Οι περισσότερες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης δύνανται να θεραπευθούν με το κλασικό εξαμηνιαίο σχήμα, με εξαίρεση τη φυματίωση των οστών και αρθρώσεων, την κεγχροειδή φυματίωση, τη φυματίωση του ΚΝΣ και τη φυματιώδη λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου όπου η διάρκεια θεραπείας είναι 9-12 μήνες. Στις περιπτώσεις αυτές, η αρχική φάση της θεραπείας παραμένει η ίδια, 2 μήνες, και παρατείνεται η συνεχιζόμενη φάση σε 7 έως 10 μήνες.

Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος), συνήθως μετά θεραπευτική έγχυση BCG σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως, χορηγείται το θεραπευτικό σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, η θεραπεία συνεχίζεται με HR. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται και εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου. Σε κυστική εντόπιση μόνο, η διάρκεια θεραπείας διαρκεί 1-3 μήνες, σε εξωκυστική με προσβολή παρακείμενων οργάνων 3-6 μήνες, επί γενικευμένης διασποράς με προσβολή άλλων οργάνων 6-9 μήνες. Το *M. bovis* χαρακτηρίζεται από ενδογενή αντοχή στην πυραζιναμίδα.

Επισημάνσεις

- **Τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι, οι διαιρούμενες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται.** Επί συγχορηγήσεως με αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο, τα αντιφυματικά πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση 2 ωρών από τα αντιόξινα.
- Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα τουλάχιστον δύο δραστικών φαρμάκων, κατά προτίμηση περισσότερων των δύο.
- Προσοχή στη χορήγηση της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα επειδή η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό τους και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους (π.χ. αντιδιαβητικά, αντισυλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κ.λπ.).
- **Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα. Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (Directly Observed Therapy, DOT).**

- **Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται** κυρίως από τον συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία και δεν βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.
- **Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς ελέγχονται για 2 χρόνια**, κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες τον δεύτερο, με κλινικό, βακτηριδιολογικό και απεικονιστικό έλεγχο.

1.8.2. Κινολόνες και φυματίωση

Οι αναπνευστικές κινολόνες, μοξιφλοξασίνη και λεβοφλαξασίνη, έχουν βακτηριοκτόνο δράση έναντι του *M. tuberculosis* και αποτελούν «φάρμακα κλειδιά» στην αποτελεσματική θεραπεία της φυματίωσης. **Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης και σε εναλλακτικά σχήματα θεραπείας σε περιπτώσεις αλλεργίας - δυσανεξίας στα αντιφυματικά φάρμακα καθώς και σε συνύπαρξη φυματίωσης με ηπατική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια.** Το αντιφυματικό τμήμα του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία» δεν συνιστά τη χρήση κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας άνευ ελέγχου της ευαισθησίας των μυκοβακτηριδίων στα φάρμακα αυτά. Επίσης, η χρήση των κινολονών στη θεραπεία της «πνευμονίας» είτε από την κοινότητα είτε ως νοσοκομειακή θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Πριν από τη χορήγησή τους πρέπει να αποκλείεται η διάγνωση της φυματίωσης, διαφορετικά υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής του μυκοβακτηριδίου στις κινολόνες, ιδίως επί χορήγησής τους για περισσότερο από 10 ημέρες.

Χορήγηση κορτικοστεροειδών συνιστάται στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κεγχροειδή φυματίωση. Το θεραπευτικό σχήμα που συνιστάται για τη μηνιγγίτιδα είναι: 12 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια προοδευτικώς μειούμενες δόσεις με συνολική διάρκεια θεραπείας 6 έως 7 εβδομάδες. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα αυξάνει την επιβίωση, αλλά φαίνεται ότι δεν ελαττώνει την πιθανότητα επιπλοκών. Όσον αφορά στην περικαρδίτιδα, οι συνιστώμενες δόσεις είναι 60 mg πρεζολόνης ημερησίως για ένα μήνα και στη συνέχεια προοδευτικώς μειούμενες δόσεις με συνολική διάρκεια θεραπείας 11 εβδομάδων, αποσκοπώντας στην αποφυγή αναπτύξεως συμφύσεων.

Μεγάλη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της πυριδοξίνης-Β₆ διότι ανταγωνίζεται πλήρως την ισονιαζίδη. Η πυριδοξίνη συνιστάται να χορηγείται σε ημερήσια δόση 10-25 mg ή 50 mg δύο φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και ψύχωση.

1.9. Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση για έλεγχο ανταποκρίσεως στη θεραπεία και για εμφάνιση παρενεργειών από τα φάρμακα. Άμεση εξέταση των πτυέλων και καλλιέργεια πρέπει να γίνονται άπαξ μηνιαίως. Η ανεύρεση θετικών καλλιιεργειών 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υποτροπές, η πλειοψηφία των οποίων συμβαίνει το πρώτο έτος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αν ανευρίσκονται θετικές καλλιιεργειες πτυέλων μετά τον τρίτο μήνα θεραπείας, θεωρείται ότι η θεραπεία έχει αποτύχει και πρέπει να αναζητηθούν τα αίτια (κακή συμμόρφωση, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κακή απορρόφηση, ανοχή, αναμόλυνση με νέο στέλεχος).

1.9.1. Υποτροπές

Μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας και αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υποτροπιάσει με νέες θετικές καλλιιεργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Οι υποτροπές εμφανίζονται συνήθως μετά από 6 έως 12 μήνες και συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, η οποία δεν ελέγχθηκε και ο ασθενής δεν αποστειρώθηκε με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για επαρκές διάστημα. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη, τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες HR) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και εν αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα, HRZES. Σε περίπτωση που κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς (βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια), χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχει λάβει κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμότερο να συμβουλευόμαστε έμπειρο στη θεραπεία της φυματίωσης.

1.9.2. Ειδικές ομάδες

Σε **εγκύους με φυματίωση** χορηγείται HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Η πυραζιναμίδη, η καπρεομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες δεν είναι ασφαλή φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη και δεν χορηγούνται. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση B_6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως.

Σε **έλλειψη του ενζύμου G6PD** χορηγείται το σχήμα RZE. Εάν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο, το σχήμα RZE χορηγείται το πρώτο 2μηνο και μετά η θεραπεία συνεχίζεται με RE για άλλους 4-7 μήνες (η ισονιαζιδι, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενέχονται για αιμόλυση επί ελλείψεως G6PD).

Σε **ηπατική νόσο** με άνοδο των τρανσαμινασών λιγότερο από το τριπλάσιο χορηγείται ένα ηπατοτοξικό φάρμακο, κατά προτίμηση ριφαμπικίνη ως λιγότερο ηπατοτοξικό. Αν όμως υπάρχει υπερχολερυθριναιμία, προτιμάται η ισονιαζίδη. Ένα αποδεκτό σχήμα περιλαμβάνει: Ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, 12 μήνες συνολικά και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) για τουλάχιστον 3 μήνες, εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο σε όλα τα χορηγούμενα φάρμακα. Σε πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται σχήμα χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, 24 μήνες συνολικά και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) για 6 μήνες, υπό την προϋπόθεση ότι το στέλεχος είναι ευαίσθητο. Όταν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C, χωρίς άνοδο των τρανσαμινασών, χορηγείται το σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο συνεχίζεται η θεραπεία με HR για επιπλέον 7 μήνες. Η φυματίωση από μόνη της μπορεί να προσβάλλει το ήπαρ και να προκαλέσει αύξηση των τρανσαμινασών οι οποίες υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

Οι **ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, λαμβάνουν **καθημερινά** τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση: Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη. Η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδη **χορηγούνται τρεις φορές εβδομαδιαίως** στην κανονική τους δόση και οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη σε δόση 12-15 mg/kg δύο-τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250 mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500 mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4 g x 2 (βλ. Πίνακα 4).

Στην περίπτωση **HIV θετικών** ασθενών το γνωστό 4πλό σχήμα HRZE θεωρείται ικανοποιητικό, υπό την προϋπόθεση ότι το απομονωθέν στέλεχος του μυκοβακτηριδίου είναι πλήρως ευαίσθητο σε όλα τα φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 9μηνη ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών του ασθενούς. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύπλοκη και απαιτεί συνεργασία με ειδικά τμήματα. Ο συνδυασμός της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωσή τους. Προτιμητέο είναι βέβαια, εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, να ολοκληρώνεται η αρχική φάση της θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθεται η αντιρετροϊκή αγωγή. Η αλληλεπίδραση των αντιρετροϊκών με τις ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη), απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Μεταξύ των δύο, προτιμότερη είναι η ριφαμπουτίνη λόγω μικρότερης αλληλεπίδρασης.

2. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

2.1. Ορισμοί

Ανθεκτική θεωρείται η φυματίωση όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE. Πολυανθεκτική θεωρείται όταν υπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR - TB). Υπερανθεκτική θεωρείται όταν εμφανίζεται αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνες και σε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη, αμικασίνη ή καναμικίνη (XDR - TB). Ο όρος πρωτογενής αντοχή χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αντοχής χωρίς προηγούμενη έκθεση στα αντιφυματικά φάρμακα και ο όρος δευτερογενής ή επίκτητη στις περιπτώσεις που η αντοχή εμφανίζεται μετά από έκθεση σε αντιφυματικά φάρμακα.

Άτομα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος *M. tuberculosis* είναι αυτά που έχουν λάβει αντιφυματική θεραπεία στο παρελθόν με κακή συμμόρφωση, άτομα που εκτίθενται σε νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με υψηλό επιπολασμού αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για >15 ημέρες καθώς και σε ασθενείς με επιμένουσες θετικές καλλιέργειες πέραν του 3μήνου παρά τη χορηγούμενη θεραπεία.

2.2. Θεραπεία

Στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής φυματίωσης ακολουθείται η παρακάτω στρατηγική.

1. Θεωρούμε αμφιβόλου δράσεως όσα φάρμακα έχουν ήδη χορηγηθεί μέχρι τον αναμενόμενο έλεγχο ευαισθησίας.
2. Χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με τουλάχιστον πέντε φάρμακα αναμένοντας τις ευαισθησίες.
3. Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή αντοχή.
4. Χορηγούμε τα φάρμακα της πρώτης ομάδας στα οποία το στέλεχος παραμένει ευαίσθητο (αν υπάρχουν).
5. Χορηγούμε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη ή αμικασίνη.
6. Αν δεν έχει χορηγηθεί, επιλέγουμε μία κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη).
7. Από τα φάρμακα της τέταρτης ομάδας, προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη ή το PAS.
8. Εναλλακτικά και σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγούνται φάρμακα από την πέμπτη ομάδα: λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, θειοριδαζίνη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, Delamanid, Bedaquiline.
9. Τα φάρμακα χορηγούνται στις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις και δεν φυλάσσονται κάποια για τυχόν εφεδρεία.

10. Η αρχική φάση της θεραπείας διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες, παρατείνεται έως να αρνητικοποιηθούν οι καλλιέργειες και περιλαμβάνει 5 φάρμακα εκ των οποίων το ένα να είναι ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρομοκίνη). Η συνεχιζόμενη φάση διαρκεί 12 έως 18 μήνες και περιλαμβάνει μόνο από του στόματος φάρμακα.
11. Οι ασθενείς νοσηλεύονται σε θαλάμους με αρνητική πίεση με τον εξερχόμενο αέρα να φιλτράρεται, ενώ στους κοινόχρηστους χώρους πρέπει να γίνεται χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας.
12. Το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες υψηλής αναπνευστικής προστασίας (τουλάχιστον N95).
13. Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών.

2.2.1. Παρενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων

Οι συνήθεις παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων.

Εξάνθημα	Οποιοδήποτε φάρμακο
Γαστρεντερικές διαταραχές	Οποιοδήποτε φάρμακο
Ηπατοτοξικότητα	Ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ
Περιφερική νευρίτιδα (κυρίως στους ηλικιωμένους, διαβητικούς, αλκοολικούς, ανοσοκατασταλμένους)	Ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη
Οπτική νευρίτιδα (εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και δυσχρωματοψία)	Εθαμβουτόλη, λινεζολίδη και σπάνια η ισονιαζίδη
Νεφροτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρομοκίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη
Ωτοτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρομοκίνη
Αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία)	Λινεζολίδη, ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη)
Μείωση επιπέδων φαρμάκων	Ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ηπατοτοξικότητα (ηπατοπαθείς, HIV θετικούς, αλκοολικούς, ηλικιωμένους, εγκύους) συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Αν συνυπάρχουν κλινικά συμπτώματα και αύξηση των τρανσαμινασών 3 φορές περισσότερο από τις φυσιολογικές τιμές, ή αύξηση των τρανσαμινασών 5 φορές περισσότερο από τις φυσιολογικές τιμές

στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ηπατίτιδας, **συνιστάται η διακοπή όλων των ηπατοτοξικών αντιφυματικών φαρμάκων**. Επίσης, η θεραπεία διακόπτεται άμεσα όταν ανευρίσκεται υπερχολερυθριναιμία σε συνδυασμό με τιμές τρανσαμινασών διπλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού. Η μεμονωμένη ύπαρξη υπερχολερυθριναιμίας χωρίς επηρεασμένες τρανσαμινάσες δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας. Ο ασθενής ωστόσο, θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση και να υποβληθεί σε επανέλεγχο μετά από δύο εβδομάδες, οπότε εάν η υπερχολερυθριναιμία επιμένει, τότε η θεραπεία διακόπτεται. Η σταδιακή χορήγηση των αντιφυματικών φαρμάκων αρχίζει μετά την ύφεση των συμπτωμάτων και την πτώση των τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα.

Σε περιπτώσεις που αναγνωρίζεται αντίδραση υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου ή δύσπνοια) συνιστάται διακοπή της αγωγής και απομόνωση του υπεύθυνου φαρμάκου. Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός κατά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής είναι το **δερματικό εξάνθημα**. Εάν δεν είναι γενικευμένο και υπάρχει κνησμός, τότε συγχωρηγούνται αντιισταμινικά και συνεχίζουμε τη θεραπεία. Στην περίπτωση που είναι γενικευμένο και ερυθρηματώδες, διακόπτονται τα φάρμακα και μετά την υποχώρηση ή εξάλειψη του εξανθήματος επαναχορηγούμε ανά 2-3 ημέρες κάθε φάρμακο όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Τα φάρμακα επαναχορηγούνται καθένα ξεχωριστά με την παρακάτω σειρά.

Φάρμακο	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα
INH	50 mg	100 mg	300 mg
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1.000 mg	25-30 mg/kg
EMB	125 mg	500 mg	15-25 mg/kg
SM	125 mg	500 mg	15 mg/kg

Εάν επανεμφανιστεί το εξάνθημα, τότε ενοχοποιείται το τελευταίο φάρμακο που προστέθηκε. Αν όμως το εξάνθημα συνοδεύει βαριά φυματίωση και η διακοπή της θεραπείας δεν είναι δυνατή, χορηγούνται 3 νέα φάρμακα και ξεκινά η επαναχορήγηση μετά την εξάλειψη του εξανθήματος.

Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα επί αλλεργίας, δυσανεξίας ή αντοχής αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Σχήματα θεραπείας σε αλλεργία, δυσανεξία, ανθεκτικότητα.

Αλλεργία-Δυσανεξία-Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο
RIF και EMB (± SM)	INH, PZA, κινολόνη και ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο για 6 μήνες
RIF και PZA (± SM)	INH, EMB, κινολόνη και ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και τουλάχιστον 2 μήνες EMB	9 μήνες	Επί αντοχής, συνήθως αφορά <i>M. bovis</i>

Απαραίτητη προϋπόθεση στη χορήγηση των παραπάνω σχημάτων θεραπείας είναι η προηγούμενη γνώση της ευαισθησίας του μυκοβακτηρίου στα αντιφυματικά φάρμακα.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ (ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

Έλεγχος για **λανθάνουσα φυματική λοίμωξη** με τη **φυματινοαντίδραση** Mantoux ή με **δοκιμασίες απελευθερώσεως INF- γ** (IGRAs, Interferon γ Releasing Assays) πρέπει να γίνεται μόνο σε άτομα υψηλού κινδύνου για εξέλιξη από λοίμωξη σε νόσο (φυματίωση). Οι IGRAs βασίζονται στην απελευθέρωση INF- γ μετά τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος με ειδικά για το *M. tuberculosis* αντιγόνα (ESAT-6 και CFP-10). Η παραχθείσα INF- γ προσδιορίζεται με ELISA (Quantiferon-TB Gold, Cellestis, Australia) ή ELISPOT (T-Spot.TB, Oxford Immunotec, UK). Οι δοκιμασίες απελευθέρωσης INF- γ έχουν καλύτερη ειδικότητα από αυτήν της Mantoux διότι δεν επηρεάζονται από προηγθέντα εμβολιασμό με BCG ή την παρουσία ατύπων μυκοβακτηριδίων. Για τον λόγο αυτό, οι IGRAs προτιμώνται σε εμβολιασμένους ή θεραπευμένους με BCG (καρκίνο ουροδόχου κύστεως), ενώ η φυματινοαντίδραση προτιμάται σε παιδιά <5 ετών. Χρησιμοποιούμε και τις δύο δοκιμασίες Mantoux και IGRAs, όταν μία από αυτές βρεθεί αρνητική, σε άτομα αυξημένου κινδύνου και σε σοβαρή υποψία για φυματική λοίμωξη. Εάν γίνει πρώτα Mantoux και στη συνέχεια IGRA, η λήψη του αίματος πρέπει να γίνεται το αργότερο την ημέρα της μέτρησης της Mantoux (≤ 72 ώρες).

Έχουν προταθεί τρία όρια για την αξιολόγησή της Mantoux, των 5, 10 και 15 mm, λόγω του ότι η ευαισθησία και η ειδικότητά της είναι διαφορετική σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, το κατώτερο όριο των 5 mm χρησιμοποιείται σε άτομα που δεν έχουν καλή ανοσολογική ανταπόκριση ή σε άτομα υψηλής πιθανότητας για εκδήλωση φυματίωσης. Το όριο των 15 mm χρησιμοποιείται σε άτομα που δεν έχουν κανένα γνωστό κίνδυνο για φυματίωση, ενώ για τις ομάδες με ενδιάμεσο κίνδυνο χρησιμοποιείται το όριο των 10 mm (Πίνακας 5).

Στους εμβολιασθέντες με BCG, όταν η φυματινοαντίδραση είναι ≥ 10 mm συνιστάται να αποδίδεται σε φυσική λοίμωξη και όχι στο BCG. Μερικά άτομα αρνητικοποιούν την Mantoux αν παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τη λοίμωξη. Σε αυτά τα άτομα η αρχική δοκιμασία φυματίνης είναι αρνητική, αλλά σε επαναληπτική εξέταση είναι θετική (φαινόμενο boosting). Λόγω του φαινομένου αυτού, τα άτομα που έχουν την πρώτη δοκιμασία φυματίνης αρνητική πρέπει να υποβάλλονται και σε δεύτερη δοκιμασία, μία έως δύο εβδομάδες μετά την πρώτη, για να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για νέα λοίμωξη ή για φαινόμενο boosting. Σημειωτέον, σε νέα λοίμωξη η Mantoux θετικοποιείται σε 3 έως 9 εβδομάδες μετά την έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο.

Πίνακας 5. Αξιολόγηση της φυματινοαντίδρασης ανάλογα με την ομάδα κινδύνου.

≥5 mm

- HIV θετικά άτομα
- Πρόσφατη επαφή με μολυσματικό ασθενή
- Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ισοδύναμα της πρεζολόνης ≥15 mg ημερησίως για διάστημα >1 μήνα
- Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αντι-TNF
- Ασθενείς με ινώδη στοιχεία στην Ro θώρακος συμβατά με παλαιά TB

≥10 mm

- Πρόσφατη άφιξη (<5 έτη) από χώρα με υψηλή επίπτωση TB
- Χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως
- Κάτοικοι και εργαζόμενοι σε χώρους υψηλού κινδύνου μόλυνσης με *M. tuberculosis* (ιατροί, νοσηλευτές, προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων, φυλακών, γηροκομείων, ξενώνων, προσωπικό μυκοβακτηριδιολογικών εργαστηρίων)
- Άτομα με υποκείμενα νοσήματα υψηλού κινδύνου να νοσήσουν από TB (πυριτίαση, διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, νεοπλασμάτα κεφαλής/τραχήλου, λευχαιμία, λεμφώματα, γαστρεκτομή, υποθρεψία)
- Άτομα <18 ετών σε επαφή με ενήλικες που πιθανά νοσούν
- Άτομα με μεταστροφή της Mantoux εντός της τελευταίας διαίτας
- Παιδιά <4 ετών

≥15 mm

- Άτομα άνευ παραγόντων κινδύνου

3.1. Θεραπεία

Ένδειξη για θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης έχουν όλοι όσοι έχουν **θετικό IGRA ή θετική Mantoux. Παιδιά <5 ετών** μετά από πρόσφατη έκθεση σε μολυσματικό ασθενή λαμβάνουν θεραπεία και όταν έχουν αρνητική Mantoux. Εάν στο τρίμηνο η Mantoux παραμένει αρνητική, η θεραπεία διακόπτεται, εάν θετικοποιηθεί η θεραπεία συνεχίζεται. Επίσης, όλοι οι **HIV θετικοί** ασθενείς μετά από έκθεση σε μολυσματικό ασθενή πρέπει να λάβουν θεραπεία. Σε **εγκύους** με στενή επαφή με ενεργό πνευμονική φυματίωση ή όταν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή χορηγείται χημειοπροφύλαξη ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο. Σε πρόσφατη μεταστροφή της Mantoux (τελευταία διαίτα) χορηγείται χημειοπροφύλαξη μετά το 1^ο τρίμηνο. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η χημειοπροφύλαξη χορηγείται μετά τη λοχεία.

Τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά:

1. **Ισονιαζίδη:** Για ενήλικες, 5 mg/kg/ημέρα και για παιδιά, 10 mg/kg/ημέρα (max 300 mg) για 9 μήνες (συνολικά 270 δόσεις).
2. **Ισονιαζίδη:** 15 mg/kg (max 900 mg) και **ριφαπεντίνη** 900 mg (σε άτομα βάρους ≤50 kg, 750 mg) 1 φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες (συνολικά 12 δόσεις **μόνο υπό επιβλεπόμενη θεραπεία, DOT**). Το σχήμα αυτό θεωρείται ισοδύναμο της 9μηνης χορήγησης ισονιαζίδης.

Δεν συνιστάται σε παιδιά <2 ετών, σε ασθενείς με AIDS, σε εγκύους καθώς και επί αντοχής στην ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη.

3. **Ισονιαζίδη:** Για ενήλικες, 15 mg/kg και για παιδιά, 20-40 mg/kg (max 900 mg), 2 φορές την εβδομάδα (συνολικά 76 δόσεις, υπό επιβλεπόμενη θεραπεία).
4. Εναλλακτικά, χορηγείται **ριφαμπικίνη** 10 mg/kg ημερησίως σε ενήλικες (600 mg max) για 4 μήνες (συνολικά 120 δόσεις). Στα παιδιά 10-20 mg/kg ημερησίως (600 mg max) για 6 μήνες (συνολικά 180 δόσεις).

Παρατηρήσεις - Προϋποθέσεις

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη ενεργού φυματίωσης.
- Συνιστάται αρχική εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας (σημείο αναφοράς) και ακολούθως μηνιαίος έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και της συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συχνότερος έλεγχος ηπατικών ενζύμων σε άτομα με χρόνιες ηπατικές νόσους, αλκοολικούς, ή σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και για 6 μήνες μετά τον τοκετό.
- Ο αιματολογικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητος λόγω πιθανής τοξικής επίδρασης των φαρμάκων όπως και ο ιολογικός (HIV, HCV, HBV) κατά την έναρξη της αγωγής.
- Όταν υπάρχει ιστορικό παρενεργειών σε ένα από τα αναγραφόμενα φάρμακα, αποκλείεται η χορήγησή του.
- Όταν είναι γνωστό ότι η πηγή της φυματίωσης πάσχει από ανθεκτική φυματίωση, τότε είναι απαραίτητη η συμβουλή πνευμονολόγου-φυματολόγου.

4. ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

4.1. Εισαγωγή

Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωνοσός με παγκόσμια κατανομή που προκαλείται από Gram αρνητικούς κοκκοβάκιλους του γένους *Brucella*. Επτά είδη βρουκέλλας έχουν ταυτοποιηθεί: *Brucella melitensis* (αιγοπρόβατα), *B. abortus* (βοοειδή), *B. canis* (σκύλος), *B. suis* (χοίρος), *B. maris* (θαλάσσια θηλαστικά), *B. ovis* (πρόβατα), *B. neotomae* (αρουραίος). Τα είδη *melitensis*, *abortus*, *suis* και σε μικρότερο βαθμό το *canis* ενοχοποιούνται για πρόκληση νόσου στον άνθρωπο. Στην Ελλάδα, όλες σχεδόν οι νοσήσεις οφείλονται στην *B. melitensis*, με σποραδικές αναφορές *B. abortus* και *B. suis*, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για *B. canis*.

4.2. Επιδημιολογία

Η βρουκέλλωση παραμένει η συχνότερη ανθρωποζωνόσος παγκοσμίως με περισσότερες από 500.000 νέες περιπτώσεις ετησίως. Η νόσος ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Ινδία, Μεξικό και Ν. Αμερική. Η Ελλάδα παραμένει στη λίστα των 25 χωρών με την υψηλότερη επίπτωση παγκοσμίως. Η δηλούμενη ετήσια επίπτωση στη χώρα μας την τελευταία δεκαετία κυμάνθηκε από 5 έως 10 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού. Είναι όμως βέβαιο ότι η νόσος υποδηλώνεται και σύμφωνα με εκτιμήσεις, η μέση ετήσια επίπτωση είναι υψηλότερη.

4.3. Διάγνωση

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την απομόνωση της βρουκέλλας σε καλλιέργεια αίματος ή άλλου υλικού (μυελός οστών, ΕΝΥ, ήπαρ, οστό). Η ευαισθησία της αιμοκαλλιέργειας κυμαίνεται από 15-94%. Είναι συνήθως αρνητική σε εντοπισμένη νόσο και σε χρόνιες μορφές. Για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται επίσης ορολογικές μέθοδοι (Wright, Elisa, Rose-Bengal, Wright-Coombs, καθήλωση συμπληρώματος) και μοριακές (κλασική και real time PCR). Η συγκολλητινοαντίδραση Wright είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ορολογική μέθοδος με ευαισθησία που κυμαίνεται από 77-92%. Η Elisa προσδιορίζει IgG, IgA, IgM ανοσοσφαιρίνες και αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση νευροβρουκέλλωσης και την παρακολούθηση των ασθενών, δεδομένου ότι παρατηρείται πτώση του τίτλου των IgG μετά τη θεραπεία και άνοδος επί υποτροπής της νόσου.

Η δοκιμασία Rose Bengal χρησιμοποιείται ως screening test. Ο συνδυασμός καλλιέργειας και ορολογικών μεθόδων αυξάνει τα ποσοστά ευαισθησίας για τη διάγνωση της νόσου στο 96%.

Πίνακας 1. Συγκριτική αξιολόγηση διαγνωστικών μεθόδων στη βρουκέλλωση.

Μέθοδος	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία
Καλλιέργεια αίματος	74	100	100	65,8
Wright $\geq 1:160$	90,5	96,1	98	88,5
Wright-Coombs $\geq 1:320$	65,5	98	99	59,2
Καθήλωση συμπληρώματος $\geq 1:16$	77,5	98	99	69
Κλασική PCR	95,5-100	100	100	91,7-100
IgG ELISA	84	100	100	96
IgM ELISA	60	100	100	90
IgA ELISA	96	98	92	99

4.4. Θεραπεία

Για τη θεραπεία της βρουκέλλωσης απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Τα χορηγούμενα φάρμακα πρέπει να επιτυγχάνουν καλές ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις και να είναι δραστικά στο όξινο ενδοκυττάριο pH. Τα ποσοστά υποτροπής σε μη επιπλεγμένη νόσο κυμαίνονται από 5-15% ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επί υποτροπής πρέπει να γίνεται έλεγχος για εντοπισμένη νόσο. Σπάνια οι υποτροπές οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής. Οι περισσότερες υποτροπές αντιμετωπίζονται επιτυχώς με επανάληψη του σχήματος πρώτης επιλογής για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Εάν διαπισωθεί αντοχή στο σχήμα πρώτης επιλογής ή συμβεί δεύτερη ή τρίτη υποτροπή επιλέγεται ένα εναλλακτικό σχήμα.

Στο 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν: Η ενδοκαρδίτιδα, τα παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα, η παρουσία ξένου σώματος (καλώδια βηματοδότη, προσθετική άρθρωση).

Τα χορηγούμενα φάρμακα, οι δόσεις και τα θεραπευτικά σχήματα αναφέρονται στους Πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακά χρησιμοποιούμενα στη βρουκέλλωση.

Αντιμικροβιακό/Δόση	Σχόλια
Δοξυκυκλίνη 100 mg PO q 12h	Πρέπει να αποτελεί το βασικό συστατικό οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος. Όχι σε εγκυμοσύνη και παιδιά <8 ετών
Γενταμικίνη 5 mg/kg/24h IV ή IM	Διάρκεια χορήγησης 7 ημέρες (5-14 ανάλογα με τη μελέτη)
Στρεπτομυκίνη 15 mg/kg/24h IM	Μειονέκτημα: Μακρά διάρκεια αγωγής 2-3 εβδομάδες
ΡΙφαμπικίνη 600-900 mg/24h PO	Πλεονεκτήματα: PO χορήγηση και χρήση σε έγκυες και παιδιά
Τριμεθοπρίμη/σουλφα-μεθοξαζόλη 320/1.600 mg ανά 12h PO	Χορηγείται σε παιδιά, έγκυες και ως τρίτο φάρμακο σε σχήματα που περιέχουν απαραίτητως δοξυκυκλίνη Πρόβλημα αποτελεί η ανάπτυξη αντοχής με τη χρήση της
Κινολόνες Σπiproφλοξασίνη 500-750 mg ανά 12h PO Οφλοξασίνη 400 mg ανά 12h PO	Λιγότερο αποτελεσματικές από τα παραπάνω. Ενδεχομένως έχουν θέση μόνο σε θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού τριών φαρμάκων και επί οστικής συμμετοχής

Πίνακας 3. Συστάσεις για τη θεραπεία της ανεπίπλεκτης βρουκέλλωσης.

Σχήμα πρώτης επιλογής	Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 1 εβδομάδα ¹ ή Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + στρεπτομυκίνη για 2-3 εβδομάδες ¹
Σχήμα δεύτερης επιλογής	Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες ή Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 2 εβδομάδες ²
Σε ειδικές περιπτώσεις (ισχύς ένδειξης: C)	Σχήματα που περιέχουν κοτριμοξαζόλη (TMP-SMX): TMP-SMX για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 2 εβδομάδες ³ ή TMP-SMX + δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες ή TMP-SMX + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες ^{3,4} ή TMP-SMX + δοξυκυκλίνη + 3 ^ο φάρμακο για 6 εβδομάδες ⁵ Σχήματα που περιέχουν κινολόνες:⁶ Σιπροφλόξασίνη ή οφλοξασίνη + δοξυκυκλίνη ± 3 ^ο φάρμακο για 6 εβδομάδες ⁵

Σχόλια:

¹ Ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης + γενταμικίνης ή στρεπτομυκίνης υπερτερεί του συνδυασμού δοξυκυκλίνης + ριφαμπικίνης.

² Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να αποδειχθεί η ανωτερότητα και η ασφάλεια του τριπλού συνδυασμού έναντι του διπλού.

³ Παιδιά.

⁴ Εγκυμοσύνη.

⁵ Aziz A. et al, 2007. Βλ. Βιβλιογραφία.

⁶ Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χρήση των κινολονών δικαιολογείται μόνο ως εναλλακτική θεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας ή τοξικότητας σε άλλα αποτελεσματικότερα σχήματα ή σε τριπλούς συνδυασμούς που περιέχουν και αμινογλυκοσίδη.

5. ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

5.1. Οστική νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή εντοπισμένης νόσου, με κύρια εντόπιση τη σπονδυλική στήλη (35-50% των οστεοαρθρικών επιπλοκών αφορούν σπονδυλίτιδα).

Οι περισσότεροι συγγραφείς στα κλασικά σχήματα της οξείας νόσου (δοξυκυκλίνη + στρεπτομυκίνη ή γενταμικίνη) προσθέτουν και τρίτο φάρμακο ριφαμπικίνη και μετά από 2-3 εβδομάδες η θεραπεία συνεχίζεται με τρία από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα (δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη) για τουλάχιστον 3 μήνες (συνήθως 3-6 μήνες).

Σε οστική νόσο τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 0-14% και χειρουργική παρέμβαση απαιτείται σε ποσοστό 3-33%.

5.2. Νευροβρουκέλλωση

Προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται στο 3-5% των ασθενών με βρουκέλλωση. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της βρουκέλλας στο ΕΝΥ.

Συνδυασμός τουλάχιστον 3 φαρμάκων (δοξυκυκλίνη, ριφαμπικίνη, κοτριμοξαζόλη). Η θεραπεία χορηγείται για 6 εβδομάδες έως 6 μήνες. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν αγωγή 2-4 μηνών, ανάλογα και με την κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση. Ο ρόλος των κορτικοειδών δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 0-5,5%, ενώ οι νευρολογικές επιπλοκές είναι συχνότερες.

5.3. Ενδοκαρδίτιδα

Σπάνια επιπλοκή με μεγάλη θνητότητα. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από βρουκέλλωση. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση και αντιμικροβιακή αγωγή. Χρησιμοποιείται συνδυασμός 3 ή 4 αντιβιοτικών - π.χ. δοξυκυκλίνη, ριφαμπικίνη, γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη με ή χωρίς κοτριμοξαζόλη - για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων έως 6 μηνών. Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται για τις πρώτες 2-4 εβδομάδες.

5.4. Ειδικές Ομάδες

5.4.1. Έγκυες

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες αναφορικά με τη θεραπεία της βρουκέλλωσης στην κύηση. Οι μεγαλύτερες σειρές αφορούν χορήγηση κοτριμοξαζόλης 320/1.600 mg PO bid και ριφαμπικίνης 900 mg PO qd για 4 εβδομάδες. Προσοχή για πυρηνικό ίκτερο στο νεογνό όταν η κοτριμοξαζόλη δίδεται τον τελευταίο μήνα της κύησης.

5.4.2. Παιδιά

Στα παιδιά ηλικίας <8 ετών αντενδείκνυται η χορήγηση τετρακυκλινών, οι κινολόνες χορηγούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

Σε ανεπίπλεκτη νόσο συνιστώνται (American Academy of Pediatrics):

Ηλικία <8 έτη: TMP-SMX PO + ριφαμπικίνη PO για 4-6 εβδομάδες.

Ηλικία >8 έτη: Δοξυκυκλίνη PO + ριφαμπικίνη PO για 6 εβδομάδες.

Σε επιπλεγμένη νόσο συνιστώνται:

Ηλικία <8 έτη: TMP-SMX PO + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη για τις πρώτες 2 εβδομάδες.

Ηλικία >8 έτη: Δοξυκυκλίνη PO + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη για τις πρώτες 2 εβδομάδες.

Η προσθήκη ριφαμπικίνης στα παραπάνω σχήματα μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής.

Η διάρκεια θεραπείας σε επιπλεγμένη νόσο κυμαίνεται από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες.

Δόσεις φαρμάκων σε παιδιά:

Κοτριμοξαζόλη: 10 mg/kg/ημέρα για την TMP (μέγιστο 480 mg/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

Δοξυκυκλίνη: 2-4 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 200 mg/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

Ριφαμπικίνη: 15-20 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 900 mg/ημέρα) σε μία ή δύο δόσεις.

Γενταμικίνη: 5 mg/kg/ημέρα σε μία ή τρεις δόσεις.

Στρεπτομυκίνη: 20-40 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 1 g/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

6. ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

6.1. Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Η σπλαγχνική λείσμανίαση (ΣΛ) είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Η νόσος προκαλείται από το σύμπλοκο της λείσμανίας (*L. donovani*) το οποίο περιλαμβάνει τα είδη *L. (d.) donovani* που απαντάται στην Ινδία, Ασία και υποσαχάρια Αφρική και *L. (d.) infantum/chagasi* που απαντάται στη λεκάνη της Μεσογείου, στην Κεντρική Ασία και τη Ν. Αμερική. Σπάνια, σπλαγχνική νόσος προκαλείται και από άλλα είδη λείσμανίας όπως *L. (L.) tropica* (σπλαγχνοτρόπος λείσμανίαση, viscerotropic leishmaniasis).

Η νόσος ενδημεί σε 88 χώρες, μεταξύ των οποίων και στις χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, και υπολογίζεται ότι προσβάλλει 500.000 άτομα/έτος παγκοσμίως. Η HIV λοίμωξη έχει αλλάξει τόσο την επιδημιολογία όσο και τις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΛ. Έως το 1985 το 70% των περιπτώσεων ΣΛ στην Ευρώπη εμφανίζονταν σε παιδιά ηλικίας <15 ετών, ενώ μετά την επιδημία του AIDS, το 70% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε ενήλικες. Όσο μεγαλύτερη είναι η ανοσιακή έκπτωση του ασθενούς (CD4<100/μl), τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος αναζωπύρωσης λανθάνουσας λοίμωξης.

6.2. Κύκλος του παρασίτου - Τρόποι μετάδοσης

Υποδόχο του πρωτοζώου στη Μεσόγειο και στο Ν. Κόσμο θεωρείται ο σκύλος, στην υποσαχάρια Αφρική ο αρουραίος, ενώ στη Ν. Ασία δεν έχει βρεθεί ζωϊκή δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται από τον κύκλο άνθρωπος - έντομο - άνθρωπος. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται με το τσίμπημα ειδών φλεβοτόμου (*Phlebotomus* και *Lutzomyia* spp.) που μολύνονται

παραλαμβάνοντας μολυσμένα μακροφάγα από το αίμα του παρασιτούμενου θηλαστικού. Το έντομο λαμβάνει την αμαστίγωτη μορφή του παρασίτου από το μολυσμένο θηλαστικό η οποία μετατρέπεται στην προμαστιγώτη μορφή στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του εντέρου του. Άλλοι, πιο σπάνιοι, τρόποι μετάδοσης είναι η παρεντερική οδός με μεταγγιση αίματος, λήψη μεταμοσχευθέντος οργάνου, κοινή χρήση σύριγγας σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, επαγγελματικό ατύχημα σε εργαστήριο.

6.3. Κλινική εικόνα - Διάγνωση

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Οι περισσότεροι μολυνθέντες παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα. Η κλασική μορφή της ΣΛ, γνωστή και ως kala-azar, χαρακτηρίζεται από **πυρετό, σπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία** (αναιμία, θρομβοπενία και λευκοπενία με σχετική λεμφοκυττάρωση) και πολυκλωνική **υπεργαμμασφαιριναιμία**. Σε ασθενείς με AIDS και σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή η νόσος συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις (προσβολή γαστρεντερικού συστήματος, περιτοναίου, πνευμόνων, υπεζωκότα, δέρματος). Η σπλαγχνοτρόπος λείσμανίαση, που οφείλεται στην *L. (L.) tropica* και περιγράφηκε το 1991 σε Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του Περσικού Κόλπου, προκαλεί ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις.

Η διάγνωση βασίζεται: α) Στην κλινική εικόνα, β) στην ανεύρεση του παρασίτου στα μακροφάγα του ΔΕΣ (επίχρισμα μυελού, ή υλικού αναρρόφησης σπληνός, ήπατος ή λεμφαδένος) με άμεση μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια, ή αναζήτηση του DNA του παρασίτου με PCR και γ) στην ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου K39).

6.4. Θεραπεία

Η ΣΛ χωρίς θεραπεία οδηγεί σε θάνατο στο 80-90% των περιπτώσεων. Εκτός από τις πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου (meglumine antimonate και sodium stibogluconate) που αποτέλεσαν την κύρια θεραπεία έναντι της ΣΛ για περισσότερο από μισό αιώνα, σήμερα θεραπεία εκλογής αποτελεί η αμφοτερικίνη Β, κυρίως η λιποσωμιακή μορφή. Επίσης, χρησιμοποιούνται *per os* μιλτεφοσίνη και παρομομοκίνη ΙΜ (Πίνακας 1). Η πενταμιδίνη λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας και τοξικότητας χρησιμοποιείται σπάνια. Η ευαισθησία στα φάρμακα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και το είδος παρασίτου. Συγκεκριμένα, στην Ινδία και στο Νεπάλ παρατηρείται υψηλή αντοχή στα άλατα του αντιμονίου και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις περιοχές αυτές. Στη Ν. Ασία η *L. (d.) donovani* απαντά σε χαμηλότερες δόσεις λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β, απ' ό,τι η *L. (d.) infantum/chagasi* που ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου

και Ν. Αμερική. Αυτό έχει σαν συνέπεια να διαφέρει η συνιστώμενη θεραπεία αλλά και η διάρκειά της από χώρα σε χώρα. Η **λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β** (AmBisome) αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΛ από το FDA (3 mg/kg ΒΣ τις ημέρες 1-5 και δύο επαναληπτικές δόσεις την 14^η και 21^η ημέρα) και θεωρείται φάρμακο εκλογής για τον Δυτικό κόσμο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β ως πρώτη επιλογής φάρμακο τόσο για τις περιοχές του Μπαγκλαντές, Μπουτάν, Ινδία και Νεπάλ, όσο και για τις χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική, ενώ για τις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής και την Υεμένη προτείνει ως πρώτη επιλογή τα πεντασθενή άλατα του αντιμονίου σε συνδυασμό με την παρομομυκίνη. Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη χορήγηση της λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β (Πίνακας 1). Αυτό που φαίνεται ότι έχει σημασία είναι η συνολική δόση του φαρμάκου (20 mg/kg σε ανοσοεπαρκείς και 40-60 mg/kg σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς) και όχι ο αριθμός και τα μεσοδιαστήματα των χορηγούμενων δόσεων. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται κλινικά (υποχώρηση του πυρετού, βελτίωση της γενικής αίματος, μείωση του μεγέθους του σπλήνα και ανάκτηση βάρους). Υποτροπές παρατηρούνται περίπου στο 5% των ανοσοεπαρκών ασθενών και σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές, η υποτροπή δεν σχετίζεται με αντοχή στη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη και για τον λόγο αυτό συνιστάται εκ νέου χορήγηση του φαρμάκου. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη (3-5 mg/kg ΒΣ κάθε 2-4 εβδομάδες) και διακοπή του φαρμάκου όταν ο αριθμός των CD4 κυττάρων είναι μεγαλύτερος από 200 κύτταρα/μl σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών.

Πίνακας 1. Θεραπεία σπλαγγχνικής λείσμανίασης.

Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Σχόλια
Πεντασθενή άλατα του αντιμονίου 1. Αντιμονιακή μεγλουμίνη (Glucantime - 1,5 g αντιμονιακής μεγλουμίνης = 425 mg πεντασθενούς αντιμονίου/5 ml)	20 mg/kg ΒΣ πεντασθενούς αντιμονίου IM qd για 28-30 ημέρες. Μέγιστη ημερήσια δόση 850 mg πεντασθενούς αντιμονίου	<ul style="list-style-type: none"> • 60% ανοχή στην Ινδία • Αποτελούν την 1^η επιλογή στις χώρες της Ανατολικής Αφρικής • Συχνές υποτροπές • Δεν συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (υψηλό ποσοστό υποτροπιών) • Δύναται να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, καρδιοτοξικότητα, ΗΚΓ διαταραχές (παράταση QT, αρνητικά T, αρρυθμία)
Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν γίνει με το AmBisome)	<p>Μεσόγειος/Μέση Ανατολή/ Βραζιλία Συνολική δόση 18-21 mg/kg ΒΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5, 14^η, 21^η • 3 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5 και 10^η • 10 mg/kg ΒΣ IV για 2 ημέρες (δεδομένα μόνο σε παιδιά) <p>Ινδία/Μπαγκλαντές/Νεπάλ/ Μπουτάν Μικρότερη συνολική δόση</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 mg/kg ΒΣ IV για 5 ημέρες • 5-10 mg/kg ΒΣ IV εφάπαξ <p>Ανατολική Αφρική και Υεμένη Συνιστάται μεγαλύτερη συνολική δόση: 30 mg/kg ΒΣ</p> <p>HIV συλλοίμωξη</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5, 10^η, 17^η, 24^η, 31^η, 38^η (συνολική δόση 40 mg/kg ΒΣ) 	<ul style="list-style-type: none"> • 95-100% θεραπευτική επιτυχία • Υψηλό κόστος • Θεραπεία εκλογής σε εγκυμοσύνη • Η συνολική δόση χορήγησης εξαρτάται από τη γεωγραφική περιοχή και τον ασθενή (σε υποκείμενη ανοσοκαταστολή απαιτείται υψηλότερη δόση) • Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β αποτελεί τη 2^η θεραπευτική επιλογή στις περιοχές αυτές • Απαραίτητη παράλληλη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής (HAART), λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής • Θεραπεία εκλογής στην HIV λοίμωξη • Συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη όπως περιγράφεται στο κείμενο

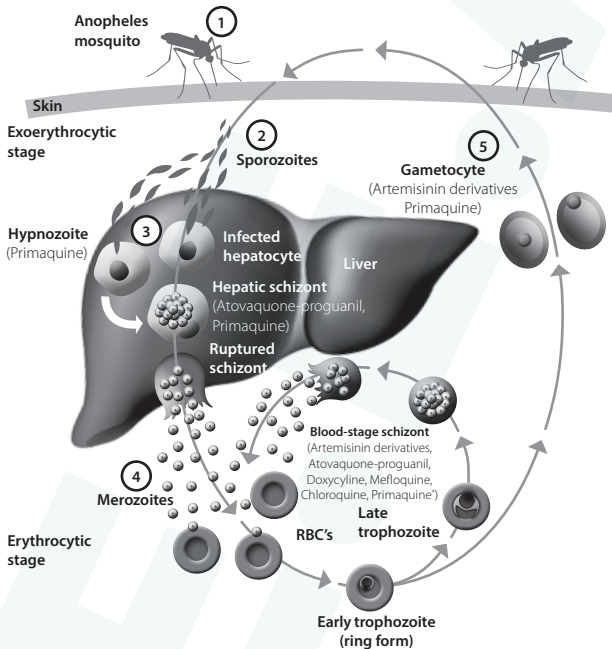
Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Σχόλια
Αμφοτερικίνη Β	0,75-1 mg/kg ΒΣ IV ημερησίως για 15-20 ημέρες ή μέρα παρ' ημέρα για 30 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • Νεφροτοξικότητα • Πυρετός • Υποκαλαιμία, μυοκαρδίτιδα
Μιλτεφοσίνη	Σε παιδιά <12 ετών, 2,5 mg/kg ΒΣ PO ημερησίως Σε παιδιά >12 ετών και <25 kg, 50 mg ημερησίως Σε άτομα με ΒΣ 25-50 kg, 100 mg ημερησίως Σε άτομα με ΒΣ >50 kg, 150 mg ημερησίως Διάρκεια θεραπείας, 28 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • 94-96% θεραπευτική επιτυχία • Ανεπαρκή δεδομένα για <i>L. (d.) infantum/chagasi</i> • Νεφροτοξικότητα • Τερατογένεση, αντένδειξη σε κύηση
Παρομομυκίνη	16-20 mg/kg ΒΣ IM ημερησίως για 21-28 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • 88-95% θεραπευτική επιτυχία • Ωτοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα • Γεωγραφική διαφοροποίηση αποτελεσματικότητας (περιορισμένα δεδομένα) • Διαθεσιμότητα περιορισμένη • 97-99% θεραπευτική επιτυχία • Οι συνδυασμοί έχουν δοκιμασθεί στην Ινδία με στόχο την πρόληψη αντοχής, τα μικρότερης διάρκειας σχήματα χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών
Συνδυασμοί		
<ul style="list-style-type: none"> • Λιπσωμιακή αμφοτερικίνη Β* + μιλτεφοσίνη για 7 ημέρες • Λιπσωμιακή αμφοτερικίνη Β* + παρομομυκίνη για 10 ημέρες • Μιλτεφοσίνη και παρομομυκίνη για 10 ημέρες • Λιπσωμιακή αμφοτερικίνη Β + άλατα αντιμονίου • Άλατα αντιμονίου και παρομομυκίνη 		

* 1 δόση 5 mg/kg ΒΣ.

7. ΕΛΟΝΟΣΙΑ

Η ελονοσία είναι η πιο διαδεδομένη παρασιτική νόσος, ενδημεί σε περισσότερες από 100 χώρες και προσβάλλει 300 εκατομμύρια ανθρώπους προκαλώντας 1-2 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος παγκοσμίως. Πρόσφατα, εμφανίστηκαν περιστατικά αυτόχθονης ελονοσίας (χωρίς ιστορικό ταξιδιού) και στη χώρα μας. Τα είδη πλασμοδίων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, είναι: i) *P. falciparum*, ii) *P. vivax*, iii) *P. ovale*, iv) *P. malariae* και v) *P. knowlesi*. Η νόσος μεταδίδεται στον άνθρωπο από δήγματα θηλυκών ανωφελών κωνώπων. Ο κύκλος ζωής του παρασίτου απεικονίζεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Κύκλος ζωής του παρασίτου.



7.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να εμφανιστούν 6 ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την πιθανή έκθεση στο πλασμώδιο. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα **με την ηλικία του ξενιστή, το επίπεδο της ανοσιακής προστασίας και το είδος του πλασμοδίου**. Ο βαθμός της παρασιταιμίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη βαρύτητα της νόσου. Το *P. falciparum* το οποίο προσβάλλει τα ερυθροκύτταρα σε όλα τα στάδια ωρίμανσης, προκαλεί

σημαντική παρασιταϊμία και κατά κανόνα σοβαρή νόσο. Σε αντιδιαστολή, τα *P. ovale*, *P. vivax* που προσβάλλουν κυρίως τα δικτυοερυθροκύτταρα και το *P. malariae* το οποίο προσβάλλει τα γηρασμένα ερυθρά, προκαλούν ηπιότερη νόσο. Στην παθογένεση της νόσου εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, οι σπουδαιότεροι των οποίων είναι: α) η υπερπαραγωγή κυτταροκινών από τον ξενιστή και β) η προσκόλληση των παρασιτούμενων ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων, προκαλώντας διαταραχή της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία.

Η ελονοσία χαρακτηρίζεται από περιοδικούς πυρετικούς παροξυσμούς, που σχετίζονται με τη ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την είσοδο των μεροζωϊτών στο αίμα. Ο πυρετός, ωστόσο, στην αρχή μπορεί να είναι άτυπος. Ο τυπικός παροξυσμός εισβάλει με ρίγος και αίσθημα έντονου ψύχους (ψυχρή φάση). Ακολουθεί υψηλός πυρετός (θερμή φάση), ο οποίος λύεται με έντονες εφιδρώσεις (υγρή φάση). Ανάλογα με τη διάρκεια του σχιζογονικού κύκλου του πλασμοδίου, οι πυρετικοί παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 48 ώρες για το *P. vivax* και *P. ovale* (τριταίος πυρετός) ή κάθε 72 ώρες για *P. malariae* (τεταρταίος πυρετός). Το *P. falciparum* προκαλεί κακοήθη τριταίο ή ακανόνιστο μη περιοδικό πυρετό.

7.2. Επιπεπλεγμένη ελονοσία

Σοβαρές κλινικές μορφές ελονοσίας εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά 6-36 μηνών, σε έγκυες, σε ανοσοκατασταλμένους και σε μη άνοσους ταξιδιώτες. Οι σοβαρές μορφές της νόσου προκαλούνται κυρίως από *P. falciparum* και έχουν ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

1. Διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως ή σπασμούς
2. Υπογλυκαιμία
3. Παρασιταϊμία $\geq 2\%$ (χαμηλότερα ποσοστά παρασιταϊμίας δεν αποκλείουν σοβαρή ελονοσία)
4. Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL
5. Αιμορραγία/διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
6. Αιμοσφαιρινουρία (χωρίς ανεπάρκεια G6PD)
7. Νεφρική ανεπάρκεια/οξεοβασικές διαταραχές (pH $< 7,3$)
8. Πνευμονικό οίδημα ή ARDS
9. Καταπληξία (ΑΠ $< 90/60$ mmHg).

7.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ελονοσίας βασίζεται στη **μικροσκοπική εξέταση** του περιφερικού αίματος, στην **ανίχνευση αντιγόνων** του πλασμοδίου ή στην ανίχνευση **πλασμοδιακού DNA** με μοριακές τεχνικές. Η ανεύρεση των παρασίτων σε **εξέταση επιχρίσματος παχιάς ή λεπτής σταγόνας** αίματος με χρώση Giemsa είναι η βασική εξέταση για τη διάγνωση της ελονοσίας.

Η εξέταση της παχιάς σταγόνας έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε χαμηλού βαθμού παρασιταιμία (δυνατότητα ανίχνευσης 50 παρασίτων/μl), ενώ με την εξέταση της λεπτής σταγόνας είναι δυνατή η ταυτοποίηση του είδους του πλασμωδίου, ο προσδιορισμός του ποσοστού των παρασιτουμένων ερυθροκυττάρων, καθώς και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Δεδομένης της κυκλικότητας της παρασιταιμίας, πρέπει να αξιολογούνται τρία επιχρίσματα περιφερικού αίματος κατά τις πρώτες 48-72 ώρες. Εάν δεν ανευρεθούν πλασμώδια σε τρία διαδοχικά επιχρίσματα περιφερικού αίματος, η πιθανότητα της ελονοσίας απομακρύνεται.

7.4. Αντιμετώπιση

Η ελονοσία θεωρείται νόσημα που χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης και κάθε ασθενής με πυρετό και ταξιδιωτικό ιστορικό σε ενδημική περιοχή θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα. Η χώρα ταξιδιού, οι ενδιάμεσοι σταθμοί και η ημερομηνία επιστροφής αποτελούν σημαντικές και απαραίτητες πληροφορίες. Επίσης, κατά την εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το είδος της προφυλακτικής αγωγής (φάρμακο, δόση, συμμόρφωση). Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ελονοσία καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες: 1) **τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης** του ασθενούς, 2) **το είδος του πλασμωδίου** και 3) **την αντοχή του πλασμωδίου στα ανθελονοσιακά φάρμακα**. Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη από *P. falciparum* ή με επιπεπλεγμένη μορφή της νόσου ανεξαρτήτως πλασμωδίου, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο.

7.5. Μη επιπεπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο πλασμώδιο

Στις λοιμώξεις αυτές τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα είναι: 1) κινίνη σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη, 2) ατοβακόνη/προγουανίλη, 3) συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης (artemether/lumefantrine, dihydroartemisinin/pipeeraquine), 4) μεφλοκίνη και 5) χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας. Σημειωτέον, η αρτεμισινίνη και τα παράγωγά της δρουν σε όλες τις μορφές ωρίμανσης του παρασίτου, από τις δακτυλιοειδείς μορφές έως τα σχιστά, και επιπλέον έχουν δράση και έναντι των γαμετοκυττάρων (με εξαίρεση τους υποζωΐτες) με αποτέλεσμα την ταχεία κάθαρση της παρασιταιμίας. Η μεφλοκίνη δεν είναι ανεκτή στις συνιστώμενες δόσεις από αρκετούς ασθενείς και η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη χορηγούνται μόνο σε ασθενείς που προέρχονται από χώρες, όπου δεν έχει αναφερθεί αντοχή στη χλωροκίνη. Τα θεραπευτικά σχήματα και οι δόσεις αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Θεραπεία μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο είδος πλασμοδίου.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
<p>Artemether/lumefantrine (CoArtem/Riamet, 1 δισκίο =20 mg artemether και 120 mg lumefantrine)</p> <p>4 δισκία αρχική δόση 4 δισκία 8 ώρες αργότερα 4 δισκία q12h τις ημέρες 2 και 3</p>	<p>Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης (CoArtem/Riamet, Eurartesim) θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα 1^{ης} επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας</p> <p>Τα παράγωγα της αρτεμισινίνης δεν συσιστώνται κατά την κύηση, χορηγούνται όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή</p> <p>Το CoArtem/Riamet δεν κυκλοφορεί στα φαρμακεία, η παραγγελία γίνεται μέσω ΙΦΕΤ (τηλ.: 210-5239689)</p> <p>Συνιστάται λήψη με φαγητό ή γάλα</p> <p>Το Eurartesim μπορεί να παρατείνει το QT διάστημα στο καρδιογράφημα και δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα που προκαλούν παράταση του QT</p> <p>Συνιστάται να χορηγείται εφάπαξ άνευ τροφής την ίδια ώρα καθημερινά</p>
<p>Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη (Eurartesim, 1 δισκίο=40 mg διυδροαρτεμισινίνη (DHA) και 320 mg πιπερακίνη (PQP))</p> <p>Σε άτομα με ΣΒ 36 έως <60 kg: 3 δισκία/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ 60 έως <80 kg: 4 δισκία/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ >80 kg: 5 δισκία/ημέρα</p> <p>Διάρκεια χορήγησης: 3 ημέρες</p> <p>Κινίνη (1 δισκίο Quinine Sulfate-300 mg=248 mg βάσης)</p> <p>2 δισκία PO q8h για 5 έως 7 ημέρες σε συνδυασμό με:</p> <p>α) Δοξυκυκλίνη δισκίο 100 mg PO q12h x 7 ημέρες ή</p> <p>β) Τετρακυκλίνη δισκίο 250 mg PO q6h x 7 ημέρες ή</p> <p>γ) Κλινδαμυκίνη (Dalacin-C caps 300 mg) 2 caps PO q8h x 7 ημ.</p>	<p>Η θειική κινίνη πρέπει να συνδυάζεται με ένα δεύτερο φάρμακο (δοξυκυκλίνη για παιδιά άνω των 8 ετών και ενηλίκους ή κλινδαμυκίνη για εγκύους και παιδιά <8 ετών)</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες σε ασθενείς από ενδημικές περιοχές της Ν.Α. Ασίας ή 5 ημέρες για τις περιοχές της Αφρικής και Νότιας Αμερικής</p> <p>Κιγχονισμός. Είναι σύνδρομο σχετικά συχνό στη χρήση της κινίνης και χαρακτηρίζεται από ναυτία, υποακουσία, ίλιγγο, εμβοές ώτων, φωτοφοβία</p>

<p>Ατοβακόνη/προγουανίλη (1 δισκίο Malarone = 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλης)</p>	<p>Η χορήγηση του Malarone σε εγκύους θεωρείται φάρμακο κατηγορίας C</p>
<p>4 δισκία q24h για 3 ημέρες</p>	
<p>Μεφλοκίνη (Lariam ή Merphaquin, 1 δισκίο=250 mg=228 mg βάσης)</p>	<p>Μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό ποσοστό παρενεργειών στο προαναφερθέν δοσολογικό σχήμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ολοκλήρωση της θεραπείας σε αρκετές των περιπτώσεων</p>
<p>3 δισκία αρχική δόση</p>	
<p>2 δισκία 6 έως 12 ώρες αργότερα</p>	
<p>Συνολική δόση=1.250 mg άλατος</p>	<p>Δεν συνιστάται η χρήση της μεφλοκίνης σε ασθενείς προερχόμενους από τη Ν.Α Ασία</p>
<p>Χλωροκίνη (Avloclor, 1 δισκίο: 250 mg=155 mg βάσης)</p>	<p>Χρήση χλωροκίνης μόνο για περιοχές που δεν αναφέρεται ανοχή (Κεντρική Αμερική δυτικά του Καναλιού του Παναμά, Αϊτή, Δημοκρατία Αγίου Δομίνικου και στις περισσότερες χώρες της Μέσης Ανατολής)</p>
<p>ή Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil, 1 δισκίο: 200 mg =150 mg βάσης)</p>	
<p>10 mg βάσης/kg/ημέρα PO x 2 ημέρες (0 & 24ώρες),</p>	
<p>ακολουθούμενη από 5 mg βάσης/kg PO στις 48h</p>	<p>Λόγω της διαδεδομένης ανοχής στη χλωροκίνη, στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν χρησιμοποιείται η χλωροκίνη για τη θεραπεία του <i>P. falciparum</i></p>
<p>Συνολική δόση: 25 mg βάσης/kg</p>	

7.6. Μη επιπεπλεγμένη ελονοσία από είδη εκτός *P. falciparum*

Η ελονοσία από *P. malariae* θεραπεύεται με χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Στις λοιμώξεις από *P. ovale* και *P. vivax* χορηγείται χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη σε συνδυασμό πάντα με πριμακίνη για την εκρίζωση των υποζωιτών από το ήπαρ όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Σε περίπτωση ελονοσίας από *P. vivax* με ανοχή στη χλωροκίνη η θεραπεία γίνεται με 1) κινίνη σε συνδυασμό με δοξουκκίνη ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη, 2) ατοβακόνη/προγουανίλη, 3) συνδυασμούς παραγώγων της αρτεμισίνης, 4) μεφλοκίνη. Τα αναφερθέντα θεραπευτικά σχήματα συνδυάζονται πάντα με πριμακίνη (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Θεραπεία μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας/είδη εκτός *P. falciparum*.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
1) Περιοχή χωρίς ανοχή στη χλωροκίνη	Η πριμακίνη είναι απαραίτητη για την εκρίζωση των υποζωιτών, που παραμένουν στο ήπαρ και ευθύνονται για τις υποτροπές από <i>P. vivax</i> ή <i>P. ovale</i> (δεν χρειάζεται για τα είδη <i>P. malariae</i> και <i>P. knowlesi</i>). Συνιστάται έλεγχος για έλλειψη G6PD πριν από τη χορήγηση πριμακίνης
Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil 200 mg=150 mg βάσης, δοσολογικό σχήμα βλ. ανωτέρω) σε συνδυασμό με	
Πριμακίνη φωσφορική (Primaquine phosphate, 1 δισκίο=15 mg βάσης) 2 δισκία μία φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το <i>P. vivax</i> και 1 δισκίο μία φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το <i>P. ovale</i> ή	Σε περίπτωση ήπιας έλλειψης G6PD , μπορεί να χορηγηθεί το εναλλακτικό σχήμα: 0,75 mg/kg βάσης πριμακίνης 1 φορά την εβδομάδα, για 8 εβδομάδες . Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής έλλειψης G6PD, δεν χορηγείται πριμακίνη
Χλωροκίνη φωσφορική (Avloclor 250 mg=155 mg βάσης, δοσολογικό σχήμα βλ. ανωτέρω) σε συνδυασμό με πριμακίνη ως ανωτέρω	
2) Περιοχή με ανοχή στη χλωροκίνη	Η θεραπεία αυτή αφορά είδη <i>P. vivax</i> με ανοχή στη χλωροκίνη
A. Artemether/lumefantrine (CoArtem/Riamet) + πριμακίνη	Κατά τον ΠΟΥ, ως θεραπεία 1 ^η επιλογής θεωρούνται τα παράγωγα της αρτεμισίνης
B. Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη (Eurartesim) + πριμακίνη	
Γ. Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) + πριμακίνη	Ανοχή έχει αναφερθεί στη Νέα Γουινέα, στην Ινδονησία και στα σύνορα Καμπότζης-Ταϊλάνδης
Δ. Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin) + πριμακίνη	
Ε. Θεϊκή κινίνη + δοξυκυκλίνη, ή κλινδαμυκίνη + πριμακίνη	
Δοσολογικά σχήματα ως ανωτέρω	

7.7. Επιπεπλεγμένη ελονοσία (όλα τα είδη του πλασμοδίου)

Οι ασθενείς με σοβαρές μορφές της νόσου χρειάζονται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, καθώς η κατάστασή τους ενδέχεται να επιδεινωθεί ταχέως. Στις περιπτώσεις αυτές, ανεξαρτήτως του είδους του πλασμοδίου, συνιστάται έγκαιρη έναρξη ανθελονοσιακής θεραπείας με κινίνη ή κινιδίνη ή αρτεσουνάτη (artesunate) ενδοφλεβίως. Η αρτεσουνάτη φαίνεται ότι ελαττώνει το παρασιτικό φορτίο ταχύτερα σε σύγκριση με την κινίνη και σύμφωνα με τον ΠΟΥ θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα. Η αρτεσουνάτη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά το ΥΥΚΑ βρίσκεται σε διαδικασία επίσπευσης της κυκλοφορίας της. Επί του παρόντος, μπορεί να γίνει ειδική παραγγελία του φαρμάκου μέσω

ΙΦΕΤ. Σημειωτέον, ότι τόσο η κινίνη και η κινιδίνη όσο και η αρτεσουνάτη χορηγούνται πάντα σε συνδυασμό με δοξουκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Παρότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αφαιμαξο-μεταγγίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί, το CDC συνιστά την αφαιμαξο-μετάγγιση ως μία επιπλέον θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με παρασιταϊμία >10%, με προσβολή του ΚΝΣ, με ARDS ή με νεφρική προσβολή. Δια των αφαιμαξο-μεταγγίσεων αποβάλλονται τα παρασιτούμενα ερυθρά καθώς και τοξικές ουσίες, μεταβολίτες, κυτταροκίνες και βελτιώνεται η ροή του αίματος.

Πίνακας 3. Θεραπεία επιπεπλεγμένης ελονοσίας/όλα τα είδη πλασμοδίου.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
<p>Artesunate: 2,4 mg/kg ΣΒ IV (ή IM εάν δεν είναι δυνατή η IV χορήγηση), στις 0, 12 και 24 h κι έπειτα μία φορά ημερησίως έως ότου ο ασθενής είναι σε θέση να λάβει από του στόματος θεραπεία, οπότε συνεχίζει με παράγωγα αρτεμισινίνης PO ως ανωτέρω (συνολική δόση artesunate έως 18 mg/kg)</p> <p>σε συνδυασμό με:</p> <p>Δοξουκυκλίνη 100 mg IV q12h ή 100 mg PO q12h</p> <p>ή</p> <p>Κλινδαμυκίνη (Dalacin-C, φωσφορική κλινδαμυκίνη, 150 mg/ml) Αν ο ασθενής δεν ανέχεται PO θεραπεία: 10 mg βάσης/kg IV ως δόση εφόδου κι έπειτα 5 mg βάσης/kg IV q 8h. Αλλαγή σε PO αγωγή όποτε είναι εφικτό (600 mg q 8h μέχρι να συμπληρώσει 7 ημέρες συνολικής θεραπείας)</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες</p>	<p>Το Artesunate θεωρείται φάρμακο 1^{ης} επιλογής κατά τον ΠΟΥ και επιπλέον πλεονεκτεί στις κάτωθι περιπτώσεις:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) σοβαρή ελονοσία με υψηλή παρασιταϊμία (>10%) 2) σε ασθενείς, που δεν ανέχονται τη μέγιστη δόση κινίνης (άτομα με καρδιαγγειακή νόσο) 3) σε ασθενείς με <i>P. falciparum</i> από Ν.Α Ασία με πιθανή αντοχή στην κινίνη <p>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται παρακολούθηση με ΗΚΓ για παράταση του QT και αρρυθμίες</p> <p>Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας για όψιμη εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας</p>

Γλυκονική κινιδίνη**(amp 10 ml με περιεκτικότητα 80 mg
άλματος/ml= 50 mg βάσης/ml):****Σχήμα 1:** Δόση εφόδου 6,25 mg βάσης/kg
(10 mg άλατος/kg) IV σε έγχυση διάρκειας
1-2 ωρών, ακολουθούμενη από 0,0125 mg
βάσης/kg/min (0,02 mg άλατος/kg/min)
σε συνεχή έγχυση όλο το 24ωρο**Σχήμα 2:** Δόση εφόδου 15 mg βάσης/kg
(24 mg άλατος/kg) IV σε 4ωρη έγχυση,
ακολουθούμενη από 7,5 mg βάσης/kg
(12 mg άλατος/kg) IV σε 4ωρη έγχυση
q8h (1^η δόση, 8h μετά τη δόση εφόδου).
Αλλαγή σε PO αγωγή με δισκία κίνινης
μόλις είναι εφικτό ή/και η παρασιταμία
είναι <1%

σε συνδυασμό με

Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη ως ανωτέρω

Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες

**Κινίνη διυδροχλωρική (Quinine Dhcl,
600 mg/2 ml)**Δόση εφόδου, 20 mg/kg ΣΒ σε D/W 5% σε
4ωρη ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη
από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h.
Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί
πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο
χορηγείται κάθε 12h (10 mg/kg)

σε συνδυασμό με

Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη ως
ανωτέρω**Η εκάστοτε χορηγούμενη δόση κινίνης
δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,4 g**

Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες

Μειονεκτήματα: Πολύ μικρή εμπειρία στη
χρήση της, συχνές σοβαρές παρενέργειες,
όπως κοιλιακές αρρυθμίες, υπέρταση,
υπογλυκαιμία, παράταση QT**Αντενδείξεις:** Κολποκοιλιακός
αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια,
ιστορικό υπερευαισθησίας στο φάρμακο
ή στην κίνινη, τοξικός δακτυλιδισμός,
σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό torsade
des pointes, θρομβοπενία, μυασθένεια.
Προσοχή: όχι συγχορήγηση με φάρμακα
που παρατείνουν το QTΣυνιστάται 24ωρη καταγραφή της
καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ και
παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης,
λόγω συχνής πρόκλησης αρρυθμιώνΚατά την ενδοφλέβια χορήγηση της
κινίνης, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με
ηλεκτροκαρδιογράφημα λόγω πρόκλησης
αρρυθμιών (ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι και
άτομα με καρδιολογικά προβλήματα). Η
ενδοφλέβια χορήγηση κινίνης δύναται να
προκαλέσει **υπογλυκαιμία**Η δόση εφόδου (IV) της κινίνης δεν
χρειάζεται αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη PO
αγωγή με κινίνη ή μεφλοκίνηΗ κινίνη πρέπει πάντα να συνδυάζεται με
2^ο φάρμακο (κλινδαμυκίνη ή δοξυκυκλίνη).
Οδός χορήγησης αρχικά IV και εν συνεχεία
PO, εφόσον το επιτρέπει η κλινική
κατάσταση του ασθενούς)**7.8. Ελονοσία σε έγκυες**

Οι έγκυες γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή νόσο συκρικτικά με τις μη έγκυες. Η ελονοσία κατά την κύηση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, και αυξημένη θνητότητα στη μητέρα. Οι πληροφορίες που υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσμα-

τικότητα των περισσότερων ανθελανοσιακών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένες. Σε έγκυες γυναίκες με μη επιπεπλεγμένη ελονοσία από *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, ή χλωροκίνη-ευαίσθητο *P. falciparum*, το φάρμακο εκλογής είναι η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Σε περίπτωση λοίμωξης από χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum* συνιστάται κίνηση σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη (Πίνακας 1), φάρμακα τα οποία θεωρούνται ασφαλή και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τα παράγωγα της αρτεμισινίνης, η κινιδίνη, η ατοβακόνη-προγουανίλη και η μεφλοκίνη θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας C και δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ελονοσίας κατά την κύηση. Η χορήγησή τους επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση. Σε λοίμωξη από *P. vivax*, ή *P. ovale*, η χορήγηση πριμακίνης για την εκρίζωση των υπνοζωιτών στο ήπαρ και την αποφυγή υποτροπών θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό. Στις περιπτώσεις αυτές, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με χλωροκίνη, συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με 300 mg βάσης χλωροκίνης, μία φορά την εβδομάδα έως τον τοκετό. Σε σοβαρές μορφές ελονοσίας, η θεραπεία γίνεται με ενδοφλέβια κίνηση και κλινδαμυκίνη όπως και στους άλλους ασθενείς. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, μπορεί να χορηγηθεί αρτεσουνάτη ενδοφλέβια, ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, εάν κριθεί απαραίτητο.

7.9. Μέτρα πρόληψης

Σε όλους τους ταξιδιώτες, πριν από το αναχώρησή τους σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από οργανωμένα ιατρεία ταξιδιωτικής ιατρικής. Οι περισσότερες περιπτώσεις ελονοσίας συμβαίνουν σε άτομα που δεν έλαβαν τα απαραίτητα μέτρα προστασίας για την αποφυγή δηγμάτων εντόμων ή δεν ακολούθησαν την προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη. Οι ταξιδιώτες μπορούν να αποφύγουν τα δήγματα εντόμων με διάφορα προστατευτικά μέτρα όπως: 1) αποφυγή υπαίθριας έκθεσης με-ταξύ ανατολής και δύσης του ηλίου, 2) χρήση προστατευτικής ένδυσης και εντομοαπωθητικών ουσιών, 3) χρήση κουνουπιερών και σιτών.

7.10. Χημειοπροφύλαξη

Η χημειοπροφύλαξη καθορίζεται με βάση τον κίνδυνο ελονοσίας στην περιοχή προορισμού και τα κατά τόπους δεδομένα, που αφορούν στην αντοχή στα ανθελανοσιακά φάρμακα. Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι καμία ανθελανοσιακή αγωγή δεν παρέχει απόλυτη προστασία, αλλά η συμμόρφωση στην προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο. Τα ανθελανοσιακά φάρμακα που χορηγούνται καθημερινά, θα πρέπει να αρχίζουν να λαμβάνονται 1-2 ημέρες πριν από την άφιξη στην επικίνδυνη περιοχή, ενώ η χλωροκίνη και η μεφλοκίνη 1-2 εβδομάδες πριν. Η χημειοπροφύλαξη συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή για τη χλωροκίνη, μεφλοκίνη, δοξυκυκλίνη και 7 ημέρες μετά την επιστροφή για την ατοβακόνη/προγουανίλη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 4. Παιδιατρικές δόσεις ανθελονοσιακών φαρμάκων.

Co-Artem/Riamet (1 δισκίο=20 mg artemether και 120 mg lumefantrine)	52.488 mm
Eurartesim (1 δισκίο=40 mg διυδροαρτεμισίνη και 320 mg πιπερακίνη)	5 έως <25 kg: 2,5 mg/kg DHA +20 mg/kg PQP qd, για 3 ημέρες 25 έως <36 kg: 2 δισκία qd, για 3 ημέρες 36 έως <60 kg: 3 δισκία qd, για 3 ημέρες 60 έως <80 kg: 4 δισκία qd, για 3 ημέρες
Artesunate	<20 kg: 3 mg/kg/δόση IV ≥20 kg: 2,4 mg/kg/δόση IV
Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone)	5-8 kg: 2 παιδιατρικά δισκία qd για 3 ημέρες 9-10 kg: 3 παιδιατρικά δισκία qd για 3 ημέρες 11-20 kg: 1 δισκίο ενηλίκων qd για 3 ημέρες 21-30 kg: 2 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες 31-40 kg: 3 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες >40 kg: 4 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες
1 δισκίο ενηλίκων: 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλη 1 παιδιατρικό δισκίο: 62,5 mg ατοβακόνη και 25 mg προγουανίλη	
Γλυκονική κινιδίνη	Δοσολογία σε mg/kg βάρους και οδηγίες θεραπευτικού σχήματος, όπως στους ενήλικες
Κινίνη	PO: 10 mg άλατος/kg q8h για 7 ημέρες IV: Δόση εφόδου, 20 mg/kg σε D/W 5% σε 4ωρη ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h. Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο χορηγείται κάθε 12h (10 mg/kg) Προσοχή μέγιστη συγκέντρωση κινίνης στο διάλυμα έγχυσης 2 mg/ml
Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin 1 δισκίο, 250 mg= 228 mg βάσης)	15 mg άλατος/kg PO ως δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 10 mg άλατος/kg PO 6-12 ώρες μετά την αρχική δόση Συνολική δόση: 25 mg άλατος/kg
Κλινδαμυκίνη	PO: 20 mg βάσης/kg/ημέρα διαιρεμένη σε 3 δόσεις q8h, για 7 ημέρες IV: Αρχικά δόση εφόδου: 10 mg βάσης/kg και ακολούθως 5 mg βάσης/kg q8h. Αλλαγή σε αγωγή PO, όταν αυτό είναι εφικτό, στην ανωτέρω δοσολογία μέχρι συμπληρώσεως συνολικά 7 ημερών
Δοξυκυκλίνη για παιδιά >8 ετών	2,2 mg/kg PO q12h, για 7 ημέρες
Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil 200 mg=150 mg βάσης)	10 mg βάσης/kg/ημέρα PO x 2 ημέρες (0 & 24 ώρες), ακολουθούμενη από 5 mg βάσης/kg PO στις 48h
ή Χλωροκίνη φωσφορική (Avloclor 250 mg=155 mg βάσης)	Συνολική δόση: 25 mg βάσης/kg
Πριμακίνη φωσφορική (Primaquine phosphate, 1 δισκίο=15 mg βάσης)	0,5 mg βάσης/kg/ημέρα PO qd για 14 ημέρες για <i>P. vivax</i> και 0,25 mg βάσης/kg/ημέρα PO qd για 14 ημέρες για <i>P. ovale</i>

Τα θεραπευτικά σχήματα είναι τα ίδια με αυτά των ενηλίκων.

Πίνακας 5. Χημειοπροφύλαξη.

Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια προφύλαξης	Κύηση	Παιδιά	Αντενδείξεις	Σχόλια
Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) Παιδιατρικό	Ενήλικες: 1 δισκίο ενήλικων/ημέρα Παιδιά 11-20 kg: 1 παιδιατρικό δισκίο/ημέρα 21-30 kg: 2 παιδιατρικά δισκία/ημέρα	1 ημέρα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 7 ημέρες μετά την επιστροφή	Δεν υπάρχουν στοιχεία, δεν συνιστάται	Δεν συνιστάται σε παιδιά με βάρος <11 kg	1. Υπερευαισθησία σε ατοβακόνη και/ή προγουανίλη 2. Νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση <30 ml/min)	Περιορισμοί στη διάρκεια χρήσης (ποικίλλει από χώρα σε χώρα από 5 εβδ. έως 1 έτος) Τα επίπεδα πλάσματος ατοβακόνης μειώνονται όταν συγχρηγείται με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, μετοκλοπραμίδη, τετρακυκλίνη
Χλωροκίνη (Anivoclor) 155 mg βάσης για περιοχές χωρίς αντοχή στη χλωροκίνη	Ενήλικες: 300 mg βάσης χλωροκίνη/εβδομάδα Παιδιά: 5 mg/kg βάσης χλωροκίνη/εβδομάδα	1 εβδομάδα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Ασφαλής	Ασφαλής	1. Υπερευαισθησία σε χλωροκίνη και ή προγουανίλη 2. Ιστορικό επιληψίας 3. Ψωρίαση	Κάθε άτομο που έχει λάβει 300 mg εβδομαδιαίως για περισσότερα από 5 χρόνια και χρήζει περαιτέρω προφύλαξη θα πρέπει να εξετάζεται 2 φορές το χρόνο για τυχόν βλάβες στον αμφιβλαστροειδή Η χλωροκίνη μπορεί να μειώσει την ανοσοική απάντηση σε αντιλυσικό εμβολιασμό με ανθρώπινα διπλοειδή κύτταρα

συνέχεια από Πίνακα 5

Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια προφύλαξης	Κύηση	Παιδιά	Αντενδείξεις	Σχόλια
Δοξυκυκλίνη (Vibramycin) 1 δισκίο: 100 mg	1 δισκίο/ημέρα	1 ημέρα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Αντενδείκνυται	Αντενδείκνυται σε παιδιά <των 8 ετών	1. Υπερευαισθησία στις τετρακυκλίνες 2. Ηπατική δυσλειτουργία	Η δοξυκυκλίνη προκαλεί φωτοευαισθησία και αυξάνει τις πιθανότητες για κολπική καντιντίαση
Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin) 1 δισκίο, 250 mg= 228 mg βάσης)	1 δισκίο/ εβδομάδα	1 εβδομάδα (προτιμότερο 2 έως 3 εβδομάδες) πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω έλλειψης στοιχείων	Δεν συνιστάται σε παιδιά βάρους <5 kg λόγω έλλειψης στοιχείων	1. Υπερευαισθησία στη μεφλοκίνη 2. Ψυχιατρικές διαταραχές 3. Επιληψία 4. Συγχρηρήρηση με αλοφραντρίνη	Όταν η μεφλοκίνη συγχρησιάζεται με καρδιολογικά φάρμακα συνιστάται ιατρική παρακολούθηση. Η αμικικλλίνη, τετρακυκλίνη και μετοκλοπραμίδη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα μεφλοκίνης στο πλάσμα

Σε ταξιδιώτες με προορισμό περιοχές όπου δεν έχει αναφερθεί χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum*, τα συνιστώμενα φάρμακα είναι χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, ενώ σε περιοχές με χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum* χορηγείται ατοβακόνη/προγουανίλη, μεφλοκίνη ή δοξουκυκλίνη. Τα πλασμάδια *P. vivax* και *P. ovale* είναι δυνατό να παραμείνουν στο ήπαρ ως υποζωϊτες και να προκαλέσουν υποτροπή έως και 4 χρόνια μετά την αναχώρηση από την ενδημική περιοχή. Εάν ο ταξιδιώτης παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα σε περιοχή που υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε *P. vivax* ή *P. ovale*, εκτός από τη χημειοπροφύλαξη που αναφέρθηκε παραπάνω, συνιστάται και η χορήγηση πριμακίνης, 30 mg βάσης ημερησίως για 14 ημέρες μετά την επιστροφή (anti-relapse prophylaxis).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου των εγκύων για σοβαρή νόσηση και δεδομένου ότι η χημειοπροφύλαξη δεν είναι πάντα αποτελεσματική, συνιστάται οι γυναίκες να μην ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε έγκυες που θα ταξιδέψουν σε χώρες με χλωροκίνη-ευαίσθητο *P. falciparum*, χορηγείται χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, ενώ σε έγκυες που έχουν προορισμό χώρες με χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum*, δύναται να χορηγηθεί μεφλοκίνη. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, όσον αφορά τη χρήση μεφλοκίνης, προκύπτει ότι το φάρμακο σε δόσεις χημειοπροφύλαξης, είναι ασφαλές κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Περιορισμένη κλινική εμπειρία δείχνει ότι η μεφλοκίνη σε δόσεις χημειοπροφύλαξης είναι επίσης ασφαλής και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

7.11. Αυτοθεραπεία (Stand by emergency treatment: SBET)

Προσφάτως, έχει υιοθετηθεί η αυτοθεραπεία αντί της χημειοπροφύλαξης από ορισμένους εμπειρογνώμονες. Η στρατηγική της αυτοθεραπείας συνιστάται στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Σε άτομα που θα ταξιδέψουν σε γεωγραφικές περιοχές, όπου ο κίνδυνος για ελονοσία είναι χαμηλός (ετήσια επίπτωση <10 περιπτώσεις/1.000 κατοίκους), όπως περιοχές της Ασίας, Ινδίας, Κεντρικής και Νότιας Αμερικής.
- Σε ταξιδιώτες με μακροχρόνια παραμονή στη χώρα προορισμού (>6 μήνες) οπότε η συνεχής χημειοπροφύλαξη δεν είναι εφικτή.
- Σε ταξιδιώτες με πολλαπλές επισκέψεις σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές, που έχουν διαφορετικό κίνδυνο για ελονοσία.
- Σε άτομα, που ταξιδεύουν συχνά σε ενδημικές περιοχές για μικρό χρονικό διάστημα.
- Σε περιπτώσεις, που ο ταξιδιώτης δεν θα έχει πρόσβαση σε άμεση ιατρική φροντίδα (εντός 24 ωρών).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε σχήματα αυτοθεραπείας είναι τα εξής: 1. Διυδροαρτεμισίνη/πιπερακίνη (Eurartesim), 2. αρτεμεθέρη/λουμεφανδρίνη (Riamet-Coartem), 3. ατοβακόνη/προγουανίλη (Malarone).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ελονοσίας (<http://www.keelrno.gr>).
2. Μαρίνης Ε., Βογιατζάκης Ε., Βρυώνη Γ. Εργαστηριακή Μυκοβακτηριδιολογία, Αθήνα, 2006.
3. Παπαβασιλείου Α., Σγούντζος Β., Σιμποπούλου Σ., Τσαρουχά Α. Φυματίωση: Διαγνωστικά λάθη. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα. Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, σελ. 507-518. 2008.
4. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρόντου Β. Κλινική Πνευμονολογία Β' Τόμος, σελ. 1593-1869, Β' Έκδοση, Πασχαλίδης 2005.
5. Σγούντζος Β., Παπαβασιλείου Α., Σιμποπούλου Σ., Τσαρουχά Α. Συνήθη σφάλματα κατά τη θεραπεία της φυματίωσης. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα - Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, σελ. 519-526. 200
6. Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
7. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/Infections Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;167:603-62.
8. ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection *MMWR.* 2000;49 (No. RR-6).
9. Ariza J, Bosilkovski M., Cascio A., Colmenero J.D., Corbel M.J., Falagas M.E. et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. *Plos Med.* 2007;4 e 317.
10. Bern C., Adler-Moore J., Berenguer J. et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:917-24.
11. California Department of Health Services/California Tuberculosis Controllers Association Joint Guidelines, Guidelines for the treatment of Active Tuberculosis Disease. www.ctca.org/guidelines/IIA1treatmentactivevb.pdf.
12. Caminero J. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:621-629.
13. CDC 2010. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers.
14. CDC Health Information for International Travel 2012. In Gary W. Brunette, The yellow book Malaria. Oxford University press. 2012:223-243.
15. CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR.* 2011;60:1650-1653.
16. CDC. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor - alpha - California, 2002-2003. *MMWR.* 2004;53 (No. 30).
17. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States - 2010. *MMWR.* 2010;1-166.
18. Centers for Disease control and Prevention. Treatment of malaria (guidelines for clinicians). Online resource available from: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.htm
19. Colmenero J.D., Ruiz-Mesa J.D., Plata A. et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46:426.
20. Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of leishmaniasis. Geneva 22-26 March 2010. WHO Technical Report.
21. Drobniowski F., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Bang D., Papaventsis D. Diagnosis of tuberculosis and drug resistance: What can new tools bring us? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:860-70.
22. Drug-Resistant Tuberculosis. A Survival guide for Clinicians, 2nd edition. Francis J. Curry, National Tuberculosis Center and California department of Public Health, 2008.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Stockholm: ECDC;2011. In: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC;2011. In: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_JGRA.pdf.
25. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
26. Everett E.D. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of brucellosis. UpToDate, 2011, www.uptodate.com.
27. Falagas M.E., Bliziotis I.A. Quinolones for the treatment of human brucellosis: Critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:22.
28. Gomez M.C., Nieto J.A., Rosa C. et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 5:1031.

29. Haji-Abdolgami M., Rasooli-Nejad M., Jafari S. et al. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: Review of 31 cases. *Arch Iranian Med.* 2008;11(1):21.
30. Hasanjani Roushan M.R., Mohraz M., Hajiahmadi M. et al. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1075.
31. Jindani A., Aber V.R., Edwards E.A. et al. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:939-49.
32. Khan A., Sterling T. et al. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:344-346.
33. Khan M.Y., Mah M.W., Memish Z.A. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1172.
34. Lachaud L., Bourgeois N., Plourde M. et al. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfectd with HIV type 1 and Leishmania infantum. *Clin Infect Dis.* 2009;48:e16-22.
35. Lallou D.G., Shingadia D., Pasvol G. et al. For the HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines. *Journal of Infection.* 2007;54:111-121.
36. McLean D.R., Russell N., Yousuf Khan M. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features. *CID.* 1992;15.
37. Mitchison D.A. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle.* 1985;66:219-25.
38. Mitka S., Anetakis C., Souliou E. et al. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J. Clin. Microbiol.* 2007;45:1211-1218.
39. Mukherjee J. et al: Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2004;363:474-81.
40. Murray H.W., Berman J.D., Davies C.R., Saravia N.G. Advances in leishmaniasis. *Lancet.* 2005;366:1561-77.
41. Navarro E., Segura J.C., Castano M.J. et al. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1266-73.
42. Pagliano P., Rossi M., Rescigno C. et al. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: A retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001). *JAC.* 2003;52:264-8.
43. Papaventis D., Nikolaou S., Karabela S., Ioannidis P., Konstantinidou E., Marinou I., Saini A., Kanavaki S. Tuberculosis in Greece: Bacteriologically confirmed cases and anti-tuberculosis drug resistance, 1995-2009. *Euro Surveill.* 2010;15(28):pii=19614.
44. Pappas G., Akritidis N., Bosilkovski M., Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325-36.
45. Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N., Christou L., Tsianos E.V. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-9.
46. Saukkonen J.J. et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:935-952.
47. Schlagenhauf and Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: Experience to date and new developments. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012;10:537-546.
48. Skalsky K., Yahav D., Bishara J. et al. Treatment of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:L701.
49. Snuiider D.E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980;61:191-196.
50. Sterling T.R., Villarino M.E., Borisov A.S. et al. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2011;365:2155-66.
51. Sullivan E.A. et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet.* 1995;345:1148-1150.
52. Syriopoulou V., Daikos G.L., Theodoridou M. et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:560-6.
53. Vroni G., Pappas G., Priavali E. et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e131-136.
54. WHO, Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition, 2010 - available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>.
55. WHO, Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition, 2015 - available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
56. World Health Organization. International Travel in Health. Ζητήματα υγείας ταξιδεύοντας στον κόσμο. Επιμέλεια Ελληνικής έκδοσης: Πετρούλα Χατζηπανταζή. Εκδόσεις Βήτα. 2010:202-237.
57. WHO, Treatment of tuberculosis: Guidelines, fourth edition, 2010.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

- Αδάμης Γ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής, Α' Παθολογική Κλινική & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Αθανασιά Σ.:** Παθολόγος
- Αντωνιάδου Α.:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Ε.Κ.Π.Α., Δ' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
- Αργυρίου Μ.:** Καρδιοχειρουργός, Διευθυντής Β' Καρδιοχειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Αργυροπούλου Α.:** Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Αρμένης Κ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Ασημακόπουλος Δ.:** Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Διευθυντής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Βαρβαρούσης Α.:** Ορθοπαιδικός-Χειρουργός, τ. Διευθυντής ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ-ΕΚΑ»
- Βαρθαλίτης Γ.:** Παθολόγος Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος»
- Βατόπουλος Αλ.:** Καθηγητής Μικροβιολογίας Ε.Σ.Δ.Υ.
- Βογιατζάκης Ε.:** MD, Ιατρός Βιοπαθολόγος-Υγιεινολόγος, Κλινικός Μικροβιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Μικροβιολογικού και Βιοχημικού Εργαστηρίου & Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
- Βιτωράτος Ν.:** Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»
- Βουσινάς Δ.:** Συντονιστής Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μ.Ε.Λ., Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»
- Βρωώνη Γ.:** Βιοπαθολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
- Βώρος Δ.:** Καθηγητής Χειρουργικής
- Γαλανάκης Ν.:** Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, τ. Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
- Γαλανή Α.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια ΣΤ', Παθολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
- Γαργαλιάνος-Κακολύρης Π.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Α' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Γερασιμίδης Θ.:** Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής-Αγγειοχειρουργικής Α.Π.Θ.
- Γερούλανος Σ.:** Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστήμιο Ζυρίχης
- Γεωργιάδης Γ.:** Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
- Γεωργιάδου Σ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Γεωργιλίδης Κ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ε.Ι.: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Καθηγητής Center for Sepsis Control and Care, Jena University Hospital, Germany

Γιαμαρέλλου Ε.: Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας, Ε.Κ.Π.Α.

Γιαννιτσιώτη Ε.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Γκίκας Α.: Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γώγος Χ.: Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών

Δαΐκος Γ.Λ.: Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Δεδεγιάς Π.: Καρδιοχειρουργός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Καρδιοθωρακοχειρουργικό-Θωρακοχειρουργικό-Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Δημόπουλος Γ.: Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Διγαλάκη Α.: Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Ζαββός Γ.: Χειρουργός, Συντονιστής Διευθυντής Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού και Χειρουργικής Νεφροπαθών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Ζαρκωτού Ο.: Ιατρός Βιοπαθολόγος, Επιμελήτρια Α' Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Ζέρβας Αν.: Καθηγητής Ουρολογίας, τ. Διευθυντής Α' Ουρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Θεοδωρίδου Μ.: Ομότιμος Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογος, Ε.Κ.Π.Α.

Ιατρού Χ.: Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης» Γ.Ν. Νίκαιας

Ιωαννίδης Π.: Μοριακός Βιολόγος, Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

Καβαλιώτης Ι.: Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης

Καββαθά Δ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Καλαντερίδου Σ.: Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλογήρου Δ.: Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ε.Κ.Π.Α.

Καλτσάς Π.: Παθολόγος, Διευθυντής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Καμπαρούδης Α.: Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.,
Ε' Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

Κανελλακοπούλου Κ.: Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ε.Κ.Π.Α.

Καραγεωργίου Κ.: Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Καραγιώργου Α.: Βιοπαθολόγος-Υγιεινολόγος

Καραϊσκού Α.: Νοσηλεύτρια Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, ΜSc,
Γ.Ν. Ελευσίνας «Θριάσιο»

Καράμπελα Σ.: Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και
Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

Καραμπίνης Α.: Παθολόγος-Εντατικολόγος, Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α.,
Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Καρνέσης Λ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής,
401 Γ.Σ.Ν.Α.

Καφετζής Δ.: Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Ομότιμος Καθηγητής, Ε.Κ.Π.Α.

Κιουμής Ι.: Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμωξιολογίας,
Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπανικολάου»

Κλούβα-Μολυβδά Φ.: Παθολόγος-Εντατικολόγος

Κοντέ Β.: Παιδίατρος Λοιμωξιολόγος, Γραφείο HIV Λοίμωξης & Σεξουαλικά
Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

Κορατζάνης Γ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, τ. Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»

Κοτανίδου Α.: Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας,
Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Κουσκούνη Ε.: Βιοπαθολόγος, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Διευθύντρια Εργαστηρίου
Βιοπαθολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»

Κουτρομπάκης Ι.: Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου

Κοφτερίδης Δ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κρανίδης Α.: Καρδιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Νίκαιας

Κυρμιζάκης Δ.: Συντονιστής Διευθυντής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής, Βέροια

Κωνσταντινίδου Ε.: Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Μικροβιολογικού
Εργαστηρίου και Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

Κωνσταντίνου Κ.: Πνευμονολόγος, Διευθυντής, Αντιφυματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Λαδά Ε.: Μικροβιολόγος, τ. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Λαζάνης Μ.Κ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής,
Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»

- Λεγάκης Ν.:** Ομότιμος Καθηγητής Μικροβιολογίας, Ε.Κ.Π.Α.
- Λεκάκης Ι.:** Καρδιολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Ε.Κ.Π.Α., Β' Καρδιολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικών»
- Λέκκου Α.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Π.Γ.Ν. Πατρών
- Λελέκης Μ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ-ΕΚΑ»
- Λεωνίδου Λ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ιατρός ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν. Πατρών
- Λιάπης Χ.:** Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Κλινικής Αγγειακής & Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- Λιονή Α.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια, Γ' Παθολογική Κλινική & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Λούπα Χ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν. Μελισίων «Αμαλία Φλέμινγκ»
- Λουρίδα Π.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ιατρός ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Α' Παθολογική Κλινική & Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Μαγγίνα Ν.:** Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, τ. Διευθύντρια Μ.Ε.Θ., Γ.Ν. Ν. Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο»
- Μακρυδήμας Γ.:** Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Μαλιζός Κ.:** Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Μαλτέζος Ε.:** Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Μονάδα Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν. Έβρου, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
- Μαλτέζου Ε.:** Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
- Μάναλη Ε.:** Λέκτορας Ε.Κ.Π.Α., Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αττικών»
- Μαραγκός Μ.:** Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωδών Νοσημάτων, Διευθυντής Τμήματος Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν. Πατρών
- Μαργαρίτη Γ.:** Βιοπαθολόγος-Κλινική Μικροβιολόγος, τ. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
- Μαρίνης Ε.:** Επίτιμος Διευθυντής Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»
- Μαυρομάτης Α.:** Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν. Νίκαιας, «Άγιος Παντελεήμων», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας
- Μεταλλίδης Σ.:** Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Α.Π.Θ.
- Μίχος Α.:** Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
- Μοστρού Γ.:** Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, τ. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.
- Μπαλάσκα Α.** Παθολόγος, Certificate in Travel Health, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
- Μπαρμπούτης Ι.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ιατρός ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

- Μπασιάρης Χ.:** Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Μπολέτης Ι.:** Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής & Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- Μπομπολή Μ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Μυγιάκης Σ.:** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Wollongong, Διευθυντής Τμήματος Λοιμώξεων Νοσοκομείου Wollongong, Επικεφαλής Ομάδας Διαγνωστικής & Θεραπευτικής Έρευνας Ινστιτούτου Υγείας και Ιατρικής Έρευνας Illawarra, Νέα Νότιος Ουαλία, Αυστραλία
- Νικολαΐδης Π.:** Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Α.Π.Θ.
- Νικολαΐδου Η.:** Επίκουρη Καθηγήτρια Αφροδισιολογίας-Δερματολογίας, Ε.Κ.Π.Α.
- Ξηρουχάκη Ε.:** τ. Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ε.Κ.Π.Α.
- Ξυλωμένος Γ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ιατρός ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Ορφανίδης Γ.:** Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- Ορφανίδου Δ.:** τ. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Ε.Κ.Π.Α.
- Πάγκαλη Α.:** Βιοπαθολόγος-Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθύντρια Κεντρικών Εργαστηρίων, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- Παγώνη Μ.:** Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α', Αιματολογική κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Παναγιωτίδης Π.:** Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν. «Λαϊκό»
- Παναγόπουλος Π.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
- Πανιώρα Ό.:** τ. Συντονίστρια Διευθύντρια Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Παπαβασιλείου Α.:** Πνευμονολόγος -Φυματιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αντιφυματικού Τμήματος Πολυανθεκτικής Φυματίωσης, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»
- Παπαβασιλείου Β.:** Αγγειοχειρουργός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ»
- Παπαβασιλείου Ε.:** Γαστρεντερολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν. Μελισίων «Αμαλία Φλέμιγκ»
- Παπαβέντσης Δ.:** Βιοπαθολόγος, Επιμ. Α' Ε.Σ.Υ. Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»
- Παπαδογεωργάκη Ε.:** Βιοπαθολόγος, τ. Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Α. Συγγρός»
- Παπαδομιχελάκης Ε.:** Παθολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτης Α' Ε.Σ.Υ., Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικών»

Παπαδόπουλος Α.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Παπαδόπουλος Ι.: Καθηγητής Χειρουργικής, Δ' Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Παπαευαγγέλου Β.: Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας Ε.Κ.Π.Α., Διευθύντρια Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Παπαρίζος Β.: Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Α. Συγγρός»

Παπασταμόπουλος Β.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ε' Παθολογικό Τμήμα-Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Παπαφράγκας Ε.: Μικροβιολόγος, τ. Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ-ΕΚΑ»

Πέππας Θ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Νίκαιας

Πετρίκκος Γ.: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ε.Κ.Π.Α.

Πεφάνης Α.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

Πηρουνάκη Μ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Πλατσούκα Ε.: Βιοπαθολόγος, Κλινικός Μικροβιολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Ν. Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο»

Πλαχούρας Δ.: Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Πουλάκου Γ.: Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Πρεκατές Α.: Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Ροϊλίδης Ε.: Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

Σαμπατάκου Ε.: Επίκουρη Καθηγήτρια, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Υπεύθυνη Μονάδας Λοιμώξεων

Σαμώνης Γ.: Ογκολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σαρόγλου Γ.: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ε.Κ.Π.Α.

Σελβιαρίδης Π.: Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Α.Π.Θ.

Σιδέρης Α.: Καρδιολόγος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά Υπεύθυνος Καρδιολογικού Τμήματος-Τμήμα Β', Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Σκολαρίκος Αν.: Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Ε.Κ.Π.Α.

Σκουτέλης Α.: Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Διευθυντής, Ε' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Σουγιουλτζής Σ.: Επίκουρος Καθηγητής Παθοφυσιολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ε.Κ.Π.Α.

- Σουλή Μ.:** Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων, Τμήμα Ιατρικής, Ε.Κ.Π.Α, Δ' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
- Σπυρίδης Ν.:** Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»
- Σταματάκη Π.:** Υπ/χος (ΥΝ), Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD (c), Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών
- Στεργιόπουλος Σ.:** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α
- Συριοπούλου Β.:** Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ε.Κ.Π.Α.
- Σύψας Ν.:** Αναπληρωτής Καθηγητής, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- Τόσκας Α.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- Τριανταφυλλίδη Ε.:** Επιμελήτρια, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
- Τριανταφύλλου Α.:** Νευρολόγος, τ. Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Τσεκές Γ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Τσερώνη Μ.:** Νοσηλεύτρια ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
- Τσιάρα Σ.:** Νοσηλεύτρια, Π.Ε., MPH, PhD, Γραφείο HIV λοίμωξης & Σ.Μ.Ν., ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
- Τσιόδρας Σ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
- Τσιριγώτης Π.:** Αιματολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
- Τσιτλακίδης Α.:** Νευροχειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- Τσόγκας Ν.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Φακίρη Ε.:** Ιατρός Βιοπαθολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμινγκ»
- Φαρμάκη Ε.:** Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοανοσολογίας, Παιδιατρικό, Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς, Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
- Φλώρος Ι.:** Παθολόγος-Εντατικολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- Φραγκούλη Ε.:** Ιατρός Βιοπαθολόγος, τ. Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Νοσοκομείο Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων «Α. Συγγρός»
- Χαλκιαδάκη Δ.:** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»
- Χαρλαύτης Ν.:** Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

Χατζηγεωργίου Δ.: Ταξίαρχος (ΥΙ), Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος,
Υποδιοικητής 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

Χίνη Μ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα
Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.»

Χρύσος Γ.: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική Κλινική & Μονάδα
Λοιμώξεων, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Ψηφίδης Α.: τ. Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Α.Π.Θ.

Ψυχογιού Μ.: Λέκτορας Παθολογίας Λοιμώξεων, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Φαρυγγοαμυδαλίτιδα

Οξεία ρινοκολπίτιδα

Λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ

Πνευμονία από την κοινότητα

Νοσοκομειακή πνευμονία

Διαρροϊκό σύνδρομο

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

Λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Λοιμώξεις από ενδαγγειακούς καθετήρες

Λοιμώξεις εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή

Εμπύρετη ουδετεροπενία και νεοπλασματικά νοσήματα

Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων

Λοιμώξεις οστών, αρθρώσεων και ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

Χειρουργικές λοιμώξεις

Παιδιατρικές λοιμώξεις

Σοβαρή σήψη

Λοιμώξεις

Ειδικές λοιμώξεις

