

Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων  
Επιστημονική Επιτροπή  
Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

Κατευθυντήριες Οδηγίες  
για τη Διάγνωση και  
την Εμπειρική Θεραπεία  
των Λοιμώξεων



ΑΘΗΝΑ 2007

Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)  
Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

**Κατευθυντήριες Οδηγίες  
για τη Διάγνωση και  
την Εμπειρική Θεραπεία  
των Λοιμώξεων**

Υπεύθυνος Έκδοσης  
**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

Αθήνα 2007

## **Τίτλος πρωτοτύπου**

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των λοιμώξεων

ISBN 978-960-88929-2-7

© Copyright 2007

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: Λήδα Σανιώτη

Εικαστική επιμέλεια: Γιάννης Βασαλάκης

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση: Multimedia Trend

Φιλμ-Μοντάζ-Εκτύπωση: ΔΙΑΣΤΑΣΗ

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.

## Πρόλογος

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι λοιμώξεις ακόμα και σήμερα αποτελούν έναν από τους φονείς της ανθρώπινης ύπαρξης. Είναι επομένως γεγονός ότι ο Ιατρός της κάθε ειδικότητας που καλείται να φροντίσει ασθενείς, θα πρέπει να γνωρίζει πώς θα αντιμετωπίσει τη λοίμωξη. Απαιτούνται λοιπόν γνώσεις εφαρμοσμένης διαγνωστικής και διαφορο-διαγνωστικής όπως και ορθολογικής θεραπευτικής ως εργαλεία άμεσης επέμβασης και παρέμβασης.

Σε αυτό ακριβώς αποσκοπεί το νέο αυτό μικρό βιβλίο που βασίζεται στην πεποίθηση ότι τα αντιβιοτικά και η ορθή γνώση για τη διαγνωστική και τη θεραπευτική των λοιμώξεων έσωσαν και εξακολουθούν να σώζουν εκατομμύρια ανθρώπινες ζωές. Γι' αυτό η επιλογή τους δεν μπορεί να είναι τυχαία ή να βασίζεται στην πεποίθηση πως «ότι νεώτερο είναι και το καλύτερο».

Σήμερα, οι Ιατροί του 2007, βιώνοντας την επίσημη πληροφόρηση για «το Τέλος των Αντιβιοτικών», ζώντας σε μια χώρα με πολύ υψηλά ποσοστά αντοχής των παθογόνων μικροβίων στα αντιβιοτικά, ανήκοντας σε μια υπερκαταναλωτική κοινωνία που δεν φείδεται να υπερκαταναλίσει ακόμη και τα «πολύτιμα» αντιβιοτικά, είμαστε όλοι συνυπεύθυνοι. Συνυπεύθυνοι, γιατί είναι γεγονός ότι είναι εφικτή τόσο η μείωση της αντοχής όσο και η πρόληψή της με τον ορθολογισμό στη συνταγογραφία τους.

Με το σκεπτικό αυτό γράφτηκαν οι «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων» από την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) σε συνεργασία με επιλεγέντες εκπροσώπους των σχετικών με τα αντικείμενα του βιβλίου Επιστημονικών Εταιρειών της χώρας.

Το ανά χείρας πόνημα δεν ήταν δυνατόν να περιλάβει όλα τα αναμενόμενα αντικείμενα ενός βιβλίου για τις λοιμώξεις εφ' όσον αποσκοπεί να δώσει λύσεις στα άμεσα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα όπως και στην πρόληψη των λοιμώξεων χωρίς να στερεί τον Κλινικό Ιατρό της κάθε ειδικότητας από την έφεση για προβληματισμό και την ανάγκη για περαιτέρω διεξοδική και εν τω βάθει μελέτη των λοιμώξεων.

Οι ανά χείρας «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων» παραδίδονται στους Κλινικούς Νοσοκομειακούς Ιατρούς όλων των κλινικών ειδικοτήτων της χώρας με την πεποίθηση ότι η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση και η ορθολογική θεραπεία των λοιμώξεων θα συνεχίσει να σώζει ανθρώπινες ζωές.

Επιστημονική Επιτροπή  
Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΠ.Ε.Ν.Λ.)



**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΠ.Ε.Ν.Λ.)**

**ΤΑΚΤΙΚΑ ΜΕΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ  
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

**Συντονίστρια**

**Ελένη Γιαμαρέλλου**, Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Δ' Παθολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»

**Νικόλαος Λεγάκης**, Αναπληρωτής Συντονιστής, Καθηγητής  
Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αθηνά Κύρλεση**, Διευθύντρια Διεύθυνσης Δημόσιας Υγιεινής,  
Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

**Ευαγγελία Ξηρουχάκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής &  
Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ευάγγελος Μαρίνης**, Επίτιμος Διευθυντής Μικροβιολογικού Τμήματος,  
Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Σωτηρία»

**Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος,  
Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α.  
«Γ. Γεννηματάς»

**Μάριος Κ. Λαζανάς**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής  
Γ' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Λοιμώξεων,  
«Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο» Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.

**Βασιλική Συριοπούλου**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

**Αθανάσιος Σκουτέλης**, Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας,  
Διευθυντής Ε' Παθολογικής Κλινικής & Μονάδας Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α.  
«Ο Ευαγγελισμός»

**Γεώργιος Πετρίκος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος,  
Αναπληρωτής. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

**Ελένη Λαδά-Μαλάμου**, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος,  
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

**Ευάγγελος Παπαφράγκας**, Κλινικός Μικροβιολόγος,  
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»

**Κυριακή Κανελλακοπούλου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ' Παθολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»

**Όλγα Δαληγγάρου**, Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας,  
Θεραπευτικό & Διαγνωστικό Κέντρο «Υγεία»

**Αχιλλέας Γκίκας**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ηρακλείου

**Όλγα Πανιάρα**, Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθύντρια Μικροβιολογικού  
Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

**Νέαρχος Γαλανάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α΄ Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Νίκαιας  
«Αγ. Παντελεήμων»

**Ανδρέας Καραμπίνης**, Εντατικολόγος, Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α.  
«Γ. Γεννηματάς»

**Ευαγγελία Πλατσούκα**, Κλινικός Μικροβιολόγος, Αναπληρώτρια  
Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

**Στέφανος Γερούλανος**, Εντατικολόγος-Χειρουργός, Διευθυντής Μ.Ε.Θ.  
Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

**Ευαγγελία Κουσκούνη**, Μικροβιολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Μικροβιολογικού  
Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»

**Γεώργιος Λ. Δαΐκος**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Προπαιδευτική Κλινική Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

**Γεώργιος Σαρόγλου**, Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Διονύσιος Βώρος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»

**Γεώργιος Σαμώνης**, Ογκολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Ηρακλείου»

**Ιωάννης Κιουμής**, Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμώξεων,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Αλκιβιάδης Βατόπουλος**, Καθηγητής Μικροβιολογίας,  
Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

**Ιωάννης Καβαλιώτης**, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής  
Παιδιατρικής Κλινικής Ειδικών Παθήσεων, «Λοιμωδών Θεσσαλονίκης»

## **ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΜΕΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

**Σταματίνα Λεβειδιώτου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ιωαννίνων

**Αθανάσιος Τσακρής**, Καθηγητής Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών  
**Θεοδώρα Σταύρου**, Παιδίατρος-Ογκολόγος, Διεύθυνση Δημόσιας  
Υγιεινής ΥΓΚΚΑ

**Σοφία Καρτάλη-Κτενίδου**, Καθηγήτριας Μικροβιολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

**Ευάγγελος Βογιατζάκης**, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Ν.Γ.Ν.Α. «Πολυκλινική»

**Μωυσής Λελέκης**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν. Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ»

**Γεώργιος Χρύσος**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

**Μαρία Θεοδωρίδου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α' Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Υπεύθυνη Μονάδας Παιδικού AIDS, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

**Μάρκος Μαραγκός**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Τμήμα Λοιμώξεων, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Πατρών»

**Άγγελος Τόσκας**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α', Α' Προπαιδευτική Κλινική Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

**Βασιλική Πετροχείλου**, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

**Αναστασία Πάγκαλη**, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

**Πάυλος Νικολαΐδης**, Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Α.Π.Θ., Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»

**Αναστασία Γκίκα**, Νοσηλεύτρια Λοιμώξεων, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»

**Διονύσιος Βουτσινάς**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος και Μονάδας Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν.Π. «Τζάνειο»

**Γεωργία Μαργαρίτη**, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ο.Ν. Κηφισιάς «Αγ. Ανάργυροι»

**Γεώργιος Κορατζάνης**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντεύων Β' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»

**Ιωάννης Φλώρος**, Παθολόγος-Εντατικολόγος, Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

**Δανάη Σοφινάου**, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

**Σπυρίδων Στεργιόπουλος**, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»

**Σοφία Καναββάκη**, Μικροβιολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια ΕΣΥ, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

**Αναστασία Αντωνιάδου**, Λέκτορας Παθολογίας, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»

**Χαράλαμπος Γώγος**, Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

**Ιορδάνης Παπαδόπουλος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν «Αττικών»

**Θεόδωρος Πέππας**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής  
Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν. Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων»

**Άγγελος Πεφάνης**, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής  
Διευθυντής Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

**Λουκία Ζέρβα**, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου,  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν «Αττικών»

**Εμανουήλ Ροηλίδης**, Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής  
Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ.  
«Ιπποκράτειο»

## **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

Ελληνική Αγγειοχειρουργική Εταιρεία  
Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία  
Ελληνική Γαστρεντερολογική 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 Ωτορινολαρυγγολογικής Εταιρείας  
Παιδιατρική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος

## Περιεχόμενα

Πρόλογος	i
Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΠ.Ε.Ν.Λ.)	ii
Συνεργαζόμενες Εταιρείες	v
<b>Κεφάλαιο 1:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της <b>φαρυγγοαμυγδαλίτιδας σε ενήλικες</b>	3
<b>Κεφάλαιο 2:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της <b>οξείας ρινοκολπίτιδας</b>	13
<b>Κεφάλαιο 3:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμωδών παροξύνσεων της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας</b>	21
<b>Κεφάλαιο 4:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της <b>πνευμονίας από την κοινότητα</b>	33
<b>Κεφάλαιο 5:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της <b>πνευμονίας συνδεόμενης με τη χρήση αναπνευστήρα</b> και της <b>νοσοκομειακής πνευμονίας σε μη διασωληνωμένους ασθενείς</b>	47
<b>Κεφάλαιο 6:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων του γαστρεντερικού συστήματος</b>	67
<b>Κεφάλαιο 7:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος</b>	83
<b>Κεφάλαιο 8:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος</b> και των <b>σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων</b>	101
<b>Κεφάλαιο 9:</b> Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος</b>	117

<b>Κεφάλαιο 10:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της <b>λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας</b>	135
<b>Κεφάλαιο 11:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες</b>	161
<b>Κεφάλαιο 12:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή</b>	181
<b>Κεφάλαιο 13:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία ασθενών με <b>εμπύρετη ουδετεροπενία και νεοπλασματικά νοσήματα</b>	191
<b>Κεφάλαιο 14:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων</b>	215
<b>Κεφάλαιο 15:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>οστικών λοιμώξεων</b>	227
<b>Κεφάλαιο 16:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>χειρουργικών λοιμώξεων</b>	257
<b>Κεφάλαιο 17:</b>	Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των <b>παιδιατρικών λοιμώξεων</b>	279

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΥΓΓΟΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Ωτορινολαρυγγολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

**Ομάδα Εργασίας:** Δ. Ασημακόπουλος  
Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης  
Κ. Γεωργιλής  
Ε. Γιαμαρέλλου  
Π. Νικολαΐδης  
Α. Πεφάνης  
Μ. Χίνη  
Α. Ψηφίδης

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (ΦΑ) αποτελεί μία από τις πιο κοινές λοιμώξεις στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Εμφανίζεται, κυρίως, προς το τέλος του χειμώνα και την αρχή της άνοιξης. Η μετάδοση τόσο στην ιογενή όσο και στη στρεπτοκοκκική ΦΑ γίνεται κυρίως με την επαφή των χεριών, με τις ρινικές εκκρίσεις και όχι τόσο με τη στοματική επαφή. Ο χρόνος επώασης είναι 24-72 ώρες.

### 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΥΓΓΟΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑΣ

Είναι συνήθως αποτέλεσμα ιογενούς ή βακτηριακής λοίμωξης, αλλά μερικές φορές μπορεί να οφείλεται σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οπισθορινική καταρροή, επίμονο δυνατό βήχα, αλλεργία, ξένα σώματα ή στο κάπνισμα.

Τα λοιμώδη αίτια της ΦΑ και τα αντίστοιχα συμπτώματα ή νόσοι που αυτά προκαλούν, παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2. Άλλα σπανιότερα παθογόνα φαρυγγίτιδας είναι το *Mycoplasma pneumoniae* και τα *Chlamydophila pneumoniae*.

### 3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ

Η συνύπαρξη επιπεφυκίτιδας, ρινίτιδας, βήχα ή βράγχους φωνής και κακουχίας με χαμηλό πυρετό, παραπέμπει σε ΦΑ ιογενούς αιτιολογίας. Τα παιδιά ενίοτε εμφανίζουν άτυπα συμπτώματα, όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος, εμέτους και αναπνοή από το στόμα. 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 χρειάζεται 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. Το Monospot είναι αρνητικό στο 1/3 των περιπτώσεων την 1η εβδομάδα της νόσου, ενώ έχει 80% ευαισθησία τη 2η εβδομάδα. Σε αμφίβολες περιπτώσεις πρέπει να αναζητηθούν τα VCA-IgM αντισώματα για τον ιό Epstein-Barr. 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 την πρωτολοίμωξη. Μπορεί να υπάρχει κυνάγχη χωρίς εξίδρωμα, διάρροια και εξάνθημα, χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών.

Η ΦΑ από group A β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (GABHS) έχει συνήθως οξεία έναρξη με πυρετό, κεφαλαλγία, φαρυγγαλγία, φλεγμονή του φάρυγα και των αμυγδαλών, οίδημα σταφυλής, πετέχειες στην υπερώα και επώδυνους, διογκωμένους πρόσθιους τραχηλικούς λεμφαδένες. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 5-15 ετών, ενώ μόνο το 10-15% των ασθενών είναι ενήλικες.

**Πίνακας 1.** Βακτηριακά αίτια φαρυγγοαμυγδαλίτιδας<sup>1</sup>.

Παθογόνο	Σύμπτωμα ή νόσος
<i>Group A Streptococci (S. pyogenes)</i>	Αμυγδαλίτιδα, οστρακία
<i>Groups A και G Streptococci</i>	Αμυγδαλίτιδα, εξάνθημα
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Αμυγδαλίτιδα
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Διφθερίτιδα
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Οστρακοειδές εξάνθημα
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Εντεροκολίτιδα
<i>Yersinia pestis</i>	Πανώλης
<i>Francisella tularensis</i>	Τουλαρεμία
Μικτά αναερόβια	Κυνάγχη Vincent

**Πίνακας 2.** Ιογενή αίτια φαρυγγοαμυγδαλίτιδας<sup>1</sup>.

Παθογόνο	Σύμπτωμα ή νόσος
<i>Rhinovirus</i>	Κοινό κρυολόγημα
<i>Coronavirus</i>	Κοινό κρυολόγημα
<i>Adenovirus</i>	Οξεία νόσος αναπνευστικού
<i>HSV 1 και 2</i>	Ουλοστοματίτιδα
<i>Parainfluenza virus</i>	Κοινό κρυολόγημα, group
<i>Coxsackievirus</i>	Ερπητική κυνάγχη (Herpangina)
<i>EBV</i>	Λοιμώδης μονοπυρήνωση
<i>CMV</i>	CMV μονοπυρήνωση
<i>HIV</i>	HIV πρωτολοίμωξη
<i>Influenza A και B</i>	Γρίπη

**Πίνακας 3.** Κριτήρια Centor<sup>4,5</sup>.

Κλασικά κριτήρια Centor <sup>4</sup>	Τροποποιημένη βαθμολογία Centor <sup>5</sup>
Εξίδρωμα στις αμυγδαλές	Διόγκωση ή εξίδρωμα αμυγδαλών <b>(1 βαθμός)</b>
Ευαίσθητοι, διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες	Ευαίσθητοι, διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες <b>(1 βαθμός)</b>
Απουσία βήχα (και ρινίτιδας)	Απουσία βήχα <b>(1 βαθμός)</b>
Πυρετός	Θερμοκρασία >38°C <b>(1 βαθμός)</b> και <b>1 βαθμός</b> για ηλικία 3-14 ετών <b>0 βαθμοί</b> για ηλικία 15-45 ετών <b>-1 βαθμός</b> για ηλικία >45 ετών

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει την καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος ή την ταχεία ανίχνευση αντιγόνου του πυογόνου στρεπτόκοκκου στον φάρυγγα (Strep-test)<sup>2,3</sup>. Η ευαισθησία του τελευταίου κυμαίνεται από 86% έως 91%, ενώ η ειδικότητα από 90% έως 95%.

Η κλινική διάγνωση της ΦΑ από GABHS στηρίζεται στην αναζήτηση των τεσσάρων κριτηρίων Centor<sup>4</sup> (Πίνακας 3). Η παρουσία 3 ή 4 κριτηρίων, σε ενήλικες, έχει θετική προγνωστική αξία (PPV) 40-60%. Η απουσία 3 ή 4 κριτηρίων, σε ενήλικες, έχει αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 80%. Σε σύγκριση με την καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος, η ειδικότητα και η ευαισθησία των 3 ή 4 κλασικών κλινικών κριτηρίων είναι περίπου 75%. Λόγω της σχετικά χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας των κριτηρίων Centor, προτάθηκε πρόσφατα η τροποποιημένη βαθμολογία τους<sup>5</sup> (Πίνακας 3). Με βάση την τροποποιημένη βαθμολογία, η προτεινόμενη αντιμετώπιση παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Αντιμετώπιση με βάση την τροποποιημένη βαθμολογία Centor\*.

Βαθμολογία	Κίνδυνος για λοίμωξη από <i>S. pyogenes</i>	Προτεινόμενη αντιμετώπιση
≤0	1-2,5%	Όχι έλεγχος, όχι αντιβιοτικά
1	5-10 %	Όχι έλεγχος (Strep-test?)
2	11-17%	Strep-test: Av (+) ⇒ θεραπεία
3	28-35%	Strep-test: Av (+) ⇒ θεραπεία
≥4	51-53%	Θεραπεία ή Strep-test

\*Τροποποιημένο από τις βιβλιογραφικές παραπομπές 5, 6 και 7.

Αν ο ασθενής, με την προτεινόμενη αντιμετώπιση (Πίνακας 4), δεν βελτιώνεται ή επιδεινώνεται, επιβάλλεται επανεκτίμηση. Αν ο ασθενής δεν βελτιώνεται και είναι 15-30 ετών, συνιστάται έλεγχος για λοιμώδη μονοπυρήνωση

με Monospot. Αν ο ασθενής είναι <10 ή >30 ετών ή το Monospot είναι αρνητικό, συνιστάται καλλιέργεια. Εάν η καλλιέργεια είναι θετική πρέπει να χορηγηθεί αντιμικροβιακή θεραπεία. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί για ενδελεχή ΩΡΛ έλεγχο.

Η ASTO δεν πρέπει να γίνεται ως εξέταση ρουτίνας. Το κυνήγι των τίτλων της ASTO (και από διαφορετικά εργαστήρια) ουδέν προσφέρει σε ουδένα. Είναι χρήσιμη μόνο ως έλασσον κριτήριο του ρευματικού πυρετού, καθώς και για τη διαφορική διάγνωση της αληθούς λοίμωξης από τη φορεία GABHS.

Η χρήση του Strep-test (και η απόφαση για θεραπεία, ανάλογα με το αποτέλεσμα) μειώνει σημαντικά την υπερσυνταγογράφηση αντιβιοτικών. Αυτό επιβεβαιώθηκε προσφάτως σε μια μελέτη<sup>8</sup> στην οποία οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τα 4 κλασικά κριτήρια Centor και διάφορες στρατηγικές αντιμετώπισης. Η χορήγηση εμπειρικής αγωγής σε ασθενείς με 3 ή 4 κλινικά κριτήρια οδήγησε σε χορήγηση αντιμικροβιακών στο 60% των περιπτώσεων, ενώ υπερσυνταγογράφηση ή υποσυνταγογράφηση παρατηρήθηκε στο 32% και στο 9% των περιπτώσεων, αντιστοίχως. Αντιθέτως, η εφαρμογή του Strep-test σε ασθενείς με 2-4 κλινικά κριτήρια οδήγησε σε χορήγηση αντιμικροβιακών μόνο στο 37% των περιπτώσεων, ενώ υπερσυνταγογράφηση ή υποσυνταγογράφηση παρατηρήθηκε μόνο στο 3% των περιπτώσεων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του Strep-test που χρησιμοποιήθηκε ήταν 91% και 95%, αντιστοίχως<sup>8</sup>.

Η διαφορική διάγνωση της ΦΑ περιλαμβάνει την επιγλωττίτιδα, την κυνάγχη Ludwig, το οπισθοφαρυγγικό και περιαμυγδαλικό απόστημα, τη θυρεοειδίτιδα, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τους όγκους του λάρυγγα ή του στοματοφάρυγγα και την τραυματική φαρυγγίτιδα<sup>9</sup>.

**Σύσταση (για ενήλικες ασθενείς):** Αναζητήστε τα 4 κλασικά κλινικά κριτήρια Centor (Πίνακας 3). Ασθενείς με κανένα ή μόνο ένα κριτήριο είναι απίθανο να έχουν στρεπτοκοκκική λοίμωξη, επομένως δεν χρειάζονται έλεγχο με καλλιέργεια και θεραπεία με αντιβιοτικά. Σε ασθενείς με 2-4 κριτήρια, εφαρμόστε το Strep-test. Χορηγήστε αντιμικροβιακή αγωγή μόνο εάν αυτό είναι θετικό. Αν δεν έχετε διαθέσιμο Strep-test, χορηγήστε αντιμικροβιακή αγωγή σε ασθενείς με 3 ή 4 κριτήρια. Η καλλιέργεια, όσον αφορά τους ενήλικες, δεν είναι απαραίτητη.

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η στρεπτοκοκκική ΦΑ είναι αυτοϊώμενη νόσος. Τόσο ο πυρετός όσο και τα άλλα συμπτώματα υποχωρούν σε 3-4 ημέρες, ακόμη και αν δεν χορηγηθούν αντιμικροβιακά. Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση έχουν τα αναλγητικά και τα αντιπυρετικά, τα οποία πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς με ΦΑ.

Η αντιμικροβιακή αγωγή μειώνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων μόνο κατά 1-2 ημέρες, επομένως, ο κύριος λόγος χορήγησής της είναι η αποτρο-

πή των επιπλοκών, η επίπτωση των οποίων παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Δεδομένου όμως ότι: α) ο ρευματικός πυρετός (ΡΠ) είναι εξαιρετικά σπάνιος (ακόμη και σε περίπτωση επιδημίας μόνο το 3-5% αυτών που θα νοσήσει από στρεπτοκοκκική ΦΑ θα προσβληθεί από ΡΠ) και δεν προκαλεί καρδίτιδα στους ενήλικες, β) η ενδεδειγμένη αναζήτηση και θεραπεία των περιπτώσεων στρεπτοκοκκικής ΦΑ δεν μειώνει 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 αντιβιοτικών 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%, μόνο στο ένα τρίτο είχε απομονωθεί GABHS, ενώ τα δύο τρίτα είχαν λάβει ήδη κατάλληλη αγωγή για GABHS), το πραγματικό όφελος από τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής αναμένεται να είναι μικρό. Εκεί που αναμένεται όφελος είναι στην πρόληψη της διασποράς της νόσου, ιδιαίτερα όταν το κρούσμα αφορά άτομο, μέλος κλειστής κοινότητας (ιδρυμα, σχολείο, στρατόπεδο, κ.λπ.), δεδομένου ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει σημαντικά την πιθανότητα απομόνωσης GABHS, ήδη από το πρώτο 24ωρο της αγωγής. Το όφελος της αντιμικροβιακής θεραπείας, όσον αφορά στη διασπορά της νόσου από ενήλικες που διαβιούν εκτός ιδρυμάτων ή κλειστών κοινοτήτων, δεν έχει αποδειχθεί.

Συμπερασματικά, το κύριο πρόβλημα στην αντιμετώπιση της ΦΑ στους ενήλικες, σε σχέση με τη δημόσια υγεία, δεν είναι τόσο η επιλογή του αντιμικροβιακού όσο ο έλεγχος της υπερσυνταγογράφησης. Υπενθυμίζεται ότι αντιμικροβιακά συνταγογραφούνται σε άνω του 70% των περιπτώσεων ΦΑ στους ενήλικες, ενώ ο στρεπτόκοκκος ευθύνεται μόνο για ~10% των περιπτώσεων.

### Πίνακας 5. Επίπτωση επιπλοκών φαρυγγοαμυγδαλίτιδας.

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 ΡΟ χορήγηση πενικιλίνης	1/10.000

Η πενικιλίνη παραμένει το αντιμικροβιακό επιλογής για τις περισσότερες περιπτώσεις ΦΑ, ιδιαίτερα στους ενήλικες<sup>1</sup>. Στα παιδιά, η γεύση του εναιωρήματος της πενικιλίνης είναι σημαντικό μειονέκτημα, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί αμοξικιλίνη ή δισκία πενικιλίνης στα μεγά-

τερα παιδιά. Δύο σημαντικά ερωτήματα είναι ο ρόλος των μακρολιδών και των κεφαλοσπορινών<sup>10,11</sup> στη θεραπεία της ΦΑ. Τα αποτελέσματα διαφόρων μετα-αναλύσεων<sup>12-14</sup> δείχνουν ότι οι κεφαλοσπορίνες κεφαδροξίλη, κεφουροξίμη, κεφπροξίλη και κεφποντοξίμη πλεονεκτούν της πενικιλλίνης (ενώ η κεφακλόρη, η κεφεταμέτη και η λορακαρμυπένη δεν υπερτερούν της πενικιλλίνης) όσον αφορά τα ποσοστά κλινικής ίασης της ΦΑ και βακτηριολογικής εκρίζωσης του GABHS. Η μεθοδολογία αυτών των μετα-αναλύσεων έχει δεχθεί έντονη κριτική, με αποτέλεσμα ακόμη και σήμερα η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων (IDSA) να συνιστά την πενικιλλίνη ως φάρμακο πρώτης επιλογής<sup>1</sup>. Επίσης, παρότι ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) έχει εγκρίνει πενθήμερα σχήματα θεραπείας με κεφποντοξίμη ή κεφτινίρη, αυτά δεν έχουν γίνει αποδεκτά από την IDSA. Ωστόσο, εάν κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση κεφαλοσπορίνης, πρέπει να επιλέγεται κεφαλοσπορίνη με στενό φάσμα και μικρό κόστος.

Η αυξανόμενη αντοχή των GABHS στις μακρολίδες δημιουργεί ερωτηματικά για την αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας αντιμικροβιακών στη ΦΑ. Τα τελευταία δεδομένα από την Ελλάδα<sup>15-17</sup> δείχνουν ότι το 21-24% των στελεχών GABHS που απομονώνονται από τον φάρυγγα είναι ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη και όλες τις μακρολίδες, ενώ η κατανομή μεταξύ των δύο κυρίων τύπων αντοχής είναι ισοβαρής. Το αντίστοιχο ποσοστό ανθεκτικών στελεχών GABHS που απομονώνονται από διεισδυτικές λοιμώξεις είναι 12%. Εντούτοις, ακόμη και στην πλέον πρόσφατη ελληνική μελέτη<sup>18</sup>, 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%). Επαναλαμβάνεται, όμως, ότι η κλινική σημασία της αποτυχημένης βακτηριολογικής εκρίζωσης δεν είναι γνωστή, όσον αφορά ασθενείς που δεν ζουν σε κλειστές κοινότητες. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι σε μία πρόσφατη μικρή μελέτη<sup>19</sup> από την Ιταλία, φαίνεται ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό παιδιών με ΦΑ απομονώνονται και άτυπα παθογόνα (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), των οποίων η αποτυχία εκρίζωσης, με τη μη χρήση μακρολιδών, οδηγεί σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Με βάση τα παραπάνω, τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της ΦΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, ενώ η θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών με πολλαπλά, υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΑ παρουσιάζεται στον Πίνακα 7. Επίσης, τονίζεται ότι πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά και αντιπυρετικά σε όλους τους ασθενείς με ΦΑ. Η συμπτωμα-

τική αγωγή της ΦΑ περιλαμβάνει, επίσης, γαργαρισμούς με θερμό φυσιολογικό ορό, ανάπαυση και χορήγηση υγρών.

Η επανάληψη της καλλιέργειας (follow-up) φαρυγγικού επιχρίσματος δεν είναι αναγκαία σε ασυμπτωματικά άτομα που έχουν λάβει πλήρη θεραπεία. Εξαιρέση αποτελούν άτομα με ιστορικό ρευματικού πυρετού, ασθενείς που ανέπτυξαν GABHS φαρυγγίτιδα κατά τη διάρκεια επιδημίας από GABHS σε κλειστές κοινότητες, και σε περιπτώσεις «ring-pong» μετάδοσης στην οικογένεια.

**Πίνακας 6.** Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της φαρυγοαμυγδαλίτιδας.

Αντιμικροβιακό	Δόση	Διάρκεια
Πενικιλίνη V	1.500.000 i.u x 3	10 ημέρες
Μακρολίδη	Ανάλογα με το σκεύασμα	3'-10 ημέρες

\*Τα βραχυχρόνια σχήματα αφορούν στην αζιθρομυκίνη.

**Πίνακας 7.** Θεραπεία συμπτωματικών ασθενών με πολλαπλά, υποτροπιάζοντα επεισόδια φαρυγοαμυγδαλίτιδας.

Αντιβιοτικό	Δόση	Διάρκεια
Κλινδαμυκίνη	300 mg x 2	10 ημέρες
Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό	625 mg x 2	10 ημέρες

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM. Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis, 2002;35:113-25.
2. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev, 2004;17:571-80.
3. Bourbeau PP. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. J Clin Microbiol, 2003;41:3467-72.
4. Centro RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981;1:239-46.
5. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A., Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA, 2004;291:1587-95.
6. Vincent MT, Celestin MT, Hussain AN. Pharyngitis. Am Fam Physician, 2004;69:1465-70.
7. Singh S, Dolan JG, Centor RM. Optimal management of adults with pharyngitis – a multi-criteria decision analysis. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2006;6:14.
8. Humair JP, Fevaz SA, 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.
9. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG., Besser RE., Gonzales R, Hickner JM., Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Ann Intern Med, 2001;134:509-17.
10. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? Clin Infect Dis, 2004;38:1535-7.
11. 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.

12. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2005;4:909-17.
13. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*, 2004;113:866-82.
14. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*, 2004;38:1526-34.
15. Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD, Syrogiannopoulos GA, Reinert RR. Resistance to erythromycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: Phenotypic and genotypic analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006;50:256-61.
16. Zachariadou L, Papaparaskevas J, Paraskakis I, Efstratiou A, Pangalis A, Legakis Nj, Tassios PT. Predominance of two M-types among erythromycin-resistant group A streptococci from Greek children. *Clin Microbiol Infect*, 2003;9:310-4.
17. Μαράκη Σ., Κυριακάκης Η., Μηνιάδης Γ., Νιώτη Ε., Γεωργιλαδάκης Α., Τσελέντης Ι. Αντοχή κλινικών στελεχών *Streptococcus pyogenes* στις μακρολίδες-λινκοσαμίνες. 30ο ΕΠΙΣ, Αθήνα 2004. Ανακοίνωση No. 251.30ο ΕΠΙΣ, Αθήνα 2004. Ανακοίνωση No. 251.
18. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grinea IN, Ednie LM, Kritikou DI, Katopodis GD, Beratis NG., Applebaum PC. 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.
19. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Tagliabue C, Bellasio M, Blasi F, Principi N. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in Children: Natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis*, 2006;43:206-9.





## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Ωτορινολαρυγγολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

**Ομάδα Εργασίας:** Δ. Ασημακόπουλος  
Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης  
Κ. Γεωργιλής  
Ε. Γιαμαρέλλου  
Π. Νικολαΐδης  
Α. Πεφάνης  
Μ. Χίνη  
Α. Ψηφίδης

Οι παραρρίνιοι κόλποι είναι στείροι μικροβίων, παρά το γεγονός ότι επικοινωνούν με τη ρινική κοιλότητα η οποία βρίθει μικροβίων. Πιθανοί λόγοι γι' αυτό είναι η κίνηση των κροσσών και η παραγωγή ΝΟ που έχει αντιβακτηριακή δράση.

Ως οξεία ρινοκολπίτιδα ορίζεται η φλεγμονή ή λοίμωξη του βλεννογόνου των ρινικών οδών και τουλάχιστον ενός από τους παραρρίνιους κόλπους. Η αιτιολογία είναι συνήθως ιογενής, όταν όμως οφείλεται σε μικροβιακό αίτιο ονομάζεται οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα (OBP). Η επικρατούσα κατάταξη της OBP φαίνεται στον Πίνακα 1.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες της OBP φαίνονται στον Πίνακα 2.

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για βακτηριακή ρινοκολπίτιδα, καθώς και ορισμένα από τα υποκείμενα νοσήματα στα οποία αυτοί παρατηρούνται συχνότερα, αναφέρονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 1.** Ορισμοί της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας.

Κατάταξη	Διάρκεια συμπτωμάτων
Οξεία	<4 εβδομάδες
Υποξεία	4-12 εβδομάδες
Οξεία υποτροπιάζουσα	4 επεισόδια τον χρόνο, με κάθε επεισόδιο να διαρκεί 7-10 ημέρες
Χρόνια	>12 εβδομάδες
Οξεία παρόξυνση χρόνιας ρινοκολπίτιδας	Αιφνίδια επιδείνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με επάνοδο στην πρότερη κατάσταση μετά θεραπεία

**Πίνακας 2.** Προδιαθεσικοί παράγοντες της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας.

Ιογενής λοίμωξη  
 Αλλεργική/Μη αλλεργική ρινίτιδα  
 Ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. «σκωλιστικό» ρινικό διάφραγμα)  
 Τοπικά φάρμακα ρινός  
 Κάπνισμα  
 Σακχαρώδης διαβήτης  
 Κολύμβηση/Καταδύσεις/Ορειβασία  
 Οδοντικές λοιμώξεις και οδοντιατρικοί χειρισμοί  
 Χρήση κοκαΐνης *dias*  
 Κυστική ίνωση  
 Μηχανικός αερισμός-Διασωλήνωση  
 Κάκωση κεφαλής  
 Χρήση σωλήνων ρινός  
 Αλλεργία στην ασπιρίνη + πολύποδες ρινός + άσθμα (τριάδα Samter)  
 Σαρκοείδωση  
 Κοκκιωμάτωση Wegener  
 Ανοσοανεπάρκεια  
     Κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια  
     Ανεπάρκεια IgA  
     Ανεπάρκεια υποτάξεων IgG  
     Ιατρογενής ανοσοανεπάρκεια  
     AIDS  
 Σύνδρομο ακίνητων κροσσών

**Πίνακας 3.** Παθογόνοι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για βακτηριακή ρινοκολπίτιδα.

Παθογόνος μικροοργανισμός	Υποκείμενο νόσημα
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Haemophilus pneumoniae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Συχνή στα παιδιά
Gram – αρνητικά	Κυρίως σε νοσοκομειακές λοιμώξεις
Αναερόβια	Κυρίως σε οδοντογενείς λοιμώξεις
<i>Aspergillus, Mucor</i>	Ανοσοκαταστολή, Σ. διαβήτης

Η κλινική προσέγγιση της ΟΒΡ στηρίζεται στα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα. Όμως, η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτών (Πίνακας 4) δεν είναι ικανοποιητικές.

**Πίνακας 4.** Ευαισθησία και ειδικότητα κλινικών σημείων και συμπτωμάτων OBP.

Σημείο/σύμπτωμα	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %
Ιστορικό πυώδους ρινικής έκκρισης	72	52
Βήχας	70	44
Πταρμοί	70	34
Μη ανταπόκριση σε αποσυμφορητικά	41	80
Οδονταλγία άνω γνάθου	18	93
Πυώδης έκκριση	51	76
Ευαισθησία κόλλπου	48	65
Θ >38°C	16	85

Είναι χαρακτηριστικό ότι το 87% των ασθενών με κοινό κρυολόγημα έχουν οξεία (προφανώς ιογενή) ιγμορίτιδα στην CT<sup>4</sup>. Από αυτούς τους ασθενείς με κοινό κρυολόγημα, το 0,5-2% των ενηλίκων και το 5-13% των παιδιών παρουσιάζει -στη συνέχεια ως επιπλοκή- OBP<sup>1,3</sup>. Έχει βρεθεί από μελέτες ότι 60% των ασθενών με κοινό κρυολόγημα, των οποίων τα συμπτώματα δεν υποχωρούν μετά από μία εβδομάδα, έχουν θετική καλλιέργεια υγρού που έχει αναρροφηθεί μετά από παρακέντηση του ιγμορείου άντρου.

Ως εκ τούτου, τα αρχικά συμπτώματα της OBP είναι αυτά του κοινού κρυολογήματος (πταρμοί, ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, αίσθημα πίεσης στο πρόσωπο, κεφαλαλγία), ενώ στη συνέχεια μπορεί να παρουσιασθούν πυώδης ρινική έκκριση, οδονταλγία, πόνος ή ευαισθησία στο ιγμόρειο (ιδιαίτερα αν είναι ετερόπλευρα). Υπέρ OBP συνηγορεί, επίσης, η επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά από αρχική βελτίωση αυτών. Τα παιδιά συχνά παρουσιάζουν και βήχα.

Η διάγνωση της σφηνοειδίτιδας στηρίζεται κλινικά στον συνδυασμό: α) μετωπιαίας, βρεγματικής ή οπισθοβολβικής κεφαλαλγίας με αντανάκλαση στην ινιακή χώρα και β) υπαισθησίας ή υπερευαισθησίας στην κατανομή του οφθαλμικού ή του άνω γναθιαίου κλάδου του τριδύμου.

Τα συμπτώματα και τα σημεία που καθορίζουν τη σοβαρότητα της νόσου και καθιστούν αναγκαία την άμεση εκτίμηση και αντιμετώπιση στο νοσοκομείο, είναι ο υψηλός επίμονος πυρετός >39°C, το περικκογχικό οίδημα και το άλγος, το ισχυρό άλγος προσώπου ή οδόντος της άνω γνάθου, ο επηρεασμός του επιπέδου συνειδήσεως και η διπλωπία.

Όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωση είναι κατά βάση κλινική. Όσον αφορά στον παρακλινικό έλεγχο, οι απλές ακτινογραφίες δεν είναι διαγνωστικές, ακόμη και αν υπάρχει υδραερικό επίπεδο, το οποίο όμως υφίσταται σε λίγες περιπτώσεις. Επομένως, δεν συνιστώνται ως εξέταση ρουτίνας. Η αξονική τομογραφία του σπλαγχνικού κρανίου έχει μεγάλη ευαισθησία, αλλά μικρή ειδικότητα (είναι θετική και σε ιογενή OP). Συνιστάται να γίνεται μόνο επί επιπλοκών ή επί αποτυχίας της θεραπείας.

Για τη μικροβιολογική διάγνωση, ιδανικά πρέπει να γίνει παρακέντηση του άντρου και να ληφθεί υλικό για καλλιέργεια. Η πρακτική αυτή δεν συνιστάται στη καθημερινή πρακτική. Η λήψη υλικού από τον εκφορητικό πόρο του ιγμορείου (middle meatus), κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης με άκαμπτο ενδοσκόπιο, έχει ικανοποιητική ευαισθησία (86%) και ειδικότητα (91%) όσον αφορά τα τρία κύρια παθογόνα της OBP<sup>3</sup>. **Η καλλιέργεια ρινικού εκκρίματος είναι αναξιόπιστη και δεν πρέπει να γίνεται.**

Η αντιμετώπιση της OBP στηρίζεται στον αλγόριθμο του Πίνακα 5.

**Πίνακα 5.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με συμπτώματα και σημεία συμβατά με OBP.

Διάρκεια συμπτωμάτων <7 ημέρες (χωρίς ιστορικό πρόσφατης λήψης αντιβιοτικών)	Διάρκεια συμπτωμάτων >7 ημέρες ή επιδείνωση
Συμπτωματική θεραπεία (αποσυμφορητικά, αναλγητικά)	Χορήγηση θεραπείας με αντιβιοτικά

Σε πρότυπο θεραπευτικών εκβάσεων σε ενήλικους, η αναμενόμενη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα ορισμένων αντιμικροβιακών φαίνεται στον Πίνακα 6<sup>7</sup>.

**Πίνακας 6.** Αναμενόμενη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιμικροβιακών σε OBP.

Αρχική θεραπεία	Αναμενόμενη κλινική αποτελεσματικότητα %	Αναμενόμενη βακτηριολογική αποτελεσματικότητα %
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (από 675 mg x 3 έως 2 g x 2)	91	97
Αμοξικιλίνη	88	92
Κεφουροξίμη	58	87
Κοτριμοξαζόλη	83	84
Δοξυκυκλίνη	81	80
Μακρολίδες	77	73
Νεότερες κινολόνες	92	100
Κεφτριαξόνη 1 g x 1, επί 5 ημέρες, IM	91	99

Με βάση τα ανωτέρω, στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 1 προτείνεται αλγόριθμος αντιμετώπισης της OBP, στον Πίνακα 7 αναφέρονται τα αντιμικροβιακά που συστήνονται για τη θεραπεία της OBP και οι αντίστοιχες δόσεις και στον Πίνακα 8 η συμπληρωματική θεραπεία.



Στην επιλογή του αντιμικροβιακού πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη η τυχόν αντιμικροβιακή θεραπεία που έχει λάβει ο ασθενής το τελευταίο τρίμηνο, ώστε να μην χρησιμοποιηθεί αντιβιοτικό ίδιας ομάδας.

**Πίνακας 7.** Προτεινόμενη αντιμικροβιακή θεραπεία σε OBP<sup>5,6,7</sup>.

Αντιμικροβιακό	Ημερήσια δοσολογία (διάρκεια σε ημέρες)
1α. Ήπια νόσηση και μη πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών <sup>1</sup>	
• Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό	625 mg x 3 (7), 1 g x 2
• Αμοξικιλίνη	1 g x 3 (7)
• Κεφουροξίμη αζετίλ	500 mg x 2 (10)
• Κεφπροξίλη	500 x 2 (10)
• Λορακαρμπέφη	400 mg x 2 (10)
• Κεφτιντορέν	400 mg x 2 (10)
1β. Όπως το 1α και ειδικότερα, σε αλλεργία στις β-λακτάμες	
• Δοξυκυκλίνη	100 mg x 2 (10)
• Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1(3)
• Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2 (10)
2. Μέτριας βαρύτητας ή πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών <sup>2</sup> (το τελευταίο τρίμηνο)	
• Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1 (10)
• Λεβοφλοξασίνη	500 mg x 1 (10)
• Κεφτριαξόνη	1 g x 1, IM (5)
• Συνδυασμοί β-λακταμών με κλινδαμυκίνη*	300 x 4* (10)

<sup>1</sup>Πρώτης γραμμής αντιμικροβιακά (βλέπε σχήμα)

<sup>2</sup>Δεύτερης γραμμής αντιμικροβιακά (βλέπε σχήμα).

**Πίνακας 8.** Συμπληρωματική θεραπεία σε OBP<sup>6</sup>.

Είδος θεραπείας	Σχόλια
Αποσυμφορητικά	Προτιμώνται τα από του στόματος, γιατί τα εισπνεόμενα προκαλούν αντιδραστική αγγειοδιαστολή και ερεθίζουν τον φάρυγγα
Κορτικοστεροειδή	Δεν ενδείκνυται, εκτός αν υπάρχει και αλλεργία. Ενδεχομένως, μειώνουν τη διάρκεια των συμπτωμάτων (από 9 σε 6 ημέρες)
Βλεννολυτικά (Guaifenesin)	Πιθανώς αποτελεσματικά
Αντι-ισταμινικά	Ενδεχομένως να βοηθούν στον έλεγχο της ρινόρροιας και των πταρμών. Πιθανώς αποτελεσματικά
Φυσιολογικός ορός και υπέρτονα	Πιθανώς αποτελεσματικά

Τα συμπτώματα βελτιώνονται σε 2-3 ημέρες και υποχωρούν πλήρως σε 7-10 ημέρες. Τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν παρά την ύπαρξη πυώδους περιεχόμενου με υψηλό τίτλο μικροβίων, στο άντρο.

Τέλος, οι ενδείξεις εισαγωγής και νοσηλείας στο νοσοκομείο παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

### Πίνακας 9. Ενδείξεις νοσηλείας σε νοσοκομείο.

- Σοβαρή οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα
- Επιπλοκές
- Περικογχικός φλέγμων
- Ενδοκράνιο απόστημα
- Μηνιγγίτιδα
- Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου
- Όγκος Rott (λοιμώδης διήθηση του ηθμοειδούς ή μετωπιαίου κόλπου)
- Ανατομικές ανωμαλίες που προκαλούν απόφραξη
- Αποτυχία μετά από παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών
- Συχνές υποτροπές (>3 επεισόδια κατ'έτος)
- Νοσοκομειακή λοίμωξη
- Ανοσοκαταστολή
- Βιοψία για αποκλεισμό κοκκωματώδους νόσου, νεοπλασμάτων ή μυκητιάσεων
- Εκτίμηση για αποθεραπεία αλλεργικής ρινίτιδας

Ειδικότερα, πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα το παθογόνο να είναι *Mucor* ή άλλος υφομύκητας, σε διαβητικούς και σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς. Οδηγά σημεία μπορεί να είναι η μελανή κηλίδα στην υπερώα, η ταχεία επέκταση και φυσικά, ιδιαίτερη σημασία έχει η άμεση αναζήτηση του παθογόνου και των υφών με μικροσκόπιο. Στην περίπτωση αυτή, όταν γίνει διάγνωση, ο ασθενής αντιμετωπίζεται με συνδυασμό χειρουργικής και αντιμυκητιακής θεραπείας, όπως αναλύεται στο κεφάλαιο των λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gwaltney JM. et al. Computed tomographic study of the common cold. *NEJM*, 1994;330:25-30.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*, 2001;108:798-808.
3. Talbot GH. et al. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001;15:1668.
4. Scheid DC., Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults (part II). *Am Fam Physician*, 2004;70:1711-12.
5. Piccirillo JF. Acute bacterial sinusitis. *NEJM*, 2004;351:902-10.
6. Scheid DC., Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults (part I). *Am Fam Physician*, 2004;70:1685-92.
7. Anon JB. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004;130(1 Suppl.):1-45.
8. Fendrick AM. et al. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Ther*, 2001;23:1683-706.
9. Wong DM. et al. Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory infections. *Am Fam Physician*, 2006;70:1685-92.



**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ  
ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ  
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ**

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

**Ομάδα εργασίας:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

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

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών, μη πλήρως αναστρέψιμη και χωρίς σημαντικές μεταβολές σε βραχύ χρονικό διάστημα. Η απόφραξη των αεραγωγών οφείλεται στη φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε τοξικά εισπνεόμενα σωματίδια ή αέρια, που παράγονται κυρίως κατά το κάπνισμα.

### **1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ**

Ως παρόξυνση της ΧΑΠ ορίζεται η σημαντική επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς με ΧΑΠ, πέρα από τη συνήθη σταθερή κατάσταση και τις ημερήσιες διακυμάνσεις της, που απαιτεί αλλαγή στη θεραπευτική αγωγή [Global Initiative of Obstructive Lung Disease (GOLD), θέσεις ομοφωνίας ATS-ERS)].

### **2. ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ**

Το 80% των παροξύνσεων είναι λοιμώδους αιτιολογίας, ενώ στο υπόλοιπο 20% θεωρούνται υπεύθυνοι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή η μη συμμόρφωση του ασθενούς στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Τα παθογόνα που θεωρούνται συχνότερα υπεύθυνα για τις παροξύνσεις είναι τα βακτήρια (40-50%), οι ιοί (30-50%) και τα άτυπα (ενδοκυττάρια) παθογόνα (5-10%) (Πίνακας 1). Σε ποσοστό, όμως, 10-20% των περιπτώσεων, περισσότεροι από ένας παθογόνοι μικροοργανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την παρόξυνση της ΧΑΠ.

### **3. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ**

Η διαφορική διάγνωση της παρόξυνσης της ΧΑΠ περιλαμβάνει νοσήματα του αναπνευστικού, νοσήματα της καρδιάς και άλλα αίτια (Πίνακας 2).

**Πίνακας 1.** Παθογόνοι μικροοργανισμοί και μη λοιμώδεις παράγοντες που προκαλούν παρόξυνση της ΧΑΠ.

Συχνότητα (%)	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>
Άτυπα (ενδοκυττάρια) παθογόνα (5-10)	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Βακτήρια (40-50)	<i>Haemophilus influenzae</i> (μη ταυτοποιήσιμοι) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Εντεροβακτηριακά ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
Μη λοιμώδεις παράγοντες	Μη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπευτική αγωγή Περιβαλλοντικοί παράγοντες: - Τοξικά εισπνεόμενα σωματίδια - Διοξειδίο του θείου - Διοξειδίο του αζώτου

**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση παρόξυνσης της ΧΑΠ.

**Νοσήματα αναπνευστικού**

- Πνευμονία
- Πνευμοθώρακας
- Πλευριτική συλλογή
- Καρκίνος πνεύμονα
- Πνευμονική εμβολή

**Νοσήματα καρδιάς**

- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Αρρυθμίες

**Άλλα**

- Κατάγματα πλευρών
- Απόφραξη ανώτερων αεραγωγών

**4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Η ορθή αντιμετώπιση των ασθενών με παρόξυνση της ΧΑΠ απαιτεί πληροφορίες σχετικά με:

1. Την κατάσταση του ασθενούς σε φάση σταθερότητας
2. Τη σοβαρότητα της πρόσφατης παρόξυνσης και
3. Την παρουσία κάποιου άλλου νοσήματος.

### 4.1. Κλινική εκτίμηση

Ευρήματα τα οποία βοηθούν στην εκτίμηση της σοβαρότητας των παροξύνσεων είναι η κεντρική κυάνωση, η χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, η παράδοση κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, τα οιδήματα των σφυρών, η αιμοδυναμική αστάθεια και η πνευμονική καρδιά. Οι τιμές θερμοκρασίας σώματος 38,5°C, αναπνευστικής συχνότητας 25 αναπνοές/λεπτό και καρδιακής συχνότητας 110 σφύξεις/λεπτό, θεωρούνται τα όρια άνω των οποίων μία παρόξυνση θεωρείται σοβαρή. Το σημαντικότερο, όμως, σύμπτωμα που υποδηλώνει σοβαρή παρόξυνση είναι η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης.

Η παρουσία πυωδών πτυέλων κατά τη διάρκεια παρόξυνσης της ΧΑΠ αποτελεί επαρκή ένδειξη για έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, σε αντίθεση με την οξεία βρογχίτιδα όπου τα πυώδη πτύελα δεν προδικάζουν βακτηριακή λοίμωξη.

### 4.2. Εξέταση πτυέλων

Ο ρόλος της Gram χρώσης και της καλλιέργειας πτυέλων στον προσδιορισμό της αιτιολογίας των παροξύνσεων της ΧΑΠ είναι περιορισμένος, γιατί οι αεραγωγοί των ασθενών με ΧΑΠ είναι χρονίως αποικισμένοι με βακτήρια, ενώ πάντοτε υπάρχει ο κίνδυνος επιμόλυνσης του δείγματος από μικροοργανισμούς της χλωρίδας του ανώτερου αναπνευστικού. Έλεγχος των πτυέλων με καλλιέργεια και Gram χρώση πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με: α) συχνές παροξύνσεις, β) χρόνια αποβολή πυωδών πτυέλων και γ) ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία.

### 4.3. Ακτινογραφία θώρακα

Η ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστική, αλλά μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις άτυπης κλινικής εικόνας ή σε υποψία πνευμονίας από την κοινότητα. Επίσης, μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις παρουσίας κάποιας άλλης νοσολογικής οντότητας που μπορεί να ευθύνεται για την παρόξυνση. Η ακτινογραφία θώρακα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.

### 4.4. Λειτουργικός έλεγχος πνευμόνων

Ο λειτουργικός έλεγχος των πνευμόνων είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της απόφραξης των αεραγωγών. Ο FEV<sub>1</sub> είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης της έκβασης των παροξύνσεων της ΧΑΠ, με την προϋπόθεση ότι είναι διαθέσιμες προηγούμενες μετρήσεις. Τιμές FEV<sub>1</sub><1,00 L υποδηλώνουν σοβαρή παρόξυνση.

#### 4.5. Προσδιορισμός αερίων αίματος

Ο προσδιορισμός των αερίων αίματος είναι απαραίτητος τόσο για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου όσο και για την ορθή αντιμετώπιση του ασθενούς. Τιμές  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg ή κορεσμός αιμοσφαιρίνης ( $\text{SaO}_2$ )  $< 90\%$ , ενώ ο ασθενής αναπνέει αέρα δωματίου, είναι ευρήματα που υποδηλώνουν αναπνευστική ανεπάρκεια. Όταν η  $\text{PaO}_2$  είναι  $< 50$  mmHg, η  $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg και το  $\text{pH} < 7,30$ , η παρόξυνση είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς και ενδεχομένως να απαιτείται η εισαγωγή του σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

#### 4.6. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα βοηθά στη διάγνωση της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας, των αρρυθμιών και των ισχαιμικών επεισοδίων.

#### 4.7. Αιματολογικός έλεγχος

Ο προσδιορισμός των λευκών αιμοσφαιρίων συνήθως δεν παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Ο βιοχημικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει ότι τα αίτια της παρόξυνσης είναι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία), πτωχή θρέψη (χαμηλές πρωτεΐνες) ή διαβητική οξέωση.

### 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ

Η θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ πρέπει να έχει τρεις στόχους:

- Την ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων
- Την προφύλαξη από τις υποτροπές ή την επιμήκυνση του χρόνου μεταξύ των υποτροπών και
- Τη διακοπή του φαύλου κύκλου των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων και της βλάβης του πνεύμονα.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της παρόξυνσης και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς.

Τα κριτήρια Winnipeg καθορίζουν τον τύπο και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση των παροξύνσεων της ΧΑΠ (κριτήρια Winnipeg).

Τύπος	Χαρακτηριστικά
I	Αύξηση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων και αυξημένη διαπύηση πτυέλων (παρουσία και των τριών συμπτωμάτων)
II	Παρουσία δύο εκ των ανωτέρω συμπτωμάτων
III	Ένα εκ των ανωτέρω συμπτωμάτων και παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των ακόλουθων: λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού τις προηγούμενες πέντε ημέρες, πυρετός χωρίς άλλη εμφανή αιτία, επίταση ακροαστικών, επίταση βήχα, αύξηση αναπνοών ή αύξηση σφύξεων κατά τουλάχιστον 20%

### 5.1. Αντιμετώπιση στο σπίτι

*Χορήγηση βρογχοδιασταλτικών:* Συνιστάται αύξηση της δοσολογίας ή της συχνότητας χορήγησης των ήδη χορηγούμενων βρογχοδιασταλτικών. Προστίθενται αντιχολινεργικά (εάν δεν χρησιμοποιούνται ήδη) μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση υψηλών δόσεων βρογχοδιασταλτικών με νεφελοποιητή για λίγες ημέρες.

*Χορήγηση κορτικοστεροειδών:* Η συστηματική χορήγησή τους φαίνεται να βραχύνει τον χρόνο ανάρρωσης και αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας. Επίσης, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε μικρό χρονικό διάστημα. Η χορήγησή τους συνιστάται σε ασθενείς με τιμή FEV<sub>1</sub><50% της προβλεπόμενης (κατά τη σταθερή φάση), σε δόση 40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως, για 10 ημέρες. Σε ασθενείς χωρίς οξέωση μπορούν εναλλακτικά να χορηγηθούν κορτικοειδή με νεφελοποιητή.

Οι ενδείξεις για τη μεταφορά του ασθενούς με παρόξυνση της ΧΑΠ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και/ή την εισαγωγή του στο νοσοκομείο αναφέρονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Ενδείξεις για τη μεταφορά του ασθενούς με παρόξυνση της ΧΑΠ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εισαγωγής του στο νοσοκομείο.

- Αδυναμία εξυπηρέτησης στο σπίτι
- Μεγάλη ηλικία
- Διαγνωστική αμφιβολία
- Πρόσφατη έναρξη αρρυθμίας
- Σοβαρό συνυπάρχον νόσημα (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια)
- Αποτυχία ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία
- Παρουσία νέων φυσικών ευρημάτων (κυάνωση, οιδήματα)
- Σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (FEV<sub>1</sub><35%)
- Σημαντική ένταση των συμπτωμάτων (π.χ. οξεία ανάπτυξη δύσπνοιας σε ηρεμία)
- Πτώση επιπέδου συνείδησης

### 5.2. Αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Όταν ένας ασθενής προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, πρέπει άμεσα να χορηγείται οξυγόνο και να εκτιμάται η σοβαρότητα της παρόξυνσης (Πίνακας 5). Εάν η παρόξυνση είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, συνιστάται η άμεση μεταφορά του σε μονάδα εντατικής θεραπείας (Πίνακας 6).

#### 5.2.1. Οξυγονοθεραπεία

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χορήγηση οξυγόνου αποτελεί την πρώτη και θεμελιώδη πράξη αντιμετώπισης ενός ασθενούς που προσέρχεται στο νοσοκομείο με παρόξυνση της ΧΑΠ. Στόχος είναι η διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων οξυγόνωσης (PaO<sub>2</sub>>60 mmHg ή SaO<sub>2</sub>>90%). Ο έλεγχος

των αερίων αίματος πρέπει να επαναληφθεί 30 λεπτά μετά την έναρξη χορήγησης οξυγόνου, ενώ απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανή κατακράτηση CO<sub>2</sub>.

### 5.2.2. Βρογχοδιασταλτική Θεραπεία

Αρχικά, χορηγούνται βραχείας δράσης β<sub>2</sub> διεγέρτες. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική, προστίθενται αντιχολινεργικά. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις προστίθεται αμινοφυλλίνη ενδοφλεβίως. Ο συστηματικός έλεγχος των επιπέδων της αμινοφυλλίνης στο αίμα είναι απαραίτητος προς αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 5.2.3. Κορτικοστεροειδή

Η ενδοφλέβια ή από το στόμα χορήγηση κορτικοστεροειδών, σε δόση 30-40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 10-14 ημέρες, συμπληρώνει τη βρογχοδιασταλτική αγωγή. Η παράταση της θεραπείας δεν έχει πλεονεκτήματα, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Πίνακας 5.** Αντιμετώπιση σοβαρής, αλλά όχι απειλητικής για τη ζωή, παρόξυνσης της ΧΑΠ.

- Εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, ακτινογραφία θώρακα, αέρια αίματος
- Χορήγηση οξυγόνου και επανέλεγχος αερίων αίματος σε 30 λεπτά
- Βρογχοδιασταλτικά:
  - Αύξηση δοσολογίας ή συχνότητας χορήγησης,
  - Συνδυασμός β<sub>2</sub> διεγερτών και αντιχολινεργικών,
  - Χρήση αεροθαλάμων (spacers) ή νεφελοποιητών,
  - Ενδοφλέβια χορήγηση θεοφυλλίνης
- Κορτικοστεροειδή, ενδοφλεβίως ή από το στόμα
- Αντιβιοτικά, από το στόμα ή ενδοφλεβίως, όταν υπάρχουν ευρήματα συμβατά με βακτηριακή λοίμωξη
- Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός
- Παρακολούθηση ασθενούς:
  - Ρύθμιση θρέψης και ισοζυγίου υγρών
  - Πιθανή χορήγηση ηπαρίνης
  - Θεραπεία συνυπάρχοντος νοσήματος (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες)

**Πίνακας 6.** Ενδείξεις εισαγωγής των ασθενών με παρόξυνση της ΧΑΠ σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

- Σοβαρή δύσπνοια με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική θεραπευτική αγωγή
- Σύγχυση, λήθαργος, κώμα
- Σταθερή επιδείνωση της υποξαιμίας (PaO<sub>2</sub><40 mmHg) και/ή σοβαρή επιδείνωση της υπερκαπνίας (PaCO<sub>2</sub>>60 mmHg) και/ή σοβαρή επιδείνωση της αναπνευστικής οξέωσης (pH<7,25), παρά την εφαρμογή οξυγονοθεραπείας ή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού

#### 5.2.4. Άλλα μέτρα

- Χορήγηση υγρών με προσοχή στη διατήρηση του ισοζυγίου.
- Παρεντερική διατροφή όταν ο ασθενής έχει έντονη δύσπνοια και δεν μπορεί να τραφεί.
- Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου που δεν κινούνται ή έχουν υψηλό αιματοκρίτη ή είναι αφυδατωμένοι.

#### 5.2.5. Βλεννολυτικά φάρμακα

Παρά το γεγονός ότι η χρόνια χρήση βλεννολυτικών φαρμάκων φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων και τη διάρκεια της νόσου, δεν φαίνεται να βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με παρόξυνση της ΧΑΠ. Δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

#### 5.2.6. Μηχανικός αερισμός

Εφαρμόζεται σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις παροξύνσεων, απειλητικών για τη ζωή του ασθενούς, με στόχο τη μείωση της θνητότητας.

##### 5.2.6.1. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Τα επιτυχή αποτελέσματα της εφαρμογής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού διαπιστώνονται στο 80-85% των ασθενών. Αυτά συνίστανται σε αύξηση του pH, μείωση της PaCO<sub>2</sub>, μείωση της σοβαρότητας της δύσπνοιας εντός των πρώτων 4 ωρών και μείωση του χρόνου νοσηλείας στο νοσοκομείο. Οι ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής του καταγράφονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7.** Ενδείξεις και σχετικές αντενδείξεις του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

##### Κριτήρια επιλογής

- Μέτρια έως σοβαρή δύσπνοια, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοση κινητικότητα της κοιλίας
- Μέτρια έως σοβαρή οξέωση (pH<7,35) και υπερκαπνία (PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg)
- Αναπνευστική συχνότητα >25 αναπνοές ανά λεπτό

##### Κριτήρια αποκλεισμού

- Κατάργηση αναπνοής
- Καρδιαγγειακή αστάθεια (υπόταση, αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου)
- Υπνηλία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, μη συνεργάσιμος ασθενής
- Μεγάλος κίνδυνος εισρόφησης
- Πρόσφατη εγχείρηση προσώπου ή οισοφάγου
- Κраниοπροσωπική κάκωση, ανωμαλίες ρινοφάρυγγα
- Σοβαρή παχυσαρκία



**Πίνακας 8.** Ενδείξεις επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

- Σοβαρή δύσπνοια με χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοση κινητικότητα της κοιλίας
- Αναπνευστική συχνότητα >35 αναπνοές ανά λεπτό
- Απειλητική για τη ζωή υποξυγοναιμία (PaO<sub>2</sub><40 mmHg)
- Σοβαρή οξέωση (pH<7,25) και υπερκαπνία (PaCO<sub>2</sub>>60 mmHg)
- Κατάργηση αναπνοής
- Υπνηλία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές (υπόταση, καταπληξία, καρδιακή ανεπάρκεια)
- Άλλες επιπλοκές (μεταβολικές, σήψη, πνευμονία, μαζική πνευμονική εμβολή, υπεζωκοτική συλλογή)
- Αποτυχία μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού

**Πίνακας 9.** Κατάταξη ασθενών με λοιμώδη παρόξυνση ΧΑΠ και οι πιθανοί υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ανάλογα με τη βαρύτητα της ΧΑΠ.

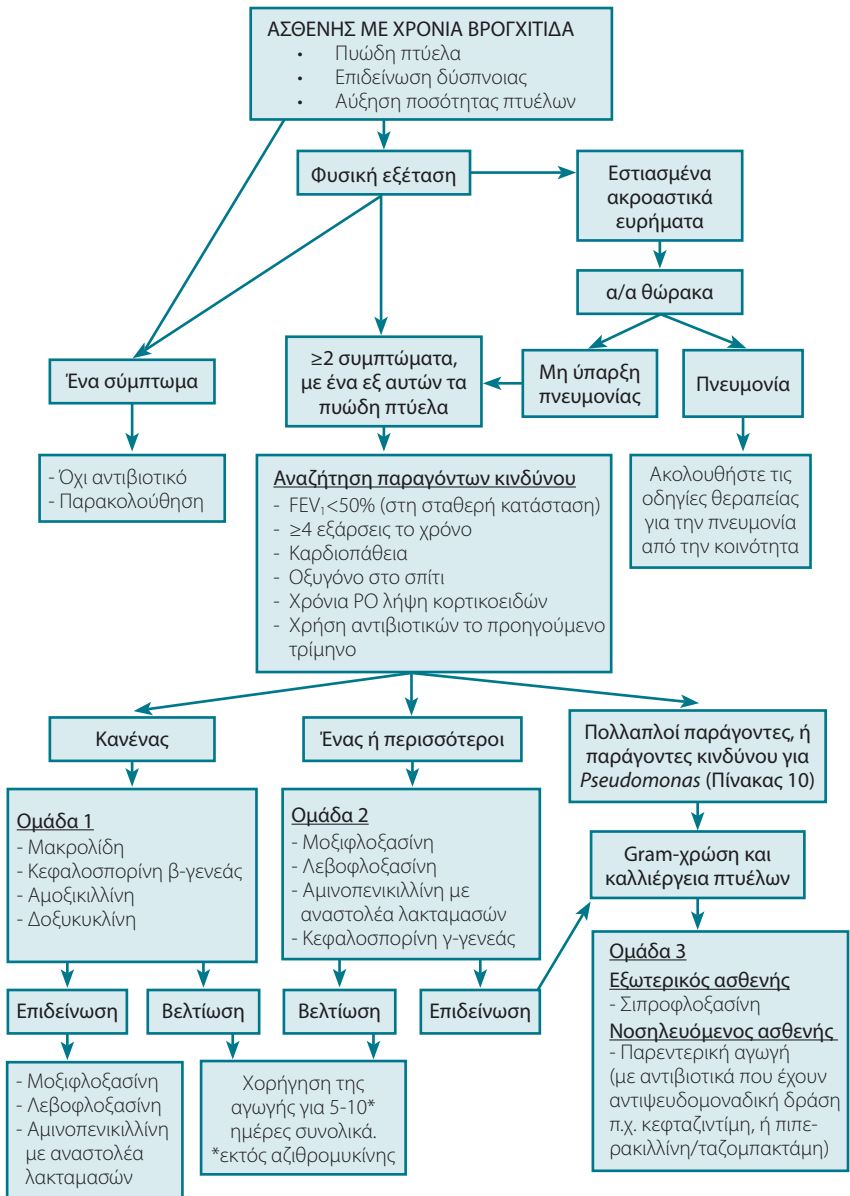
Ομάδα	Σοβαρότητα παρόξυνσης	Μικροοργανισμοί
<b>A</b> Ασθενείς που δεν χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο ( <b>στάδιο I:</b> ήπια ΧΑΠ)	Ήπια παρόξυνση	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> Ιοί
<b>B</b> Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο ( <b>στάδιο II-IV:</b> μέτρια-σοβαρή ΧΑΠ)	Μέτρια-σοβαρή παρόξυνση, <b>χωρίς</b> παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ψευδομόναδα	Ό,τι στην ομάδα A <b>και:</b> <i>Εντεροβακτηριακά</i> ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., κ.λπ.)
<b>Γ</b> Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο ( <b>στάδιο II-IV:</b> μέτρια-σοβαρή ΧΑΠ)	Μέτρια-σοβαρή παρόξυνση <b>με</b> παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ψευδομόναδα*	Ό,τι στην ομάδα B <b>και:</b> <i>P. aeruginosa</i>

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

**5.2.6.2. Επεμβατικός μηχανικός αερισμός**

Σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, απειλητικές για τη ζωή διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας ή διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, πρέπει να εφαρμόζεται επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Οι ενδείξεις του επεμβατικού μηχανικού αερισμού αναφέρονται στον Πίνακα 8.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης παρόξυνσης της ΧΑΠ.



### 5.2.7. Θεραπεία με αντιβιοτικά

Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς με:

- Παρόξυνση της ΧΑΠ με τρία από τα κύρια συμπτώματα, ήτοι αύξηση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων και επίταση διαπύησης πτυέλων (Πίνακας 3).
- Παρόξυνση της ΧΑΠ με δύο από τα κύρια συμπτώματα, εάν η διαπύηση των πτυέλων είναι ένα εκ των δύο.
- Σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ που απαιτεί μηχανικό αερισμό.

Η ύπαρξη μόνο (και όχι η αύξηση) της διαπύησης πτυέλων δεν αποτελεί ένδειξη αντιμικροβιακής αγωγής, αφού ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχεκτασίες έχει μόνιμη παραγωγή πυωδών τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Έχει διαπιστωθεί ότι η επίταση της διαπύησης των πτυέλων συνοδεύει τις παροξύνσεις που οφείλονται σε βακτηριακές λοιμώξεις. Θετικές καλλιέργειες πτυέλων διαπιστώθηκαν στο 84% των ασθενών με πράσινα πυώδη πτύελα, ενώ σε ασθενείς με διαυγή πτύελα διαπιστώθηκαν θετικές καλλιέργειες μόνο στο 38% των περιπτώσεων. Αντιθέτως, τα αντίστοιχα ποσοστά θετικών καλλιεργειών σε ασθενείς που βρίσκονται σε φάση σταθερότητας είναι περίπου τα ίδια (38% και 41%, αντιστοίχως). Επιπλέον, όλες οι παροξύνσεις που είχαν βλενωώδη πτύελα βελτιώθηκαν χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή.

Για την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να συνεκτιμώνται διάφοροι παράγοντες, όπως το αντιμικροβιακό φάσμα, η αντοχή, η διεισδυτικότητα στο τραχειοβρογχικό δένδρο και οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στα πτύελα. Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ του τέλους της θεραπείας και της έναρξης του επόμενου επεισοδίου παρόξυνσης της ΧΑΠ, αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας.

Τα είδη των υπεύθυνων παθογόνων για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ ποικίλουν και, όπως φαίνεται από διάφορες μελέτες, εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου. Στον Πίνακα 9 καταγράφονται οι πιθανοί υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ σε σχέση με τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά στους ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ πρέπει να διαρκεί 5-10 μέρες (εκτός από το τριήμερο σχήμα της αζιθρομυκίνης). Αναλυτικά τα ενδεικνυόμενα αντιβιοτικά και η δοσολογία τους αναφέρονται στον Πίνακα 10, ενώ στο Σχήμα 1 παρατίθεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με παρόξυνση της ΧΑΠ.

**Πίνακας 10.** Ενδεικνυόμενα, από του στόματος, αντιβιοτικά και η δοσολογία τους.

#### **ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ**

Αζιθρομυκίνη: 500 mg x 1 για 3 ημέρες

Κλαριθρομυκίνη: 500 mg x 2 ή Κλαριθρομυκίνη ER 1000 mg x 1

Ροξιθρομυκίνη: 150 mg x 2 ή 300 mg x 1

#### **ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ β-γενεάς**

Κεφουροξίμη αξετίλ: 500 mg x 2

Κεφπροζίλη: 500 mg x 2

Κεφατριζίνη: 1 g x 2

Κεφτιντορέν: 400 mg x 2

Λορακαρμπέφ: 400 mg x 2

#### **ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ γ-γενεάς**

Κεφιξίμη: 400 mg x 1

#### **ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ**

Δοξυκυκλίνη: 100 mg x 2

#### **ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1

Λεβοφλοξασίνη: 500 mg x 1

Σιπροφλοξασίνη1: 750 mg x 2

#### **ΑΜΙΝΟΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ**

Αμοξικιλίνη: 1 g x 3

Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό: 875/125 mg x 2 ή 500/125 mg x 3

Τολουσουλφονικό άλας σουλταμπικιλίνης: 750 mg x 2

<sup>1</sup>Μόνο για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ψευδομονάδα (βλ. Πίνακα 9).

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [executive summary]. Updated 2004.
2. Balter MS., La Forge J., Low DE., Mandell L., Grossman RF. Chronic Bronchitis Working Group; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J*, 2003;10:248-58.
3. Balter MS., La Forge J., Low DE., Mandell L., Grossman RF. Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Review. *Can Respir J*, 2003;10 (Suppl B):3-32.
4. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Leven M., Ortqviste A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Verheij TJM. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 2005;26:1138-80.

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

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

**Ομάδα εργασίας:** Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης  
Κ. Γεωργιλής  
Ε. Γιαμαρέλλου  
Γ. Δημόπουλος  
Ι. Κιουμής  
Κ. Κωνσταντίνου  
Π. Νικολαΐδης  
Δ. Ορφανίδου  
Ά. Πεφάνης  
Μ. Χίνη

## 1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως πνευμονία από την κοινότητα (CAP), ορίζεται η οξεία λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενή που δεν διαμένει σε οίκο ευγηρίας και δεν έχει νοσηλευθεί σε νοσοκομείο έως και δύο εβδομάδες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα της οξείας λοίμωξης περιλαμβάνουν μερικά (στις περισσότερες μελέτες τουλάχιστον 2) από τα παρακάτω: πυρετό ή υποθερμία, ρίγη, επιδρώσεις, πρωτοεμφανιζόμενο βήχα, παραγωγικό ή μη, ή αλλαγή στην ποιότητα, την ποσότητα ή τη σύσταση των πτυέλων σε ασθενή με προϋπάρχοντα χρόνια βήχα, πλευριτικού τύπου άλγος, εμφάνιση δύσπνοιας. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν και μη ειδικά συμπτώματα, όπως κακουχία, μυαλγίες, ανορεξία, κοιλιακό άλγος ή κεφαλαλγία. Επίσης, σε μερικούς ασθενείς, στα αρχικά στάδια της νόσου, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική.

## 2. ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Ο *Streptococcus pneumoniae* και ο *Haemophilus influenzae* αποτελούν τα συχνότερα αίτια πνευμονίας από την κοινότητα, ενώ το *Mycoplasma pneumoniae* προκαλεί σποραδικές επιδημίες (Πίνακας 1).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά των κυριότερων παθογόνων μικροοργανισμών διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική θέση. Πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα δείχνουν ότι η αντοχή του *S. pneumoniae* στις μακρολίδες, όσον αφορά στελέχη που έχουν απομονωθεί από απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, προσεγγίζει το 40%. Αντιθέτως, στα ίδια στελέχη η υψηλού επιπέδου αντοχή στην πενικιλίνη (0,5%) και η ενδιάμεση αντοχή στην κεφοταξίμη (1%) είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η εικόνα είναι διαφορετική στα στελέχη που έχουν απομονωθεί από κοινές λοιμώξεις ή προέρχονται από αποικισμό του

ρινοφάρυγγα, όπου τα ποσοστά αντοχής τόσο στις μακρολίδες (~50%) όσο και στην πενικιλίνη (53% αθροιστικά, ενδιάμεση και υψηλού επιπέδου αντοχή) είναι σημαντικά μεγαλύτερα. Αντιθέτως, η αντοχή στην αμοξικιλίνη των στελεχών που έχουν απομονωθεί από απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις είναι μηδενική. Όσον αφορά τον *H. influenzae*, το πρόβλημα της αντοχής δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην αμοξικιλίνη στελεχών που έχουν απομονωθεί από το κατώτερο αναπνευστικό είναι περίπου 15%, ενώ ελάχιστα από αυτά παρουσιάζουν αντοχή και/ή στην αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ.

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

	Παθογόνος μικροοργανισμός
<b>Βακτήρια</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (~40%) <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Εντεροβακτηριακά - <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>
<b>Άτυπα παθογόνα</b>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Legionella</i> sp.
<b>Ιοί</b>	<i>Influenza A and B</i> <i>Respiratory syncytial virus (RSV)</i>

<sup>1</sup> Τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί, σε νέα άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα, περιστατικά πνευμονίας, με ταχεία εξέλιξη και ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ (κυρίως κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης), οφειλόμενα σε στελέχη *Staphylococcus aureus* που παράγουν μία τοξίνη που φέρεται υπό το όνομα Panton-Valentine λευκοκτονίνη (PVL). Τα στελέχη αυτά είναι συνήθως (όχι όμως απαραίτητως) ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (MRSA), αλλά σε αντίθεση με τα κλασικά, νοσοκομειακής προέλευσης, στελέχη MRSA είναι συνήθως ευαίσθητα στα άλλα αντιβιοτικά με αντισταφυλοκοκκική δράση (τετρακυκλίνες, κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη), με εξαίρεση βέβαια τα β-λακταμικά και ενίοτε τις μακρολίδες.

Οι συστάσεις που προτείνονται ως «Οδηγίες» στηρίζονται τόσο στα αποτελέσματα κλινικών μελετών από όλο τον κόσμο, όσο και σε δεδομένα μικροβιακής αντοχής από τον ελληνικό χώρο. Ένα αντιβιοτικό ορίζεται ως «προτιμώμενο ή ενδεικνύμενο» όταν επιδεικνύει επιπρόσθετα πλεονεκτήματα σε σχέση με τα άλλα, στην καθημερινή πρακτική.

### 3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται η πνευμονία από την κοινότητα είναι κοινά και με άλλες νόσους του αναπνευστικού συστήματος, με αποτέλεσμα η διαφορική διάγνωση εκτός νοσοκομείου να είναι συχνά δύσκολη.

Κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς πρέπει να τίθεται το ερώτημα εάν τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα τυπικής πνευμονίας, πνευμονίας εξ εισροφίσεως ή άλλης μη λοιμώδους νόσου (άσθμα, ΧΑΠ, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή). Η υποψία ανάπτυξης πνευμονίας εξ εισροφίσεως πρέπει να τίθεται σε ασθενείς με διαταραχές στην κατάποση, ήτοι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νευρομυϊκά νοσήματα, ορισμένες ψυχιατρικές νόσους και άλλα χρόνια νοσήματα που επηρεάζουν την κατάποση. Η υποψία πνευμονικής εμβολής πρέπει να τίθεται σε ασθενείς με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, σε όσους είναι σε ακινησία για διάστημα άνω των 4 εβδομάδων και σε ασθενείς με κακοήθεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι δύσκολο να αξιολογηθεί εκτός νοσοκομείου. Υποψία της νόσου πρέπει να τίθεται σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών, σε όσους έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και σε όσους εμφανίζουν ορθόπνοια. Στο ερώτημα αν πρόκειται για απλή οξεία βρογχίτιδα ή πνευμονία, ισχυρή υποψία για πνευμονία τίθεται εάν ο ασθενής εμφανίζει οξεία εμφάνιση βήχα και δύσπνοια, ταχύπνοια ή πυρετό που επιμένουν περισσότερο από 4 ημέρες. Η συνύπαρξη συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη ιογενούς λοίμωξης. Σε όλες τις περιπτώσεις η ακτινογραφία θώρακα (πρόσθια και πλάγια) επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

#### 4. Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ή ΓΙΑ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η εισαγωγή ενός ασθενούς με πνευμονία από την κοινότητα στο νοσοκομείο παραμένει **κλινική απόφαση**. Πρέπει πάντα να αξιολογείται, εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή, ο κίνδυνος θανάτου, αν και αυτός δεν αποτελεί το μοναδικό κριτήριο εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε μικρού κινδύνου που μπορούν να αντιμετωπισθούν ως εξωνοσοκομειακοί (ήπια πνευμονία), υψηλού κινδύνου που χρήζουν νοσηλείας σε κοινό θάλαμο νοσοκομείου (μέτριας βαρύτητας πνευμονία) και σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια νοσηλείας σε ΜΕΘ και εμφανίζουν σημαντικό κίνδυνο θανάτου (σοβαρή πνευμονία).

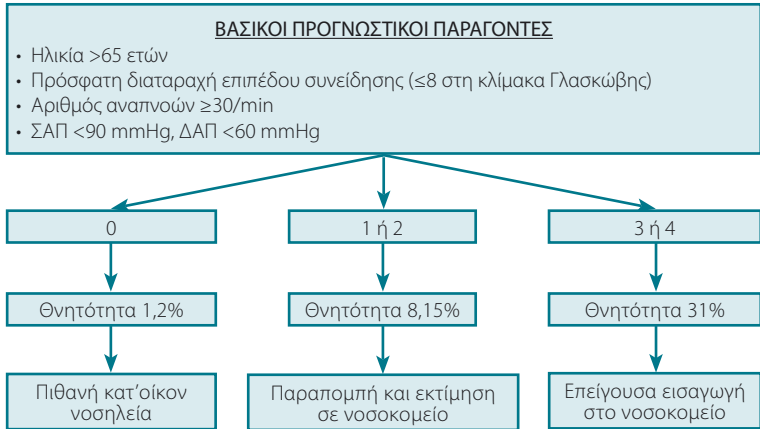
Η κλίμακα CURB-65 (Πίνακας 2) βοηθά στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην πρόγνωση του ασθενούς. Πρέπει, όμως, να ληφθεί υπόψη ότι η κλίμακα CURB-65 μειονεκτεί στην εκτίμηση ηλικιωμένων ασθενών με υποκείμενα νοσήματα. Οι ασθενείς με βαθμολογία CURB $\geq$ 2 χρήζουν άμεσης εισαγωγής στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς που εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι, *πάντα όμως κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού και με την προϋπόθεση ότι είναι διαθέσιμη συχνή ιατρική παρακολούθηση*. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης ανεξαρτήτως της βαθμολογίας CURB-65, πρέπει να εισάγονται για παρακολούθηση



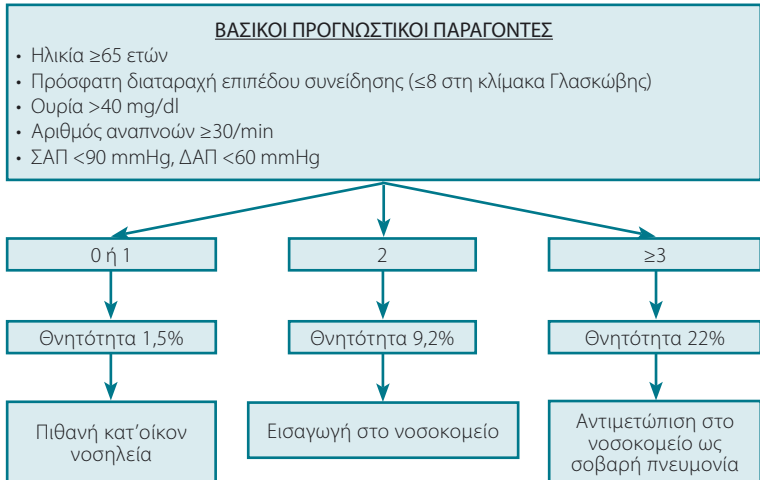
στη μονάδα βραχείας νοσηλείας πριν ληφθεί απόφαση για το αν χρειάζονται ή όχι νοσηλεία.

**Πίνακας 2.** CURB-65 index. Εκτίμηση της βαρύτητας της πνευμονίας.

### Εκτίμηση Βαρύτητας - Στο Ιατρείο



### Εκτίμηση Βαρύτητας - Στο ΤΕΠ



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

## 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

### 5.1. Εργαστηριακός έλεγχος

Δεν χρειάζεται.

### 5.2. Αντιβιοτικό εκλογής

Η αμοξικιλίνη σε συνδυασμό με τις νεότερες μακρολίδες (αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη) αποτελούν τα αντιβιοτικά πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της πνευμονίας από την κοινότητα εκτός νοσοκομείου (Πίνακες 3 και 4).

**Πίνακας 3.** Εξωνοσοκομειακή εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα με από του στόματος χορηγούμενα αντιβιοτικά.

Προηγούμενως υγιείς	
Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο	Αμοξικιλίνη ± Νεότερη μακρολίδη
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο <sup>1</sup>	Αμοξικιλίνη + Νεότερη μακρολίδη <sup>2</sup> ή Αναπνευστική κινολόνη <sup>3</sup> ή Κετολίδη <sup>4</sup>
Ασθενείς με συννοσηρότητα <sup>5</sup>	
Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο	Αμοξικιλίνη + Νεότερη μακρολίδη <sup>2</sup> ή Αναπνευστική κινολόνη <sup>3</sup> ή Κετολίδη <sup>4</sup>
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο <sup>1</sup>	Αμοξικιλίνη + Νεότερη μακρολίδη <sup>2</sup> ή Αναπνευστική κινολόνη <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Αζιθρομυκίνη, Κλαριθρομυκίνη.

<sup>3</sup> Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη.

<sup>4</sup> Λόγω του κινδύνου ηπατοτοξικότητας πρέπει να σταθμίζεται το όφελος, σε σχέση με τον κίνδυνο, από τη χρήση κετολίδης.

<sup>5</sup> ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθεια, νεφρική ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

### 5.3. Παρακολούθηση του ασθενούς εκτός νοσοκομείου

Οι ασθενείς ή το περιβάλλον τους πρέπει να επικοινωνήσουν με τον θεράποντα σε περίπτωση που επιδεινώνεται η δύσπνοια, εάν ο ασθενής δεν

λαμβάνει υγρά, εάν επιδεινώνεται το επίπεδο συνείδησης και εάν επιμένει ο πυρετός για χρονικό διάστημα άνω των 4 ημερών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν δύο από τα κατωτέρω συμπτώματα/χαρακτηριστικά, όπως υψηλό πυρετό, ταχύπνοια, δύσπνοια, συνυπάρχοντα νοσήματα, ηλικία >65 ετών, πρέπει να επανεκτιμηθούν από τον θεράποντα ιατρό δύο ημέρες μετά την πρώτη επίσκεψη.

Το κλινικό αποτέλεσμα από τη χρήση των αντιβιοτικών αναμένεται τις πρώτες τρεις ημέρες από τη χορήγηση τους. Η πλήρης αποδρομή της νόσου αναμένεται μετά από τρεις εβδομάδες. Το 86% των ασθενών θα εξακολουθεί να έχει ένα τουλάχιστον υπολειμματικό σύμπτωμα της νόσου, πέραν του ενός μηνός.

**Πίνακας 4.** Ενδεικνυόμενα από του στόματος αντιβιοτικά για την εμπειρική εξωνοσοκομειακή θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

<b>Νεότερες μακρολίδες</b>	<b>Δοσολογία</b>
- Αζιθρομυκίνη	- 500 mg x 1, για 3 ημέρες
- Κλαριθρομυκίνη, ή	- 500 mg x 2, για 7-10 ημέρες
- Κλαριθρομυκίνη ER	- 1000 mg x 1, για 7-10 ημέρες
<b>Κετολίδες</b>	
- Τελιθρομυκίνη	- 800 mg x 1, για 5 ημέρες
<b>Αναπνευστικές κινολόνες</b>	
- Λεβοφλοξασίνη	- 750 mg x 1, για 5 ημέρες ή
	- 500 mg x 1, για 7-14 ημέρες
- Μοξιφλοξασίνη	- 400 mg x 1, για 10 ημέρες
<b>Αμινοπενικιλίνες</b>	
- Αμοξικιλίνη	- 1 g x 4, για 7-10 ημέρες

## 6. ΠΟΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ)

Τα κριτήρια που καθορίζουν τη σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα είναι:

1. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (αναπνευστική συχνότητα >30/min,  $PaO_2/FiO_2 < 250$ ) που χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.
2. Παράγοντες που υποδηλώνουν σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία:
  - Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <90 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) <60 mmHg,
  - Νεφρική ανεπάρκεια,
  - Σύγχυση,
  - Ανάγκη για χρήση ινοτρόπων για χρονικό διάστημα άνω των 4 ωρών.

3. Επιδείνωση της ακτινογραφίας θώρακα:

- Προσβολή δύο ή περισσότερων λοβών του πνεύμονα ή
- Αμφοτερόπλευρα διηθήματα.

Η εισαγωγή αποφασίζεται αν ο ασθενής εμφανίζει ένα μείζον κριτήριο (ανάγκη μηχανικού αερισμού, σηπτικό shock) ή δύο από τα ελάσσονα κριτήρια ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ,  $\text{ΣΑΠ} < 90$  mmHg, προσβολή πολλαπλών πνευμονικών λοβών).

## **7. ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΙΕΡΕΥΝΑΤΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΕΤΑΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

### **7.1. Κατά την εισαγωγή του ασθενούς**

- Ακτινογραφία θώρακα (πρόσθια και πλάγια)
- Μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος ή παλμική οξυμετρία
- Γενική αίματος
- Βιοχημικός έλεγχος
- Μικροβιολογικός έλεγχος (Πίνακας 5).

### **7.2. Ποιες επεμβατικές τεχνικές πρέπει να εφαρμόζονται για τη λήψη στειρών δειγμάτων που θα βοηθήσουν στην εργαστηριακή διάγνωση της πνευμονίας από την κοινότητα;**

- Θωρακοκέντηση πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχει σημαντική πλευριτική συλλογή (>500 ml). Το πλευριτικό υγρό αποστέλλεται για βιοχημικό, κυτταρολογικό και μικροβιολογικό έλεγχο όπου ελέγχονται:
  - Εάν το υγρό είναι διίδρωμα ή εξίδρωμα,
  - Εάν πρόκειται για εμπύημα ή επιπλεγμένη συλλογή που απαιτεί την τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης,
  - Εάν πρόκειται για υγρό που προέρχεται από κακοήθη νόσο, pH, σάκχαρο πλευριτικού υγρού, λεύκωμα και LDH,
  - Χρώσεις Gram και Ziehl-Neelsen, καθώς και καλλιέργειες για κοινά μικρόβια και για μυκοβακτηρίδια,
  - Σε περίπτωση που απομονωθεί παθογόνος μικροοργανισμός χορηγείται άμεσα η κατάλληλη θεραπεία.
- Λήψη βρογχικών εκκρίσεων με προστατευμένη βούρτσα (PSB) ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) μέσω βρογχοσκοπίου, για διενέργεια ποσοτικών καλλιιεργειών.
  - Η απομόνωση ενός μικροοργανισμού σε πυκνότητες ίσες ή μεγαλύτερες των  $10^3$  CFU/ml από PSB,  $10^4$  CFU/ml από BAL και  $10^6$  CFU/ml από βρογχικές εκκρίσεις συνδέεται θετικά με την επιβεβαίωση της διάγνωσης, με ειδικότητα 85% και ευαισθησία 58%.

- Οι ανωτέρω τεχνικές εφαρμόζονται κυρίως σε διασωληνωμένους ασθενείς που είναι σε μηχανική αναπνοή και πιο σπάνια σε μη διασωληνωμένους ασθενείς, όταν το επιτρέπουν οι τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος.
- Διαθωρακική βιοψία δια βελόνης σε εστιακό διήθημα του πνεύμονα, βαρέως πάσχοντος ασθενούς όπου έχουν αποτύχει όλες οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι.

**Πίνακας 5.** Μικροβιολογική διερεύνηση ασθενούς με σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα, που εισάγεται στο νοσοκομείο.

1. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται δύο ζεύγη καλλιιεργειών αίματος πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών.
2. Πτύελα ή δείγμα από το κατώτερο αναπνευστικό για χρώσεις Gram, Ziehl-Neelsen και καλλιέργειες.
3. Καλλιέργειες πτυέλων (συναξιολογούνται με τα ευρήματα από τη χρώση Gram). Προσοχή: Το δείγμα θεωρείται αξιόπιστο όταν ο αριθμός των πυοσφαιρίων είναι >25 και ο αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων <10 κύτταρα ανά οπτικό πεδίο.
4. Βιοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος πλευριτικού υγρού (εάν υπάρχει).
5. Αντιγόνο ούρων για *Legionella* sp. (ομάδα 1) και *S. pneumoniae*.
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 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.

**Επιπροσθέτως εάν είναι διαθέσιμα:**

- Ειδικές καλλιέργειες πτυέλων ή PCR για *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* και *Legionella* sp.

## 8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΕΤΑΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Η αρχική θεραπεία είναι **εμπειρική**. Η θεραπεία με αντιβιοτικά 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. Η επιλογή του σχήματος των αντιβιοτικών εξαρτάται από το πιθανό παθογόνο, τα επιδημιολογικά δεδομένα ανοχής, την πιθανή χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, τη βαρύτητα της πνευμονίας και τους συνυπάρχοντες επιβαρυντικούς παράγοντες. Τα αντιβιοτικά και οι δόσεις που συνιστώνται για εμπειρική θεραπεία φαίνονται στους Πίνακες 6, 7 και 8.

Ο *S. pneumoniae* είναι ο συχνότερος παθογόνος μικροοργανισμός στην πνευμονία από την κοινότητα, ενώ στο 5-38% των ασθενών με πνευμονία από την κοινότητα το αίτιο είναι πολυμικροβιακό.

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση πνευμονίας από την κοινότητα που οφείλεται σε Gram (-) βακτηρίδια ή σε *Pseudomonas* sp. θεωρούνται:

- α) συνυπάρχουσα ΧΑΠ/βρογχεκτασίες,
- β) προηγούμενη νοσηλεία του ασθενούς,
- γ) προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών και
- δ) υποψία εισρόφησης.

Η ύπαρξη τριών από τα προηγούμενα αυξάνει τον κίνδυνο.

Στην επιλογή του αντιβιοτικού πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη η ανοχή του ασθενούς και η τοξικότητα του αντιμικροβιακού παράγοντα. Η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να γίνεται στις σωστές δόσεις (βλ. Πίνακες 7 και 8), έχοντας υπόψη τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του κάθε αντιβιοτικού. Η διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας από την κοινότητα που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο είναι 5-10 ημέρες (ανάλογα με το αντιβιοτικό), ενώ για την πνευμονία από *Legionella* sp. η διάρκεια είναι τουλάχιστον 14 ημέρες. Στην ήπια πνευμονία η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. 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 κυριότερων συμπτωμάτων του ασθενούς. Στη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα που χρήζει νοσηλείας στο νοσοκομείο απαιτούνται και ορισμένα επιπρόσθετα θεραπευτικά μέτρα που περιλαμβάνουν:

- α) τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και
- β) τη χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού κυρίως σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η χορήγηση στεροειδών δεν ενδείκνυται, εκτός εάν συνυπάρχει σηπτική καταπληξία όπου ενδεχομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές σχετικά δόσεις για 7 ημέρες.

## 9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Η απάντηση της πνευμονίας στη θεραπεία παρακολουθείται με κλινικά κριτήρια που περιλαμβάνουν τη βελτίωση της πορείας του πυρετού, τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Η ακτινολογική λύση της πνευμονίας απαιτεί μακρύτερο χρονικό διάστημα. 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 σταθεροποίηση του.

**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
<p><b>I. Ενδεικνυόμενα<sup>1</sup></b>                      Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών, ή                      Μη αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη 3<sup>ης</sup> γενεάς                      + Νεότερη μακρολίδη</p> <p><b>II. Εναλλακτικά<sup>2</sup></b>                      Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη<sup>3</sup></p>
Πνευμονία από εισρόφηση <sup>4</sup>
Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών, ή Κεφαλοσπορίνη 2 <sup>ης</sup> γενεάς + Κλινδαμυκίνη

<sup>1</sup> Τα ενδεικνυόμενα χορηγούνται συνήθως σε περιοχές με χαμηλά ποσοστά αντοχής.

<sup>2</sup> Τα εναλλακτικά χορηγούνται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής ή σε περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στα ενδεικνυόμενα, ή όταν έχουν χορηγηθεί β-λακτάμες το τελευταίο τρίμηνο.

<sup>3</sup> Η μοξιφλοξασίνη χαρακτηρίζεται από την ισχυρότερη δράση έναντι του *Streptococcus pneumoniae*.

<sup>4</sup> Εάν αναφέρεται πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο, ενδεχομένως να χρειάζεται αγωγή που να καλύπτει ευρύτερο φάσμα παθογόνων.

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

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Χωρίς παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από <i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Μη αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη γ-γενεάς<sup>2</sup> ή αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών + μακρολίδη, ή</li> <li>- Μη αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη γ-γενεάς<sup>2</sup> + αναπνευστική κινολόνη</li> </ul> </li> <li>• <b>Με παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη</li> <li>ή</li> <li>- Μονοπακτάμη</li> <li>ή</li> <li>- Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών</li> <li>ή</li> <li>- Καρβαπενέμη<sup>3</sup></li> <li>+</li> <li>- Σιπροφλοξασίνη</li> </ul> </li> </ul>
---

<sup>1</sup> Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται: α) συνυπάρχουσα ΧΑΠ/βρογχεκτασίες, β) προηγούμενη νοσηλεία του ασθενούς, γ) προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών και δ) υποψία εισρόφησης (η ύπαρξη τριών από τα προηγούμενα αυξάνει το κίνδυνο).

<sup>2</sup> Κεφταξίμη, κεφτριαξόνη.

<sup>3</sup> Η ερταπενέμη δεν συνιστάται γιατί δεν έχει αντιψευδομοναδική δράση. Μπορεί, όμως, να επιλεγεί (αντί κεφαλοσπορίνης γ-γενεάς) σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa*.

**Πίνακας 8.** Συνιστώμενα αντιβιοτικά και δοσολογία τους για εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα, στο νοσοκομείο.

<b>Κλινδαμυκίνη</b>	600 mg x 3, IV
<b>Νεότερες μακρολίδες</b>	
- Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1, IV, για 5 ημέρες
- Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2, IV, για 7-10 ημέρες
<b>Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών</b>	
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	3 g x 4, IV, για 7-10 ημέρες
<b>Κεφαλοσπορίνες 3<sup>ης</sup> γενιάς (μη αντιψευδομοναδικές)</b>	
- Κεφτριαξόνη	2 g x 1, IV, για 7-10 ημέρες
- Κεφotaξίμη	2 g x 4, IV, για 7-10 ημέρες
<b>Αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες</b>	
- Κεφταζιδίμη	2 g x 3, IV
- Κεφιπίμη	2 g x 3, IV
<b>Μονοπακτάμες</b>	
- Αζτρεονάμη	2 g x 4, IV
<b>Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες με αναστολέα β-λακταμασών</b>	
- Τικαριλλίνη/κλαβουλανικό	5,2 g x 4, IV
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	4,5 g x 4, IV
<b>Καρβαπενέμες</b>	
- Ιμιπενέμη	1 g x 3, IV
- Μεροπενέμη	2 g x 3, IV
- Ερταπενέμη	1 g x 1, IV
<b>«Αναπνευστικές» κινολόνες</b>	
- Λεβοφλοξασίνη	750 mg x 1, IV, για 5 ημέρες*
- Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1, IV, για 7-10 ημέρες
<b>Αντιψευδομοναδικές κινολόνες</b>	
- Σιπροφλοξασίνη	400 mg x 3, IV ή 600 mg x 2, IV

\*Το σχήμα αυτό δεν έχει μελετηθεί σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικό πνευμονιόκοκκο. Με βάση τις φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές παραμέτρους, μερικοί συνιστούν δόσεις 500 mg x 2, IV.

## 10. Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΕΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πνευμονία από την κοινότητα που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο και δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, χαρακτηρίζεται ως:

### 10.1. Μη λυόμενη πνευμονία

Για να χαρακτηρισθεί μια πνευμονία ως μη λυόμενη πρέπει να επιβεβαιωθεί:

- α) ότι ο ασθενής έχει πράγματι πνευμονία,
- β) η επαρκής και σωστή (σωστό αντιβιοτικό, σωστή δόση, σωστή οδός χορήγησης) χορήγηση της αρχικής θεραπείας και
- γ) η χορήγηση της ενδεδειγμένης θεραπείας εάν απομονώθηκαν ειδικοί παθογόνοι μικροοργανισμοί.



Εάν ο ασθενής είναι ασταθής (προοδευτικά επιδεινούμενη πνευμονία) απαιτείται επαναξιολόγηση όλων των παραμέτρων. Η διενέργεια αξονικής τομογραφίας του θώρακα ή βρογχοσκόπησης εξατομικεύεται, ενώ πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο εμπύηματος, αποστήματος, πνευμονικής εμβολής και υπερφόρτωσης με υγρά. Μετά από όλα αυτά και αφού έχουν συλληχθεί όλα τα διαθέσιμα βιολογικά υλικά για μικροβιολογικό έλεγχο, χορηγείται δεύτερο σχήμα εμπειρικής θεραπείας με διαφορετικά αντιβιοτικά από το αρχικό ή τα αρχικά χορηγούμενα. Εάν ο ασθενής είναι σταθερός, γίνεται εξατομικευμένη επαναξιολόγησή του και το δεύτερο εμπειρικό θεραπευτικό σχήμα μπορεί να προστεθεί αφού γίνει η διαφορική διάγνωση της μη απάντησης της πνευμονίας στην αρχική θεραπεία.

### 10.2. Βραδέως λυόμενη πνευμονία

Χαρακτηρίζεται από τη μη πλήρη λύση της πνευμονίας παρά τη χορήγηση του ενδεδειγμένου θεραπευτικού σχήματος. Ο ασθενής επαναξιολογείται βάσει της γενικής του κατάστασης, των κλινικών σημείων και των παραγόντων κινδύνου.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. File T.M. Jr, Tan J.S. International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: the role of macrolides. *Drugs*, 2003;63:181-205.
2. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 1997;336:243-50.
3. Lim W.S., van der Eerden M., Laing R., Boersma W.G., Karalus N., Town G.I., Lewis S.A., Macfarlane J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 2003;58:377-82.
4. Mandell LA, Bartlett J.G., Dowell S.F., File T.M., Jr., Musher D.M., Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2003;37:1405-33.
5. Woodhead M., Blasf F., Ewig S., Huchon G., Leven M., Ortvqviste A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Verheij T.J.M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 2005;26:1138-80.
6. Zissis NP, Syriopoulou V., Kafetzis D., Daikos G.L., Tsilimingaki A., Galanakis E., Tsangaropoulou I. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr*, 2004;163:364-8.
7. Kanavaki S., Mantadakis E., Karabela S., Anatoliotaki M., Makarona M., Moraitou H., Pefanis A., Samonis G. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Athens, Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005;24:693-6.
8. Volonakis K., Souli M., Kapaskelis A., Baziaka F., Grammelis V., Ziakas P.D., Giamarellou H. Evolution of resistance patterns and identification of risk factors for *Streptococcus pneumoniae* colonisation in daycare centre attendees in Athens, Greece. *Intern J Antimicrob Agents*, 2006;28:297-301.
9. Paraskakis I., Kafetzis D.A., Chrisakis A., Papavasiliou H., Kirikou H., Pangalis A., Tzouveleki L.S., Athanasiou T., Legakis N.J. on behalf of the National Surveillance Network for Pneumococcal Resistance. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of 1033 pneumococci isolated from children in Greece during 2001-2004. *Clin Microbiol Infect*, 2006;12:478-95.



**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ  
ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ  
ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ  
ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ  
ΣΕ ΜΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**Ομάδα Εργασίας**

της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

**Συντονίστρια: Ε. Γιαμαρέλλου**

**Ομάδα Εργασίας:** Α. Αντωνιάδου  
Ε. Γιαμαρέλλου  
Π. Καλτσάς  
Ι. Κιουμής  
Ν. Μαγγίνα  
Ε. Μάναλη  
Α. Μαυρομάτης  
Ε. Παπαδομιχελάκης  
Ε. Παπαφράγκας  
Ι. Φλώρος

## **I. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΕ ΜΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Με τον όρο νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital Acquired Pneumonia - HAP) χαρακτηρίζεται η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού που αναπτύσσεται 48 ώρες τουλάχιστον μετά από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και η οποία δεν προϋπήρχε τη στιγμή της εισαγωγής. Αποτελεί τη δεύτερη σε σειρά συχνότητας νοσοκομειακή λοίμωξη μετά τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και αντιπροσωπεύει μαζί με την πνευμονία τη συνδεόμενη με τη χρήση του αναπνευστήρα το 19% όλων των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται στις 5-10 περιπτώσεις ανά 1.000 εισαγωγές στο νοσοκομείο. Στην περίπτωση που η νοσοκομειακή πνευμονία αναπτύσσεται 48-72 ώρες μετά από τη διασωλήνωση της τραχείας αποκαλείται πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia - VAP), ενώ σε περίπτωση που αναπτύσσεται σε ασθενείς που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας ή γηριατρικά ιδρύματα αποκαλείται πνευμονία των ιδρυμάτων παροχής ιατρικής φροντίδας (Health Care Associated Pneumonia - HCAP). Η αδρή θνητότητα της HAP είναι υψηλή και κυμαίνεται από 30% έως 70%.

### **2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να προδιαθέτουν σε HAP, όπως η ηλικία >65 ετών, το ιστορικό χρόνιας νόσου και κατ'εξοχήν χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και συμφορητικής καρδιοπάθειας, το ιστορικό πρόσφατων χειρουργικών επεμβάσεων, κυρίως θώρακος και κοιλίας, και η πλημμελής κινητοποίηση για οποιονδήποτε λόγο.

Η εφαρμογή των οδηγιών της Επιτροπής Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων σε κάθε νοσοκομείο αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης του κινδύνου της νοσοκομειακής πνευμονίας. Οι κανόνες περιλαμβάνουν κυρίως

την εφαρμογή της υγιεινής των χεριών που αφορά σε χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού και την αλλαγή των γαντιών πριν και μετά οποιασδήποτε φροντίδας στον ασθενή, τη μικροβιολογική επιτήρηση και καταγραφή των παθογόνων μικροοργανισμών και λοιμώξεων, την έγκαιρη ανίχνευση πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών και την ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

### 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η νοσοκομειακή πνευμονία αποδίδεται σε ένα ευρύ φάσμα κοινών παθογόνων μικροβίων, μπορεί να είναι πολυμικροβιακή, ενώ οι ιοί και οι μύκητες αποτελούν σπανιότατα αίτια σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Τα συνήθη παθογόνα αναγράφονται στον Πίνακα 1. Βασικό στοιχείο για την επιδημιολογία των αιτιολογικών παραγόντων στη HAP αποτελεί η παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια όπως:

1. Προηγηθείσα αντιμικροβιακή θεραπεία το τελευταίο τρίμηνο
2. Παρούσα νοσηλεία >5 ημερών
3. Ιστορικό νοσηλείας το τελευταίο τρίμηνο με διάρκεια >2 ημέρων
4. Υψηλά ποσοστά πολυανθεκτικών μικροβίων στη συγκεκριμένη κοινότητα ή νοσοκομείο
5. Διαμονή σε ίδρυμα φροντίδας ηλικιωμένων ή άλλο ίδρυμα χρονίως πασχόντων
6. Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
7. Αιματολογικά κακοήθη νοσήματα
8. Ουδετεροπενία
9. Νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία
10. Αιμοκάθαρση με έναρξη τουλάχιστον από μηνός, και
11. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με  $FEV_1 < 30\%$ , βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση.

### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας, όπως και στην περίπτωση της VAP, στηρίζεται στην εμφάνιση ενός νέου ή εξελισσόμενου διηθήματος στην ακτινογραφία θώρακος (ή επί αρνητικής ακτινογραφίας στην αξονική τομογραφία θώρακος) παράλληλα με την εμφάνιση 2 από τα ακόλουθα 3 κλινικά σημεία: πυρετό  $>38^\circ\text{C}$ , λευκοκυττάρωση ( $>10.000$  λευκά) ή λευκοπενία ( $<4.000$  λευκά), πυώδη απόχρεμψη. Η επιδείνωση της οξυγόνωσης πρέπει να λαμβάνεται και αυτή υπόψη αν και δεν αποτελεί κριτήριο διάγνωσης.

Η τεκμηρίωση της νοσοκομειακής πνευμονίας απαιτεί προσδιορισμό του αιτιολογικού μικροβιακού παράγοντα με ποσοτική καλλιέργεια βρογχικών

εκκρίσεων από το κατώτερο αναπνευστικό, το αίμα ή/και το πλευριτικό υγρό. Σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. μη ανταπόκριση στη θεραπεία), ο ασθενής υποβάλλεται σε βρογχοσκόπηση και λαμβάνεται ποσοτική καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) ή προστατευμένης βούρτσας (PSB).

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανή νοσοκομειακή πνευμονία ολοκληρώνεται με την κλινική εξέταση, τις αιματολογικές εξετάσεις, τον προσδιορισμό των αερίων αίματος και τον αποκλεισμό άλλων εστιών πιθανής λοίμωξης από το ουροποιητικό σύστημα για παράδειγμα, ή από τους κεντρικούς φλεβοκαθετήρες. Νοσήματα τα οποία μπορεί να μιμηθούν νοσοκομειακή πνευμονία και πρέπει να αποκλειστούν περιλαμβάνουν την ατελεκτασία, την πνευμονική εμβολή, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την ενδοκυψελιδική αιμορραγία, την τοξικότητα από φάρμακα και το ARDS.

## 5. ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η αρχική αντιμικροβιακή αγωγή της νοσοκομειακής πνευμονίας είναι εμπειρική και στη συνέχεια τροποποιείται με βάση τα αποτελέσματα των καλλιέργειών και την ανταπόκριση του ασθενούς. Είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς ότι η επιλογή όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικής θεραπείας από την πρώτη στιγμή και η έγκαιρη έναρξη επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση και μειώνουν τη θνητότητα. Η επιλογή των κατάλληλων αντιμικροβιακών φαρμάκων γίνεται με βάση την επιδημιολογία των παθογόνων, την παρουσία των παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια και της αντοχής της περιοχής και του νοσοκομείου που βρίσκεται ο ασθενής όπως και του ιστορικού πιθανής εισρόφησης. Σημαντική πληροφορία αποτελεί επίσης το είδος των χορηγηθέντων αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, η χορήγηση των ομάδων των οποίων πρέπει να αποκλείεται. Δίνεται ακόμη ιδιαίτερη προσοχή στη σωστή δόση, στον συνδυασμό και στην οδό χορήγησης του φαρμάκου με βάση τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητές του. Η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει ακόμα καθοριστεί με ακρίβεια. Σύμφωνα με πολύ πρόσφατες συγκριτικές μελέτες που αφορούν όμως στη VAP, η θεραπεία 8-10 ημερών αρκεί, με επιφύλαξη ίσως για μικροοργανισμούς όπως η *P. aeruginosa*, όπου χορηγείται αγωγή μεγαλύτερης διάρκειας (≥14 ημέρες) λόγω αυξημένης συχνότητας υποτροπών. Οι επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και η δοσολογία των φαρμάκων αναγράφονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

**Πίνακας 1.** Αρχική εμπειρική θεραπεία σε νοσοκομειακή πνευμονία σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια, κάθε βαρύτητας.

Πιθανό παθογόνο	Αντιμικροβιακό που συνιστάται <sup>α</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	κεφτριαξόνη ή κεφαταξίμη
<i>Staphylococcus aureus</i> ευαίσθητος στη μεθικιλίνη	ή
Gram αρνητικά:	νεότερες κινολόνες <sup>β</sup>
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ή
<i>Enterobacter</i> sp.	
<i>Proteus</i> sp.	αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη
<i>Serratia marcescens</i>	+ αμινογλυκοσίδη

<sup>α</sup> Τα κατωτέρω αντιμικροβιακά καλύπτουν όλα τα είδη αναερόβιων μικροβίων που ενοχοποιούνται σε περίπτωση εισρόφησης.

<sup>β</sup> Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη.

**Πίνακας 2.** Αρχική εμπειρική αγωγή για νοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια με κάθε επίπεδο βαρύτητας.

Πιθανό παθογόνο	Συνδυασμός θεραπείας
Τα παθογόνα του Πίνακα 1 και	Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη <sup>α</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ή
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+) <sup>β</sup>	Καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη)
<i>Acinetobacter</i> sp. <sup>β</sup>	ή
	Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη/ αναστολέας β-λακταμασών
	±
	αμινογλυκοσίδη <sup>β</sup>
	(αμικασίνη, γενταμικίνη, τομπραμυκίνη)
<i>Staphylococcus aureus</i> ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (MRSA) <sup>δ</sup>	±
	λινεζολίδη ή βανκομυκίνη
	ή τείκοπλανίνη

<sup>α</sup> Κεφεπίμη, κεφαζιντίμη.

<sup>β</sup> Αν ένα στέλεχος ESBL + όπως *K. pneumoniae*, ή *Acinetobacter* θεωρείται πιθανό παθογόνο, τότε η κατάλληλη επιλογή είναι η καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, καρβαπενέμη, ερταπενέμη). Σημειώνεται ότι η ερταπενέμη δεν έχει αντιψευδομοναδική δράση και επί ισχυρής υποψίας λοίμωξης από *P. aeruginosa* δεν χορηγείται. Αν πιθανολογούμε *L. Pneumophila*, τότε ο συνδυασμός πρέπει να περιλαμβάνει μία μακρολίδη ή φθοριοκινολόνη στη θέση της αμινογλυκοσίδης. Σημειώνεται ότι στην Ελλάδα η εμπειρική χορήγηση τόσο της σιπροφλοξασίνης όσο και της λεβοφλοξασίνης υστερεί καταφανώς έναντι των ψευδομονάδων δεδομένου ότι σύμφωνα με στοιχεία του [whonet.hellas](http://whonet.hellas) (WWW.WHONET.GR) η αντοχή των ελληνικών ψευδομονάδων σε αυτές κυμαίνεται από 30%-60%.

<sup>δ</sup> Με βάση την επιδημιολογία της αντοχής του νοσοκομείου και όταν η επίπτωση MRSA είναι μεγάλη ή συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MRSA.

**Πίνακας 3.** Δοσολογία αντιμικροβιακών σε νοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία σε ασθενείς με όψιμη έναρξη, ή παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά μικρόβια, με κάθε επίπεδο βαρύτητας και φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία.

Αντιμικροβιακό	Δοσολογικό σχήμα
<b>Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη</b>	
Κεφεπίμη	1-2 g κάθε 8 ώρες
Κεφταζιδίμη	2 g κάθε 8 ώρες
<b>Καρβαπενέμες</b>	
Ιμιπενέμη	1 g κάθε 8 ώρες
Μεροπενέμη	1-2 g κάθε 8 ώρες
Ερταπενέμη	1 g την ημέρα
<b>β-λακτάμη/αναστολέας λακταμασών</b>	
Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη	4,5 g κάθε 6 ώρες
Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό	5,2 g κάθε 6 ώρες
Αμικιλίνη/σουλμπακτάμη	3 g κάθε 6 ώρες
<b>Αμινογλυκοσίδες<sup>α</sup></b>	
Γενταμικίνη	7 mg/kg το 24ωρο <sup>β</sup>
Τομπραμικίνη	7 mg/kg το 24ωρο <sup>β</sup>
Αμικασίνη	15-20 mg/kg το 24ωρο <sup>β</sup>
<b>Αντιψευδομοναδική κινολόνη</b>	
Σιπροφλοξασίνη	600 mg ανά 12ωρο
<b>Νεότερες κινολόνες</b>	
Μοξιφλοξασίνη	400 mg την ημέρα
Λεβοφλοξασίνη	500 mg ανά 12ωρο
<b>Αντισταφυλοκοκκικά</b>	
Βανκομικίνη <sup>γ</sup>	15 mg/kg ανά 12ωρο
Λινεζολίδη	600 mg ανά 12ωρο
Τεϊκοπλανίνη	10 mg/kg την ημέρα <sup>δ</sup>

<sup>α</sup> Τα χαμηλά (trough) επίπεδα για τη γενταμικίνη και την τομπραμικίνη δεν πρέπει να υπερβαίνουν το 1 μg/ml και της αμικασίνης τα 4 μg/ml.

<sup>β</sup> Να δίδεται στη 1.00 μ.μ. (Σε περίπτωση που η χορήγηση γίνεται σε διαιρεμένες δόσεις, η δοσολογία για τη γενταμικίνη και την τομπραμικίνη είναι 1,7 mg/kg ανά 8ωρο μετά από φόρτιση 2 mg/kg και για την αμικασίνη 7,5 mg/kg ανά 12ωρο).

<sup>γ</sup> Για τη βανκομικίνη, τα trough επίπεδα να κυμαίνονται μεταξύ 15-20 μg/ml.

<sup>δ</sup> Σε ό,τι αφορά την τεϊκοπλανίνη, η δόση ορίζεται σε 10 mg/kg την ημέρα με δόση φόρτισης το πρώτο 24ωρο 10 mg/kg ανά 12 ώρες.

## 6. ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανταπόκριση στη θεραπεία κρίνεται με κλινικά και μικροβιολογικά κριτήρια. Τα σημεία βελτίωσης περιλαμβάνουν την ύφεση του πυρετού και της λευκοκυττάρωσης, τη σταδιακή αποκατάσταση του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, την αιμοδυναμική σταθερότητα και την αποκατάσταση της λειτουργίας όλων των συστημάτων. Η εφαρμογή ευρέως φάσματος αντιμικροβιακής αγωγής αρχικά πρέπει να συνοδεύεται από περιορισμό του εύρους της θεραπείας



μετά από την εξασφάλιση των ευαισθησιών των παθογόνων μικροοργανισμών, δηλαδή πιθανή αλλαγή σε στενότερου φάσματος αντιμικροβιακά ή/και μείωση του αριθμού των αντιβιοτικών (de-escalation therapy), γεγονός που είναι εφικτό στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας πρέπει να τροποποιείται η αγωγή και να αξιολογείται εκ νέου ο ασθενής με πλήρη κλινικό, εργαστηριακό, απεικονιστικό και μικροβιολογικό έλεγχο.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Kollef MH. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: The role of carbapenems. *Respir Care*, 2004;49:1530- 41.
2. Baughman RP. Nosocomial pneumonia: the gorilla in the ICU. *J Intensive Care Med*, 2003; 18:227-8.
3. 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;388-416.

## II. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ (VAP) ΣΤΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΜΕΘ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ

**1.1.** Οι οδηγίες βασίζονται κυρίως στις πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες της ATS/IDSA (*Am J Resp Crit Care Med*, 2005;171:388-416) σχετικά με τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της πνευμονίας συνδεόμενης με αναπνευστήρα (VAP), με στόχο την κατά το δυνατόν πρακτικότερη προσαρμογή τους στα δεδομένα των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας του ελληνικού χώρου.

Συνοπτικά, τους δύο κεντρικούς άξονες της προτεινόμενης προσέγγισης αποτελούν:

- a. Η έγκαιρη έναρξη επαρκούς εμπειρικής θεραπείας, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών, με βάση την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την πιθανή συμμετοχή πολυανθεκτικών μικροβίων στην αιτιολογία, και
- β. Η αποφυγή της κατάχρησης αντιβιοτικών με την ασφαλή αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών και τον περιορισμό της διάρκειας θεραπείας στην ελάχιστη αποτελεσματική περίοδο.

**1.2.** Πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα (**Ventilator-associated pneumonia, VAP**) χαρακτηρίζεται η πνευμονία που εκδηλώνεται μετά από τουλάχιστον 48 ώρες μηχανικού αερισμού.

- **Πρώιμης έναρξης VAP:** VAP που εκδηλώνεται μέσα στις πρώτες 4 ημέρες μηχανικού αερισμού, προκαλείται συνήθως από ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτήρια και είναι καλύτερης πρόγνωσης.
- **Όψιμης έναρξης VAP:** VAP που εκδηλώνεται από την 5<sup>η</sup> ημέρα μηχανικού αερισμού και μετά, σχετίζεται με πολυανθεκτική βακτηριακή αιτιολογία και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

**1.3.** Η VAP αποτελεί τη συχνότερη λοίμωξη των ασθενών σε μηχανικό αερισμό (9-27%), ευθύνεται για >50% της κατανάλωσης αντιβιοτικών στη

ΜΕΘ και χαρακτηρίζεται από μεγάλη συνολική (30-70%) και αποδιδόμενη (33-50%) θνητότητα. Παρατείνει τόσο τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού όσο και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (από 4 έως 13 ημέρες). Ο κίνδυνος εμφάνισης της VAP είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 4-10 ημέρες του μηχανικού αερισμού.

**1.4.** Η παθογένεια της VAP συνδέεται με δύο διαφορετικές, αλλά σχετιζόμενες διεργασίες, τον αποικισμό του στοματοφάρυγγα με παθογόνα βακτήρια και την εισρόφηση των μολυσμένων εκκρίσεων. Παράγοντες που ευνοούν τις εν λόγω διεργασίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VAP. Τα παθογόνα που αποικίζουν τον στοματοφάρυγγα των ασθενών έχουν κυρίως ενδογενή προέλευση από τον εντερικό σωλήνα και καταλήγουν στο αναπνευστικό μέσω παλινδρόμησης από το γαστρεντερικό. Κατά δεύτερο λόγο έχουν εξωγενή προέλευση μέσω αποικισμού του δέρματός τους ή μέσω παροδικού αποικισμού των χεριών του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και διασποράς από ασθενή σε ασθενή. Η διασπορά από τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού ευνοείται από τη μη συμμόρφωση σε κανόνες της υγιεινής των χεριών (χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού διαλύματος πριν και μετά από κάθε επαφή με ασθενή). Εξωγενείς πηγές όπως ο αέρας, ο μολυσμένος ιατρικός εξοπλισμός ή οι άλλοι ασθενείς είναι λιγότερο σημαντικές.

## 2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

**2.1.** Κλινική υποψία VAP τίθεται όταν συνυπάρχουν:

- α. Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος και
- β. Δύο από τα παρακάτω τρία:
  - Θερμοκρασία  $>38^{\circ}\text{C}$  ή  $<36^{\circ}\text{C}$
  - Λευκά  $>12.000$  ή  $<4.000$  κκχ
  - Πύωδεις βρογχικές εκκρίσεις.

Συνηγορητικά σημεία αποτελούν η επιδείνωση της οξυγόνωσης ή/και η αιμοδυναμική αστάθεια. Σε περίπτωση ARDS η κλινική υποψία είναι πολύ ισχυρότερη και η παρουσία έστω και ενός από τα παραπάνω κλινικά σημεία αρκεί για να τη θέσει. Η κλινική υποψία οδηγεί υποχρεωτικά σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο και συνήθως σε έναρξη εμπειρικής θεραπείας για VAP.

**2.2.** Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση για τη VAP είναι η λήψη υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό και ο έλεγχός του με άμεση μικροσκόπηση και ποσοτικές καλλιέργειες. Η λήψη γίνεται είτε με απλή αναρρόφηση μέσα από τον τραχειοσωλήνα (βρογχικές εκκρίσεις), είτε με βρογχοσκοπικές τεχνικές (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα - BAL, προστατευμένη βούρτσα - PSB), ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τις τεχνικές δυνατότητες.

- Σκόπιμο είναι να λαμβάνονται δύο αιμοκαλλιέργειες από δύο διαφορετικές περιφερικές φλέβες.
- Για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα της οποιασδήποτε 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.
- Προτιμότερος τρόπος λήψης υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό θεωρείται ο βρογχοσκοπικός. Η μεγαλύτερη αξιοπιστία της αιτιολογικής διάγνωσης που προσφέρει επιτρέπει αποτελεσματικότερη αποκλιμάκωση της αγωγής και υπάρχουν ενδείξεις ότι ενδεχομένως σχετίζεται με μείωση της θνητότητας των ασθενών.
- 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 γι' αυτό απορρίπτεται.
- Μετά τη λήψη του υλικού η 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.
- Εφόσον δεν είναι δυνατή η βρογχοσκοπική λήψη υλικού, θεωρείται αναγκαία η λήψη βρογχικών εκκρίσεων για άμεση μικροσκόπηση και ποσοτική καλλιέργεια.
- Απουσία μικροοργανισμών ή/και πυσσφαιρίων στην άμεση εξέταση του επιχρίσματος 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.
- Η εμπειρία με «τυφλές» μεθόδους λήψης υλικού είναι περιορισμένη. Φαίνεται να είναι σχετικά αξιόπιστες και σαφώς απλούστερες από τις αντίστοιχες βρογχοσκοπικές.
- Οι ημιποσοτικές καλλιέργειες υστερούν σαφώς σε διαγνωστική αξιοπιστία των αντίστοιχων ποσοτικών.
- Τα όρια των ποσοτικών καλλιιεργειών που θεωρούνται διαγνωστικά για τη VAP είναι  $\geq 10^6$  για τις βρογχικές 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. 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.

**2.3.** Το βασικό διαγνωστικό μειονέκτημα της χρήσης των βρογχικών εκκρίσεων είναι η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου, με αποτέλεσμα την υπερδιάγνωση της VAP και την αυξημένη χρήση αντιβιοτικών.

Για τον παραπάνω λόγο είναι απαραίτητη η επανεκτίμηση της εμπειρικής αγωγής την 3η ημέρα, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών και την κλινική πορεία του ασθενούς. Αρνητική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων που έχει ληφθεί υπό σωστές συνθήκες απομακρύνει σε σημαντικό βαθμό από τη διάγνωση της VAP.

Για τη βελτίωση της αξιοπιστίας της διαγνωστικής προσέγγισης προτείνεται η χρήση του Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (Πίνακας 1) την 1η και την 3η ημέρα για την αποτελεσματικότερη αποκλιμάκωση της αγωγής, όπως προτάθηκε από την Singh et al. (Am J Resp Crit Care Med, 2000;162:505-11). CPIS σταθερά μικρότερο του 6 τις τρεις πρώτες ημέρες φαίνεται να επιτρέπει σχετικά ασφαλή διακοπή της αγωγής για πνευμονία, τουλάχιστον στις ηπιότερες μορφές.

Το CPIS την πρώτη ημέρα υπολογίζεται με βάση τις πρώτες πέντε παραμέτρους (θερμοκρασία, λευκοκυττάρωση, ποιότητα/ποσότητα βρογχικών εκκρίσεων, οξυγόνωση και ακτινογραφία θώρακος). Την τρίτη ημέρα υπολογίζεται με βάση και τις επτά παραμέτρους (εκτιμάται επιπλέον η ακτινολογική εξέλιξη του διηθήματος και το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών). CPIS < 6 την πρώτη και την τρίτη ημέρα απομακρύνουν από τη διάγνωση της VAP.

**2.4.** Όταν συνυπάρχουν πυρετός, λευκοκυττάρωση, πυώδεις εκκρίσεις και θετική καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων χωρίς όμως παρουσία πνευμονικού διηθήματος, μπορεί να τεθεί η διάγνωση της **νοσοκομειακής τραχειοβρογχίτιδας** σε ασθενή σε μηχανικό αερισμό. Η παρουσία της έχει συσχετισθεί με παράταση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της παραμονής στη ΜΕΘ, χωρίς όμως να συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της θνητότητας. Ως εκ τούτου, αμφισβητείται η ανάγκη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς με νοσοκομειακή τραχειοβρογχίτιδα. Εξαιρεση αποτελούν ίσως οι ασθενείς με ΧΑΠ και μηχανικό αερισμό στους οποίους, σε περιορισμένο αριθμό μελετών, έχει βρεθεί βελτίωση της επιβίωσης με τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής.

**Πίνακας 1.** Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

Υπολογισμός του Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) <sup>a</sup> :		
Θερμοκρασία °C	>36,5 και <38,4	0 βαθμοί
	>38,5 και <38,9	1 βαθμός
	>39 ή <36	2 βαθμοί
Λευκά αιμοσφαίρια (κκx)	>4000 και <11000	0 βαθμοί
	<4000 ή >11000	1 βαθμός
	ραβδόπύρρηνα >50%	+ 1 βαθμός
Βρογχικές εκκρίσεις	Απουσία βρογχικών εκκρίσεων	0 βαθμοί
	Μη πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	1 βαθμός
	Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις	2 βαθμοί
Οξυγόνωση, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>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 καλλιεργειών 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

<sup>a</sup> Προσαρμοσμένο από την Singh et al., *Am J Resp Crit Care Med*, 2000;162:505-11.

**Πίνακας 2.** Συμπεράσματα που προκύπτουν από την επιδημιολογία της αντοχής στις ελληνικές ΜΕΘ (WHONET) (Ιούνιος 2005).

- Οι κινολόνες και οι αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς δεν μπορούν να χρησιμοποιούνται στην εμπειρική αγωγή των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Η πιπερακίλλινη/ταζομπακτάμη διατηρεί την ισχυρότερη αντιψευδομοναδική δραστηριότητα.
- Τα *Acinetobacter* είναι πολυανθεκτικά (αντοχή στις καρβαπενέμες) και εμπειρική επιλογή παραμένει μόνον η κολιμυκίνη.
- Για τα παθογόνα *Klebsiella* sp. και *Enterobacter* sp. φάρμακο εκλογής είναι οι καρβαπενέμες.
- Ο *S. aureus* δεν αποτελεί συχνό παθογόνο στη VAP (<2%) και δεν θα πρέπει χωρίς παράγοντες κινδύνου να καλύπτεται εμπειρικά.
- Παθογόνα που παράγουν ESBL είναι ευαίσθητα μόνο στις καρβαπενέμες.
- Στα *Enterobacter* sp. πρέπει να αποφεύγονται οι β-λακτάμες.
- Η τρικεκυκλίνη μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική λύση για λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα (εκτός της *P. aeruginosa* που δεν περιλαμβάνεται στο φάσμα της). Σημειώνεται ότι είναι επίσης δραστική έναντι του MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*) και των VRE (*Vancomycin Resistant Enterococci*).

### Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για παρουσία πολυανθεκτικών παθογόνων.

- VAP όψιμης έναρξης (διάρκεια μηχανικού αερισμού  $\geq 5$  ημερών)
  - Παρούσα νοσηλεία  $\geq 5$  ημερών
  - Λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο
  - Επιδημιολογία αντοχής στη ΜΕΘ
  - Ανοσοκαταστολή
- Αιματολογικά νοσήματα
  - Ουδετεροπενία
  - Νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία
  - Μεταμοσχευμένοι
  - Κορτικοειδή ( $> 10$  mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή αθροιστική δόση  $> 700$  mg)
  - Ανοσοκατασταλτικά
- Παράγοντες για πνευμονία που έχει σχέση με παροχή ιατρικής φροντίδας (health-care-associated pneumonia).
- Νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο με διάρκεια  $\geq 2$  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. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι ακόλουθοι παράμετροι συνιστάται όπως κατευθύνουν την επιλογή εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στον ασθενή με έντονη κλινική υποψία για πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα (VAP).

**3.1.** Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται **το ταχύτερο δυνατόν** μετά την κλινική διάγνωση και να είναι **κατάλληλη** (φάσμα, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και δοσολογία) γιατί επηρεάζει σημαντικά την κλινική έκβαση και τη θνητότητα.

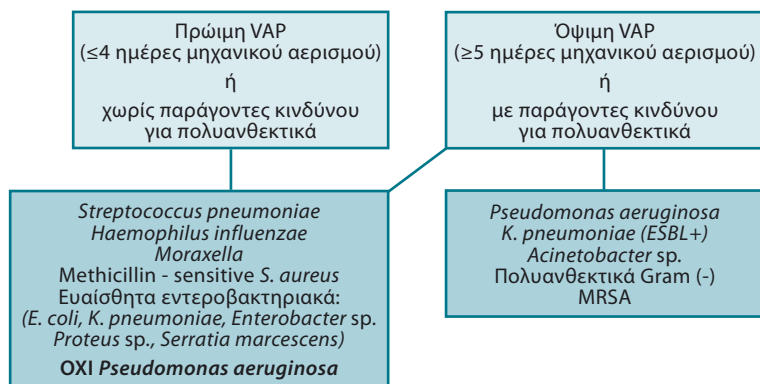
**3.2.** Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιδημιολογία της αντοχής σε κάθε ΜΕΘ και να χορηγείται βάσει πρωτοκόλλου. Πολυκεντρικά υπάρχουν τα δεδομένα του WHONET (Πίνακας 2), επιβάλλεται όμως σε κάθε νοσοκομείο η ΜΕΘ να γνωρίζει, μέσω καταγραφής, τα δεδομένα των χλωρίδων και τα παθογόνα των λοιμώξεών της.

**3.3.** Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθορίζεται με βάση τους παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα παρουσίας πολυανθεκτικών παθογόνων (Πίνακας 3). Λαμβάνεται ειδικά υπόψη ο κίνδυνος παρουσίας

*Pseudomonas aeruginosa*. Δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται στον ίδιο ασθενή η χορήγηση αντιμικροβιακών ομάδων που χρησιμοποιήθηκαν τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

**3.4.** Το φάσμα των πιθανών παθογόνων της VAP καθορίζεται από τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και την παρουσία παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα.

### Σχήμα 1.



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

Παραδείγματα αποκλιμάκωσης της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής:

- Με την απομόνωση του αιτίου γίνεται αλλαγή σε αντιβιοτικό στενότερου φάσματος αν η ευαισθησία το επιτρέπει (π.χ. από καρβαπενέμες σε β' ή γ' γενιάς κεφαλοσπορίνη ή κινολόνη), όπως και μείωση του αριθμού των χορηγούμενων αντιμικροβιακών ουσιών.
- Διακοπή αγωγής αν διαπιστωθεί η απουσία λοιμώξεως (π.χ. ο ασθενής έχει πνευμονική εμβολή και όχι VAP).
- Διακοπή αμινογλυκοσίδης την 3η ημέρα αν δεν απομονωθεί *Pseudomonas aeruginosa*.
- Διακοπή αντιμικροβιακής αγωγής για Gram θετικά παθογόνα αν δεν απομονωθεί Gram θετικό παθογόνο στις αρχικές καλλιιεργειες.
- Διακοπή αντιμυκητιασικής αγωγής αν είχε χορηγηθεί εμπειρικά και δεν τεκμηριώνεται η πιθανότητα μυκητιασικής λοίμωξης.
- Διακοπή κολιμυκίνης αν δεν απομονωθεί παθογόνο με μοναδική ευαισθησία στην κολιμυκίνη.



**3.6.** Τα αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, με τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ δόσεων και μέσω της κατάλληλης οδού χορηγήσεως. Λαμβάνεται υπόψη η παρουσία αιμοδιηθήσεως ή νεφρικής ανεπάρκειας στον καθορισμό της δοσολογίας. Είναι σημαντική η αποφυγή υποθεραπείας μέσω χαμηλής δοσολογίας. 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 VAP.

**3.7.** Παρόλο που δεν υποστηρίζεται από βιβλιογραφικά δεδομένα, ο συνδυασμός με αμινογλυκοσίδες συνιστάται για διεύρυνση του φάσματος, με τη σύσταση η διάρκεια χορήγησης να μην υπερβαίνει τις 3-5 ημέρες.

**3.8.** Η χορήγηση αντιβιοτικών σε εισπνεόμενη μορφή μπορεί να εφαρμοσθεί ως ενισχυτική θεραπεία στην περίπτωση πνευμονίας από πολυανθεκτικό ή πανανθεκτικό μικροοργανισμό (κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες) και παράλληλα με τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής ενδοφλεβίως.

**3.9.** Εμπειρική αντισταφυλοκοκκική αγωγή χορηγείται όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως οι κάτωθι:

- κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση με Γλασκώβη <9
- γνωστή φορεία
- σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία.

Αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται. Αν απομονωθεί ευαίσθητος σταφυλόκοκκος (MSSA), η αγωγή πρέπει να αλλάξει σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη, η οποία είναι πιο αποτελεσματική.

**3.10.** Η συμμετοχή των αναερόβιων στη μικροβιακή αιτιολογία της VAP είναι σπάνια και αμφισβητούμενη. Ένδειξη για αναερόβια κάλυψη 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), η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, η αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη και η μοξιφλοξασίνη από τις νεότερες κινολόνες, έχουν δραστηριότητα και έναντι όλων των αναερόβιων μικροοργανισμών.

**3.11.** Η *Candida* sp. αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο αίτιο VAP. Οι διαγνωστικές μας μέθοδοι θεωρούνται ανεπαρκείς για να θέσουν τη διάγνωση, για την οποία απαιτείται οπωσδήποτε βιοψία. Η παρουσία *Candida* sp. στις βρογχικές εκκρίσεις ή τα πτύελα αποτελεί θέση αποικισμού και όχι ένδειξη καντινιασικής πνευμονίας και έναρξης αντιμυκητιασικής αγωγής.

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

Αντιμικροβιακό	Οδός Χορήγησης	Δοσολογία*	CRRT** (CID 2005;41:1159-66)
Κεφτριαξόνη	IV	2 g/12ωρο	2 g/12-24ώρες
Κεφταξίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο	2 g/12ωρο
Κεφταζιντίμη	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	1 g/12ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV	750 mg /24ωρο	250 mg/24ωρο <sup>ο</sup>
Μοξιφλοξασίνη	IV	400 mg/24ωρο	400 mg/24ωρο
Σιπροφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 600 mg/12ωρο	200-400 mg/12ωρο
Αμικασίνη <sup>β</sup>	IV	15-20 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Γενταμικίνη <sup>β</sup>	IV	7 mg/kg/24ωρο	2 mg/kg/24-48 ώρες
Τομπραμικίνη <sup>β</sup>	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 <sup>γ</sup>	IV	1 g (15 mg/ kg)/12ωρο	1 g/24-48 ώρες <sup>δ</sup>
Τείκοπλανίνη	IV, IM	10 mg/kg/ 24ωρο <sup>ε</sup>	-
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο	600 mg/12ωρο
Τιγκεκυκλίνη	IV	50 mg/12ωρο <sup>στ</sup>	-
Κολιμικίνη (methanesulphonate)	IV	3000000 IU/8ωρο	2,5 mg/kg/48ωρο (1 mg = 12500 IU)
	εισπνεόμενη	500.000- 1000000/12ωρο	

\*Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

\*\*Continuous Renal Replacement Therapy.

<sup>ο</sup>Αφού προηγηθεί φόρτιση με δόση 500 mg.

<sup>β</sup>Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμικίνη και γενταμικίνη με 3 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.

<sup>γ</sup>Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από ομάδα συναδέλφων (κ. Φ. Κλούβα, κ. Ρούτση και κ. Σ. Αθανασιά) δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η συνεχής στάγδην έγχυση βανκομικίνης πλεονεκτεί, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται εν αναμονή των μελετών που θα θέσουν την κατάλληλη ένδειξη. Αν η βανκομικίνη χρησιμοποιηθεί σε στάγδην έγχυση θα πρέπει να διατηρούνται επίπεδα 15-20 μg/ml.

<sup>δ</sup>Αφού προηγηθεί φόρτιση με δόση 15-20 mg/kg.

<sup>ε</sup>Προηγείται φόρτιση με δύο δόσεις ανά 12ωρο.

<sup>στ</sup>Προηγείται φόρτιση με δόση 100 mg.

<sup>ζ</sup>Για ενήλικα βάρους 70 κιλών (10 mg/kg/24ωρο διαιρεμένο σε 3 δόσεις) 1 mg = 12500 IU.

Πνευμονία που δεν ανταποκρίνεται σε άλλη αγωγή μαζί με παρουσία *Aspergillus* sp. στο BAL, σε ασθενή με ΧΑΠ ή λήψη κορτικοειδών, πιθανόν να πρέπει να αξιολογηθεί ως ένδειξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής.

**3.12. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή** [οι οδηγίες στηρίζονται στα δεδομένα αντοχής στις Ελληνικές ΜΕΘ του δικτύου WHONET (βλέπε Πίνακα 2) μέχρι και τον Ιούνιο 2005].

**Σχήμα 2.** Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βάσει δεδομένων αντοχής στις Ελληνικές ΜΕΘ.

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

Κεφτριαξόνη + κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη  
 ή  
 Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη  
 ή  
 Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη + αμινογλυκοσίδη

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

Αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη\* ή Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη  
 ±  
 Αμινογλυκοσίδη ή κολιμυκίνη\*\*

\*Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες= ιμιπενέμη, μεροπενέμη.

\*\*Η κολιμυκίνη προστίθεται αν ο ασθενής έχει ολοκληρώσει  $\geq 10$  ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ (οι 10 ημέρες αποτελούν το χρονικό όριο αποικισμού με πολυανθεκτικά σε πολλές ελληνικές ΜΕΘ).

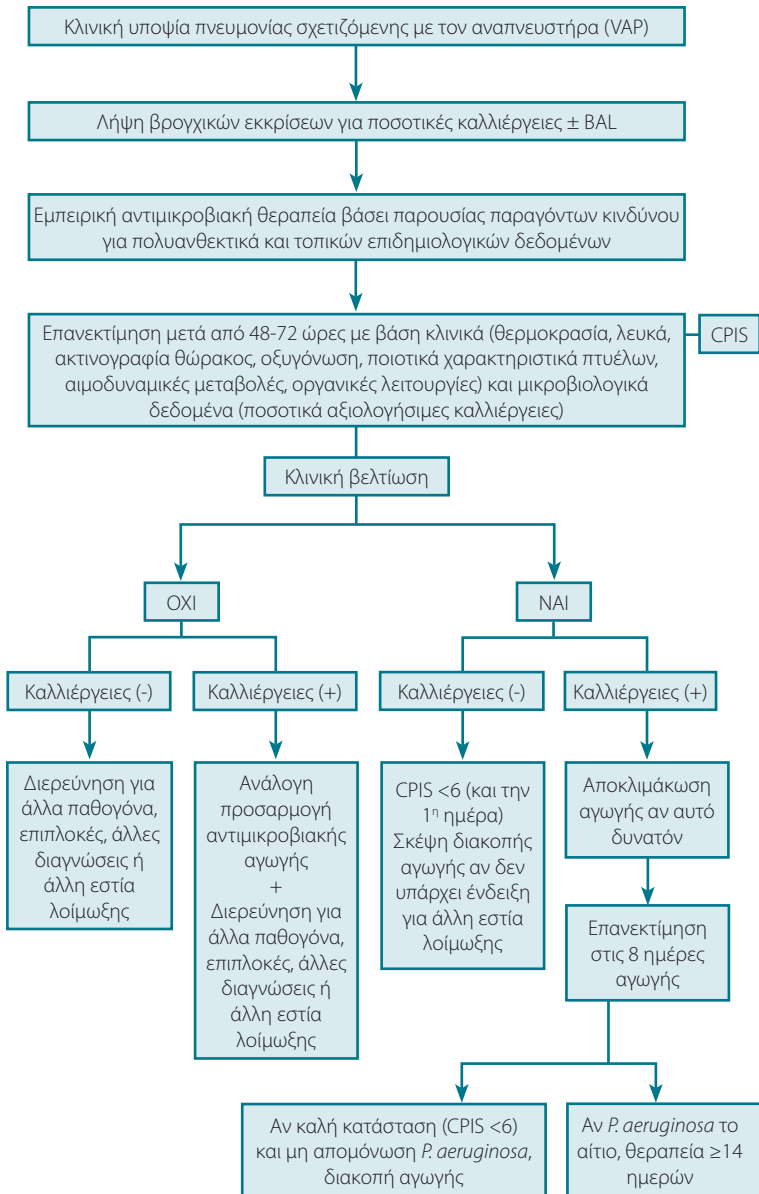
**Σχόλια:**

- Αν υπάρχει υποψία για *S. aureus* προστίθεται λινεζολίδη ή βανκομυκίνη. Υπάρχουν αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπεροχή της λινεζολίδης στη θεραπεία της πνευμονίας από MRSA.
- Οι ασθενείς με ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή και για πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο.

**3.13.** Όσον αφορά τη 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 (CPIS  $< 6$  την πρώτη και την τρίτη ημέρα και αρνητικές ποσοτικές καλλιέργειες).
- Επανεκτίμηση στις 8 μέρες και διακοπή αγωγής αν δεν έχει απομονωθεί ή δεν υπάρχει πιθανότητα παρουσίας *P. aeruginosa*.

Σχήμα 3. Αλγόριθμος προσέγγισης στην αντιμετώπιση της VAP.



#### 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 υγιεινής 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 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 μπορεί να εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός.
4. Προτιμάται η στοματοφαρυγγική διασωλήνωση και ο στοματογαστρικός σωλήνας.
5. Συνιστάται η συνεχής αναρρόφηση των υπογλωττιδικών εκκρίσεων.
6. Η πίεση στο μπαλονάκι του ενδοτραχειακού σωλήνα πρέπει να διατηρείται  $>20$  cm H<sub>2</sub>O.
7. Μολυσμένες συμπτωκνωμένες 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 weaning).
9. Συνιστάται η διακοπή ή μείωση της καταστολής σε ημερήσια βάση και η προσπάθεια αποφυγής της χρήσης παραλυτικών παραγόντων (π.χ. παραγόντων κουραρίου).
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 H<sub>2</sub> 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. Οι μεταγίσεις αίματος πρέπει να γίνονται με βάση αυστηρό πρωτόκολλο

για το όριο μετάγγισης (π.χ. 7 g Hb) και για την πιθανή χρήση λευκαφαιρέμενων μονάδων αίματος.

15. Συνιστάται η εντατική ινσουλινοθεραπεία ώστε να διατηρούνται επίπεδα γλυκόζης μεταξύ 80-110 mg/dl (μείωση διάρκειας μηχανικού αερισμού, παραμονής στη ΜΕΘ, συχνότητας βακτηριαιμιών, νοσηρότητας και θνητότητας).

**4.2.** Η χρήση ανταλλακτών θερμότητας-υγρασίας ή παθητικών υγρατήρων στο κύκλωμα του αναπνευστήρα δεν φαίνεται να επηρεάζει την επίπτωση της VAP.

Υπάρχουν ενδείξεις πως η προσπάθεια τροποποίησης του αποικισμού του στοματοφάρυγγα με πλύσεις στόματος με διάλυμα χλωρεξιδίνης μπορεί να μειώσει τη συχνότητα της VAP, ιδίως σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Προς το παρόν η συστηματική χρήση στοματοπλύσεων δεν συνιστάται.

Δεν συνιστάται η συστηματική εφαρμογή εκλεκτικής αποστείρωσης του εντερικού σωλήνα με αντιβιοτικά ή η χρήση αντιβιοτικής προφύλαξης σε περίπτωση επείγουσας διασωλήνωσης

## 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;388-416.
2. Chastre J. Conference summary: Ventilator-associated pneumoniae. *Respir Care*, 2005;50:975-83.
3. Luna CM, Aruj P, Niederman MS. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*, 2006;27:158-64.
4. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP. 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.
5. Singh N, Rogers P, Atwood CW. 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.
6. Trotman RL, Williamson JC., Shoemaker DM. Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Infect Dis*, 2005;41:1 159-66.
7. Blot S. MRSA pneumonia: Better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med*, 2005;22:2127-8.
8. 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.
9. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K. et al.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004;328:668.
10. Wunderink RG., Rello J, Cammarata SK. Linezolid vs vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789.
11. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK. et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: Retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*, 2004;30:388-94.
12. Ioanas M, Lode H. Linezolid in VAP by MRSA: a better choice? *Intensive Care Med*, 2004;30:343-6.
13. Nseir S, Di Pompeo C., Pronnier P. et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*, 2002;20:1483-9.
14. Nouira S, Marghli S, Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001;358:2020-5.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### Ομάδα Εργασίας

της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας

Συντονιστής: Μ. Κ. Λαζανάς

Ομάδα Εργασίας: Αλ. Βατόπουλος  
Δ. Βουτσινάς  
Αχ. Γκίκας  
Δ. Καββαθά  
Ι. Κουτρομπάκης  
Μ. Κ. Λαζανάς  
Ι. Μπαραμπούτης  
Ε. Παπαβασιλείου  
Ε. Παπαφράγκας

### 1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος «διάρροια» αναφέρεται στη μεταβολή των κενώσεων του εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του περιεχομένου των κενώσεων σε νερό, αύξηση του όγκου των κενώσεων ή/και αύξηση στη συχνότητα των κενώσεων. Ένας ορισμός που έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά συχνά σε επιδημιολογικές έρευνες περιλαμβάνει τη μεταβολή της σύστασης των κενώσεων (με την έννοια της εμφάνισης μαλακών ή υδαρών κενώσεων) σε συνδυασμό με την αύξηση της συχνότητας των κενώσεων σε 3 ή περισσότερες ημερησίως. Ο όρος «λοιμώδης διάρροια» υποδηλώνει την εμφάνιση διάρροιας που οφείλεται σε κάποιο λοιμώδη παράγοντα, η οποία συχνά συνοδεύεται από ναυτία, εμέτους και κωλικοειδή κοιλιακά άλγη. Με τον όρο «οξύ διαρροϊκό σύνδρομο» περιγράφεται η εμφάνιση διαρροιών διάρκειας κάτω των 7 ημερών, ενώ αν αυτές διαρκούν περισσότερο από 7 ημέρες, χρησιμοποιείται ο όρος «επιμένον διαρροϊκό σύνδρομο». Ο όρος «χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο» χρησιμοποιείται συνήθως για διάρροιες που επιμένουν πέραν των 30 ημερών. Νοσοκομειακή ορίζεται η διάρροια ή το νέο επεισόδιο διάρροιας που εμφανίζεται 72 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο.

### 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες της λοιμώδους διάρροιας στηρίζονται μόνο στα κλινικά κριτήρια της οξείας διάρροιας. Έχει υπολογισθεί ότι κάθε χρόνο παγκοσμίως, αλλά με τη μεγαλύτερη συχνότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες, εμφανίζονται 744 εκατομμύρια έως 1 δισεκατομμύριο επεισόδια διάρροιας με 5 εκατομμύρια θανάτους.

### 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της οξείας διάρροιας καθορίζεται συνήθως με την καλλιέργεια του παθογόνου αιτίου στα κόπρανα και την ιστολογική εξέταση και σπανιότερα, με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και την αλυσιδωτή



αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), τεχνικές που δεν διαθέτουν τα περισσότερα εργαστήρια ή που δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η απομόνωση του υπεύθυνου αιτίου στα κόπρανα, σε διαφορετικές μελέτες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς, κυμαίνεται μεταξύ 2-40%.

Οι συχνότερα ενοχοποιούμενοι λοιμώδεις παράγοντες είναι τα βακτηρίδια *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 και *Clostridium difficile*, οι ιοί *Caliciviruses* (Norwalk-like and related viruses), *Rotaviruses*, *Enteric adenoviruses* και τα πρωτόζωα (*Giardia*, *Cryptosporidium* και *Entamoeba histolytica*).

Σε μελέτη του CDC (Center for Diseases Control and Prevention) το 2002, στο 13% του πληθυσμού των ΗΠΑ (37,4 εκατομμύρια) τα αίτια των διαρροιών ανά 100.000 πληθυσμού ήταν: *Salmonella* 16,1, *Campylobacter* 13,4, *Shigella* 10,3, *E. coli* O157:H7 1,7, *Cryptosporidium* 1,4, *Vibrio*, *Yersinia*, *Listeria* και *Cyclospora* <1.

Στον ελληνικό χώρο δεν υπάρχουν αναλυτικές μελέτες, πάντως φαίνεται ότι τα συχνότερα αίτια είναι αυτά που παρατίθενται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Κυριότερα μικροβιακά αίτια οξέος διαρροϊκού συνδρόμου.

<b>Βακτηρίδια</b>
<b>Συχνά στη χώρα μας**</b> <i>Campylobacter</i> sp. <i>Salmonella</i> sp.
<b>Σπανιότερα στη χώρα μας</b> <i>Shigella</i> sp. <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Plesiomonas</i> sp. <i>Clostridium difficile</i> (παραγωγή τοξίνης <i>in vivo</i> ) <i>E. coli</i> (ειδικόι ορότυποι) Εντεροαιμορραγικοί (EHEC, <i>Shigella</i> toxin producing-STECS, Verotoxin producing-VTEC, <i>E. coli</i> O:157 H:7) Εντεροτοξινογόνοι (ETEC) Εντεροδιεισθητικοί (EIEC) Εντεροπαθογόνοι (EPEC) Εντεροσυναθροιστικά (enteroaggregative - EaggEC)
<b>Ουσιαστικά άγνωστα στη χώρα μας</b> <i>Vibrio cholerae</i> **Η συχνότητα απομόνωσης εξαρτάται και από τη διαγνωστική ετοιμότητα των μικροβιολογικών εργαστηρίων.
<b>Παράσιτα</b>
Σχετικά σπάνια στον ελληνικό πληθυσμό, συχνότερα στους οικονομικούς μετανάστες Συχνότερα είναι τα πρωτόζωα: <i>Giardia lamblia</i> Σπανιότεροι οι σκώλικες: <i>Enterobius vermicularis</i> (οξύουρος)

## 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

### 4.1. Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, με συλλογή κλινικών και επιδημιολογικών στοιχείων, είναι απαραίτητα για την εκτίμηση του ασθενούς (Πίνακας 2).

Στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ενδείξεις τροφιμογενούς μετάδοσης, όπως σε περιπτώσεις επιδημιών, ο κατά προσέγγιση υπολογισμός του χρόνου επώασης μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση. Εάν ο χρόνος επώασης είναι μικρότερος των 6 ωρών, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και ο *Bacillus cereus* είναι τα πιθανά παθογόνα. Αν είναι μεταξύ 6 και 24 ωρών, υπεύθυνα παθογόνα είναι πιθανόν το *Clostridium perfringens* ή ο *Bacillus cereus*. Αν, τέλος, η περίοδος επώασης υπολογίζεται μεταξύ 16 και 72 ωρών, η διαφορική διάγνωση είναι πιο ευρεία. Πρέπει να διερευνηθούν: 1) Ταξίδι σε αναπτυσσόμενες χώρες, 2) εργασία ή παραμονή σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, 3) κατανάλωση «ύποπτων τροφών» (π.χ. όχι καλά βρασμένα αυγά, κρέας, θαλασσινά, μη παστεριωμένο γάλα κ.λπ.), 4) κολύμβηση ή και κατανάλωση φρέσκου νερού από ποτάμια και λίμνες, 5) πρόσφατη παραμονή σε φάρμα ζώων ή ζωολογικό κήπο ή έκθεση σε ερπετά ή οικιακά ζώα με διάρροια, 6) παραμονή στον ίδιο χώρο με αλλά άτομα που έχουν παρόμοια συμπτώματα (π.χ. σε ξενώνες, γραφεία, χώρους συνεστίασης κ.λπ.), 7) λήψη φαρμάκων, πρόσφατα ή σε μόνιμη βάση (αντιβιοτικά, αντιόξινα, αναστολείς της κινητικότητας του εντέρου), 8) συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα που προδιαθέτουν σε λοιμώδη διάρροια [Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (ΣΕΑΑ), ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιστορικό γαστρεκτομής, ακραίες ηλικίες -βρέφη και ηλικιωμένοι], 9) επαγγελματική ενασχόληση με διαχείριση τροφίμων ή φροντίδα ασθενών, 10) σεξουαλική επαφή υψηλού κινδύνου (επαφή με πρωκτική περιοχή και κοπρανώδεις εκκρίσεις).

### 4.2. Εργαστηριακή διερεύνηση

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, πρωταρχικής σημασίας είναι η μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων και η αναζήτηση πυσσφαιρίων. Η δοκιμασία λακτοφερίνης διενεργείται εφόσον είναι διαθέσιμη. Οι καλλιέργειες κοπράνων συχνά αμφισβητούνται δεδομένου ότι το ποσοστό των θετικών καλλιιεργειών κοπράνων (diagnostic yield) κυμαίνεται από 1,5 μέχρι 5,6%. Η χρησιμότητα της καλλιέργειας κοπράνων μπορεί να είναι πολλαπλή, με την ανίχνευση του συγκεκριμένου παθογόνου αιτίου, του ελέγχου ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και την ειδική θεραπεία. Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται η ωφελιμότητα στη δημόσια υγεία.

Είναι γνωστό ότι τα περισσότερα διαρροϊκά σύνδρομα είναι αυτοπεριοριζόμενα ή ιογενούς αιτιολογίας και σχεδόν τα μισά από αυτά είναι βραχύβια

(διάρκεια λιγότερη της μιας ημέρας). Μικροβιολογική διερεύνηση συνιστάται:

- Στις περιπτώσεις επιμονής του συνδρόμου περισσότερο από 24 ώρες.
- Σε κάθε περίπτωση διαρροϊκού συνδρόμου, ανεξαρτήτως διάρκειας και φάσης εκτίμησης του αρρώστου, εφόσον συνυπάρχουν ενδείξεις φλεγμονώδους διάρροιας (πυρετός, τεινεσμός, αιματηρές κενώσεις), αφυδάτωση, συστηματική τοξικότητα, πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και χρήση αντιβιοτικών, επιδημιολογική σύνδεση με βρεφονηπιακούς σταθμούς, ιστορικό ΣΕΑΑ ή άλλων καταστάσεων ανοσοκαταστολής.

Στον Πίνακα 3 αναφέρονται τα βασικά κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των κυριότερων διαρροϊκών συνδρόμων. Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, πρέπει να τονιστεί ότι η προγνωστική αξία του καθενός από αυτά, ως προς το υπεύθυνο εντεροπαθογόνο, είναι σχετικά μικρή.

Εκτός από τις καλλιέργειες κοπράνων και τον έλεγχο για παράσιτα, μπορούν να διενεργηθούν αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, καλλιέργειες αίματος, ανάλυση δείγματος ούρων, ακτινολογικός έλεγχος κοιλίας και ενδοσκοπικός έλεγχος του κατώτερου πεπτικού.

Ένας συνηθισμένος τρόπος κατηγοριοποίησης των διαρροϊκών συνδρόμων περιλαμβάνει τη διάρροια της κοινότητας ή/και των ταξιδιωτών, τη νοσοκομειακή διάρροια (με έναρξη μετά από περισσότερες από 3 ημέρες από την εισαγωγή σε νοσοκομείο), την επιμένουσα διάρροια (άνω των 7 ημερών) και τη διάρροια σε αρρώστους με ΣΕΑΑ ή άλλου τύπου ανοσοκαταστολή.

### **A. Διάρροια της κοινότητας ή/και των ταξιδιωτών**

Στις περιπτώσεις διαρροϊκού συνδρόμου με πυρετό, αιματηρές κενώσεις με ή χωρίς συστηματική τοξικότητα, πρέπει να διενεργούνται καλλιέργειες κοπράνων για *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*. Τονίζεται ότι η διενέργεια της οροαντίδρασης Vidal θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω περιορισμένης χρησιμότητας. Σε περιπτώσεις αιματηρών κενώσεων (ιδιαίτερα σε απουσία πυρετού) ή αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, ενδείκνυται αναζήτηση της τοξίνης Shiga στα κόπρανα, καθώς και καλλιέργειες για *E. coli* O157:H7. Αιματηρή διάρροια σε μετανάστες ή ταξιδιώτες που επιστρέφουν από χώρες όπου ενδημεί η ιστολυτική αμοιβάδα (Αφρική, Ασία, Λατινική Αμερική), οφείλει να διερευνηθεί και προς την κατεύθυνση αυτή. Ειδικές καλλιέργειες για δονάκια πρέπει να γίνουν αν έχει προηγηθεί κατανάλωση θαλασσινών. Πυρετός με επιμένοντα κοιλιακά άλγη και με συνοδό μεσεντέρια αδενίτιδα και οζώδες ερύθημα μπορούν να σημαίνουν λοίμωξη με *Yersinia enterocolitica* ή pseudotuberculosis.

**Πίνακας 2.** Διαγνωστική προσπέλαση λοιμώδους διάρροιας.

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ**  
 Διάρκεια συμπτωμάτων (>24 ώρες)  
 Σοβαρότητα συμπτωμάτων  
 Παρουσία φλεγμονής (πυρετός, αιματηρές κενώσεις, τεινεσμός),  
 συνυπάρχοντα νοσήματα, ανοσοκαταστολή



**ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**  
**Επιδημιολογικά:** Υποπη τροφή, ταξίδι, συνυπάρχοντα νοσήματα, επιδημίες, εποχή του χρόνου κ.λπ.  
**Κλινικά:** Αιματηρές κενώσεις, κοιλιακά άλγη, δυσεντερία, αφυδάτωση, συστηματική τοξικότητα



Ανάλυση δείγματος κοπράνων (микροσκοπική εξέταση, λακτοφερρίνη κοπράνων αν είναι διαθέσιμη, καλλιέργειες κοπράνων) σε ΚΑΘΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ  
 διαρροϊκού συνδρόμου με:

- επιμονή άνω των 24 ωρών
- έντονη κλινική συμπτωματολογία
  - αιματηρές κενώσεις
- συμπτώματα δυσεντερίας
  - υποψία επιδημίας

Διάρροια της κοινότητας ή ταξιδιωτών	Νοσοκομειακή	Επιμένουσα	Ανοσοκαταστολή/ΣΕΑΑ
Έλεγχος για salmonella, shigella, campylobacter ± E. coli 0157-H7 (αν αιματηρή διάρροια ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) ± τοξίνες <i>clostridium difficile</i> A και B (αν πρόσφατη αντιμικροβιακή θεραπεία, χημειοθεραπεία, παραμονή σε νοσοκομείο)	τοξίνες <i>clostridium difficile</i> A και B ± έλεγχος για salmonella, shigella, campylobacter (σε υποψία επιδημίας, σε ασθενείς >65 ετών με συνυπάρχοντα νοσήματα, ουδετεροπενία, ανοσοκαταστολή ή σε υποψία συστηματικής εντερικής λοίμωξης) ± E. coli 0157-H7 (αν αιματηρή διάρροια)	Έλεγχος για πρωτόζωα: <i>Giardia</i> , κρυπτοσπορίδιο, <i>cyclospora</i> , <i>isospora belli</i> ± Ενδοσκοπικός έλεγχος κατώτερου πεπτικού	Περαιτέρω έλεγχος για: μικροσπορίδιο, <i>Mycobacterium avium</i> , (MAC), κυτταρομεγαλοϊό

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

Παθογόνο	Επιδημιολογία/ τρόποι μετάδοσης	Κλινική εικόνα				
		Εμπύρετο	Κοιλιακό άλγος	Αιματηρές κενώσεις	Ναυτία/έμετοι	Στοιχεία φλεγμονής στα κόπρανα
<i>Salmonella</i>	Κοινότητα, τροφιμογενείς επιδημίες	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά
<i>Campylobacter</i>	Κοινότητα, μη καλά μαγειρευμένα 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</i> 0157:H7	Τροφιμογενείς επιδημίες	Σπάνια	Συχνά	Συχνά	Μερικές φορές	Συνήθως όχι
<i>Clostridium difficile</i>	Νοσοκομειακή λοίμωξη, 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
Νοροοίοι	Χειμερινές επιδημίες σε οικογένειες, σχολεία, γηροκομεία, κρουαζιερόπλοια, κατανάλωση θαλασσινών	Μερικές φορές	Συχνά	Πολύ σπάνια	Συχνά	Πολύ σπάνια

## **B. Νοσοκομειακή διάρροια**

Διαρροϊκό σύνδρομο σε ασθενή νοσηλευόμενο σε νοσοκομείο, ιδιαίτερα αν λαμβάνει αντιβιοτικά, πρέπει να οδηγήσει σε έλεγχο για τοξινογόνο *Clostridium difficile*, το πιο συχνό αίτιο νοσοκομειακής διάρροιας. Έλεγχος κοπράνων δεν συνιστάται εκτός αν υπάρχουν υποψίες νοσοκομειακής επιδημίας ή εάν πρόκειται για ασθενή άνω των 65 ετών, με συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα, ουδετεροπενία, ΣΕΑΑ ή τέλος, ασθενή με ισχυρή κλινική υποψία εντερικής λοίμωξης με συστηματική τοξικότητα.

## **Γ. Επιμένουσα διάρροια (άνω των 7 ημερών, παρουσία ΣΕΑΑ ή άλλου τύπου ανοσοκαταστολής)**

Στις περιπτώσεις επιμένουσας (άνω των 7 ημερών) ή υποτροπιάζοντος διαρροϊκού συνδρόμου χωρίς εμφανή διάγνωση ή/και με ασαφές ιστορικό, συνιστάται η επιβεβαίωση ή όχι της φλεγμονώδους φύσης των διαρροιών με τη μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ή/και τη δοκιμασία λακτοφερρίνης και ο ενδελεχής έλεγχος για κοινά εντεροπαθογόνα, *Clostridium difficile*, ιστολυτική αμοιβάδα, *Giardia lamblia* και κρυπτοσπορίδιο, ανάλογα και με τις επιδημιολογικές ενδείξεις. Η παρατείνουσα παρουσία φλεγμονής με αρνητικό μικροβιολογικό έλεγχο πρέπει να εγείρει την υποψία για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και κλήση γαστρεντερολόγου για ενδοσκοπικό έλεγχο του κατώτερου πεπτικού.

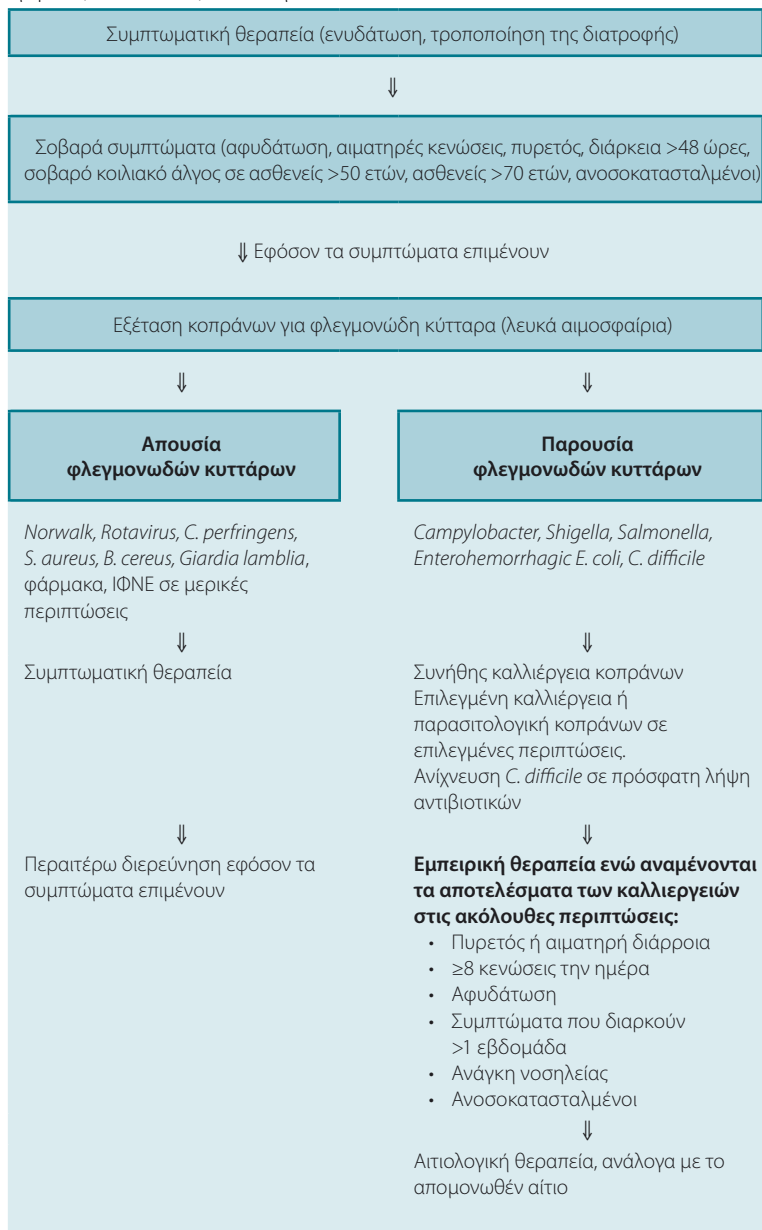
Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιμένουσες διάρροιες (σπάνια και σε ανοσοεπαρκείς) μπορεί να γίνει έλεγχος για σπάνια πρωτόζωα, όπως *Cyclospora cayatanensis* και *Isospora belli*. Ειδικά για ασθενείς με ΣΕΑΑ σε προχωρημένα στάδια (υποομάδα λεμφοκυττάρων CD4 κάτω των 50 ανά κυβικό χιλιοστό) και επιμένουσες διάρροιες, συνιστώνται εξετάσεις κοπράνων για κρυπτοσπορίδιο, μικροσπορίδια, *cyclospora*, *isospora*, καλλιέργειες αίματος ή/και βιοψίες για ενδοκυττάριο μυκοβακτηρίδιο (*Mycobacterium avium* complex-MAI) και κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Επίσης, ο ουδός για ενδοσκοπικό έλεγχο συνήθως είναι αρκετά χαμηλότερος σε σχέση με τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς, ανάλογα και με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας.

Τέλος, στις περιπτώσεις όπου ο εξονυχιστικός διαγνωστικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός, συνιστάται διερεύνηση για μη λοιμώδη ή εξωεντερικά αίτια διαρροιών. Εδώ περιλαμβάνονται, πέρα από τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, το ευερέθιστο έντερο, η ισχαιμική κολίτιδα, η κατάχρηση καθαρτικών, η μερική απόφραξη του εντέρου, τα ορθοσιγμοειδικά αποστήματα, η νόσος Whipple, η κακοήθης αναιμία, τα σύνδρομα δυσασπορρόφησης, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σκληρόδερμα, η κοιλιοκάκη και άλλα.

### **4.3. Αντιμετώπιση**

Οι γενικές αρχές της αντιμετώπισης ασθενούς με διάρροια παρατίθενται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Εκτίμηση και προσέγγιση οξέων διαρροϊκών συνδρόμων που εμφανίζονται εκτός νοσοκομείου.



Κεφαλαιώδη σημασία έχει, για την αντιμετώπιση του ασθενούς με διάρροια, η άμεση ενυδάτωση. Η ενυδάτωση πρέπει να αρχίζει ακόμα και πριν την πλήρη αξιολόγηση του αρρώστου. Σε ασθενή με ήπια διάρροια χωρίς κλινικά σημεία υποογκαιμίας, 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 δεν έχει εμέτους, μπορεί άριστα να ενυδατωθεί από το στόμα. Για τους ασθενείς αυτούς, ο ΠΟΥ συνιστά ενυδατικό διάλυμα που περιέχει 90 mM Na, 20 mM K, 80 mM Cl, 30 mM HCO<sub>3</sub> και 111 mM γλυκόζης ανά λίτρο. Τα συστατικά αυτού του διαλύματος κυκλοφορούν ευρέως στα φαρμακεία και ανασυντίθεται με την προσθήκη νερού. Τέτοιο διάλυμα μπορεί να παρασκευασθεί και στο σπίτι με απλά υλικά και συγκεκριμένα, λαμβάνοντας 3,5 gr άλατος (NaCl), 2,5 gr σόδας (NaHCO<sub>3</sub>), 1,5 gr χλωριούχου καλίου (KCl) και 20 gr γλυκόζης, στα οποία προστίθεται νερό μέχρι τελικού όγκου 1 lt.

Σε ασθενή με εμέτους χορηγούνται αντιεμετικά per os ή διορθικά, ή τέλος, παρεντερικά.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενους εμέτους, καθώς και οι βαρέως πάσχοντες, πρέπει να εισάγονται σε μονάδα βραχείας νοσηλείας νοσοκομείου για ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.

Παράλληλα, απαιτείται και τροποποίηση της διατροφής του ασθενούς. Συνιστάται χορήγηση βραστών αλατισμένων αμυλωδών και δημητριακών (ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά, σιτάρι, βρώμη), μπανάνες, γιαούρτι 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.

#### 4.3.1. 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 ταξιδιωτών. Επειδή, όμως, η χορήγησή της σχετίζεται με παράταση του πυρετού σε ασθενείς με σιγκέλλωση, αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως τοξικού megacolon 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. Η αποτελεσματικότητα των προσροφητικών ουσιών (καολίνη-πεκτίνη, ενεργός άνθρακας κ.λπ.) δεν θεωρείται αποδεδειγμένη και στις περισσότερες παιδιατρικές οδηγίες η χρήση τους αποθαρρύνεται.



### 4.3.2. Προβιοτικά

Η χρήση του *Lactobacillus* έχει δειχθεί, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, ιδιαίτερα αποτελεσματική σε παιδιά. Επιπλέον, είναι αποτελεσματική σε διάρροια ενηλίκων από *C. difficile*. Η αποτελεσματικότητά τους σε διάρροια ενηλίκων απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση.

### 4.3.3. Αντιμικροβιακή αγωγή

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

### 4.3.4. Εμπειρική θεραπεία διάρροιας της κοινότητας

Εμπειρική θεραπεία συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις ασθενών με εικόνα φλεγμονώδους διάρροιας, ιδιαίτερα βαρέως πασχόντων, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση επιπλοκών και ειδικά σε ηλικιωμένους, διαβητικούς, κιρρωτικούς και ανοσοκατασταλμένους. Οι κινολόνες αποτελούν λογική επιλογή, πλην των περιπτώσεων διάρροιας ταξιδιωτών προερχόμενων από τη Νότια και τη Νοτιοανατολική Ασία, όπου η πιθανότητα αντοχής στις κινολόνες είναι υψηλή και προτιμάται η επιλογή της αζιθρομικίνης.

### 4.3.5. Διάρροια ταξιδιωτών

Η χορήγηση αντιμικροβιακών σε διάρροια ταξιδιωτών μειώνει σημαντικά τον χρόνο νόσησης. Παρότι έχει αποδειχθεί η θεραπεία ακόμη και με μία δόση αντιμικροβιακού, η χορήγηση αντιμικροβιακών αποθαρρύνεται λόγω ήδη υπάρξεως σημαντικού βαθμού μικροβιακής αντοχής σε πλείστες χώρες του κόσμου.

### 4.3.6. Ειδική θεραπεία διάρροιας της κοινότητας (Πίνακας 5)

Αντιμικροβιακή αγωγή ενδείκνυται σε:

1. Συγκέλλωση: Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής μειώνει κατά 2,5 ημέρες τη διάρκεια της νόσου και τον χρόνο διασποράς του μικροβίου. Η αποτελεσματικότητα είναι μεγαλύτερη εφόσον αρχίσει εγκαίρως. Η σιπροφλοξασίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής και φαίνεται ότι μπορεί να χορηγηθεί για την ένδειξη αυτή ακόμη και σε παιδιά με ασφάλεια.
2. Διάρροια από *Campylobacter* sp.: Η χορήγηση αντιμικροβιακών σε ανοσοεπαρκή άτομα μειώνει σημαντικά τον χρόνο φορέας, ενώ μειώνει σημαντικά τη διάρκεια των συμπτωμάτων μόνο εφόσον αρχίζει εντός τεσσάρων ημερών από την έναρξή τους. Ανοσοκατασταλμένα άτομα, καθώς και έγκυοι, θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών και χρήζουν αντιμικροβιακής αγωγής. Λόγω της αυξημένης

αντοχής του *Campylobacter* sp. στις κινολόνες, θεραπεία εκλογής θεωρείται η αζιθρομυκίνη.

3. **Σαλμονέλλωση:** Σε μη επιπεπλεγμένη νόσο δεν ενδείκνυται η χορήγηση αντιμικροβιακών διότι δεν βραχύνει τη διάρκεια της νόσου, ενώ αντίθετα σχετίζεται με παράταση της φορέας και αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Ένδειξη υπάρχει σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο βακτηριαιμίας και μεταστατικής νόσου. Τα άτομα αυτά είναι τα βρέφη, άτομα άνω των 65 ετών, ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο, αιμοσφαιρινοπάθεια, καρκίνο, AIDS, ασθενείς μεταμοσχευμένοι, ασθενείς που φέρουν αγγειακά μοσχεύματα ή έχουν υποστεί αρθροπλαστική, ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, εκφυλιστική αρθροπάθεια και οι υποβαλλόμενοι σε θεραπεία με κορτικοειδή

Αντιμικροβιακή αγωγή **αντενδείκνυται απόλυτα** σε ασθενείς με διάγνωση από *E. coli* O 157: H7. Σημαντικά στοιχεία για την κατ' αρχή κλινική διάγνωση αποτελεί η ύπαρξη αιματηρής διάρροιας, ιδίως εάν ο άρρωστος είναι απύρετος και με ιστορικό κατανάλωσης hamburgers.

**Πίνακας 5.** Αιτιολογική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του πεπτικού συστήματος.

Αίτιο	Πρώτη Επιλογή	Δεύτερη Επιλογή	Σχόλια
<i>Salmonella</i>	Δεν απαιτείται	Κινολόνες <i>per os</i> για 3-5 ημέρες	Αποτέλεσμα τροφικής δηλητηρίασης. Η ευδάτωση αρκεί. TMP-SMX μετά από καλλιέργεια. Αντιβιοτικά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις (βλέπε κείμενο)
<i>Shigella</i>	Κινολόνες <i>per os</i> για 5 ημέρες	TMP-SMX ή αμπικιλίνη	Πολλά στελέχη ανθεκτικά στη TMP-SMX ή την αμπικιλίνη
<i>Campylobacter</i>	Κινολόνες <i>per os</i> για 5 ημέρες	Μακρολίδες ή δοξυκυκλίνη	Αντιβιοτικά μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις. Αναφέρεται ανθεκτικότητα στις κινολόνες
EHEC	Δεν απαιτείται με τα έως τώρα δεδομένα		
ETEC	Κινολόνες <i>per os</i> για 1-3 ημέρες	TMP-SMX ή δοξυκυκλίνη	
EIEC	Κινολόνες <i>per os</i> για 5 ημέρες	TMP-SMX ή αμπικιλίνη	
<i>Yersinia</i>	Κινολόνες <i>per os</i> για 7-10 ημέρες	TMP-SMX ή δοξυκυκλίνη	Αντιβιοτικά μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις
<i>V. parahaemolyticus</i>	Κινολόνες <i>per os</i>	Δοξυκυκλίνη	

<i>C. difficile</i>	Μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 <i>per os</i> για 10 ημέρες	Βανκομικίνη 125 mg x 4 <i>per os</i> για 10 ημέρες	Διακοπή των αντιβιοτικών, όπου μπορεί να γίνει. Μετρονιδαζόλη iv σε περιπτώσεις μη ανοχής της <i>per os</i> λήψης IV μετρονιδαζόλη ± βανκομικίνη σε υποκλισμούς σε σοβαρές περιπτώσεις
<i>E. histolytica</i>	Μετρονιδαζόλη 750 mg x 3 <i>per os</i> για 10 ημέρες		Και στις δύο επιλογές απαιτείται και θεραπεία με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου για την εντερική προσβολή και τα ηπατικά αποστήματα (ιοδωκινόλη 650 mg x 3 για 20 ημέρες ή παρομομικίνη <i>per os</i> x 3 για 7 ημέρες). Αμοιβαδικές κύστες χωρίς συμπτώματα απαιτούν μόνο ενδοαυλική θεραπεία
<i>Giardia lamblia</i>	Μετρονιδαζόλη 250-750 mg x 3 <i>per os</i> για 7-10 ημέρες	Τινιδαζόλη 2 gr άπαξ, κινακρίνη HCL, φουραζολιδόνη	Μπορεί να υπάρχουν υποτροπές
Κρυπτοσπορίδια	Δεν έχει αναφερθεί αποτελεσματική θεραπεία	Αζιθρομικίνη και παρομομικίνη, νιταζοξανίδη, υπεράνοσο βόειο πρωτόγαλα	Η αποτελεσματικότητα και η διάρκεια των θεραπευτικών σχημάτων είναι αβέβαιη. Σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς HIV (+) με CD4 >150 κύτταρα/μL παρατηρείται αυτόματη αποδρομή της νόσου
Μικροσπορίδια	Αλβενδαζόλη 200-400 mg <i>per os</i> x 2 για 3 μήνες		
<i>Cyclospora</i>	TMP-SMX 2x2 <i>per os</i> για 3-5 ημέρες		
<i>Isoospora belli</i>	TMP-SMX 2x4 <i>per os</i> για 10 ημέρες και κατόπιν 1x2 για 3 εβδομάδες	Πυριμεθαμίνη και φυλλικό οξύ	Σε ασθενείς με AIDS απαιτείται θεραπεία συντήρησης
<i>S. aureus</i> <i>B. cereus</i>	Δεν απαιτείται	Δεν απαιτείται	Αποτέλεσμα τροφικής δηλητηρίασης. Η ενυδάτωση αρκεί. TMP-SMX μετά καλλιέργεια. Αντιβιοτικά μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις

### 4.3.7. Νοσοκομειακή διάρροια

Φάρμακο πρώτης επιλογής, σήμερα, αποτελεί η μετρονιδαζόλη λόγω της συσχέτισης της χορήγησης βανκομυκίνης γι' αυτή την ένδειξη και την επικράτηση στελεχών εντερόκοκκου ανθεκτικού στη βανκομυκίνη (VRE). Η βανκομυκίνη ενδείκνυται μόνο επί αστοχίας της μετρονιδαζόλης. Θεωρείται απαραίτητη, εάν είναι δυνατόν, η διακοπή των χορηγούμενων αντιμικροβιακών.

### 4.3.8. Παρατείνόμενη διάρροια

Συνήθως πρόκειται για παρασιτική νόσο. Ενδείκνυται παρασιτολογικός έλεγχος κοπράνων και ανάλογη θεραπεία. Η μετρονιδαζόλη αποτελεί το φάρμακο επιλογής για *Giardia*, η κοτριμοξαζόλη για την κυκλοσποριδίαση, ενώ για την κρυπτοσποριδίαση δεν υπάρχει δραστικό αντιμικροβιακό.

## 4.4. Μικροβιολογικός έλεγχος κοπράνων - Γενικές οδηγίες

### 4.4.1. Είδος δείγματος

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

Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δείγμα από το ορθό που λήφθηκε με βαμβακοφόρο στείλειο (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 το δείγμα να μην παραμένει πάνω από 2-3 ώρες πριν την εξέταση. Σε περίπτωση που το δείγμα καθυστερήσει να μεταφερθεί, συνιστάται συνεννόηση με το εργαστήριο για τον τρόπο φύλαξής του.

### 4.4.2. Άμεση μικροσκοπική εξέταση

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

### 4.4.3. Καλλιέργεια

Στην καλλιέργεια θα αναζητηθούν τα βασικά παθογόνα, που για τη χώρα μας φαίνονται στον Πίνακα 1. Η κλινική εικόνα σπάνια επιτρέπει τον προσανατολισμό σε συγκεκριμένη μικροβιολογική διάγνωση. Αδρές ταξινομήσεις, όμως, μπορεί να γίνουν ανάλογα με τον παθογόνο μηχανισμό κάθε μικροοργανισμού.

Έτσι, η *Salmonella*, η *Sigella*, και τα εντεροδιδεισδυτικά και εντεροαιμορραγικά *E. coli* συνήθως προκαλούν εμπύρετο σύνδρομο, με άλλοτε άλλου βαθμού βλεννοπουοαιματηρές κενώσεις.

Αντίθετα, οι ιογενείς γαστρεντερίτιδες είναι απύρετες (εκτός από τις οφειλόμενες σε *rota*-ϊούς) και συνήθως χωρίς πύο ή αίμα στα κόπρανα.

Οι rota-ιοί και τα Εντεροπαθογόνα (EPEC) και Εντεροσυναθριστικά (enteroaggregative - EaggEC) προσβάλλουν συνήθως βρέφη, σε αντίθεση με τα άλλα αίτια γαστρεντερίτιδας που προσβάλλουν κάθε ηλικία.

Τέλος, η νοσοκομειακή διάρροια σε ασθενή μετά από (μακροχρόνια) λήψη αντιβιοτικών θα θέσει την υποψία της λοίμωξης από εντεροτοξινογόνο *Clostridium difficile*.

#### 4.4.4. Λοιπές εξετάσεις (Άμεση αναζήτηση – Ορολογικός έλεγχος)

Οι ακόλουθοι παράγοντες θα αναζητηθούν ως εξής:

- **Τοξίνη Α του *C. difficile***. Ανίχνευση παρουσίας της στα κόπρανα.
- **Ιοί Rota**. Ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα.

Σημειώνεται ότι η οροαντίδραση VIDAL έχει πλέον αποδειχθεί ότι έχει πολύ περιορισμένη χρησιμότητα στη διάγνωση της σαλμονέλλωσης.

#### 4.4.5. Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά

Αφορά προφανώς μόνο τα βακτηριακά αίτια διαρροϊκού συνδρόμου και γίνεται για δύο λόγους:

1. Για χορήγηση θεραπείας. Σημειώνεται ότι το διαρροϊκό σύνδρομο είναι βασικά αυτοϊώμενο και χημειοθεραπεία δίδεται μόνο σε συγκεκριμένες ενδείξεις.
2. Για επιδημιολογικούς λόγους, όπου ο φαινότυπος αντοχής βοηθά στην τυποποίηση των στελεχών.

Τα αντιβιοτικά που πρέπει να ελέγχονται ανά ομάδα μικροοργανισμών είναι:

1. Για *Salmonella* sp., *Shigella* sp. και *E. coli*:
  - α. Για χορήγηση θεραπείας: Σιπροφλοξασίνη, Αμπικιλίνη, Κοτριμοξαζόλη.
  - β. Για επιδημιολογικούς λόγους, επιπλέον Ναλιδιξικό οξύ, Kanamycin, Στρεπτομυκίνη, Σπεκτινομυκίνη, Τετρακυκλίνη, Χλωραμφενικόλη.
2. Για *Campylobacter*: Αμπικιλίνη, Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ, Σιπροφλοξασίνη, Ερυθρομυκίνη, Γενταμικίνη.

Τα δεδομένα αντοχής στον ελληνικό χώρο παρατίθενται στον Πίνακα 6.

## 5. ΘΕΜΑΤΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Υπενθυμίζεται ότι όλα τα περιστατικά λοίμωξης από *Salmonella*, *Shigella* και Εντεραιμορραγικού *E. coli* (VTEC) ανήκουν στα νοσήματα υποχρεωτικής δήλωσης και συνεπώς, πρέπει να δηλώνονται στην οικεία Δ/ση Υγείας της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης ή/και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).

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

**Πίνακας 6.** Δεδομένα αντοχής στην Ελλάδα.

	<i>S. enteritidis</i> *	<i>S. typhimurium</i> *	Λοιποί ορότυποι*	<i>Shigella</i> **	<i>Campylobacter</i> **
Αντιβιοτικό	% NS	% NS	% NS	% NS	% NS
Αμπικιλίνη	3,3	22,9	3,5	%NS	35,4
Αμοξ./Κλαβ.	1,3	12,4	2,1	52,9	3,5
Κεφαζιμίδη	0,4	1	0	2,5	
Κεφτριαξόνη	0,7	1	2,1		
Αμικασίνη	0	0	0		
Γενταμικίνη	0	0	0		
Τομπραμικίνη	0	3,1	1,4		
Νετελμικίνη	0	0	0,7		
Σπεκτινομυκίνη	0,2	21,8	7		
Στρεπτομυκίνη	1,5	89,6	75,7	83,2	
Τριμεθοπρίμη	0,8	8,3	3,5	54,6	
Σουλφαιμεθοξαζόλη	2	12,9	4,2	50,4	
Τετρακυκλίνη	1,2	45,8	14,6		
Χλωραμφενικόλη	0,2	16,7	6,9	47,1	
Ερυθρομυκίνη		0	0	31,1	5,2
Ναλιδιξικό οξύ	20,2	13,5	12,5		31,3
Σιπροφλοξασίνη	0	0	0,7		31,3

\* Από [www.mednet.gr/whonet](http://www.mednet.gr/whonet).

\*\* Από Δεδομένα ΕΚΑΣΣ/ΕΣΔΥ.

\*\*\* Από: Χατζηπαναγιώτου Αδημοσίευτα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J Clin Gastroenterol, 2005;39:757-73.
- OMGE Practice Guideline: Acute diarrhea in adults. 2005 [http://www.omge.org/guides/g\\_data1\\_en.htm](http://www.omge.org/guides/g_data1_en.htm).
- Pardi DS. Gastrointestinal infections. In: Haser SC, Pardi DS, Poterucha JJ (eds): Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. Mayo Clinic Scientific Press, CRC Press, 2004:129-37.
- Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. N Eng J Med, 2004;350:38-47.
- Graman PS, Betts RF. Gastrointestinal and abdominal infections. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds): Reese and Betts: A Practical Approach to Infectious Diseases. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003:403-76.
- Surawicz CM, Lee SD. Infectious causes of chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am, 2001;30:679-92.
- DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 1997;92:1962-75.
- Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. N Eng J Med, 1990;323:891-4.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### Ομάδα Εργασίας

της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας

Συντονιστής: Π. Νικολαΐδης

### Ομάδα Εργασίας:

Δ. Βουτσινάς  
Ν. Γαλανάκης  
Αν. Ζέρβας  
Χ. Ιατρού  
Γ. Κορατζάνης  
Μ. Μαραγκός  
Ι. Μπολέτης  
Π. Νικολαΐδης  
Ε. Ξηρουχάκη  
Αν. Σκολαρίκος  
Σ. Τσιόδρας

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 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** καθόσον 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 (recurrent infection)** 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.

**Επαναλοίμωξη (reinfection)** χαρακτηρίζεται η επανεμφάνιση λοίμωξης εντός διμήνου μετά από ένα προηγούμενο επεισόδιο κυστίτιδας, που δεν



συνδέεται με προηγούμενη θεραπεία και οφείλεται σε διαφορετικό μικροβιακό στέλεχος.

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

**Πίνακας 1.** 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	<p>≥10<sup>3</sup> πυοσφαίρια/ml ούρων</p> <p>Συνήθης η μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία</p> <p>≥10<sup>3</sup> αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης</p>
2. Οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα	Πυρετός, ρίγος, οσφυϊκός πόνος, άλλες διαγνώσεις αποκλείονται ελλείψει ιστορικού ή κλινικής απόδειξης ανωμαλίας του ουροποιητικού	<p>≥10<sup>4</sup> πυοσφαίρια/ml ούρων</p> <p>Ήπια λευκωματουρία και κυλινδρουρία ενισχύει τη διάγνωση</p> <p>≥10<sup>4</sup> αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης</p>
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	<p>≥10<sup>4</sup> πυοσφαίρια/ml ούρων</p> <p>≥10<sup>5</sup> αποικίες/ml σε γυναίκες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης</p> <p>≥10<sup>4</sup> αποικίες/ml σε άνδρες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης ή σε δείγμα ούρων που λήφθηκε με καθετήρα</p>

## 2. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Ο αποικισμός και η λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος επιτελείται κυρίως μέσω της ανιούσας οδού, της αιματογενούς διασποράς και της λεμφογενούς διασποράς. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ανιούσα οδός είναι η πιο συνήθης πηγή 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. Εφάπαξ καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως σε περιπατητικούς ασθενείς οδηγεί σε λοίμωξη του ουροποιητικού στο 1-2% των περιπτώσεων. Χρόνιος καθετηριασμός με ανοικτού κυκλώματος σύστημα παροχέτευσης των ούρων οδηγεί σε λοίμωξη στο 100% των περιπτώσεων σε διάστημα 3-4 ημερών.

Η αιματογενής διασπορά μικροβίων στο ουροποιητικό σύστημα αφορά περιορισμένο αριθμό ασυνήθιστων μικροβίων, όπως *Staphylococcus aureus*, είδη *Candida*, είδη *Salmonella*, και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, τα οποία προκαλούν πρωτοπαθείς λοιμώξεις σε άλλο σημείο του σώματος.

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 μιας εμπειρικής θεραπείας, αναμένοντας τα αποτελέσματα των καλλιεργειών από κάθε περίπτωση.

## 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 συμπτωμάτων, 2,4 ημέρες περιορισμένης δραστηριότητας, 1,2 ημέρες χωρίς εργασία και περίπου 0,5 ημέρες κατάκλισης. Πληθυσμιακές μελέτες σε νεαρές γυναίκες κατέδειξαν ότι ο κίνδυνος μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα με πρόσφατη σεξουαλική επαφή, πρόσφατη χρήση κολπικού διαφράγματος το οποίο περιέχει σπερματοκτόνα, προϋπάρχουσα ασυμπτωματική βακτηριουρία και ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού.

**Πίνακας 2.** Αντοχή της *E. coli* στα διάφορα αντιμικροβιακά σε καλλιέργειες ούρων εξωνοσοκομειακών ασθενών (WHONET Greece, 2005).

Αντιμικροβιακά φάρμακα	% αντοχή στην Ελλάδα
Αμπικιλίνη	34,8
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	9,9
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη	*
Κεφακλόρη	11,5
Κεφαμανδόλη	7,5
Κεφοξιτίνη	2,7
Κεφτριαξόνη	2,2
Κεφταζιδίμη	1,4
Νετελμικίνη	1,1
Αμικασίνη	1,1
Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	12,0
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	3,0
Ιμιπενέμη	0,2
Μεροπενέμη	0,3
Ναλιδιξικό οξύ	8,9
Νορφλοξασίνη	6,9
Σιπροφλοξασίνη	6,4
Τετρακυκλίνη	28,0
Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη	22,3

\*Παρόμοια αντοχή με την Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ.

**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
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	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.

Η διάγνωση της οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας μπορεί να θεωρηθεί βεβαία σε αυτές τις γυναίκες που εμφανίζουν δυσουρία, συχνουρία ή έντονη έπειξη για ούρηση και δεν έχουν πρόσφατα καθετηριαστεί ή δεν ακολούθησαν θεραπεία με αντιβιοτικά και είναι χωρίς γνωστό ιστορικό ανατομικής ή συγγενούς ανωμαλίας στο ουροποιητικό. Σε γυναίκα προεμμηνοπαυσιακή μη έγκυο που προσέρχεται με οξεία δυσουρία, η διαφορική διάγνωση θα γίνει μεταξύ:

- A. Οξείας κυστίτιδας,
- B. Οξείας ουρηθρίτιδας από *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ή απλού έρπητα,
- Γ. Κολπίτιδας προκαλούμενης από *Candida* sp. ή *Trichomonas vaginalis*.

Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες της οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία ή τη θνητότητα ακόμη και σε γυναίκες με συχνές υποτροπές, ενώ αντιθέτως επηρεάζεται σημαντικά λόγω της νοσηρότητας η εργασία και ο ψυχισμός αυτών των γυναικών. Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Εξαιρετική σημασία για την εμπειρική θεραπεία έχει η διερεύνηση για τη χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, διότι σε εμπειρική αγωγή δεν πρέπει να δίδεται αντιμικροβιακό της ίδιας ομάδας που ήδη χορηγήθηκε. Τα βραχείας διάρκειας δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών είναι δραστικά εφόσον η χορήγηση τους γίνεται το πρώτο 24ωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων. Δόκιμα 3ήμερα σχήματα είναι εκείνα των κινολονών (σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη). Εφόσον χορηγηθούν β-λακτάμες (π.χ. αμοξικιλίνη, κεφαλοσπορίνες), η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστο πενθήμερη, ενώ για τα νιτροφουράνια επιβάλλεται 7ήμερη θεραπεία. Η υποχώρηση ή σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων συνήθως απαιτεί 1-2 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ αρκετές φορές απαιτείται η συγχορήγηση αναλγητικών.

#### 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 σπιράλ ως αντισυλληπτικού, καθώς και τα αντισυλληπτικά δισκία. Γενικά, φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση.

Για την αποφυγή υποτροπών (και εφόσον αριθμού  $\geq 3$  το 6μηνο), ο αποτελεσματικότερος τρόπος προφύλαξης έχει αποδειχθεί ότι είναι η χορή-

γηση μικρών δόσεων αντιβιοτικού για μεγάλο χρονικό διάστημα προ της νυχτερινής κατάκλισης, με την προϋπόθεση ότι το αντιβιοτικό που επιλέγεται είναι δραστικό στο αντιβιογράμμα.

**Το συνηθέστερο σχήμα που προτείνεται είναι η νιτροφουραντοΐνη 50 mg/24ωρο ή κοτριμοξαζόλη 240 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 νορφλοξασίνη 200 mg/ημερησίως ή σιπροφλοξασίνη 125-250 mg/ημερησίως ή οφλοξασίνη 100 mg/ημερησίως (λαμβάνόμενα 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 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. ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΥΟΥΣ

Στις έγκυες γυναίκες, 4% με 7% παρουσιάζουν ασυμπτωματική μικροβιουρία και 20% με 40% από αυτές θα αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ουρολοιμώξεις στις εγκύους εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 9<sup>ης</sup> και 17<sup>ης</sup> εβδομάδας και ευνοούνται από ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται στις ουροφόρους οδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συνιστάται θεραπεία της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας μετά από καλλιέργεια ούρων, με αμπικιλίνη ή αμοξικιλίνη ή κεφαλοσπορίνες α΄ ή β΄ γενεάς, καθώς και με νιτροφουράνια για χρονική διάρκεια 7 ημερών. Απαιτούνται καλλιέργειες ούρων 1 εβδομάδα και 2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία για τυχόν υποτροπή της μικροβιουρίας και στη συνέχεια μέχρι τον τοκετό ανά 15νθήμερο.

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/σουλπρακτάμη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται η χορήγηση των κινολονών, των τετρακυκλινών και της τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης. 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 υποτροπιών είναι επιβεβλημένη και γίνεται με μακροχρόνια χορήγηση κεφαλεξίνης 125-250 mg ημερησίως ή εάν δεν υπάρχει ανεπάρκεια G6PD, νιτροφουραντοΐνης 50 mg ημερησίως προ της νυκτερινής κατάκλισης. Εάν οι υποτροπές σχετίζονται με τη σεξουαλική επαφή συνιστάται η χορήγηση των ανωτέρω φαρμάκων αμέσως μετά την επαφή. Σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη, πρέπει να γίνεται πλήρης ουρολογικός και απεικονιστικός έλεγχος μετά τον τοκετό.

### 6. 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, αιματοουρία, 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*).

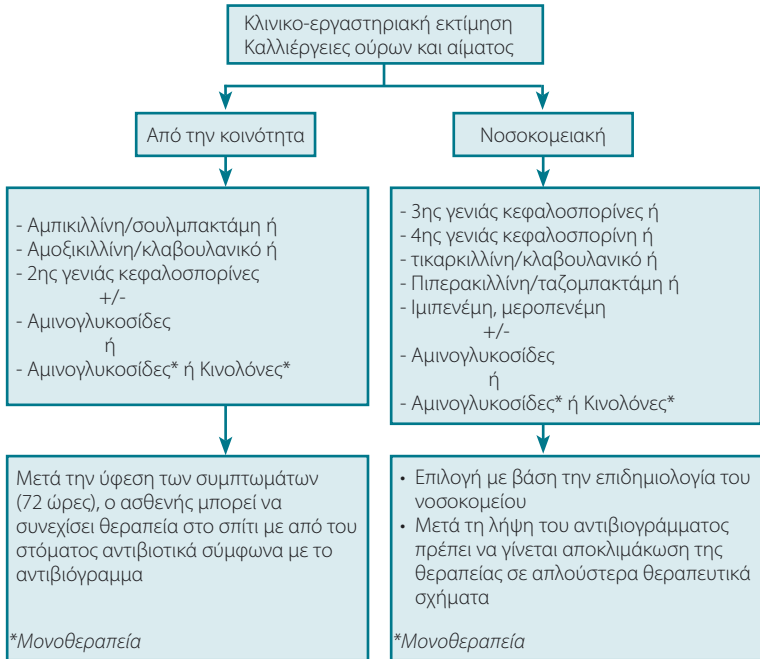
Οι συνήθεις επιπλοκές της οξείας πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν τη σήψη, τη δημιουργία νεφρικών και περινεφρικών αποστημάτων και επί απόφραξης, τη δημιουργία πυόνεφρου.\*

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

\*Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητος ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών κατά την εξέταση των ασθενών

Οι ασθενείς της κοινότητας με μέτριας βαρύτητας κλινική εικόνα, χωρίς υποκείμενα νοσήματα και επηρεασμό των ζωτικών λειτουργιών, μπορούν να λάβουν από του στόματος θεραπεία κατ' οίκον. 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.

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



Η διάρκεια θεραπείας της οξείας πυελονεφρίτιδας πρέπει να είναι 7-10 ημέρες. Το είδος της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων πρέπει πάντα να βασίζεται στην επιδημιολογία της αντοχής του νοσοκομείου, ενώ τόσο στις περιπτώσεις των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων όσο και στις περιπτώσεις των ουρολοιμώξεων της κοινότητας, η επιλογή πρέπει να αποφεύγει ομάδες αντιβιοτικών που τυχόν χορηγήθηκαν το τελευταίο τρίμηνο. Μετά, δε, το αποτέλεσμα της καλλιέργειας των ούρων, πρέπει να τροποποιείται το χορηγούμενο αντιβιοτικό και να χορηγείται το παλαιότερο που περιλαμβάνεται στο αντιβιογράμμα.

Η παρακολούθηση των ασθενών μετά τη θεραπεία ενός επεισοδίου οξείας πυελονεφρίτιδας, συνίσταται σε έλεγχο του ουροποιογεννητικού συστήματος με κυστεοσκόπηση, ενδοφλέβιο πυελογραφία, υπερηχογράφημα νεφρών, κύστεως, γεννητικού συστήματος στις γυναίκες, προστάτη (διορθικό) στους άνδρες και αξονικής τομογραφίας για έλεγχο ανατομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών, όπως επίσης και με καλλιέργειες ούρων 7-10 ημέρες και μετά από ένα μήνα από τη λήξη της θεραπείας.

## 7. 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 (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Επίπτωση της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας σε διάφορες ομάδες ασθενών (CID, 2005;40:643-54).

Είδος ασθενών	Επίπτωση %
Υγιείς γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση	1-5
Έγκυες γυναίκες	1,9-9,5
Γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών	2,8-8,6
Διαβητικοί ασθενείς	
- Γυναίκες	9,0-27
- Άνδρες	0,7-11
Υπερήλικες άνω των 70 ετών	
- Γυναίκες	10,8-16
- Άνδρες	3,6-19
Υπερήλικες ιδρυματικοί ασθενείς	
- Γυναίκες	25-50
- Άνδρες	15-40
Ασθενείς με βλάβες νωτιαίου μυελού και διακοπτόμενους καθετηριασμούς	23-89
Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	28
Ασθενείς με καθετηριασμό κύστης	
- Βραχυχρόνιο	9-23
- Μακροχρόνιο	100

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης είναι ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. Στους νοσοκομειακούς ασθενείς που φέρουν καθετήρα συνδεδεμένο με ανοικτό σύστημα συλλογής ούρων, η συχνότητα της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας ανέρχεται



στο 100% των ασθενών σε διάστημα 3-4 ημερών. Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα στους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως είναι οι *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *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.** Επίσης, η ασυμπτωματική μικροβιουρία σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες και σε ιδρυματικούς ασθενείς δεν απαιτεί θεραπεία, διότι δεν έχει βρεθεί ότι με τη θεραπεία ελαττώνεται η ανάπτυξη ενεργού λοίμωξης ή ότι προλαμβάνεται η επανάληψη μίας νέας ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποδειχθεί ότι η ασυμπτωματική μικροβιουρία συνδέεται με μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια πυελονεφρίτιδα ή η 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. Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς**

**Γ. 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.

Για τους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως για μικρό ή μεγάλο διάστημα, σημασία έχει μόνον η φροντίδα του καθετήρα για την αποφυγή των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος όπως αυτή περιγράφεται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5.** 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).

## 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.

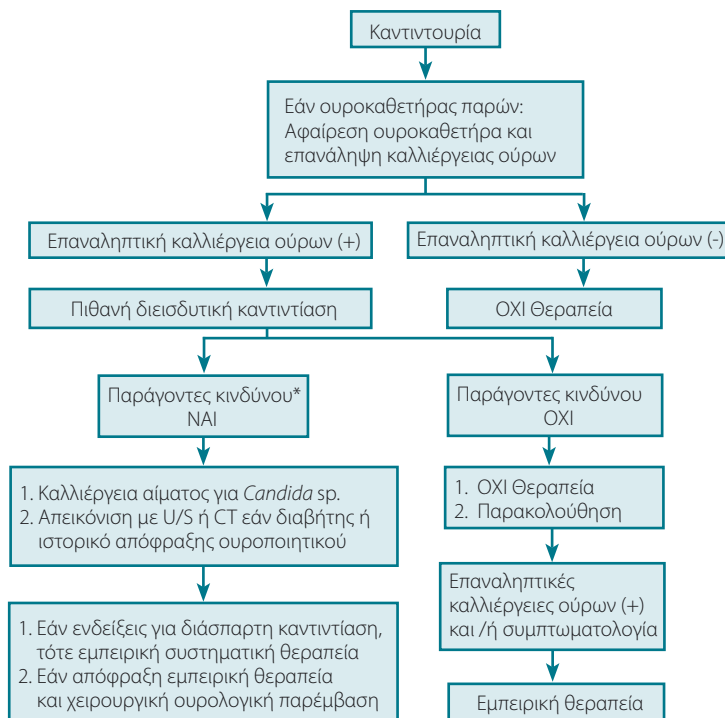
Η *Candida albicans* είναι το αίτιο σε περίπου 50% των επεισοδίων καντιντουρίας. Η *Candida glabrata* είναι υπεύθυνη για περίπου 25% σε μελέτες στις ΗΠΑ, ενώ ακολουθεί η *Candida tropicalis*. Ένα ποσοστό της τάξεως του 5% έχει καντιντουρία με περισσότερα του ενός είδη *Candida*.

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 κατώτερου 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 μοίρα 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 6 και 7.

**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης καντιντουρίας.



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

## 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 8 δίνονται κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτοπαθή μικροβιακή ουρηθρίτιδα.

**Πίνακας 6.** Γενικές οδηγίες αντιμετώπισης καντιντουρίας.

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

**Πίνακας 7.** 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

**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 9).

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 10, 11, Σχήμα 3). Η μάλαξη του προστάτη για τη λήψη του προστατικού εκκρίματος κατά την οξεία φάση, δεν πρέπει να γίνεται λόγω του κινδύνου βακτηριαιμίας 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. Σε λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις χορηγείται από του στόματος κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, λεβοξασίνη) για 30 ημέρες.

**Πίνακας 8.** Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτοπαθή ουρηθρίτιδα.

Παθογόνα	Κλινική εικόνα	Διάγνωση	Θεραπεία
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Πυώδες έκκριμα	Μικροσκοπική εξέταση εκκρίματος	Κεφιξίμη 400 mg άπαξ p.o. ή
	Πόνος στην ούρηση	ή ουρηθρικού επιχρίσματος για αναζήτηση πολυμορφοκυττάρων	Κεφτριαζόνη 250 mg άπαξ im ή
	Ασυμπτωματικοί ασθενείς	Gram χρώση του εκκρίματος ή ουρηθρικού επιχρίσματος	Σιπροφλοξασίνη 500 mg άπαξ p.o. ή Οφλοξασίνη 400 mg άπαξ p.o.
<i>Chlamydia trachomatis</i>		Απομόνωση του μικροοργανισμού	<b>Πρώτης επιλογής:</b> Αζιθρομυκίνη 1 g άπαξ p.o. ή δοξοκυκλίνη 100 mg p.o. x 2/24ωρο για 7 ημέρες.
			<b>Δεύτερης επιλογής:</b> Ερυθρομυκίνη 500 mg p.o. x 4/24ωρο ή κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2/24ωρο για 7 ημέρες. Οφλοξασίνη 200mg p.o. x 2/24ωρο για 7ημέρες
<i>Trichomonas vaginalis</i>			Μετρονιδαζόλη 2 g άπαξ p.o.
<i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>			Ερυθρομυκίνη 500 mg x 4/24ωρο ή κλαριθρομυκίνη 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 αποίκηση του ουροποιογεννητικού συστήματος.

Όπως σε όλες τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες πρέπει να δίδεται αγωγή και στο/στη σύντροφο.

**Πίνακας 9.** 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 12).

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. οφλοξασίνη, 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 δοξκυκλίνη 200 mg/ημέρα για χρονική διάρκεια τουλάχιστον 2 εβδομάδων. Μπορεί, επίσης, να χορηγηθούν μακρολίδες. Σε περιπτώσεις επιδιδυμίτιδας από *C. trachomatis*, η σεξουαλική σύντροφος πρέπει επίσης να λαμβάνει αγωγή.

**Πίνακας 10.** Συμπτώματα και συχνότερη εντόπισή τους επί προστατίτιδας.

**Συχνότερα συμπτώματα**

Συχνουρία

Δυσκολία στην ούρηση, π.χ. αδύναμη ακτίνα ούρησης και προσπάθεια για ούρηση

Πόνος κατά την ούρηση ή πόνος ο οποίος αυξάνει κατά την ούρηση

**Συχνότερη εντόπιση**

Προστάτης/περίνεο 46%

Όσχεο και/ή όρχεις 39%

Πέος 6%

Ουροδόχος κύστη 6%

Οσφύς 2%

**Πίνακας 11.** Διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση σε προστατίτιδα.

Λήψη ιστορικού

Φυσική εξέταση – Υπερηχογράφημα νεφρών-ουροδόχου κύστης – διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη

Γενική και καλλιέργεια δείγματος ούρων από το μέσο της ούρησης

Αποκλεισμός σεξουαλικών 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

**Πίνακας 12.** Θεραπεία χρόνιας προστατίτιδας.

Βακτηριακή	Μη βακτηριακή	Σύνδρομο χρόνιου μη φλεγμονώδους πυελικού άλγους
Τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη 960 mg x 2 p.o.	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 2 εβδομάδες	Ψυχολογική υποστήριξη ± H1 αναστολείς ±
Σιπροφλοξασίνη 750 mg-1g x 2 p.o.	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.

**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 έκκριμα (EPS) → Ούρηση και δείγμα ούρων μετά τη μά-  
 λαξη (VB3) (αντιπροσωπεύει έμμεσα προστατικό έκκριμα)

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).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Bjerklund Johansen TE, Griineberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou-Redorta J, van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. *EurUrol*, 1998;34:457-66.
2. Center for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1998;47:1-111.
3. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, 2003;349:259-66.
4. Kunin CM. The concept of significant bacteriuria. In: *Detection, Prevention and Management of UTIs*, 4th edition. Lea & Febiger: Philadelphia, 1994.
5. Lundstrom T., Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis*, 2001;32:1602-7.
6. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTIs. *Int J Antimicrob Agents*, 1999;11:189-96.
7. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated UTI. *Drugs*, 1997;53:583-92.
8. 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.
9. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *T Am J Med*, 2002;113:15-45.
10. 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.
11. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women (IDSA). *Clin Infect Dis*, 1999;29:745-58.



**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ  
ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
και της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής:** Α. Σκουτέλης

**Ομάδα Εργασίας:** Ν. Βιτωράτος  
Δ. Βώρος  
Σ. Καλαντερίδου  
Δ. Καλογήρου  
Ε. Κουσκούνη  
Γ. Μακρυδήμας  
Β. Παπαρίζος  
Β. Παπασταμόπουλος  
Θ. Πέππας  
Α. Σκουτέλης  
Ά. Τόσκα  
Ν. Τσόγκας  
Ε. Φραγκούλη

## Ι. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

### 1. ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΘΗΤΡΩΝ ΚΥΣΤΕΩΣ (Foley)

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

### 2. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ (ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ) ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ

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

#### 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 κεφοξιπίνης).

*Κολπική υστερεκτομή.* Το ίδιο με το παραπάνω.

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

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

### 3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ

*Διαπύηση εγχειρητικού τραύματος* (λαπαροτομίας), όπως στη γενική χειρουργική.

Συνεννόηση με το Μικροβιολογικό Εργαστήριο και την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.

**3.1. Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων 2<sup>ου</sup>-3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύσεως.** Νοσηλεύομενη επαπειλούμενη χοριοαμνιονίτιδα – preterm or prelabor rupture of fetal membranes (pPROM): Αμινοπενικιλίνες IV/p.o. ή αζιθρομυκίνη ή πιπερασιλλίνη ή αμινοπενικιλίνη + αναστολέα β-λακταμασών για 7 ημέρες ή μέχρι τον τοκετό (IV/p.o.).

### **3.2. Χοριοαμνιονίτιδα - Ενδομητρίτιδα**

- Καλλιέργεια – άμεσο παρασκεύασμα (ενδιαφέρουν τα κλωστηρίδια)

- Ενδεχόμενη διαστολή – παροχέτευση

Αντιβιοτικά (επιλογές)

1. Κεφαλοσπορίνη 3<sup>ης</sup> γενεάς (+/- γενταμικίνη) + κλινδαμυκίνη

2. Κεφοξιτίνη

3. β-λακτάμη/αναστολέας

4. Καρβαπενέμη

Όλα σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη για το ενδεχόμενο μυκοπλάσματος ή γλαμυδίων.

Διάρκεια 7-10 ημέρες.

### **3.3. Εξαρτηματίτιδα - Πυελοπεριτονίτιδα**

- Καλλιέργειες και άμεσο παρασκεύασμα (ενδιαφέρουν οι γονόκοκκοι και τα μυκοπλάσματα)

- Αντιβιοτικά όπως για ενδομητρίτιδα/χοριοαμνιονίτιδα

- Διάρκεια: 10-15 ημέρες.

### **3.4. Εξαρτηματίτιδα ήπια σε εξωτερικούς ασθενείς**

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

### **3.5. Πυελοφλεβίτιδα**

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

Αντιβιοτικά όπως επί πυελοπεριτονίτιδας/ενδομητρίτιδας.

### **3.6. Μαστίτιδα μετά τον τοκετό – επί θηλασμού**

- Αντισταφυλοκοκκικά (δικλοξακιλλίνη ή κεφαλοσπορίνη 1<sup>ης</sup> ή 2<sup>ης</sup> γενιάς ή β-λακτάμη/αναστολέας)

- Διακοπή θηλασμού

Ειδικά αντισταφυλοκοκκικά επί MRSA

Διάνοιξη επί αποστήματος επί ενδείξεων.

### **3.7. Μαστίτιδα εκτός λοχείας – θηλασμού (non-puerperal mastitis)**

Αντισταφυλοκοκκικά όπως παραπάνω και μετρονιδαζόλη.

#### 4. ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΣΕ ΕΓΚΥΟ

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 > κίνδυνο.
- D: Τεκμηριωμένος κίνδυνος σε ανθρώπους αλλά χορήγηση εάν το όφελος προέχει.
- X: Εμβρυϊκές ανωμαλίες σε ανθρώπους, κίνδυνος > όφελος.

##### A. Αντιμικροβιακά σε κύηση

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

##### B. Αντι-ιικά/αντιμυκητιασικά σε κύηση

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

#### 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΥΜΑΤΩΝ ΒΙΑΣΜΟΥ

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

*Χορήγηση:* Κεφτριαξόνη 125 mg IM SD (μία και μόνη δόση) + μετρονιδαζόλη 2000 mg SD + αζιθρομυκίνη 1 g p.o. SD.

Έναρξη πρωτοκόλλου μετά έκθεση προφύλαξης για HBV, HIV.

#### II. ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

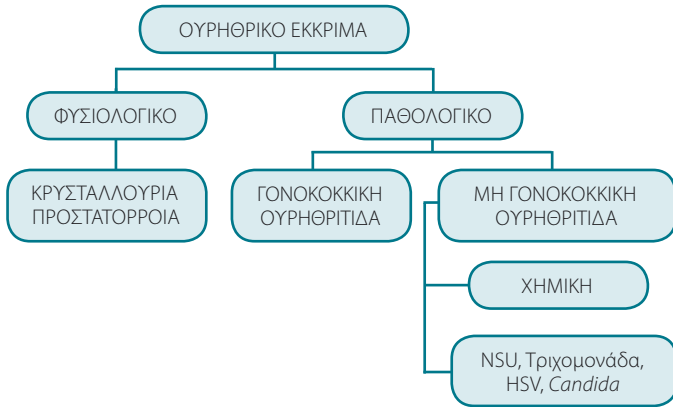
Η επίπτωση της γονοκοκκικής (GU) έναντι της μη γονοκοκκικής (NGU) στις ανεπτυγμένες χώρες (αλλά με εξαιρέσεις!) ελαττώνεται.

Περίπου 30-40% της NGU έχουν αίτιο *Chlamydia trachomatis*. Μικρό ποσοστό από τον ιό του έρπητα (HSV) και την *Trichomonas vaginalis*. Επίσης, ενέχεται το *Ureaplasma urealyticum*.

**Αν υπάρχει ουρηθρίτιδα: έλεγχος με άμεση Gram χρώση του εκκρίματος. Παρουσία >5 ΠΜΠ/1000x υποδηλώνει ουρηθρίτιδα. Αναζήτηση γονοκόκκου (εξω- και ενδοκυττάριοι καφεοειδείς Gram- διπλόκοκκοι).**

Έλεγχος επιπλοκών-άλλων διαγνώσεων: Επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα, σύνδρομο αρθρίτιδας-δερματίτιδας, Reiter (ιστορικό-εξέταση).

**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος διερεύνησης ουρηθρίτιδας.



### III. ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ

*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, και ενίοτε ο HSV, είναι τα αίτια συμπτωματικής ουρηθρίτιδας -με ή χωρίς τραχηλίτιδα- στις γυναίκες.

Συχνή εμφάνιση σαν ουρηθρικό σύνδρομο: δυσουρία (χωρίς έπειξη και συχνουρία) και πυουρία με  $\geq 10^2$  *E. coli*/ml ούρων.

Επιβάλλεται η διάκριση κυστίτιδας από ουρηθρίτιδα. Εκτίμηση κινδύνου STD αιτιολογίας (νεαρή ηλικία, >1 σεξουαλικοί σύντροφοι ή νέος σύντροφος τον τελευταίο μήνα ή παρουσία τραχηλίτιδας).

#### 1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Κεφτριαξόνη 125 mg IM μία και μόνη δόση ή σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. εφάπαξ ή οφλοξασίνη 400 mg p.o. εφάπαξ, ή λεβοφλοξασίνη 250 mg εφάπαξ.

Ακολουθούμενα από:

Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 7 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g p.o. εφάπαξ.

Θεραπεία σεξουαλικού συντρόφου.

**2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ**

Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 7 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g εφάπαξ.  
 Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 x 7 ημέρες ή οφλοξασίνη 300 mg x 2 x 7 ή λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1 x 7 ημέρες.  
 Θεραπεία σεξουαλικού συντρόφου.

**3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑΣ/ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ**

Μετρονιδαζόλη 2,0 g εφάπαξ + ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 x 7 ημέρες.

**4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΤΙΔΑΣ**

Κεφτριαζόνη 125 mg IM (μιά και μόνη δόση) ή σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. SD ή οφλοξασίνη 400 mg p.o. SD, ή λεβοφλοξασίνη 250 mg εφάπαξ, ή σπεκτινομυκίνη 2 g IM SD, ή [εάν επίπτωση PPNG\* < 4%] αμοξικιλίνη 3 g p.o. SD + προβενεσίδη (Benemid) 500 mg p.o. SD. (\*PPNG: Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*)

Ακολουθούμενα από:

Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 7 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g p.o. SD.  
 Θεραπεία σεξουαλικού συντρόφου.

**5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΤΙΔΑΣ**

Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 7 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1000 mg εφάπαξ.  
 Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 x 7 ημέρες ή οφλοξασίνη 300 mg x 2 x 7 ή λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1 x 7 ημέρες.  
 Θεραπεία σεξουαλικού συντρόφου.

**6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΟΛΠΩΣΗΣ (Bacterial vaginosis)**

Δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, pH > 4,5.  
 Μετρονιδαζόλη 500 mg x 2 x 7 ημέρες. Εναλλακτικά, κολπικά γέλη μετρονιδαζόλης x 7 ημέρες.  
 Θεραπεία σεξουαλικού συντρόφου.

**7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ**

Κνησμός, παχιά τυρώδης έκκριση, pH < 4,5.  
 Αζόλες p.o.: 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.

## 8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΧΟΜΟΝΑΔΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ

Αφρώδης υπερέκκριση, pH>4,5.

Μετρονιδαζόλη 2000 mg εφάπαξ ή 500 mg x 2 x 7 ημέρες. Εναλλακτικά, τινιδαζόλη 2,0 g εφάπαξ.

Άνδρες σεξουαλικοί σύντροφοι 2000 mg εφάπαξ.

**Η φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου δεν αποτελεί παθογόνο κοιλίτιδας και αντιμικροβιακά σχήματα κατόπιν καλλιέργειας κοιλπικού 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 ομαδας 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).

## IV. ΣΞΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 1. ΜΑΛΑΚΟ ΕΛΚΟΣ (*Haemophilus ducreyi*)

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Αζιθρομυκίνη 1 g p.o. εφάπαξ ή κεφτριαζόνη 250 mg im εφάπαξ ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 2 p.o. επί 3 ημέρες ή ερυθρομυκίνη 500 mg x 3 p.o. 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-λοιμωξη:** Δεν υπάρχουν μελέτες. Ίδια θεραπεία, στενή παρακολούθηση.

### 2. ΒΟΥΒΩΝΙΚΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑ (*Calymmatobacterium granulomatis*)

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. επί 21 ημέρες ή Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (800/160 mg) x 2 p.o. επί 21 ημέρες.

Εναλλακτικά, σιπροφλοξασίνη 750 mg x 2 p.o. επί 21 ημέρες ή ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 p.o. επί 21 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g μία φορά την εβδομάδα p.o. επί 3 εβδομάδες.

**Παρακολούθηση:** Κλινική, μέχρις αποδρομής των συμπτωμάτων.

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

**HIV-λοιμωξη:** Ίδια θεραπεία.

### 3. ΑΦΡΟΔΙΣΙΟ ΛΕΜΦΟΚΟΚΚΙΩΜΑ (*Chlamydia trachomatis*, serovars L1, L2, L3)

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. x 21 ημέρες.  
Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 p.o. 21 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 1 g μία φορά την εβδομάδα p.o. 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.

### 4. ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Αζιθρομυκίνη 1 g p.o. εφάπαξ ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. x 7 ημέρες.

Εναλλακτικά, ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 p.o. x 7 ημέρες ή οφλοξασίνη 300 mg x 2 p.o. x 7 ημέρες ή λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1 p.o. x 7 ημέρες.

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

**Επί επιμένουσας ή υποτροπιάζουσας ουρηθρίτιδας:** Εάν η θεραπεία ελήφθη σωστά και αποκλεισθεί αναμόλυνση, τότε μετρονιδαζόλη 2 g p.o. εφάπαξ + ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 p.o. x 7 ημέρες.

### 5. ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ (*Neisseria gonorrhoeae*)

**Ταυτόχρονη θεραπεία για γονόκοκκο και χλαμύδια:** Δεδομένου ότι η ταυτόχρονη λοίμωξη είναι σχετικά συχνή, ο γιατρός είναι σκόπιμο να χορηγήσει ταυτόχρονη θεραπεία, εάν δεν έχει δυνατότητα εργαστηριακής διερεύνησης για χλαμύδια.

#### 5.1. Ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, πρωκτίτιδα

Βλ. κεφ. ουρηθρίτιδας, τραχηλίτιδας.

#### 5.2. Φαρυγγίτιδα

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Κεφτριαξόνη 125-250 mg im εφάπαξ ή σιπροφλοξασίνη 500 mg p.o. εφάπαξ.

Επιπλέον, εάν η ταυτόχρονη λοίμωξη με χλαμύδια δεν έχει αποκλεισθεί, προσθήκη αζιθρομυκίνης 1 g p.o. εφάπαξ ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. x 7 ημέρες.

**Σεξουαλικοί σύντροφοι:** Αναζήτηση και έλεγχος συντρόφων έως 10 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας (έως 60 ημέρες για ταυτόχρονη λοίμωξη με χλαμύδια).

**HIV-λοίμωξη:** Ίδια θεραπεία.



### 5.3. Μηνιγγίτιδα

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Κεφτριαξόνη 1-2 g x 2 iv x 10-14 ημέρες.

### 5.4. Ενδοκαρδίτιδα

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Κεφτριαξόνη 1-2 g x 2 iv επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον.

## 6. ΣΥΦΙΛΗ (*Syphilis, Treponema pallidum*)

### 6.1. Πρώιμη σύφιλη (πρωτογόνος, δευτερογόνος, πρώιμη λανθάνουσα)

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Βενζαθινική πενικιλίνη G 2.400.000 μονάδες im εφάπαξ (επί δευτερογόνου συφιλίδα: να προηγείται iv Solucortef 250 mg για αποφυγή αντίδρασης Jarish-Herxheimer).

Εναλλακτικά (αλλεργία στην πενικιλίνη), δοξκυκλίνη 100 mg x 2 x 14 ημέρες ή κεφτριαξόνη 1 g x 1 (im ή iv) x 10 ημέρες.

**Παρακολούθηση:** Κλινικά και ορολογικά 6 και 12 μήνες μετά τη θεραπεία (κριτήριο επιτυχίας: μείωση τίτλου VDRL  $\geq 4$  φορές ή δύο αραιώσεις).

**Σεξουαλικοί σύντροφοι:** Αναζήτηση, έλεγχος και παρακολούθηση συντρόφων που είχαν επαφή πάνω από 90 ημέρες πριν τη διάγνωση πρώιμης σύφιλης. Αναζήτηση, έλεγχος και θεραπεία (ακόμη και επί αρνητικού ορολογικού ελέγχου) συντρόφων που είχαν επαφή λιγότερο από 90 ημέρες πριν τη διάγνωση πρώιμης σύφιλης.

**HIV-λοίμωξη:** Ίδια θεραπεία. Παρακολούθηση ανά 3, 6, 9, 12 και 24 μήνες μετά τη θεραπεία. Είναι σκόπιμη η ΟΝΠ σε κάθε HIV ασθενή με σύφιλη.

### 6.2. Όψιμη λανθάνουσα σύφιλη, λανθάνουσα σύφιλη άγνωστης διάρκειας, τριτογόνος (κομμωματώδης, καρδιαγγειακή) σύφιλη

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Βενζαθινική πενικιλίνη G 2.400.000 μονάδες im ανά εβδομάδα, επί 3 εβδομάδες.

Εναλλακτικά (αλλεργία στην πενικιλίνη), δοξκυκλίνη 100 mg x 2 x 28 ημέρες.

**Παρακολούθηση:** Κλινικά και ορολογικά 6, 12 και 24 μήνες μετά τη θεραπεία. (κριτήριο επιτυχίας: εάν ο αρχικός τίτλος VDRL είναι  $>1/32$ , μείωση τίτλου  $\geq 4$  φορές ή δύο αραιώσεις. Εάν ο αρχικός τίτλος VDRL είναι  $<1/32$ , μη αύξηση τίτλου).

**Σεξουαλικοί σύντροφοι:** Αναζήτηση, έλεγχος και παρακολούθηση συντρόφων ανεξαρτήτως χρονικού διαστήματος από τη διάγνωση, αναλόγως ιστορικού.

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

### 6.3. Νευροσύφιλη

**Προτιμώμενη θεραπεία:** Κρυσταλλική πενικιλίνη 18-24.000.000 μονάδες ημερησίως, σε iv χορήγηση ανά 4 ώρες (3-4.000.000 μονάδες x 6 iv) ή σε συνεχή στάγδην χορήγηση επί 10 ημέρες.

Εναλλακτικά, κεφτριαξόνη 2 g x 1 (im ή iv) επί 10-14 ημέρες.

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

**HIV-λοίμωξη:** Ίδια θεραπεία

## 7. ΨΩΡΑ (*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:** Ίδια θεραπεία. Η ασφάλεια του Benzyl benzoate για το έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.

**HIV-λοίμωξη:** Ίδια θεραπεία.

## 8. ΦΘΕΙΡΙΑΣΗ ΕΦΗΒΑΙΟΥ (*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.

## 9. ΕΡΠΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

### 9.1. 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 τη συστηματική θεραπεία δεν προσφέρει επιπλέον όφελος.

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

Ασικλοβίρη p.o. 200 mg x 5 x 10 ημέρες, ή φαμισκλοβίρη p.o. 250 mg x 3 ημέρες ή 500 mg x 2 για 10 ημέρες, ή βαλασικλοβίρη p.o. 500 mg x 2 x 10 ημέρες.

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:
  - Μόνο υποστηρικτική θεραπεία ή
  - Θεραπεία με φάρμακα κατά επεισόδιο ή
  - Κατασταλτική θεραπεία
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξατομικεύεται.

### 9.2. 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 p.o. 200 mg x 5 x 5 ημέρες, ή φαμισκλοβίρη p.o. 125 mg x 2 x 5 ημέρες, ή βαλασικλοβίρη p.o. 500 mg x 2 για 5 ημέρες.

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

### 9.3. Καταστολή των υποτροπών

Ασικλοβίρη p.o. 200 mg x 4 ή 400 mg x 2

Φαμισκλοβίρη p.o. 250 mg x 2 ή

Βαλασικλοβίρη p.o. 500 mg x 1.

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

### 9.4. Έρπης γεννητικών οργάνων (ΕΓΟ) και κύηση

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

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

## V. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (Human Papillomavirus, HPV)

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ορισμένοι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) αποτελούν την κύρια αιτία σχεδόν για όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (99,7%). Οι τύποι αυτοί του HPV, που ονομάζονται και τύποι υψηλού κινδύνου, είναι 15 από τους 40 που εντοπίζονται στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Περίπου τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αφορούν τους τύπους HPV 16 (51%) και 18 (16,2%). Η κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από τύπους HPV χαμηλού κινδύνου είναι τα κονδυλώματα και οι χαμηλόβαθμες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες. Οι πιο σοβαρές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τον ιό HPV αντιστοιχούν σε πρόδρομες αλλοιώσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ήπιου, μέτριου και σοβαρού βαθμού, cervical intraepithelial neoplasia CIN1/2/3).

Η λοίμωξη από τον ιό HPV αποτελεί ένα από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις είναι υποκλινικές και η διάγνωση γίνεται με το τεστ Παπανικολάου (κοιλοκυτταρική ατυπία), κολποσκοπικά και μοριακά.

Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για HPV λοίμωξη είναι ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, με δεύτερο παράγοντα κινδύνου τη νεαρή ηλικία.

### 2. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HPV (HPV DNA TESTING)

**Τύποι HPV χαμηλού κινδύνου.** Η ανίχνευση των τύπων του ιού HPV χαμηλού κινδύνου δεν έχει καμιά κλινική σημασία. Οι τύποι αυτοί προκαλούν είτε κονδυλώματα είτε χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (low-grade intraepithelial lesions, LSIL) του τραχήλου, του κόλλπου και του αιδοίου.

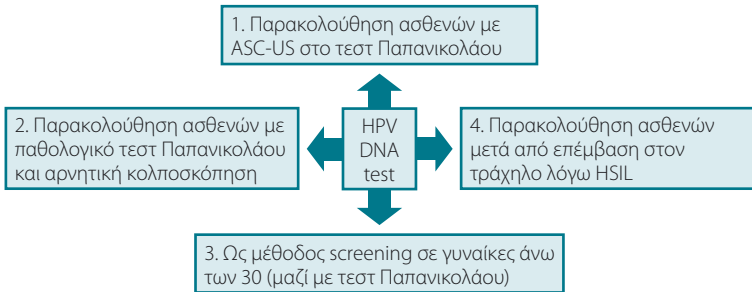
**Τύποι HPV υψηλού κινδύνου.** Η ανίχνευση των τύπων του ιού HPV υψηλού κινδύνου (HPV DNA testing με PCR ή υβριδισμό) είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας από την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου. Η μέθοδος αυτή, όμως, έχει μικρότερη ειδικότητα. Επομένως, η θετική εξέταση για HPV DNA υψηλού κινδύνου μπορεί να διαγνώσει την ύπαρξη προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, καθώς και, σε γυναίκες με φυσιολογικό κυτταρολογικό έλεγχο κατά Παπανικολάου, να προβλέψει την εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων στο μέλλον.

**Γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύονται τύποι HPV υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος να υπάρχει υψηλόβαθμη τραχηλική ενδοεπιθηλιακή**

νεοπλασία είναι ~1:1000. Ο συνδυασμός του τεστ Παπανικολάου μαζί με ανίχνευση του HPV DNA έχει αρνητική προγνωστική αξία ~99-100%. Συνεπώς, όταν υπάρχει φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου και αρνητική εξέταση για HPV DNA, ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 3 χρόνια (και όχι κάθε χρόνο, όπως ισχύει σήμερα που γίνεται μόνο το τεστ Παπανικολάου).

### 3. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ HPV ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ

#### HPV DNA testing



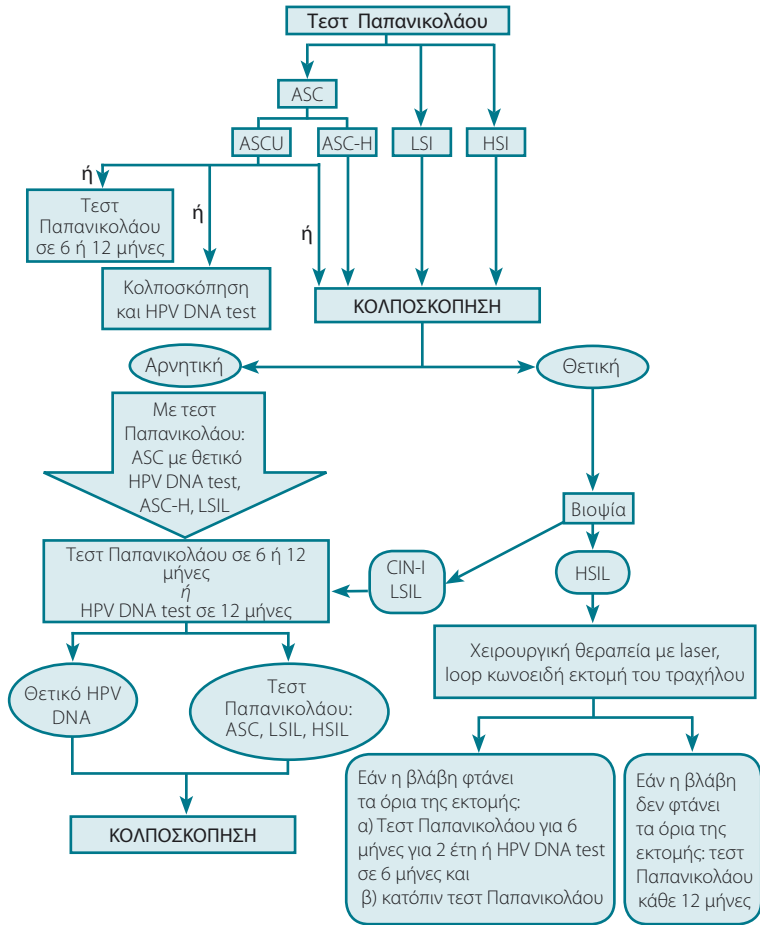
**Σημείωση:** Η μεγαλύτερη συχνότητα HPV λοίμωξης παρατηρείται σε νέες κοπέλες (<24 ετών), στις οποίες όμως είναι συνήθως παροδική. Κλινική σημασία έχουν μόνο οι επιμένουσες HPV λοιμώξεις από τύπους υψηλού κινδύνου.

### 4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

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

### 5. ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ HPV ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα αφορούν εμβόλια έναντι 1) μόνο του τύπου HPV 16, 2) των τύπων HPV 16 και 18 και 3) των τύπων 6, 11, 16 και 18. Ο προφυλακτικός εμβολιασμός περιλαμβάνει 3 χορηγήσεις (0, 1 μήνας και 3 μήνες). Τα εμβόλια που έχουν δοκιμαστεί είναι καλά ανεκτά. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν προστασία από επιμένουσα HPV λοίμωξη και εμφάνιση CIN>97%. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη των σεξουαλικών επαφών. Πρόκειται να κυκλοφορήσουν σύντομα στην Ελλάδα. Η διάρκεια της προστασίας από αυτά τα εμβόλια είναι άγνωστη. Τα θεραπευτικά εμβόλια είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Η μελλοντική χρήση θεραπευτικών εμβολίων για χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές νεοπλασίες είναι πιθανή, αλλά η χρήση τους για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες.



**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**.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kimberlin DW et al. Genital herpes N Engl J Med, 2004; 350:1970-77.
2. ACOG, HPV. Obstet Gynecol, 2005; 105:905-18.
3. STD treatment guidelines. MMWR, 2006; 55:1-96.





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

Ομάδα Εργασίας  
της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Νευροχειρουργικής Εταιρείας

Συντονιστής: **Ν. Γαλανάκης**

Ομάδα Εργασίας: **Ν. Γαλανάκης**  
**Χ. Γώγος**  
**Κ. Κανελλακοπούλου**  
**Κλ. Καραγεωργίου**  
**Α. Καραμπίνης**  
**Γ. Κορατζάνης**  
**Μ. Κ. Λαζανάς**  
**Ν. Λεγάκης**  
**Γ. Ορφανίδης**  
**Π. Σελβιαρίδης**  
**Σ. Τσιάρα**

## I. ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μηνιγγίτιδα ορίζεται από παθολογικό αριθμό λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ. Ανήκει στην κατηγορία της επείγουσας ιατρικής και γι' αυτό απαιτείται ταχεία διάγνωση και άμεση θεραπευτική αγωγή.

Διακρίνεται σε μηνιγγίτιδα της κοινότητας και σε νοσοκομειακή. Επίσης, ανάλογα με το παθογόνο αίτιο διακρίνεται σε βακτηριακή και άσηπτη. Στην άσηπτη μηνιγγίτιδα η απομόνωση του παθογόνου απαιτεί ειδικές τεχνικές, π.χ. στις ιογενείς μηνιγγίτιδες.

Η οξεία μηνιγγίτιδα ορίζεται ως ένα σύνδρομο από μηνιγγικά συμπτώματα τα οποία επέρχονται σε διάστημα λίγων ωρών έως και αρκετών ημερών.

Η χρόνια μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται σε διάστημα εβδομάδων έως και μηνών.

### 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

#### Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Χαρακτηρίζεται από τη σοβαρότητα και την παγκοσμιότητά της. Στις ΗΠΑ, μεταξύ 1978 και 1981, η επίπτωση ήταν 3 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Το 1995, όμως, στην ίδια χώρα η μείωση των κρουσμάτων ήταν εμφανέστατη κυρίως χάρη στον εμβολιασμό έναντι του *Haemophilus influenzae* (από 2,9 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους σε 0,2 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους).

Σε χώρες που εφαρμόστηκε ο εμβολιασμός έναντι του αιμόφιλου, η συνολική επίπτωση παρουσίασε θεαματική πτώση την τελευταία 15ετία έως και κατά το μισό κυρίως στα παιδιά. Η εφαρμογή αυτού του εμβολίου, όμως, παρουσίασε αλλαγή στην ηλικιακή κατανομή με αύξηση των περιπτώσεων στους ενήλικες.

Παρόλα αυτά, μεγάλες επιδημίες κυρίως μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας αναφέρονται σποραδικά παγκοσμίως και κυρίως στην κάτω της Σαχάρας Αφρική.

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 στις τάξεις με χαμηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο.

Στην Ελλάδα, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου-Δεκεμβρίου 2005, δηλώθηκαν συνολικά 641 κρούσματα, από τα οποία 98 από μηνιγγιτιδόκοκκο, 3 από αιμόφιλο, 69 από πνευμονιόκοκκο.

### ***H. influenzae***

Αποτελεί το κύριο αίτιο μηνιγγίτιδας στη βρεφική και παιδική ηλικία πριν την εφαρμογή του εμβολίου. Σήμερα ευθύνεται για το 3%-6% του συνόλου των θανάτων από μηνιγγίτιδα.

Η απομόνωση του μικροβίου σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες προϋποθέτει υποκείμενες νόσους (ιγμορίτιδα, μέση ωτίτιδα, επιγλωττίτιδα, πνευμονία, αλκοολισμό, σακχαρώδη διαβήτη, σπληνεκτομή, λειτουργική ασπληνία, υπογαμμασφαιραιμία).

### ***N. meningitidis***

Είναι το πιο κοινό 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 από τα κύρια αίτια μηνιγγίτιδας (Πίνακες 1 και 2).

**Πίνακας 1.**

ΕΤΟΣ	Σύνολο κρουσμάτων	<i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	Άλλα αίτια	Ιογενείς
1997	225	147	8	1	1	68
1998	393	262	26	5	38	62
1999	640	215	37	2	124	262
2000	855	261	51	6	131	406
2001	1429	234	53	5	125	984
2002	702	233	50	4	80	276
2003	518	131	53	6	102	188
2004	544	89	71	8	146	199
2005	641	98	69	3	185	232

Όσον αφορά τους ορότυπους, στην Ελλάδα επικρατεί ο ορότυπος Β (67,5% το έτος 2004) και να ακολουθεί ο ορότυπος C (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Επικρατούντες φαινοτυπικοί χαρακτήρες – Οροομάδες της *N. meningitidis*.

ΕΤΟΣ	Στελέχη βιολ.	B	C	A	W-135 και Y	NG
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
2002	174	75 (43,1)	11 (6,3)	19 (10,9)	20 (11,5)	49 (28,1)
2003	101	53 (52,5)	2 (2,0)	17 (16,8)	6 (5,9)	23 (22,8)
2004	63	43 (68,2)	0 (0)	3 (4,8)	0 (0)	17 (27,0)
2005	80	54 (67,5)	3 (3,8)	4 (5,0)	2 (2,5)	17 (21,2)

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι:

- α) Λοίμξη του αναπνευστικού από ιούς (γρίππης).
- β) Φορεία του ρινοφάρυγγα από μηνιγγιτιδόκοκκο.
- γ) Ανεπάρκεια συμπληρώματος (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>).
- δ) Ενοχοποιείται η δυσλειτουργία του συστήματος προπερδίνης. Το 36% των ασθενών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα οφείλεται σε ανεπάρκεια του συμπληρώματος και 6% αυτών έχουν ανεπάρκεια του συστήματος προπερδίνης.

### ***Streptococcus pneumoniae***

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στις ΗΠΑ (47% του συνόλου), με θνησιμότητα 19%-26%.

Στην Ελλάδα, κατά τη χρονική περίοδο 1999-2005, καταγράφηκαν 373 κρούσματα, εκ των οποίων τα 194 (52%) αφορούσαν δύο ηλικιακές ομάδες: την ηλικιακή ομάδα <1-4 ετών σε ποσοστό 26,5% (99/373) και την ομάδα >60 ετών σε ποσοστό 25,5% (95/373). Τα υπόλοιπα 179 κρούσματα κατανεμήθηκαν στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες.

Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σπληνεκτομή, η λειτουργική ασπληνία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η υπογαμμασφαιραιμία, ο αλκοολισμός, οι χρόνιες ηπατικές και νεφρικές νόσοι, οι κακοήθειες και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Τα παιδιά που εμφανίζουν δεύτερο επεισόδιο πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας πρέπει να ελεγχθούν για συγγενή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών.

Τέλος, οι ασθενείς με κατάγματα βάσης του κρανίου και με διαρροή ENY εμφανίζουν συχνά πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα.

### ***Listeria monocytogenes***

Στις ΗΠΑ αποτελεί το 8% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας, εκ των οποίων το 15%-29% είναι θανατηφόρο. Είναι συχνή στα βρέφη <1 μηνός (11%) και στους ενήλικες >60 ετών. Επίσης, συχνή στους αλκοολικούς καρκινοπαθείς, ανοσοκατασταλαμένους, διαβητικούς, ασθενείς πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, νόσους του συνδετικού ιστού, σακχαρώδη διαβήτη και σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου.

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

### ***Streptococcus agalactiae***

Είναι συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας στα νεογνά με 52% όλων των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Η θνητότητα είναι 7%-27% των περιπτώσεων. Μεταδίδεται κατά τη γέννηση λόγω αποικισμού των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού ασυμπτωματικών εγκύων. Οφείλεται κυρίως στον υπότυπο III και εμφανίζεται μετά την πρώτη εβδομάδα από τη γέννηση.

Αναφέρονται κρούσματα και στους ενήλικες με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως και για τη *Listeria monocytogenes*.

### **Αερόβια Gram (+) βακτήρια**

Απομονώνονται στο ΕΝΥ σε ασθενείς μετά από τραυματισμό του κρανίου ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις, με ή χωρίς την τοποθέτηση ξένου σώματος.

#### **Σταφυλόκοκκος**

Η μηνιγγίτιδα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο είναι συνήθης σε ασθενείς μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις και τραυματισμό του κρανίου (35%). Επίσης, παρουσιάζεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, αλκοολικούς και καρκινοπαθείς. Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 14% και 77%.

Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος απομονώνεται κυρίως σε ασθενείς με shunt.

#### **Σπειροχαίτες**

##### ***A. Treponema pallidum***

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

Η κλινική νευροσύφιλη διακρίνεται σε 4 σύνδρομα:

1. Συφιλιδική μηνιγγίτιδα (στα δύο πρώτα χρόνια) με ποσοστό 0,3%-2,4% των αθεράπευτων περιπτώσεων.
2. Μηνιγοεγκεφαλική σύφιλη (11%-12%) και λαμβάνει χώρα μήνες έως χρόνια μετά τη μόλυνση.
3. Παρεγχυματώδης σύφιλη, η οποία είναι σπάνια και γίνεται εμφανής μετά από 10-20 χρόνια.
4. Κοκκιωματώδης νευροσύφιλη, η οποία είναι επίσης σπάνια.

##### ***B. Borrelia burgdorferi***

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

**Λοιμώξεις σε εμφυτεύματα παροχέτευσης ENY (Shunt)**

Διακρίνονται σε κοιλιοπεριτοναϊκά, κοιλιο-κολπικά, κοιλιο-σφαγιτιδικά, οσφυο-περιτοναϊκά και εξωτερικής παροχέτευσης.

Η συχνότητα των λοιμώξεων ποικίλει ανάλογα με την ηλικία της θέσης εκβολής και της υποκείμενης αιτίας.

Η επίπτωση κυμαίνεται στο 2,7% των τοποθετήσεων με μεγαλύτερη συχνότητα στα παιδιά και στους ενήλικες >60 ετών. Η ευπαθέστερη ομάδα είναι τα παιδιά <6 μηνών με επίπτωση μόλυνσης έως και 16,5%.

Όσον αφορά την υποκείμενη αιτία, 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, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης), πρέπει να λαμβάνονται άμεσα καλλιέργειες αίματος και να εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση. Επί αδυναμίας εκτέλεσης ΟΝΠ πρέπει να γίνεται άμεσα η πρώτη δόση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, μέχρι να γίνει δυνατή η ΟΝΠ. Παρακάτω θα αναφερθούμε στη διαγνωστική προσπέλαση και την αντιμικροβιακή θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

**1. Προϋποθέσεις για την ασφαλή εκτέλεση οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ)**

Οι επιπλοκές από την ΟΝΠ μπορεί να είναι από ήπιες έως πολύ σοβαρές, με κύρια επιπλοκή τον εγκελοασμό του προμήκους σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Αν και σπάνια επιπλοκή (<2%) ακόμη και σε ασθενείς με οίδημα θηλής, πρέπει να αποτελεί αιτία καθυστέρησης της ΟΝΠ σε συγκεκριμένες ενδείξεις. Έτσι, πρέπει να προηγείται της ΟΝΠ πάντοτε βυθοσκόπηση, ενώ σε παρουσία των ακόλουθων καταστάσεων πρέπει να προηγείται της ΟΝΠ και C/T εγκεφάλου:

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

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

- Μη ειδικές εξετάσεις, όπως:
  - i. Πίεση ENY (φ.τ. 200-500 mm H<sub>2</sub>O): Χαμηλότερες τιμές συναντώνται στα νεογνά, τα βρέφη και τα παιδιά.
  - ii. Εμφάνιση ENY: Θολερό ENY σχετίζεται με την παρουσία πολυμορφοκυττάρων, ερυθρών, βακτηριδίων, ή/και πρωτεΐνης.
  - iii. Λευκά αιμοσφαίρια: Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα τα λευκά αιμοσφαίρια στο ENY κυμαίνονται από 1000-5000 WBC/mm<sup>3</sup> (ακραίες τιμές: <100 και >10.000). Υπερτερούν τα πολυμορφοκύτταρα (80-90%), παρότι σε ~10% ασθενών μπορεί να υπάρχει λεμφοκυτταρική υπεροχή στο ENY.
  - iv. Γλυκόζη: Η γλυκόζη του ENY στη ΒΜ είναι συνήθως <40 mg/dL, ενώ χρήσιμος είναι ο λόγος γλυκόζης ENY/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 μη υποβληθέντες σε αντιμικροβιακή θεραπεία πριν την ΟΝΠ, οι καλλιέργειες ENY είναι θετικές σε ~70-80%. Λόγω καθυστέρησης λήψης των αποτελεσμάτων, έχουν χρησιμοποιηθεί ταχύτερες μέθοδοι αιτιολογικής διάγνωσης, όπως:
  - i. Gram χρώση: Είναι θετική σε ~60-90% με ειδικότητα ≥97%. Η θετικοποίησή της εξαρτάται από το μικροβιακό φορτίο του ENY (25% σε <10<sup>3</sup> CFUs/mL/97% σε >10<sup>5</sup> CFUs/mL). Πιο συχνά θετική επί παρουσίας πνευμονιοκόκκου (90%), λιγότερο σε αιμόφιλο (75%) και ακόμα λιγότερο σε μηνιγγιτιδόκοκκο (50%).
  - ii. Μέθοδοι ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων (συγκολλητινοαντιδράσεις με τη μέθοδο Latex, ανάστροφη ανοσοηλεκτροφόρηση κ.λπ.): 78-100% για τον αιμόφιλο της ινφλουέντζας τύπου b, 67-100% για τον πνευμονιόκοκκο, 50-93% για τον μηνιγγιτιδόκοκκο. Οι μέθοδοι αυτές είναι χρήσιμες σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αντιμικροβιακά και σε αυτούς που η gram χρώση και η καλλιέργεια είναι αρνητικές.
  - iii. PCR: Έχει υψηλή διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα. Είναι υποσχόμενη μέθοδος για μελλοντική χρήση, ειδικά όταν ανιχνεύει παράλληλα πολλά παθογόνα (broad-based PCR).

3. Εξετάσεις αίματος χρήσιμες για τη ΔΔ ιογενούς-βακτηριακής μηνιγγίτιδας

- Σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα και αρνητικές τόσο τη gram χρώση, όσο και τις καλλιέργειες, δεν υπάρχουν ακριβείς διαγνωστικές μέθοδοι που να διαφοροδιαγιγνώσκουν τη βακτηριακή από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Έχουν προταθεί τα επίπεδα γαλακτικού στο ENY, η CRP του ορού και κυριότερα τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης (PCT) του ορού.

## 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

### 4.1. Χρόνος έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας

Παρότι δεν υπάρχουν σοβαρές κλινικές μελέτες σε σχέση με τον ιδανικό χρόνο έναρξης της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η ΒΜ θεωρείται επείγουσα κατάσταση για το ΚΝΣ και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν μετά τη διάγνωση, ακόμη και μόνον μετά την υποψία της νόσου. Αυτό είναι ακόμα σημαντικότερο όταν υπάρχουν στοιχεία σήψης (π.χ. υπόταση), υπάρχει διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και όταν εμφανισθούν σπασμοί. Έτσι, σε περίπτωση αδυναμίας ή αντένδειξης για την εκτέλεση ΟΝΠ και επί υποψίας ΒΜ, είναι αναγκαία η άμεση χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας (π.χ. 2 gr κεφτριαξόνης) προ της διακομιδής ή διερεύνησης του ασθενούς με ειδικές εξετάσεις, όπως η *C/T εγκεφάλου*. Σε κάθε περίπτωση, η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την ΟΝΠ, ειδικά εάν το ΕΝΥ είναι θολερό.

### 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 στηρίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα και τα δεδομένα αντίστασης στην περιοχή, καθώς και την ηλικία και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς. Μετά τα αποτελέσματα της ΟΝΠ (καλλιέργεια/αντιβιογράμμα), η εμπειρική αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί. 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 αμικιλίνης είναι απαραίτητη σε ηλικία >50 ετών λόγω πιθανής λοίμωξης από *Listeria monocytogenes*. Η προσθήκη ριφαμικίνης κρίνεται απαραίτητη όταν συγχωρηγείται βανκομυκίνη και δεξαμεθαζόνη. Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα περιγράφεται στον Πίνακα 3.

### 4.3. Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή

Η στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία βασίζεται: α. Στα αποτελέσματα της gram χρώσης και β. στα αποτελέσματα της καλλιέργειας του ΕΝΥ και του αντιβιογράμματος, μετά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Τα χορηγούμενα αντιβιοτικά ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο φαίνονται στον Πίνακα 4. Οι δόσεις των συνήθων χορηγούμενων αντιβιοτικών παρατίθενται στον Πίνακα 5.

### 4.4. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης

Η χορήγηση 10 mg ή 0,15 mg/kg δεξαμεθαζόνης κάθε 6 ώρες για 4 ημέρες σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας φαίνεται ότι



βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης και αποφυγής νευρολογικών επιπλοκών. Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης πρέπει να γίνεται λίγο πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιμικροβιακής θεραπείας. Η δράση της δεξαμεθαζόνης είναι πλέον σημαντική στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα. Όταν χορηγείται δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που λαμβάνουν βανκομυκίνη, πρέπει να χορηγείται και ριφαμπικίνη.

#### 4.5. Απομόνωση του ασθενούς/χημειοπροφύλαξη

Απομόνωση αναπνευστικού για 24 ώρες ενδείκνυται σε ασθενείς με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Δεν χρειάζεται απομόνωση σε ασθενείς με υποψία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ιστορικό ωτίτιδας ή πνευμονίας) ή εάν απομονώθηκε άλλο παθογόνο εκτός από τη *N. meningitidis* στη gram χρώση. Τα άτομα σε στενή επαφή με τον ασθενή χρήζουν χημειοπροφύλαξης προς εκρίζωση της φορέας μηνιγγιτιδοκόκκου.

**Πίνακας 3.** 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 παρουσίας παράγοντος κινδύνου*	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , gram (-) βάκιλλοι	Βανκομυκίνη + αμπικιλίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς*

\*Αλκοολισμός ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.

**Πίνακας 4.** Αντιμικροβιακή θεραπεία με βάση το απομονωθέν παθογόνο (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς = κεφτριαζόνη ή κεφτοζαζίμη).

Παθογόνο/ευαισθησία	Συνιστώμενη αγωγή	Ενυδατική αγωγή
<i>S. pneumoniae</i> πενικιλίνη: MIC < 0,1 MIC: 0,1-2,0 MIC ≥ 2,0	πενικιλίνη G/αμπικιλίνη γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη βανκομικίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς βανκομικίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη/χλωραμφενικόλη κεφεπίμη/μεροπενέμη φθοροκινολόνη (μοξιφλοξασίνη) φθοροκινολόνη (μοξιφλοξασίνη)
Κεφτοζαζίμη ή κεφτριαζόνη: MIC ≥ 1,0		
<i>N. meningitidis</i> πενικιλίνη: MIC < 0,1 MIC ≥ 0,1	πενικιλίνη G/αμπικιλίνη γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη/χλωραμφενικόλη μεροπενέμη, κινολόνη, χλωραμφενικόλη
<i>L. monocytogenes</i>	αμπικιλίνη/πενικιλίνη G	μεροπενέμη/κοτριμοξαζόλη
<i>S. agalactiae</i>	αμπικιλίνη/πενικιλίνη G	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη
Εντεροβακτηριακά ( <i>E. coli</i> κ.λπ.)	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	αζιτρεονάμη, κινολόνη, μεροπενέμη, κοτριμοξαζόλη
<i>P. aeruginosa</i>	κεφεπίμη/κεφταζιδίμη	αζιτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη, μεροπενέμη
<i>H. influenzae</i> β-λακταμάση (-) β-λακταμάση (+)	αμπικιλίνη γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, κεφεπίμη, κινολόνη, χλωραμφενικόλη κεφεπίμη, χλωραμφενικόλη, κινολόνη
<i>S. aureus</i> MSSA MRSA	οξακλίνη βανκομικίνη	βανκομικίνη λινεζολιδη, κοτριμοξαζόλη
<i>S. epidermidis</i>	βανκομικίνη	λινεζολιδη
<i>Enterococcus</i> sp. Ευαίσθητος στην αμπικιλίνη Ανθεκτικός στην αμπικιλίνη Ανθεκτικός στη βανκομικίνη	αμπικιλίνη + γενταμικίνη βανκομικίνη + γενταμικίνη λινεζολιδη	

**Πίνακας 5.** Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις των συνήθως χορηγούμενων αντιβιοτικών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Αντιμικροβιακό	Δόση παιδιού	Δόση ενήλικα
Αμπικιλίνη	300 mg/kg	12 g
Βανκομυκίνη	60 mg/kg	60 mg/kg (στάγδην)*
Κεφεπίμη	150 mg/kg	6 g
Κεφταζιμίμη	225-300 mg/kg	8-12 g
Κεφταζιδίμη	150 mg/kg	6 g
Κεφτριαξόνη	80-100 mg/kg	4 g
Μεροπενέμη	120 mg/kg	6 g
Οξακιλλίνη	200 mg/kg	9-12 g
Πενικιλίνη	0,3 mU/kg	24 mU
ΡΙφαμπικίνη	10-20 mg/kg	600 mg

\*Προηγείται δόση εφόδου 15 mg/kg (στάγδην).

## II. ΑΣΗΠΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ (AM)

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως Άσηπτη Μηνιγγίτιδα (AM) ορίζεται η μηνιγγίτιδα όπου δεν διαπιστώνεται λοιμώδης οργανισμός στη χρώση Gram ή δεν απομονώνεται στην καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ).

### 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Συχνότητα AM με χρώση Gram αρνητική, 1 περίπτωση/1.000 επισκέψεις/χρόνο στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).

Ετήσια επίπτωση:	11-27/100.000 ΗΠΑ
Κόστος:	στις 5.202 νοσοκομειακές μονάδες όπου 85.143.562 επισκέψεις/έτος στο ΤΕΠ, 85.000 περιπτώσεις AM με συνολικό κόστος άνω των 300 εκατομμυρίων δολαρίων λόγω χρήσης παροχών που δεν θα έπρεπε (νοσηλεία, αντιβίωση, νευροαπεικόνιση)
Τρόπος διασποράς:	Γαστρεντερικό
Χρόνος εμφάνισης	
Συχνότερα:	Εντεροϊός, Αύγουστος-Σεπτέμβριος Ιός παρωτίτιδας, όλο το έτος χειμώνα-άνοιξη
Συμπτώματα:	Ταχεία ανάπτυξη κεφαλαλγίας με πυρετό, κακουχία, ανορεξία, αυχενική δυσκαμψία, φωτοφοβία, φωνοφοβία, σοβαρή αμφοτερόπλευρη κεφαλαλγία
Πορεία:	Καλοήθης

Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ)      Κυτταροβρίθεια, υπεροχή πολυμορφοπυρήνων στην αρχή, στη συνέχεια λεμφοκυττάρωση. Λεύκωμα φυσιολογικό ή ελαφρά αυξημένο Γλυκόζη φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη Καλλιέργεια αντιγόνα ιών 11-12%.

Τα αίτια υποτροπιάζουσας άσηπτης μηνιγγίτιδας απεικονίζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Αίτια υποτροπιάζουσας άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Ιδιοπαθής	Μηνιγγίτιδα Mollaret	
Λοιμώδης	Ιογενής	Απλός ιός έρπητα 1 και 2, Εντεροϊοί πολιο, echo, coxsackie A, B κυρίως κυταρομεγαλοϊός, αδενοϊός, παρωτίτιδας, Epstein-Barr, Έρπητς Ζωστήρ, HIV influenza, parainfluenza, HTLV-1
	Άλλα	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , νόσος Whipple, σπειροχαιτίη, βρουκέλλα
Όγκοι και κύστεις	Επιδερμοειδείς και δερμοειδείς κύστεις	
	Άλλοι όγκοι	Κρανιοφαρυγγίωμα, αδένωμα υποφύσεως, γλοιοβλάστωμα, επενδύμμα, νευροεπιθηλιακή κύστη
Φάρμακα και χημικά	Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία	Ανεύρυσμα φλέβας του Γαληνού, Σηραγγώδες αιμαγγείωμα
	ΜΣΑΦ	Ιβουπροφένη, ναπροξένη, σουλινδάκη, τολμετίνη
	Αντιβιοτικά	Σουλφα τριμεθοπρίνη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες, ισονιαζίδη, κiproφλοξασίνη
Υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος	Διάφορα	ΟΚΤ3 μονοκλωνικό αντίσωμα, ανοσοσφαιρίνες, καρβαμαζεπίνη
		Οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF), παιδική φλεγμονώδης πολυσυστηματική νόσος
Διαταραχές συνδετικού ιστού		Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), σαρκοείδωση, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, μικτή νόσος συνδετικού ιστού, αζαθειοπρίνη, κυτταραβίνη
Σύνδρομα ραγοειδομηνιγγιτικά		Vogt-Kyanagi-Harada, σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet
Ανεπάρκεια συμπληρώματος ανοσοσφαιρίνης		Ανεπάρκεια συμπληρώματος ρυθμιστικού παράγοντα Ι πρωτεΐνης, ανεπάρκεια IgG υποομάδας 3
Διάφορα		Νόσος Ferreol-Besnier, ημικρανία με νευρολογικά συμπτώματα και ΕΝΥ με λεμφοκυττάρωση (HaNDL)

**Πίνακας 7.** Αίτια εικόνας «άσηπτης μηνιγγίτιδας» στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Με ορισμένες προφανείς εξαιρέσεις (π.χ. κακοήθης ή φυματιώδης μηνιγγίτιδα), πολλά από αυτά τα αίτια είναι εν δυνάμει υποτροπιάζοντα.

- Μερικώς θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- Ιογενής μηνιγγίτιδα
- Φυματιώδης μηνιγγίτιδα
- Σπειροχαιίτες: Σύφιλη, νόσος Lyme, λεπτόσπειρα
- Άλλα βακτήρια – βρουκέλλωση, μυκόπλασμα
- Εγκεφαλική ελονοσία
- Μυκητιασική μηνιγγίτιδα
- Παραμηνιγγική φλεγμονή (νωτιαίο ή ενδοκρανικό απόστημα, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, λανθάνουσα φλεγμονή παραρρίνιων κόλπων)
- Ενδοκαρδίτιδα
- Κακοήθης μηνιγγίτιδα (καρκίνωμα, λέμφωμα, λευχαιμία)
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Χημική μηνιγγίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις
- Φάρμακα
- Μηνιγγίτιδα Mollaret

**3. ΓΕΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΆΣΗΠΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ**

Βήματα:

- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- Νευρολογική εξέταση
- Εργαστηριακή αξιολόγηση
  - \* ΕΝΥ
  - \* Αιματολογικές εξετάσεις
  - \* Νευροαπεικόνιση.

Η αξιολόγηση του ασθενούς με ΑΜ απεικονίζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8.** Αξιολόγηση ασθενούς με υποτροπιάζουσα άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Διαγνωστική κατηγορία	Ευρήματα κλειδιά	Εμπλεκόμενη πάθηση
<b>Σημεία ιστορικού</b>		
• Έκθεση σε φάρμακα	ΜΣΑΦ, τριμεθοπρίμη, πενικιλίνη, κεφαροσπορίνη, ισονιαζίδη, ΟΚΤ3, IVG, καρβαμαζεπίνη	Φαρμακευτική άσηπτη μηνιγγίτιδα
• Εθνικότητα	Ισραηλινοί, Μέση Ανατολή, Αρμένιοι, Έλληνες, Ιάπωνες, Άπω Ανατολή, Μεσόγειος, Λατινική Αμερική, Αφρική, Αμερική	Οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF), ραγοειδικομηνιγγιτικό σύνδρομο
• Τραύμα	Χρόνια στείρα ωτόρροια ή ρινόρροια	Ανατομική διαφυγή ENY/βακτηριακή
• Υποτροπιάζοντα έλκη	Άφθες στόματος, γεννητικών οργάνων Φυσαλίδες στόματος, γεννητικών οργάνων	Νόσος Behcet Απλός έρπης
• Ελεύθερο μεσοδιάστημα	Σημαντικό για τη διάκριση των χρόνιων από τα υποτροπιάζοντα επεισόδια	
<b>Φυσική εξέταση</b>		
• Δέρμα	Αλωπεκία, αποχρωματισμός τριχωτού Ερύθημα Δερμοειδής φλεβώδης έκτοπος τριχοφυΐα, ερύθημα  Ερύθημα  Ερύθημα Οζώδες ερύθημα Θρομβοφλεβίτιδα, πετέχειες Έλκη στόματος/γεννητικών οργάνων	Σύνδρομο ραγοειδομηνιγγιτικό ΣΕΛ Ενδοκράνιος επιδερμοειδής/δερμοειδής κύστη <i>Borrelia Burgdoferi</i> (Νόσος Lyme) Νόσος Ferreol-Besnier Σαρκοειδωση Σύνδρομο Behcet Μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα Απλός έρπης, Behcet
• Οφθαλμολογικά	Ραγοειδίτιδα  Φυμάτια χοριοειδούς Οίδημα θηλών	Σαρκοειδωση, Behcet Ραγοειδομηνιγγιτικό σύνδρομο Σαρκοειδωση, φυματίωση Ενδοκράνιος όγκος
• Ζωτικά όργανα	Πολυορογονίτιδα Περικαρδιακή ή πλευριτική συλλογή	Ερυθηματώδης λύκος

• Αρθρώσεις	Αρθρίτιδα	Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα Behcet Φλεγμονώδης πολυσυστηματική νόσος παιδικής ηλικίας, FMF
• Νευρολογικά	Γνωσιακή κατάσταση-εγρήγορηση Αυχενική δυσκαμψία Βλάβες κρανιακών νεύρων	Όχι ειδική *Ασυνήθης στην άσηπτη μηνιγγίτιδα και συνηγορεί υπέρ χρόνιας μηνιγγίτιδας (π.χ. συφιλιδική, φυματιώδης, μυκητιασική) Προβολή Προσωπικού Νεύρου, Σαρκοείδωση Προβολή Προσωπικού Νεύρου
	Εστιακές βλάβες Ελλείμματα οπτικού πεδίου	Νόσος Lyme, Σαρκοείδωση
<b>Εργαστηριακή ανάλυση</b>	<b>Εξετάσεις κλειδιά</b>	<b>Εμπλεκόμενη πάθηση</b>
• ENY	Κύτταρα/γλυκόζη, λεύκωμα  Ξανθοχρωμία  Κύτταρα μεγάλα  Μονοπύρνα Κακοήθη  Ειδικές χρώσεις Gram, AFβ Ινδική μελάνη Αντισώματα κρυπτοκόκκου PCR  Μελέτη αντισωμάτων ENY  Καλλιέργεια: βακτηρίων, ιών, AFβ, μυκήτων ACE στο ENY	Ανάλογα με την περίπτωση  Υποτροπιάζουσα υπαραχνοειδής αιμορραγία μιμούμενη μηνιγγίτιδα (π.χ. αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία AVM) Mollaret μηνιγγίτιδα, όχι ειδική Κακοήθεια  Βακτηριακή/TB μηνιγγίτιδα Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα HSV, EBV, Εντεροϊός, <i>Borrelia Burgdorferi</i> , TB HSV, EBV, <i>Borrelia Burgdorferi</i> VDRL  Σαρκοείδωση

Εργαστηριακή ανάλυση	Εξετάσεις κλειδιά	Εμπλεκόμενη πάθηση
• Αίμα	Γενική ΤΚΕ Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης	Δρεπανοκύτταρα: υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα βακτηριακή (BM)
	Ποσοτική ανοσοσφαιρινών  Μελέτη συμπληρώματος	IgG3 ανεπάρκεια: υποτροπιάζουσα AM υποτροπιάζουσα BM  C3b/C4b ανεπάρκεια ΣΕΛ Τελική έλλειψη συμπληρώματος (BM)
• Δοκιμασίες δέρματος	ANA, RF ACE - Αντισώματα Μελέτες αντισωμάτων PCR	ΣΕΛ Σαρκοείδωση <i>Borrelia</i> , Σύφιλη (VDRL/FTA- Ab), Εντεροϊοί HSV, EBV, HIV
	Ενδοδερμική PPD  Κατάλογος αλλεργιογόνων	TBC μηνιγγίτιδα  Αν όχι αλλεργιογόνο: σαρκοείδωση
Ακτινολογική αξιολόγηση	Στοιχεία κλειδιά	Εμπλεκόμενη πάθηση
• MRI	Ειδικά βάση κρανίου Οπίσθιος βόθρος, Σ.Σ.	Ενδοκράνιος και ενδονωτιαίος όγκος ή κύστη
• CT	Οστικό παράθυρο βάσης κρανίου	Κάταγμα βάσης κρανίου
• Ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (RICA)		Συρίγγιο ENY
• Θώρακος Face/ Profile	Αδενοπάθεια Πλευρική συλλογή	Σαρκοείδωση, TBC FMF, ΣΕΛ
• Σπινθηρογράφημα με γάλλιο	Διάχυτος αυξημένη πρόσληψη πνευμόνων παρωτιδών	Σαρκοείδωση

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Εντεροϊοί (EV)	Όχι ειδική θεραπεία Pleconaril 5 mg/kg p.o. x 3 ημερησίως για 7 ημέρες
Απλός έρπης (HSV)	Ακυκλοβίρη ενδοφλεβίως άνω των 15 ημερών καθορίζεται από PCR του ENY για HSV DNA Προφύλαξη p.o. Ακυκλοβίρη, Valacyclovin, Famcyclovir



Ανθρώπινος ιός έρπητα (HHV6)	Αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη
Ιός HHV7	Γανσικλοβίρη, Cidofovir
Arbo ιοί	Ανθεκτικός στην Ακυκλοβίρη Φοσκαρνέτη αποτελεσματική
Ιός έρπητα ζωστήρα (VZV)	Όχι αποδεδειγμένη αποτελεσματική θεραπεία Προληπτικά μέτρα (εντομοκτόνα, χρήση ρούχων, μείωση εστιών κουνουπιών)
Ιός Epstein-Barr (EBV)	ΕΦ Ακυκλοβίρη 30 mg/kg/ημερησίως για 7-14 ημέρες Γανσικλοβίρη Κορτιζόνη (δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη για την αγγειίτιδα)
Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)	Γανσικλοβίρη ΕΦ 5 mg/kg/2 φορές ημερησίως Φοσκαρνέτη ΕΦ 90 mg/kg/2 φορές ημερησίως για 14-21 ημέρες
<i>Borrelia Burgdorferi</i>	ΕΦ κεφτριαζόνη 2 g σε 2 δόσεις 14-28 ημέρες ή Πενικιλίνη G 5-6 εκατ. μονάδες ανά 6ωρο και p.o. Δοξυκυκλίνη 200 mg/ημερησίως
ΑΜ Νόσου Whipple	p.o. Τριμεθοπρίμη Σουλφομεθοξαζόλη 1 x 2 ημερησίως p.o. Χλωραμφαινικόλη 250 mg x 4 ημερησίως ΕΦ Κεφτριαζόνη 2 g x 2 ημερησίως για ένα έτος τουλάχιστον
ΑΜ από φάρμακα	Διακοπή εκλυτικού παράγοντα Κορτικοειδή κατά περίπτωση
Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF)	Κολχικίνη πρόληψη
Παθήσεις συνδετικού ιστού	Κορτικοειδή Ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, cyclophosphamide)
Ραγοειδομνηγίτικα σύνδρομα	Κορτικοειδή αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη

### III. ΙΟΓΕΝΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η ιογενής λοίμωξη αποτελεί το συχνότερο αίτιο οξείας άσηπτης μηνιγγίτιδας. Στην αιτιολογία εμπλέκονται διάφοροι ιοί (Πίνακας 9). Πολύ συχνά ο

αιτιολογικός οργανισμός δεν απομονώνεται ή καθυστερεί η ιολογική επιβεβαίωση συγκεκριμένης ιογενούς λοίμωξης, αν και το PCR έχει επιταχύνει τη μικροβιολογική διάγνωση. Η απουσία πληροφόρησης για συγκεκριμένο αίτιο ιού μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική σύγχυση. Κλινικά, η ιογενής μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται με κεφαλαλγία και μηνιγγισμό μιμούμενη υπαραχοειδή αιμορραγία.

## 1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ

Υπάρχει αυτοπεριορισμός της κατάστασης στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

### Πίνακας 9. Αίτια ιογενούς μηνιγγίτιδας.

- Εντεροϊοί (echo, polio, coxsackie)
  - Arbo ιοί, Ιός Δυτικού Νείλου (WNV), Ιός LaCrosse (LAC)
- Πολλά παραδείγματα ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή εκ των οποίων ο ιός του Δυτικού Νείλου είναι ο πλέον γνωστός και προκαλεί συνήθως εγκεφαλίτιδα
- Ιός απλού έρπητα (συνήθως τύπος 2)
  - Λεμφοκυτταρική χοριομηνιγγίτιδα
  - Ιός έρπητα ζωστήρα, Epstein-Barr, κυτταρομεγαλοϊός
  - Παρωτίτιδας
  - Αδενοϊός
  - Ιός HIV

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ali M., Safriel Y., Sohi J., Llave A., Weathers S. West Nile virus infection: MR imaging findings in the nervous system. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005;26:289-97.
2. DeBiasi RL., Tyler KI. Recurrent aseptic meningitis In: L.E. Davis and P.G.E. Kennedy *Infections Diseases of the Nervous System*. Butterworth-Heinemann, 2000;444-79.
3. Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας – Απολογισμός έργου έτους 2005 της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας (επιδημιολογικά στοιχεία).
4. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia: Saunders, 1992.
5. Ginsberg I. Difficult and Recurrent Meningitis. *J Neural Neurosurg Psych*, 2004;75(Suppl):116-21.
6. Hasbun R., Abrahams J., Jekel J. et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*, 2001;345:1727-33.
7. Procop GW, Yen-Lieberman B, Prayson RA., Gordon SM. Mollaret-like cells in patients with West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis*, 2004;10:753-4.
8. Scott, T.F. (1993). Neurosarcoidosis: Progress and clinical aspects. *Neurology*, 43:8-12.
9. Sekul, E.A., Cupler, E.J. and Dalakas, M.C. (1994). Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 121:259-62.
10. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *CID*, 2004;39:1267-84.
11. Van Crevel H, Hijdra A., De Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: When should we first perform CT? *J Neurol*, 2002;249:129-37.
12. Van der Beek D., De Gans J., Tunkel AR., et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*, 2006;354:44-53.
13. Van der Beek D., De Gans J., McIntyre P. et al. Steroids in adults with bacterial meningitis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004;4:139-43.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Ομάδα Εργασίας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Καρδιοχειρουργικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας

Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου

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

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) είναι θανατηφόρος νόσος αν παραμείνει αθεράπευτη. Τις τελευταίες δεκαετίες η πρόγνωση έχει κάπως βελτιωθεί λόγω σημαντικών διαγνωστικών (κυρίως του υπερηχοκαρδιογραφήματος) και θεραπευτικών επιτευγμάτων (κυρίως της δυνατότητας χειρουργικής επεμβάσεως σε ενεργό ΛΕ). Αν καθυστερήσει η διάγνωση, ή αναβληθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, η θνητότητα παραμένει ακόμη υψηλή. Επομένως, έχει μεγάλη σημασία: α) να τίθεται έγκαιρα η υποψία ΛΕ σε κάθε ασθενή με πυρετό ή σηψαιμία και καρδιακά φυσήματα, β) επί υποψίας ΛΕ να διενεργείται, χωρίς καθυστέρηση, υπερηχοκαρδιογράφημα και γ) σε ύποπτη ή βεβαιωμένη ΛΕ να συνεργάζονται στενά καρδιολόγοι, μικροβιολόγοι, λοιμωξιολόγοι και καρδιοχειρουργοί.

## 2. ΟΡΙΣΜΟΙ, ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η ΛΕ είναι μικροβιακή λοίμωξη των ενδοκαρδιακών δομών που έρχονται σε επαφή με το αίμα και περιλαμβάνει, εκτός από το ενδοκάρδιο, και λοιμώξεις των μεγάλων ενδοθωρακικών αγγείων και των ενδοκαρδιακών ξένων σωμάτων. Οι καρδιακές βαλβίδες αποτελούν τη συνηθέστερη εντόπιση. Παρουσιάζεται συνήθως, αλλά όχι απόλυτα, σε έδαφος προϋπάρχουσας καρδιακής πάθησης. Η πρώιμη χαρακτηριστική βλάβη είναι η ποικίλου μεγέθους εκβλάστηση, αν και καταστροφή βαλβίδας, εξέλκωση ή σχηματισμός αποστήματος είναι δυνατόν να διαπιστωθούν νωρίτερα με το υπερηχοκαρδιογράφημα.

### 3. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΩΝ

#### 3.1. Ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα

Βλέπε Πίνακες 3-12.

#### 3.2. Ανάλογα με το είδος της βαλβίδας και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

1. Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (ΕΦΒ).
2. Ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων (ΕΠΒ).

Διακρίνεται σε:

- α) Πρώιμη: Έναρξη έως 60 ημέρες από την εγχείριση (σύμφωνα με άλλους 1 έτος). Θεωρείται ως περιεχειρητική μόλυνση.
  - β) Ενδιάμεση: Έναρξη 2-12 μήνες από την εγχείριση.
  - γ) 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. Νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα ή σχετιζόμενη με χώρους παροχής υγείας.

### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

#### 4.1. Καταστάσεις που πρέπει να εγείρουν την υπόνοια ΛΕ

Οι καταστάσεις που πρέπει να εγείρουν την υπόνοια ΛΕ αναφέρονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Καταστάσεις που πρέπει να εγείρουν την υπόνοια ΛΕ.

<p>♦ «Παρατεινόμμο εμπύρετο» ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας και:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Νέα βαλβιδική βλάβη ή νέο φύσημα ανεπάρκειας βαλβίδας.</li> <li>• Εμβολικό/ά φαινόμενο/α αγνώστου αιτιολογίας (π.χ. εγκεφαλικό έμφρακτο).</li> <li>• Ενδοκαρδιακή πρόθεση.</li> <li>• Άλλες καταστάσεις υψηλού κινδύνου για ενδοκαρδίτιδα (Πίνακας 13).</li> <li>• Νέες κοιλιακές αρρυθμίες ή διαταραχές αγωγιμότητας.</li> <li>• Πρώτη εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.</li> <li>• Θετική αιμοκαλλιέργεια με μικροοργανισμό που περιλαμβάνεται στα συνήθη αίτια ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων.</li> <li>• Δερματικές βλάβες (Osler ή Janeway) ή/και πετέχιες, υπονύχιες αιμορραγίες, οφθαλμικές εκδηλώσεις (κηλίδες Roth) ή αιμορραγία επιπεφυκότα.</li> <li>• Πολυεστιακές, ταχέως μεταβαλλόμενες πνευμονικές διηθήσεις (ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων).</li> <li>• Περιφερικά αποστήματα (νεφρικά, σπληνικά, σπονδυλικά) αγνώστου αιτιολογίας.</li> <li>• Προδιαθετικοί παράγοντες και πρόσφατοι διαγνωστικοί ή θεραπευτικοί χειρισμοί που είναι γνωστό ότι προκαλούν συχνά βακτηριαμία.</li> <li>• Σήψη αγνώστου αιτιολογίας.</li> <li>• Αιματοουρία, σπειραματονεφρίτιδα, υπόνοια νεφρικού εμφράκτου.</li> </ul>
--

## 4.2. Τροποποιημένα κριτήρια Duke

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

**Πίνακας 2.** Τροποποιημένα κριτήρια Duke για τη διάγνωση ΛΕ.

Μείζονα κριτήρια
<p><b>1) Μικροβιολογικά κριτήρια</b></p> <p>α) <u>Απομόνωση τυπικών μικροοργανισμών</u> που ενοχοποιούνται κατά κανόνα για πρόκληση ΛΕ, από δύο διαφορετικές αιμοκαλλιέργειες. Τυπικοί μικροοργανισμοί ΛΕ θεωρούνται οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, ο <i>Streptococcus bovis</i>, η ομάδα HACEK, ο <i>Staphylococcus aureus</i> και ο εντερόκοκκος (όταν η μικροβιαμμία από εντερόκοκκο αποκτήθηκε στην κοινότητα, εν απουσία άλλης πρωτοπαθούς εστίας)</p> <p style="text-align: center;">ή</p> <p>β) <u>Επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες</u>, 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)</p> <p style="text-align: center;">ή</p> <p>γ) Μία μόνο θετική αιμοκαλλιέργεια για <i>Coxiella burnetii</i> ή ορολογική ένδειξη πυρετού Q (τίτλος IgG αντισώματος έναντι φάσεως I <i>Coxiella burnetii</i> &gt;1:800)</p> <p><b>2) Ενδείξεις προσβολής του ενδοκαρδίου</b></p> <p>α) <u>Εμφάνιση ανεπάρκειας βαλβίδας που δεν προϋπήρχε</u>. Επίταση ή αλλαγή σε προϋπάρχοντα φυσήματα δεν επαρκούν</p> <p style="text-align: center;">ή</p> <p>β) <u>Θετικό υπερηχοκαρδιογράφημα</u> για μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, ήτοι: απεικόνιση αιωρούμενης ενδοκαρδιακής μάζας συμβατής με εκβλάστηση, χωρίς να υπάρχει άλλη εναλλακτική ανατομική εξήγηση, ή παρουσία αποστήματος, ή νέα μερική διαφυγή επί προσθετικής βαλβίδας.</p>
Ελάχισονα κριτήρια
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Προϋπάρχουσα καρδιακή βλάβη ή χρήση ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών.</li> <li>2. Πυρετός <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math>.</li> <li>3. Αγγειακά φαινόμενα: Αρτηριακά έμβολα, σηπτικά πνευμονικά έμφρακτα, μυκωτικό ανεύρυσμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία επιπεφυκότα, βλάβες τύπου Janeway.</li> <li>4. Ανοσολογικά φαινόμενα: Σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια Osler, κηλίδες Roth, ρευματοειδής παράγων.</li> <li>5. Μικροβιολογικές ενδείξεις: Θετικές αιμοκαλλιέργειες (διαφορετικά αποτελέσματα από εκείνα των μειζόνων κριτηρίων όπως αυτά περιγράφονται ανωτέρω) ή ορολογική ένδειξη για εν ενεργεία λοίμωξη με μικροοργανισμό που είναι συμβατός με τη διάγνωση της μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας.</li> </ol>

**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 εκβλαστήσεις 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, ή

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.**

### 4.3. Διαγνωστική αξία του υπερηχοκαρδιογραφήματος

Σε κάθε ασθενή ύποπτο για ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας πρέπει να διενεργείται διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (ΤΤΕ - transthoracic echocardiography). Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς (ΤΕΕ - transesophageal echocardiography) πρέπει να διενεργείται:

α) Αν η ποιότητα του ΤΤΕ δεν είναι ικανοποιητική (κακό ακουστικό παράθυρο).

β) Σε όλες τις περιπτώσεις με αρνητικό ΤΤΕ, αν η κλινική υπόνοια της ΛΕ είναι υψηλή.

γ) Σε υπόνοια ενδοκαρδίτιδας προσθετικής βαλβίδας.

δ) Επί θετικού ΤΤΕ αν υπάρχει υπόνοια επιπλοκών.

ε) Πριν από καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια ενεργού ΛΕ και

στ) Όταν υπάρχει μικροβιαίμια από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.

Αν το ΤΕΕ είναι αρνητικό αλλά παραμένει η υπόνοια ΛΕ, αυτό πρέπει να επαληθευθεί σε μία εβδομάδα. Επανεξιλημμένως αρνητική εξέταση θεωρείται ότι

απορρίπτει το υπερηχογραφικό κριτήριο ΛΕ. Τρία υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα θεωρούνται μείζονα κριτήρια για τη διάγνωση της ΛΕ: α) κινητή, υπερηχογενής μάζα προσκολλημένη στη βαλβίδα ή στο τοιχωματικό ενδοκάρδιο ή σε εμφυτευμένο προσθετικό υλικό, β) ανάδειξη αποστήματος ή επικοινωνίας (shunt, fistula) και γ) νέα παραβαλβιδική διαφυγή σε προσθετική βαλβίδα, ειδικά αν συμβαίνει όψιμα μετά την εμφύτευση.

Το ΤΕΕ είναι απαραίτητο μετά από κάθε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΛΕ, για την τεκμηρίωση της καλής λειτουργίας της βαλβίδας και της ακεραιότητας των ενδοκαρδιακών δομών, καθώς επίσης και στη φάση αποθεραπείας κάθε περίπτωσης ΛΕ, ανεξαρτήτως επεμβάσεως, και πάντοτε συγκριτικά με το αρχικό διαγνωστικό ΤΕΕ.

#### 4.4. Αιμοκαλλιέργειες

Οι καλλιέργειες αίματος πρέπει να ληφθούν **πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής**. Σε περίπτωση που η έναρξη της εμπειρικής αγωγής επείγει ή έχει ήδη αρχίσει σε άλλο νοσοκομείο, οι αιμοκαλλιέργειες πρέπει να ληφθούν το ταχύτερο δυνατό. Επί υποψίας ενδοκαρδίτιδας, η αιμοληψία γίνεται ανεξάρτητα του ρίγους ή του ύψους του πυρετού διότι η μικροβιαμία είναι συνεχής. Σε βρέφη και παιδιά 1-5 ml αίματος είναι αρκετά, ενώ στους ενήλικες με δείγματα μικρότερα των 10 ml φαίνεται ότι χάνεται σημαντικός αριθμός θετικών αιμοκαλλιεργειών. Γι' αυτό, τα 10 ml αίματος ανά φιάλη φαίνεται να είναι το κατώτερο όριο ασφαλείας για την αιμοκαλλιέργεια, υπό την προϋπόθεση ότι η σχέση όγκου αίματος και καλλιεργητικού υγρού φιάλης παραμένει 1/5 έως 1/10. Συνιστάται η χρήση φιαλών με ουσίες που δεσμεύουν τα αντιβιοτικά. Δεν συνιστάται η λήψη αναερόβιων καλλιεργειών πέραν του πρώτου ζεύγους.

Ενδεδειγμένη θέση για λήψη αιμοκαλλιεργειών είναι οι περιφερικές φλέβες. Σε περιπτώσεις που η αιμοληψία από περιφερική φλέβα είναι αδύνατη (χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, πολυμεταγγιζόμενοι) μπορεί να γίνει λήψη αρτηριακού αίματος. Πρέπει να αποφεύγεται η λήψη αίματος από τους βουβώνες, όταν υπάρχουν διαθέσιμες περιφερικές φλέβες, ή από κεντρικούς καθετήρες εκτός επί υποψίας νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας από ενδοφλέβιες παροχές. Στην επισήμανση του φιαλιδίου της αιμοκαλλιέργειας πρέπει να αναφέρεται αν η αιμοληψία έγινε από κεντρικό φλεβικό καθετήρα ή από περιφερική φλέβα, η ώρα, η ημερομηνία της αιμοληψίας και η υπόνοια ενδοκαρδίτιδας, προκειμένου να επωασθούν τα δείγματα μέχρι είκοσι ημέρες.

**Αν ο ασθενής είναι σηπτικός πρέπει να ληφθούν τρία ζεύγη αιμοκαλλιεργειών τις πρώτες μία με δύο ώρες από την προσέλευση στο ΤΕΠ.** Αν όλες αποδειχθούν αρνητικές 24 ώρες αργότερα, λαμβάνονται τρία επιπλέον ζεύγη. Επί παρουσίας κλινικών συμπτωμάτων συμβατών με ενδοκαρδίτιδα και αρνητικών καλλιεργειών, 48 ώρες αργότερα, οι κλινικοί πρέπει



να συνεργαστούν με τους εργαστηριακούς ιατρούς και να προχωρήσουν σε άλλες τεχνικές ή εξειδικευμένες καλλιέργειες, σε μια προσπάθεια αποκάλυψης του αιτιολογικού παράγοντα. Ενδοκαρδίτιδες από παθογόνα όπως *Coxiella burnetti*, *Clamydiae* sp., ή *Bartonella* sp., διαγιγνώσκονται καλύτερα με ορολογικές εξετάσεις παρά με καλλιέργεια αίματος.

Οι μικροοργανισμοί της ομάδας **HACEK** (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*) αναπτύσσονται αργά στις συνήθεις καλλιέργειες αίματος και για την απομόνωσή τους απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας επώαση.

### 4.5. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

Η συχνότερη αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες είναι η προηγηθείσα θεραπεία με αντιβιοτικά. Όταν υπάρχει υποψία μικροοργανισμών της ομάδας HACEK, *Propionobacterium* sp., *Neisseria* sp., *Brucella*, *Abiotrophia*, *Campylobacter* και χρησιμοποιούνται παραδοσιακά μη αυτοματοποιημένα συστήματα αιμοκαλλιέργειών, απαιτούνται μεγαλύτερες περίοδοι επώασης (>6 ημέρες) και ειδικά θρεπτικά υλικά. Ειδικά στη ΛΕ με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, όλα τα υλικά τα οποία αφαιρούνται κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επεμβάσεως, λόγω ενεργού ΛΕ, πρέπει να καλλιεργούνται και να εξετάζονται ιστολογικά. Η εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) αποτέλεσε σημαντική πρόοδο για την ανίχνευση μικροοργανισμών οι οποίοι καλλιεργούνται δύσκολα ακόμα και όταν πρόκειται για νεκρά βακτήρια.

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι γενικοί κανόνες που διέπουν τη θεραπεία της ΛΕ αφορούν:

1. Τη χορήγηση των αντιμικροβιακών δια της παρεντερικής οδού (υπάρχουν μερικές εξαιρέσεις) και στις μέγιστες δυνατές δόσεις.
2. Την παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας (4-6 εβδομάδες).
3. Τη χορήγηση βακτηριοκτόνων αντιμικροβιακών.
4. Τη χορήγηση συνεργικών *in vitro* συνδυασμών οι οποίοι αναμένεται *in vivo* να προκαλούν ταχύτερο βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα.
5. Τον ακριβή προσδιορισμό των MIC των παθογόνων και
6. Τον προσδιορισμό των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών ή της βανκομυκίνης.

### 5.1. Θεραπεία ανάλογα με το παθογόνο αίτιο

Η θεραπεία της ΛΕ ανάλογα με το παθογόνο αίτιο παρουσιάζεται στους Πίνακες 3-12.

**Πίνακας 3.** Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας από πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους (*viridans group streptococci*).

<b>Πλήρης ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC≤0,12 mg/L)</b>	
Ασθενής <65 ετών, με φυσιολογική κρεατινίνη, χωρίς καρδιακές ή εξωκαρδιακές επιπλοκές και χωρίς λοίμωξη από <i>Abiotrophia</i> , <i>Gemella</i> ή <i>Granulicatella</i>	<b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 12-18x10 <sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>2 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u> <b>ή</b> <b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για <u>2 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u>
Ασθενής >65 ετών και/ή κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min	<b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 12-20x10 <sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>4 εβδομάδες</u> (προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία), <b>ή</b> <b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για <u>4 εβδομάδες</u>
Ασθενής αλλεργικός στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες	<b>Βανκομικίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>4 εβδομάδες</u>
<b>Μέτρια ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC&gt;0,12 mg/L έως 0,5 mg/L)</b>	
Για όλους τους ασθενείς (ισχύει και για <i>S. bovis</i> )	<b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 24x10 <sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>4 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u> <b>ή</b> <b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για <u>4 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u>
Εναλλακτικά ή επί αλλεργίας σε πενικιλίνη	<b>Βανκομικίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>4 εβδομάδες</u>
<b>Αντοχή στην πενικιλίνη (MIC&gt;0,5 mg/L)*</b>	
Θεραπεία όπως σε εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα (βλέπε Πίνακα 5)	

\*Υψηλή αντοχή (HLR) στην πενικιλίνη ή στην κεφτριαξόνη (MIC>8 mg/L) και HLR στη γενταμικίνη (MIC>500 mg/L) ή αντοχή στη βανκομικίνη ή στην τεϊκοπλανίνη (MIC>4 mg/L) είναι σπάνια στα στελέχη των στρεπτόκοκκων. Σε τέτοιες περιπτώσεις εκτεταμένο test ευαισθησίας και στενή συνεργασία με κλινικό μικροβιολόγο και λοιμωξιολόγο κρίνονται απαραίτητα.

**Πίνακας 4.** Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας από πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους και *Streptococcus bovis*.

<b>Πλήρης ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC≤0,12 mg/L)</b>	
Για όλους τους ασθενείς (εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 mL/min, δεν συνιστάται η χορήγηση γενταμικίνης)	<p><b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 24x10<sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u> <b>ή</b> <b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>2 εβδομάδες</u></p>
Ασθενής αλλεργικός στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες	<b>Βανκομυκίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u>
<b>Μέτρια ευαισθησία ή αντοχή στην πενικιλίνη (MIC&gt;0,12 mg/L έως 0,5 mg/L)</b>	
Για όλους τους ασθενείς	<p><b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 24x10<sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>ή</b> <b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g/24ωρο, σε μία IV δόση, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u></p>
Ασθενής αλλεργικός στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες	<b>Βανκομυκίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u>
<b>Αντοχή στην πενικιλίνη (MIC&gt;0,5 mg/L)</b>	
Θεραπεία όπως σε εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα (βλέπε Πίνακα 5)	

**Πίνακας 5.** Αλγόριθμος θεραπείας για ΛΕ από εντεροκόκκους και ανθεκτικούς στην πενικιλίνη στρεπτόκοκκους.

<b>Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη (MIC&lt;8 mg/L), τη γενταμικίνη (MIC&lt;500 mg/L) και τη βανκομικίνη</b>	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 18-30x10 <sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>ή</b> <b>Αμπικιλίνη:</b> 2 g ανά 4ωρο, IV, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>*6 βδομάδες αν τα συμπτώματα διαρκούν &gt;3 μήνες ή σε προσθετική βαλβίδα</b>
Αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Βανκομικίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες σε συνδυασμό με</u> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u>
<b>Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη, στρεπτομικίνη και τη βανκομικίνη, αλλά ανθεκτικά στη γενταμικίνη (MIC&gt;500 mg/L)</b>	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 18-30x10 <sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Στρεπτομικίνη:</b> 7,5mg/kg, ανά 12ωρο, IV ή IM, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>ή</b> <b>Αμπικιλίνη:</b> 2 g ανά 4ωρο, IV, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Στρεπτομικίνη:</b> 7,5 mg/kg, ανά 12ωρο, IV ή IM, για <u>4-6 εβδομάδες*</u> <b>*6 βδομάδες αν τα συμπτώματα διαρκούν &gt;3 μήνες ή σε προσθετική βαλβίδα</b>
Αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Βανκομικίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες σε συνδυασμό με</u> <b>Στρεπτομικίνη:</b> 7,5 mg/kg, ανά 12ωρο, IV ή IM, για <u>4-6 εβδομάδες*</u>
<b>Στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικά στην πενικιλίνη (MIC&gt;8 mg/L) και ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες και τη βανκομικίνη</b>	
Στελέχη που παράγουν β-λακταμάσες	<b>Αμπικιλίνη-σουλπακτάμη:</b> 3 g, ανά 6ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες σε συνδυασμό με</u> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u>
Στελέχη με ενδογενή αντοχή στην πενικιλίνη	<b>Βανκομικίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες σε συνδυασμό με</u> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u>

<b>Στελέχη εντεροκόκκων ευαίσθητα στην πενικιλίνη αλλά με MIC γενταμικίνης &gt;500 mg/L και MIC στρεπτομυκίνης &gt;2000 mg/L</b>	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	<p><b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 30x10<sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>8-12 εβδομάδες</u></p> <p>ή</p> <p><b>Αμπικιλλίνη:</b> 3 g ανά 4ωρο, IV, ή σε συνεχή έγχυση, για <u>8-12 εβδομάδες</u> (ποσοστό επιτυχίας μόνο 50%)</p> <p>ή</p> <p><b>Πενικιλίνη G:</b> Συνολική δόση 30x10<sup>6</sup> iu/24ωρο, IV, διηρημένη σε 6 δόσεις ή σε συνεχή έγχυση, για <u>8-12 εβδομάδες</u></p> <p><b>σε συνδυασμό με</b></p> <p><b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g, ανά 12ωρο, IV, για <u>8-12 εβδομάδες</u></p> <p>ή</p> <p><b>Αμπικιλλίνη:</b> 3 g ανά 4ωρο, IV, ή σε συνεχή έγχυση, για <u>8-12 εβδομάδες</u></p> <p><b>σε συνδυασμό με</b></p> <p><b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g, ανά 12ωρο, για <u>8-12 εβδομάδες</u></p>
<b>Στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικά στην πενικιλίνη, τις αμινογλυκοσίδες (MIC γενταμικίνης &gt;500 mg/L) και τη βανκομυκίνη συμπεριλαμβανομένων στελεχών με χαμηλή αντοχή στη βανκομυκίνη (MIC 4-16 mg/L)</b>	
<i>E. faecium</i>	<p><b>Λινεζολίδη:</b> 600 mg, ανά 12ωρο, IV ή p.o., για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p> <p>ή</p> <p><b>Κινοπριστίνη-Νταλφοπριστίνη:</b> 7,5 mg/kg, ανά 8ωρο, IV, για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p>
<i>E. faecalis</i>	<p><b>Λινεζολίδη:</b> 600 mg, ανά 12ωρο, IV ή p.o., για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p> <p>ή</p> <p><b>Ιμιπενέμη:</b> 500 mg, ανά 6ωρο, IV, για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p> <p><b>σε συνδυασμό με</b></p> <p><b>Αμπικιλλίνη:</b> 3 g ανά 4ωρο, IV, για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p> <p>ή</p> <p><b>Αμπικιλλίνη:</b> 3 g ανά 4ωρο, IV, για <u>8 εβδομάδες</u> τουλάχιστον</p> <p><b>σε συνδυασμό με</b></p> <p><b>Κεφτριαξόνη:</b> 2 g, ανά 12ωρο, IV, για <u>≥8 εβδομάδες</u></p>

**Πίνακας 6.** Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας από σταφυλόκοκκο.

<b>Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη (MSSA)</b> (MIC οξακιλλίνης: <i>S. aureus</i> ≤2 mg/L, CoNS ≤0,25 mg/L)	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	<p><b>Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη):</b> 2 g ανά 4ωρο, IV, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, επί <u>3-5 ημέρες</u> <b>ή</b> <b>Κεφαζολίνη:</b> 2 g ανά 8ωρο, IV, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, επί <u>3-5 ημέρες</u></p>
Ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων (IVDA), χωρίς επιπλοκές	<p><b>Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη):</b> 2 g ανά 4ωρο, IV, επί <u>2 εβδομάδες</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, επί <u>2 εβδομάδες</u></p>
Αλλεργία στην πενικιλίνη	<p><b>Βανκομυκίνη:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>με ή χωρίς</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg, ανά 8ωρο, IV, επί <u>3-5 ημέρες</u></p> <p><b>ή εναλλακτικά επί δυσανεξίας ή αλλεργίας στη βανκομυκίνη,</b> <b>Τεϊκοπλανίνη:</b> 12 mg/kg ανά 24ωρο IV επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u></p> <p><b>ή εναλλακτικά επί αλλεργίας ή αποτυχίας της βανκομυκίνης,</b> <b>Δαπτομυκίνη*:</b> 6 mg/kg/24ωρο, σε μία IV δόση, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>ή</b> <b>Λινεζολίδη:</b> 600 mg, ανά 12ωρο, IV ή p.o., για <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>ή</b> <b>Κινοπριστίνη-Νταλφοπριστίνη:</b> 7,5 mg/kg, ανά 8ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u></p> <p>*Αφορά κυρίως ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων.</p>

**Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA)**

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

Για όλους τους ασθενείς

**Βανκομυκίνη:** 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV,  
για 6 εβδομάδες

**με ή χωρίς**

**Γενταμικίνη:** 1 mg/kg, ανά 8ωρο, IV,  
επί 3-5 ημέρες

**ή**

**Δαπτομυκίνη\*:** 6 mg/kg ανά 24ωρο, σε μία IV  
δόση, επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**ή εναλλακτικά επί δυσανεξίας ή αλλεργίας  
στη βανκομυκίνη,**

**Τεϊκοπλανίνη:** 12 mg/kg ανά 24ωρο IV  
επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**ή εναλλακτικά επί αλλεργίας ή αποτυχίας  
της βανκομυκίνης,**

**Δαπτομυκίνη\*:** 6 mg/kg/24ωρο, σε μία IV δόση,  
επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**ή**

**Λινεζολίδη:** 600 mg, ανά 12ωρο, IV ή p.o.,  
για 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**ή**

**Κινοπριστίνη-Νταλφοπριστίνη:** 7,5 mg/kg, ανά  
8ωρο, IV, για 6 εβδομάδες τουλάχιστον

\*Αφορά LE δεξιών κοιλοτήτων.

**Πίνακας 7.** Αλγόριθμος θεραπείας για ενδοκαρδίτιδα προσθετικών υλικών ή προσθετικής βαλβίδας από σταφυλόκοκκους.

<b>Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη (MSSA, CoNS)</b> (MIC οξακιλλίνης: <i>S. aureus</i> ≤2 mg/L, CoNS ≤0,25 mg/L)	
Χωρίς αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (οξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη):</b> 2 g ανά 4ωρο, IV, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>τις πρώτες 2 εβδομάδες</u> της θεραπείας <b>και με</b> <b>ΡΙφαμπικίνη:</b> 300 mg ανά 8ωρο, IV ή από του στόματος, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u>
Αλλεργία στην πενικιλίνη	<b>Βανκομυκίνη*:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>τις πρώτες 2 εβδομάδες</u> της θεραπείας <b>και με</b> <b>ΡΙφαμπικίνη:</b> 300 mg ανά 8ωρο, IV ή από του στόματος, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u>
<b>Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA, CoNS)</b> (MIC οξακιλλίνης: <i>S. aureus</i> >2 mg/L, CoNS >0,25 mg/L)	
Για όλους τους ασθενείς	<b>Βανκομυκίνη*:</b> 15 mg/kg, ανά 12ωρο, IV, για <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg ανά 8ωρο, IV, για <u>τις πρώτες 2 εβδομάδες</u> της θεραπείας <b>και με</b> <b>ΡΙφαμπικίνη:</b> 300 mg ανά 8ωρο, IV ή από του στόματος, επί <u>6 εβδομάδες τουλάχιστον</u>  <b>*Εναλλακτικά επί δυσανεξίας στη βανκομυκίνη,</b> <b>Δαπτομυκίνη:</b> 6 mg/kg ανά 24ωρο, σε μία IV δόση <b>ή Τεϊκοπλανίνη</b> 12 mg/kg ανά 24ωρο IV



**Πίνακας 8.** 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 mg/kg, IV, ανά 12ωρο  
**σε συνδυασμό με**

**Γενταμικίνη:** 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο,  
**και σε συνδυασμό με**

**Σιπροφλοξασίνη\*:** 400 mg ανά 12ωρο, IV,  
ή 750 mg ανά 12ωρο, p.o.

ή

**Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη:** 3 g, IV, ανά 6ωρο  
**σε συνδυασμό με**

**Γενταμικίνη:** 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο

Και τα δύο σχήματα επί 4-6 εβδομάδες  
τουλάχιστον

*\*Για ενδεχόμενο μικροοργανισμό της ομάδας  
HACEK.*

Πρώιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικών υλικών ή προσθετικών βαλβίδων

**Βανκομυκίνη:** 15 mg/kg, IV, ανά 12ωρο,  
επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**σε συνδυασμό με**

**ΡΙφαμπικίνη:** 300 mg, p.o, ανά 8ωρο,

επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**σε συνδυασμό με**

**\*Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη\*:** 1 g, IV, ανά 6ωρο

ή **Μεροπενέμη\*:** 2 g, IV, ανά 8ωρο,

επί 6 εβδομάδες τουλάχιστον

**σε συνδυασμό με**

**Γενταμικίνη:** 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο,

επί 2 εβδομάδες

*\*Ανάλογα με τα τοπικά δεδομένα αντοχής των  
καρδιοχειρουργικών κέντρων.*

**Πίνακας 9.** Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μικροοργανισμούς της ομάδας HACEK.

Για όλους τους ασθενείς	<p><b>Κεφτριαζόνη:</b> 2 g, IV, ανά 24ωρο ή <b>Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη:</b> 3 g, IV, ανά 6ωρο <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο ή <b>Σπυροφλοξασίνη:</b> 400 mg, IV, ανά 12ωρο ή 750 mg, p.o., ανά 12ωρο</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Και τα τρία σχήματα για 4 εβδομάδες</li> <li>• Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες ή άλλα προσθετικά υλικά πρέπει να θεραπεύονται για 6 εβδομάδες</li> </ul>
-------------------------	---

**Πίνακας 10.** Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από ασυνήθιστους μικροοργανισμούς (συχνά με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες).

<p><b><i>Coxiella burnetii</i></b> (πυρετός Q) Ανάγκη για πρόωπη χειρουργική επέμβαση</p>	<p><b>Δοξυκυκλίνη<sup>†</sup>:</b> 100 mg IV αρχικά, p.o. εν συνεχεία ανά 12ωρο, <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Υδροξυχλωροκίνη:</b> 200 mg, p.o., ανά 8ωρο για 18-36 μήνες</p> <p><u>Εναλλακτικά σε δυσανεξία στην υδροξυχλωροκίνη</u> <b>Δοξυκυκλίνη:</b> 100 mg, p.o., ανά 12ωρο <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Φθοριοκινολόνη</b>, για <u>τουλάχιστον 3 έτη</u></p> <p><i>Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την πορεία των ορολογικών δεκτών</i></p>
<p><b><i>Bartonella species</i></b> Ανάγκη για χειρουργική επέμβαση στο 50% των ασθενών</p>	<p><b>Δοξυκυκλίνη<sup>†</sup>:</b> 100 mg IV αρχικά, p.o. εν συνεχεία ανά 12ωρο επί <u>4-6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>Γενταμικίνη:</b> 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο επί <u>2 εβδομάδες</u></p> <p><u>Εναλλακτικά σε δυσανεξία στη γενταμικίνη</u> <b>Δοξυκυκλίνη<sup>†</sup>:</b> 100 mg, p.o., ανά 12ωρο για <u>4-6 εβδομάδες τουλάχιστον</u> <b>σε συνδυασμό με</b> <b>ΡΙφαμπικίνη:</b> 300 mg, p.o., ανά 12ωρο <u>4-6 εβδομάδες τουλάχιστον</u></p>

<sup>\*</sup>Αρχικά προτιμάται το ενδοφλέβιο σκεύασμα της δοξυκυκλίνης. Επί ελλείψεως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από του στόματος σκεύασμα.

<sup>†</sup>Μερικοί ειδικοί συστήνουν τουλάχιστον 3-6 μήνες δοξυκυκλίνης.

**Πίνακας 11.** Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από *Brucella* sp.

<p>Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση</p>	<p><i>Για τις πρώτες 3-4 εβδομάδες</i>  <b>Δοξυκυκλίνη*</b>: 100 mg, IV ή p.o., ανά 12ωρο  <b>σε συνδυασμό με</b>  <b>Στρεπτομυκίνη</b>: 1 g, IM, ανά 24ωρο  <b>και σε συνδυασμό με</b>  <b>Ριφαμπικίνη</b>: 600-900 mg, p.o., εφάπαξ</p>
	<p><i>Στη συνέχεια και για τουλάχιστον 6 (ενίστε 12) μήνες:</i>  <b>Δοξυκυκλίνη*</b>: 100 mg, p.o., ανά 12ωρο  <b>σε συνδυασμό με</b>  <b>Ριφαμπικίνη</b>: 300 mg, p.o., ανά 8ωρο  <b>και σε συνδυασμό με</b>  <b>Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη</b>: 1DS tabl.                  ανά 8ωρο ή 12ωρο</p>
	<p><i>Εναλλακτικά ως τρίτο φάρμακο αντί της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί</i>  <b>Οφλοξασίνη</b>: 400 mg, IV, ανά 12ωρο  <b>Σiproφλόξασίνη</b>: 400 mg, IV, ανά 12ωρο ή 750 mg, p.o., ανά 12ωρο</p>

\*Αρχικά προτιμάται το ενδοφλέβιο σκεύασμα της δοξυκυκλίνης. Επί ελλείψεως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από του στόματος σκεύασμα.

**Πίνακας 12.** Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μύκητες.

<p><b>Candida sp., κ.ά.</b>                  Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση</p>	<p><b>Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή συνδεδεμένη με σύμπλεγμα λιπιδίων αμφοτερικίνη Β</b>: 3-5 mg/kg βάρους ημερησίως, IV  <b>σε συνδυασμό με</b>  <b>Φλουοκυτοσίνη</b>: 25-37,5 mg/kg βάρους ημερησίως, IV με (παρακολούθηση επιπέδων: peak: 70-80 mg/L, trough: 30-40 mg/L)</p>
	<p><i>Εναλλακτικά</i>  <b>α) Φλουконаζόλη</b>: 800 mg IV αρχικά ημερησίως για ευαίσθητα στελέχη βάσει μυκητογράμματος                  ή  <b>β) Βορικοναζόλη</b>: 1<sup>η</sup> ημέρα δόση φόρτισης: 6 mg/kg βάρους ανά 12ωρο IV. Εν συνέχεια 4 mg/kg βάρους ανά 12ωρο IV <b>μόνη της ή σε συνδυασμό με</b>  <b>Κασποφουγκίνη</b>: 1<sup>η</sup> ημέρα δόση φόρτισης: 70 mg ημερησίως IV. Εν συνέχεια 50 mg ημερησίως IV</p>
	<p>Συνιστάται παρακολούθηση επιπέδων βορικοναζόλης εφόσον είναι εφικτό  <i>Διάρκεια παρεντερικής θεραπείας 8-10 εβδομάδες. Μερικοί συνιστούν κατασταλτική, από του στόματος θεραπεία με αζόλη, επί έτη ή και εφόρου ζωής</i></p>

## 5.2. Παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου

Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα γενταμικίνης πρέπει να είναι κάτω από 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  και τα μέγιστα (peak) 3-4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , για να προλαμβάνεται η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα. Τα άριστα αποτελέσματα της βανκομυκίνης επιτυγχάνονται αν οι συγκεντρώσεις στον ορό διατηρούνται συνεχώς τουλάχιστον 2-4 φορές πάνω από την MIC του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Τα ελάχιστα επίπεδα πρέπει να είναι τουλάχιστον 10  $\text{mg}/\text{L}$  και τα μέγιστα τουλάχιστον 30  $\text{mg}/\text{L}$ . 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.

## 5.3. Ειδικές υποομάδες

Στους χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών (IVDAs) ο αιτιολογικός παράγοντας στο 60-70% των περιπτώσεων ενδοκαρδίτιδας είναι ο ευαίσθητος στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MSSA). Η τριγλώχινα προσβάλλεται σε ποσοστό περισσότερο από 70%. Η θεραπεία περιλαμβάνει είτε πενικιλίνες ανθεκτικές στην πενικιλινάση είτε βανκομυκίνη ανάλογα με την τοπικό επιπολασμό σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη. Αν ο ασθενής είναι εξαρτημένος από πενταζοκίνη πρέπει να προστεθεί αντιψευδομοναδικός παράγοντας. Αν χρησιμοποιεί «καφέ» ηρωίνη διαλυμένη σε χυμό λεμονιού, πρέπει να τίθεται η υπόνοια της *Candida* και να προστίθεται αντιμυκητιασική αγωγή. Σε IVDAs με υποκείμενη βλάβη σε βαλβίδα και/ή συμμετοχή των αριστερών κοιλοτήτων, η αγωγή πρέπει να καλύπτει σταφυλόκοκκους και στρεπτόκοκκους.

## 5.4. Αντιμετώπιση 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 ηπαρίνη. Μετά από ένα εμβολικό επεισόδιο ο κίνδυνος για νέο εμβολικό επεισόδιο είναι μεγάλος. 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 (καλύτερα εντός 72 ωρών). Πρέπει, όμως, αμέσως πριν το χειρουργείο, να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ενδοκρανιακής αιμορραγίας με αξονική τομογραφία. Αν η καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν γίνει πρώιμα είναι προτιμότερο να αναβληθεί για 3-4 βδομάδες.

### 5.5. Χειρουργική επέμβαση για ενεργό ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας

Είναι αποδεκτές οι παρακάτω ενδείξεις για επείγουσα επέμβαση στη βαλβίδα:

- Καρδιακή ανεπάρκεια λόγω οξείας ανεπάρκειας αορτής ή μιτροειδούς.
- Επίμονος πυρετός και απόδειξη επίμονης βακτηραιμίας για περισσότερες από 8-10 ημέρες παρά την επαρκή 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 παραμένει εκβλάστηση ή 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 lugdudensis*, *S. aureus* και Gram αρνητικά βακτήρια του τύπου της *Pseudomonas* και της *Serratia* sp.), καθώς και μικροβίων με σημαντικά προβλήματα αντοχής όπως οι ανθεκτικοί εντερόκοκκοι.

Αν οι εκβλαστήσεις είναι μεγαλύτερες από 10 mm στη μιτροειδή ή αν αυξάνονται σε μέγεθος παρά την αντιμικροβιακή αγωγή, ή αν αποτελούν «φιλούσες εκβλαστήσεις» στη μιτροειδή, πρέπει επίσης να γίνει σκέψη για πρόωμη 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.

### 5.6. Χειρουργική επέμβαση για ενεργό ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας

Είναι αποδεκτές οι παρακάτω ενδείξεις για επείγουσα επέμβαση στη βαλβίδα:

- Πρόωμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (ΕΠΒ) (λιγότερο από 2 μήνες μετά το χειρουργείο).
- Όψιμη ΕΠΒ που επιπλέκεται με δυσλειτουργία της προθέσεως, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές περιβαλβιδικές διαφυγές ή απόφραξη, επίμονα θετικές αιμοκαλλιέργειες, σχηματισμό αποστημάτων και μεγάλων εκβλαστήσεων ( $\geq 10$  mm), ειδικά αν οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι σταφυλόκοκκοι.

**Πλήρης αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να συμπληρωθεί μετά την εγχείρηση, ανεξαρτήτως της διάρκειας της θεραπείας προεγχειρητικώς.**

## 6. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΔΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η προφύλαξη με αντιβιοτικά έναντι της ΛΕ πρέπει να χορηγείται πριν από ιατρικές πράξεις που αναμένεται να προκαλέσουν μικροβιαμία από μικροοργανισμούς οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ενδοκαρδίτιδα, παρά το γεγονός ότι καμία προοπτική μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι είναι αποτελεσματική η χρησιμοποίησή της.

Οι καρδιακές παθήσεις που θέτουν τα άτομα σε κίνδυνο ανάπτυξης ΛΕ μετά από επεμβάσεις ή χειρισμούς έχουν διαχωριστεί σε υψηλού, μέτριου ή χαμηλού κινδύνου. **Προφύλαξη συνιστάται σε καρδιακές παθήσεις υψηλού ή μέτριου κινδύνου (Πίνακας 13).**

**Πίνακας 13.** Καρδιακές παθήσεις όπου συνιστάται προφύλαξη από τη ΛΕ.

Καταστάσεις υψηλού κινδύνου
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένων των βιοπροσθετικών και των ομοιομοσχευμάτων</li> <li>• Ιστορικό προηγηθείσας ενδοκαρδίτιδας, ακόμη και επί απουσίας υποκείμενης καρδιοπάθειας</li> <li>• Σύνθετες συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες (π.χ. μονήρης κοιλία, αντιμετάθεση, μεγάλων αγγείων, τετραλογία Fallot)</li> <li>• Χειρουργικά διορθωμένες επικοινωνίες (shunt) μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας</li> </ul>
Καταστάσεις μέτριου κινδύνου
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη κυανωτικές συγγενείς καρδιακές παθήσεις (εκτός από δευτερογενές έλλειμμα τύπου ASD), συμπεριλαμβανομένης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας</li> <li>• Ρευματικές και άλλες επίκτητες βαλβιδοπάθειες, ακόμη και μετά τη χειρουργική διόρθωσή τους</li> <li>• Πρόπτωση της μιτροειδούς με συνοδό ανεπάρκεια ή σοβαρού βαθμού πάχυνση των γλωχίνων</li> <li>• Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια</li> </ul>

**Σημείωση:** Υπάρχουν και καταστάσεις που δεν σχετίζονται με καρδιακές παθήσεις αλλά με μη καρδιακούς παράγοντες κινδύνου του ασθενούς όπου μπορεί να χορηγηθεί προφύλαξη σύμφωνα με την κρίση του ιατρού (π.χ. μεγάλη ηλικία, καταστάσεις προκαλούσες μη βακτηριακή θρομβωτική εκβλάστηση, ανοσοκαταστολή).

Χειρισμοί οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν μικροβιαμία και για τους οποίους συνιστάται προφύλαξη περιγράφονται στον Πίνακα 14. Καρδιακές παθήσεις όπου δεν συνιστάται προφύλαξη από ΛΕ περιγράφονται στον Πίνακα 15. Χειρισμοί για τους οποίους δεν απαιτείται η χορήγηση προφύλαξης περιγράφονται στον Πίνακα 16. Η υγιεινή των δοντιών είναι πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη της ΛΕ. Αναλυτικά, οι οδοντιατρικές επεμβάσεις όπου συνιστάται ή όχι προφύλαξη αναφέρονται στον Πίνακα 17.

**Πίνακας 14.** Ιατρικές πράξεις όπου χρειάζεται προφύλαξη από τη ΛΕ.

**Οδοντιατρικές επεμβάσεις όπου αναμένεται να προκληθεί αιμορραγία ούλων ή βλεννογόνων (αναλυτικά στον Πίνακα 17)**

**Αναπνευστικό σύστημα**

- Αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή
- Χειρουργικές επεμβάσεις που διανοίγονται βλεννογόνοι στο αναπνευστικό σύστημα

**Γαστρεντερικό σύστημα**

- Σκληροθεραπεία κίρσων οισοφάγου<sup>1</sup>, διαστολές οισοφάγου<sup>1</sup>
- Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), όταν υπάρχει απόφραξη του χοληδόχου πόρου<sup>1</sup>
- Εγχειρήσεις στα χοληφόρα<sup>1</sup>
- Χειρουργικές επεμβάσεις που διανοίγονται βλεννογόνοι στο γαστρεντερικό σύστημα<sup>1</sup>

**Ουροποιογεννητικό σύστημα**

- Βιοψία ουροποιητικού, προστάτη
- Χειρουργική επέμβαση προστάτη (διουρηθρική προστατεκτομή - TUR)
- Κυστεοσκόπηση
- Διαστολές ουρήθρας
- Λιθοτριψία επί παρουσίας λοιμώξεως
- Εγχείρηση στο ουροποιητικό επί παρουσίας λοιμώξεως
- Παροχέτευση αποστήματος
- Γυναικολογικές επεμβάσεις επί παρουσίας λοιμώξεως

**Καρδιαγγειακό σύστημα**

Εμφύτευση καρδιακού βηματοδότη ή απινιδωτή (η χημειοπροφύλαξη που χορηγείται κατά την επέμβαση επαρκεί και ως προφύλαξη ενδοκαρδίτιδας)

<sup>1</sup> Προφύλαξη συνιστάται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε Πίνακα 13). Στους υπόλοιπους ασθενείς (ασθενείς μετρίου κινδύνου), η χορήγηση ή μη προφύλαξης εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

**Πίνακας 15.** Καρδιακές παθήσεις όπου ΔΕΝ συνιστάται προφύλαξη από ΛΕ.

- Μεμονωμένη μεσοκολπική επικοινωνία
- Χειρουργικά διορθωμένη μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ή Βοτάλλειος πόρος, μετά από την πάροδο 6 μηνών από την εγχείρηση
- Ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass)
- Πρόπτωση μιτροειδούς χωρίς ανεπάρκεια της βαλβίδας (εξαιρούνται οι άνδρες >45 ετών)
- Αθώα ή λειτουργικά καρδιακά φυσήματα
- Προηγηθείς ρευματικός πυρετός χωρίς βαλβιδική δυσλειτουργία
- Προηγηθείσα νόσος Kawasaki χωρίς βαλβιδική δυσλειτουργία
- Καρδιακοί βηματοδότες ή απινιδωτές

**Πίνακας 16.** Ιατρικές πράξεις που ΔΕΝ χρειάζεται προφύλαξη από τη ΛΕ.

- Οδοντιατρικές επεμβάσεις όπου δεν αναμένεται να προκληθεί αιμορραγία<sup>1</sup>
- Τοποθέτηση σωλήνα τυμπανοστομίας
- Διασωλήνωση ή τραχειοστομία
- Βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο με ή χωρίς λήψη βιοψιών\*
- Καρδιακός καθετηριασμός, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι
- Ενδοσκόπηση με ή χωρίς λήψη βιοψιών από τον γαστρεντερικό σωλήνα\*
- Διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα\*
- Εμφύτευση stent στεφανιαίων
- Διακολπική υστερεκτομή\*
- Φυσιολογικός τοκετός\*, καισαρική τομή\*
- Ανεπίπλεκτος τοκετός, θεραπευτική απόξεση, διαστολές μήτρας, χειρουργική στείρωση και τοποθέτηση ή αφαίρεση ενδομητρικού σπειράματος, επί απουσίας λοιμώξεως
- Καθετηριασμός ουρήθρας επί απουσίας λοιμώξεως
- Περιτομή
- Τομή ή βιοψία δέρματος μετά από χειρουργικό καθαρισμό αυτού

<sup>1</sup>Σε περίπτωση που υπάρξει αιμορραγία κατά τη διάρκεια επέμβασης στην οποία δεν αναμένεται συνήθως αιμορραγία, μπορεί να χορηγηθεί ασφαλώς χημειοπροφύλαξη μέχρι και δύο ώρες μετά από την επέμβαση.

\*Η χορήγηση προφύλαξης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

**6.1. Προφυλακτικά σχήματα αντιμικροβιακών**

Η προφύλαξη στοχεύει, κατά κύριο λόγο, τους πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους και την ομάδα HACEK πριν από οδοντικές, στοματικές, αναπνευστικές και οισοφαγικές επεμβάσεις και τους εντεροκόκκους και τον *Streptococcus bovis* πριν από γαστρεντερικές και ουρογεννητικές επεμβάσεις (Πίνακας 18).

Μερικά επιπρόσθετα σημεία που πρέπει να τονιστούν είναι τα ακόλουθα.

- 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 17.** Προφύλαξη από ΛΕ και οδοντιατρικές επεμβάσεις ή χειρισμοί.

**A. ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ<sup>1</sup>**

- Εξαγωγές οδόντων
- Περιοδοντικές επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της χειρουργικής αποτρύγωσης 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
- Καθαρισμός οδόντων ή εμφυτευμάτων όπου αναμένεται αιμορραγία

**B. ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

- Επανορθωτική οδοντιατρική<sup>2</sup> (οδοντική χειρουργική και προσθετικές εργασίες) με ή χωρίς νήμα απώθησης των ούλων<sup>3</sup>
- Διενέργεια τοπικής αναισθησίας (εκτός από ενδοσυνδεσμική αναισθησία)
- Ενδορριζική τοποθέτηση αξόνων και ανασύσταση
- Τοποθέτηση ελαστικών απομονωτήρων
- Μετεχειρητική αφαίρεση ραμμάτων
- Τοποθέτηση κινητών προσθετικών εργασιών ή ορθοδοντικών μηχανημάτων
- Λήψη αποτυπωμάτων
- Φθορίωση οδόντων
- Λήψη ενδοστοματικών ακτινογραφιών
- Ρύθμιση ορθοδοντικών μηχανημάτων
- Απόπτωση νεογλών οδόντων

<sup>1</sup>Συνιστάται προφύλαξη σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις υψηλού ή μέτριου κινδύνου (βλέπε Πίνακα 13).

<sup>2</sup>Περιλαμβάνονται οι αποκαταστάσεις τερηδοσιωμένων οδόντων (εμφράξεις) και η αντικατάσταση ελλειπόντων οδόντων.

<sup>3</sup>Ανάλογα με την κρίση του οδοντιάτρου μπορεί να ενδείκνυται η χορήγηση αντιβιοτικών σε επιλεγμένες καταστάσεις όπου μπορεί να προκληθεί σημαντική αιμορραγία.

**Πίνακας 18.** Συστάσεις για τη χορήγηση αντιβιοτικών για προφύλαξη από τη ΛΕ.

#### A. Επεμβάσεις στα δόντια, στόμα, τους αεραγωγούς και τον οισοφάγο

- Γενικό σχήμα προφύλαξης: **Αμοξικιλίνη 2 g** p.o. μία ώρα πριν.
- Αδυναμία λήψης τροφής: **Αμπικιλίνη 2 g** IM ή IV μισή ώρα πριν
- Αλλεργικοί στην πενικιλίνη: **Κλινδαμυκίνη 600 mg** p.o. μία ώρα πριν ή **Κεφαδροξίλη<sup>1</sup> 2 g** p.o., μία ώρα πριν ή **Αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη 500 mg** p.o. μία ώρα πριν
- Αλλεργικοί στην πενικιλίνη μη δυνάμενοι να λάβουν αγωγή p.o.: **Κλινδαμυκίνη 600 mg** IV, μισή ώρα πριν ή **Κεφαζολίνη<sup>1</sup> 1 mg** εντός 30 λεπτών ή **Αζιθρομυκίνη 500 mg** IV μισή ώρα πριν ή **Κλαριθρομυκίνη 500 mg** IV μισή ώρα πριν

#### B. Επεμβάσεις στο ουροποιοτικό και γαστρεντερικό (εκτός οισοφάγου)

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου<sup>2</sup>:  
**Αμπικιλίνη 2 g + γενταμικίνη<sup>3</sup> 1,5 mg/kg** (έως 120 mg) IM ή IV, μισή ώρα πριν την έναρξη της επέμβασης, και **αμπικιλίνη 1 g IM ή IV ή αμοξικιλίνη 1 g p.o., έξι ώρες αργότερα**
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου<sup>2</sup>, αλλεργικοί στην αμπικιλίνη και την αμοξικιλίνη:  
**Βανκομυκίνη<sup>3</sup> 1 g IV + γενταμικίνη<sup>3</sup> 1,5 mg/kg** (έως 120 mg) IM ή IV. Η ολοκλήρωση της έγχυσης (η οποία προκειμένου για τη βανκομυκίνη πρέπει να διαρκεί 1-2 ώρες) πρέπει να γίνει εντός μισής ώρας από την έναρξη της επέμβασης
- Ασθενείς μετρίου κινδύνου<sup>2</sup>:  
**Αμοξικιλίνη<sup>3</sup> 2 g p.o.,** μία ώρα πριν, ή αμπικιλίνη<sup>3</sup> 2 g IM ή IV, μισή ώρα από την έναρξη της επέμβασης.
- Ασθενείς μετρίου κινδύνου<sup>2</sup>, αλλεργικοί στην αμπικιλίνη και την αμοξικιλίνη:  
**Βανκομυκίνη<sup>3</sup> 1 g** σε IV έγχυση διάρκειας 1-2 ωρών, η οποία πρέπει να ολοκληρωθεί εντός μισής ώρας από την έναρξη της επέμβασης

<sup>1</sup>Οι ανωτέρω κεφαλοσπορίνες **δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό αμέσου τύπου αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη (ουρτικάρια, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, κατέρειψη). Τονίζεται ότι ορισμένοι συνιστούν να αποφεύγεται η χρήση τους σε οποιοδήποτε ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στα β-λακταμικά αντιβιοτικά.**

<sup>2</sup>Βλέπε Πίνακα 13.

<sup>3</sup>Δεν απαιτείται δεύτερη δόση αντιβιοτικού.

\*Στα παιδιά οι αντίστοιχες δόσεις είναι: αμοξικιλίνη 50 mg/kg p.o., αμπικιλίνη 50 mg/kg IM ή IV, κλινδαμυκίνη 20 mg/kg p.o. ή IV, κεφαζολίνη 25 mg/kg IM ή IV, κεφαδροξίλη 50 mg/kg p.o., αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη 15 mg/kg p.o., βανκομυκίνη 20 mg/kg IV, γενταμικίνη 1,5 mg/kg IM ή IV. Η συνολική δόση δεν πρέπει να ξεπερνά αυτή των ενηλίκων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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. Executive Summary. *Eur Heart J*, 2004;25:267-76.
2. Badour LM, Wilson WR, Bayer AA. 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*, June 2005;14:3167-84.
3. Mylonakis E, and Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*, 2001;345:1318-30.
4. Loupa C, Mavroidi N, Boutsikakis I. et al. Infective Endocarditis in Greece: A changing profile. Epidemiological, microbiological and therapeutic data. *Clin Microbiol Infect*, 2004;10:556-61.
5. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*, 1997;277:1794-1801.
6. Gould FK, Elliott TSJ, Foweraker J. et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006;57:1035-42.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for diagnosis of endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2000;30:633-8.
8. Houpiakian P. and Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center. *Medicine*, 2005;84:162-73.
9. Marrie TJ, and Raoult D. Update on Q fever, including Q fever endocarditis. *Current Clin Topics Infect Dis*, 2002;22:97-124.
10. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F. et al. Brucella endocarditis: Clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003;22:647-50.
11. Pappas G, Akritidis N, Bosilovski M, Tsianos E, Brucellosis. *N Engl J Med*, 2005;352:2325-36.



## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Ομάδα Εργασίας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Καρδιοχειρουργικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας

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  
Γ. Σαρόγλου  
Α. Σκουτέλης  
Ε. Τριανταφυλλίδη

## 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. συ니στούν 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 θα πρέπει να αφαιρείται. Σε βακτηριαμιά ή μυκηταιμιά 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, την ύπαρξη προσθετικών βαλβίδων
4. τη δυνατότητα εναλλακτικής αγγειακής προσπέλασης
5. την προβλεπόμενη διάρκεια παραμονής του αγγειακού καθετήρα
6. τη φύση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης (τοπική, συστηματική).

## 2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΟΡΟΛΟΓΙΑ

**Πίνακας 1.** Τύποι ενδαγγειακών συσκευών.

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	Σχόλια
<b>Περιφερικός φλεβικός καθετήρας (peripheral venous catheter)</b> (μήκος <7,6 cm)	Συνήθως τοποθετείται σε φλέβες του αντιβράχιου. Είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη βραχεία χρήση ενδαγγειακή συσκευή. Σε παρατεταμένη χρήση προκαλεί φλεβίτιδα. Σπάνια συσχετίζεται με βακτηριαιμία.
<b>Περιφερικός αρτηριακός καθετήρας (peripheral arterial catheter)</b> (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.
<b>Καθετήρας μέσης γραμμής (midline catheter)</b> (μήκος 7,6-20,3 cm)	Περιφερικός καθετήρας. Εισάγεται στην γγγύς βασιλική ή κεφαλική φλέβα, αλλά όχι σε κεντρική φλέβα. Χαμηλότερα ποσοστά φλεβίτιδας και λοίμωξης του καθετήρα σε σύγκριση με τους ΚΑΚ.
<b>Περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (peripherally inserted central venous catheter-PICC)</b> (μήκος ≥ 20 cm)	Αποτελεί εναλλακτική λύση του καθετηριασμού υποκλείδιας ή σφαγίτιδας φλέβας. Εισέρχεται μέσω περιφερικής φλέβας στην άνω κοίλη φλέβα, συνήθως δια μέσου των κεφαλικών ή των βασιλικών φλεβών. Είναι ευκολότερο να διασωθεί επί λοιμώξεως και συσχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές (π.χ. αιμοθώρακας) και χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης από τους ΚΑΚ.

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	Σχόλια
<b>ΚΑΚ (χωρίς υποδόριο τμήμα) (nontunneled central venous catheter) (μήκος <math>\geq 8</math> cm)</b>	<p>Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ΚΑΚ. Ευθύνεται για το 90% όλων των αιματογενών λοιμώξεων από καθετήρες. Εισάγεται υποδόρια σε κεντρική φλέβα (υποκλείδια, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία). Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης όταν εισάγεται στην έσω σφαγίτιδα.</p>
<b>Καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery catheter) (μήκος <math>\geq 30</math> cm)</b>	<p>Εισάγεται μέσω οδηγού από Teflon σε κεντρική φλέβα (υποκλείδια, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία) και συνηθώς παραμένει για 3 μόνο ημέρες. 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>
<b>Σύστημα ελέγχου πίεσης (pressure-monitoring system)</b>	<p>Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αρτηριακό καθετήρα. Σχετίζεται με επιδημικές και ενδημικές νοσοκομειακές αιματογενείς λοιμώξεις. 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>
<b>ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα (tunneled central venous catheter) (μήκος <math>\geq 8</math> cm)</b>	<p>Χειρουργικά εμφυτευόμενοι ΚΑΚ (π.χ. Hickman, Broviac, Groshong ή Quinton) με το σπραγγώδες τμήμα να προβάλλει υπό το δέρμα και ένα κομβίο από Dacron μόλις εντός του σημείου εξόδου. 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' οίκου ή αιμοκάθαρση. Χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης από ΚΑΚ.</p>
<b>Ολικά εμφυτευμένες συσκευές (totally implantable devises) (μήκος <math>\geq 8</math> cm)</b>	<p>Εμφυτεύονται στην υποκλείδια ή έσω σφαγίτιδα. Μία υποδόρια πύλη (port) ή ένα reservoir με αυτόματο (self-sealing) διάφραγμα είναι σπραγγωποιημένο, υπό το δέρμα και προσεγγίζονται με μία βελόνη δια 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.



**Πίνακας 2.** Ορισμοί συνήθων ενδαγγειακών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες.

	Ορισμός
<b>Αποικισμός καθετήρα</b>	Σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών σε ημιποσοτική* καλλιέργεια του άκρου (tip) του καθετήρα, του υποδόριου τμήματος ή του αρμού σύνδεσης (hub).
<b>Φλεβίτιδα</b>	Σκληρία ή ερύθημα, θερμότητα ή ευαισθησία γύρω από το σημείο εξόδου του καθετήρα.**
<b>Λοίμωξη του σημείου εξόδου (exit-site infection)</b>	
<b>Μικροβιολογικός</b>	Εξίδρωμα από το σημείο εξόδου του καθετήρα με απομόνωση παθογόνου με ή χωρίς αιματογενή λοίμωξη.
<b>Κλινικός ορισμός</b>	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.
<b>Λοίμωξη του υποδόριου τμήματος (tunnel)</b>	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.
<b>Λοίμωξη της θήκης (pocket)</b>	Παρουσία επιμολυνθέντος υγρού στην υποδώρα θήκη μίας ολικώς εμφυτευθείσας ενδαγγειακής συσκευής, συχνά συνοδευόμενη με ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία υπέρθεν της θήκης. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αυτόματη ρήξη και παροχέτευση ή νέκρωση του υπερκείμενου δέρματος με ή χωρίς συνοδό αιματογενή λοίμωξη.
<b>Αιματογενής (bloodstream) λοίμωξη σχετιζόμενη με το υγρό έγχυσης</b>	Παράλληλη ανάπτυξη του ίδιου μικροοργανισμού από το υγρό έγχυσης και από καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα χωρίς άλλη διαπιστωθείσα εστία λοίμωξης.
<b>Αιματογενής λοίμωξη σχετιζόμενη με τον καθετήρα</b>	Βακτηριαμία ή μυκηταιμία σε ασθενή με ενδαγγειακή συσκευή και $\geq 1$ 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 ( $\geq 15$ 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 (προϋποθέτει την ύπαρξη αυτοματοποιημένου συστήματος αιμοκαλλιεριών στο μικροβιολογικό εργαστήριο).

\*Ημιποσοτική καλλιέργεια (roll plate): το άκρο του καθετήρα κυλιέται σε άγαρ και οι αποικίες ( $\geq 15$  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.

α. 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  $\geq 15$  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 ή λήψη 2 ζευγών αιμοκαλλιεργείων που έχουν ληφθεί το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από τον καθετήρα.

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται η αφαίρεση του καθετήρα για τη διάγνωση, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων όμως απαιτεί κλινική αξιολόγηση.

**Ποσοτικές καλλιέργειες** αίματος ληφθέντος από περιφερική φλέβα και μέσω του καθετήρα. Εκτιμάται ότι υφίσταται λοίμωξη του κυκλοφορικού σχετιζόμενη με καθετήρα όταν στο αίμα που λαμβάνεται από τον καθετήρα ο αριθμός των αποικιών είναι τουλάχιστον 5 φορές 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** καλλιεργείων αίματος που έχουν ληφθεί από τον καθετήρα σε σχέση με καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα.

Σε εργαστήρια που εφαρμόζουν αυτοματοποιημένο σύστημα καλλιέργειών 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 συνηγείται με λοίμωξη του καθετήρα. Αναφέρεται ευαισθησία και ειδικότητα 91% και 94% αντίστοιχα. Η μέθοδος αυτή είναι πλέον εύχρηστη σε σχέση με τις ποσοτικές καλλιέργειες, με παρόμοια ακρίβεια.

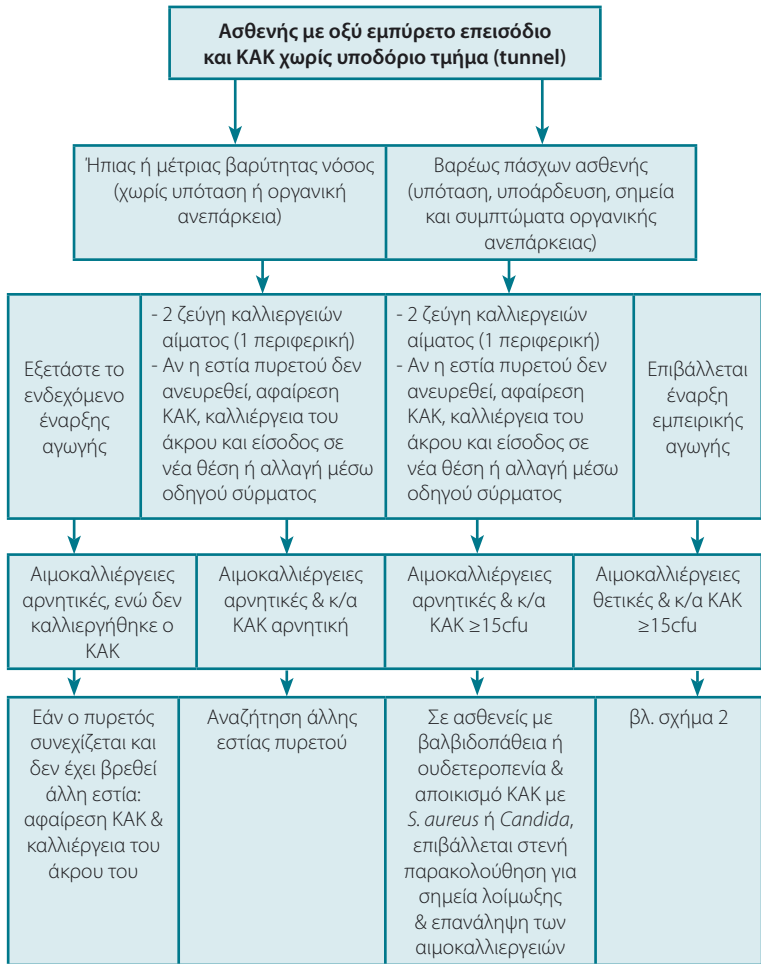
#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Τα κλινικά ευρήματα για τεκμηρίωση λοίμωξης από καθετήρα 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 αιμοκαλλιιεργειών, σε απουσία άλλης πηγής προέλευσης αυξάνει την πιθανότητα της διάγνωσης. Αιμοκαλλιιεργειες ληφθείσες μέσω του ύποπτου για λοίμωξη καθετήρα, όμως, μπορεί να είναι ψευδώς θετικές λόγω αποικισμού του. Αντίθετα, αρνητικές καλλιιεργειες από αίμα ληφθέν από τον ΚΑΚ φαίνεται να έχουν υψηλού βαθμού αρνητική προγνωστική αξία. Έμμεσοι διαγνωστικοί δείκτες είναι επίσης: δυσλειτουργία του καθετήρα λόγω ενδαυλικού θρόμβου, κλινικά σημεία σήψης που ξεκινούν άμεσα μετά την ενδοφλέβια έγχυση, ταχεία κλινική βελτίωση με την αφαίρεση του καθετήρα.

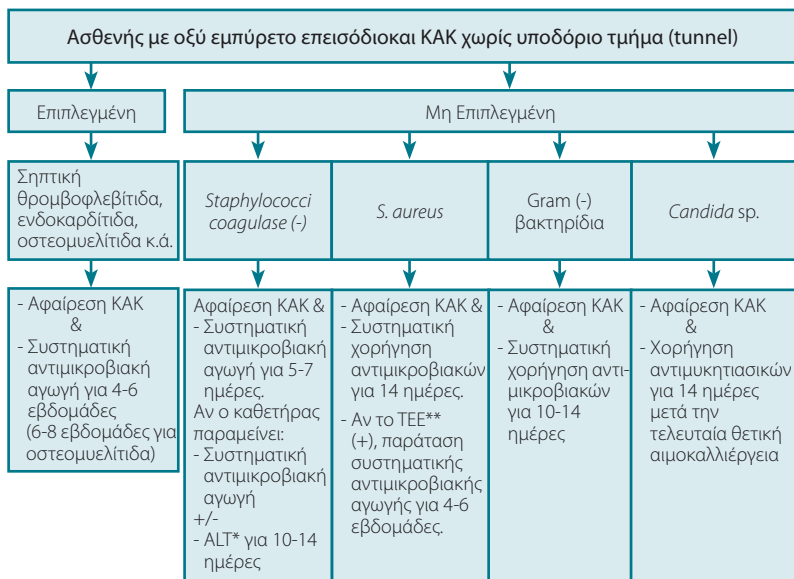
Η χρώση Gram μπορεί να φανεί χρήσιμη για διάγνωση τοπικής λοίμωξης, αλλά είναι σημαντικά λιγότερο ευαίσθητη από τις ποσοτικές μεθόδους για διάγνωση αιματογενούς λοίμωξης σχετιζόμενης με καθετήρα.

Η προγνωστική αξία της ποσοτικής ή ημιποσοτικής μεθόδου ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη θέση του καθετήρα, τη μέθοδο καλλιιεργειας 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 Makί 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. Εκτός των δύο ανωτέρω ευρέως συνιστώμενων διαγνωστικών μεθόδων και άλλες διαγνωστικές τεχνικές υπάρχουν, οι περισσότερες από τις οποίες απαιτούν αφαίρεση του καθετήρα.

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



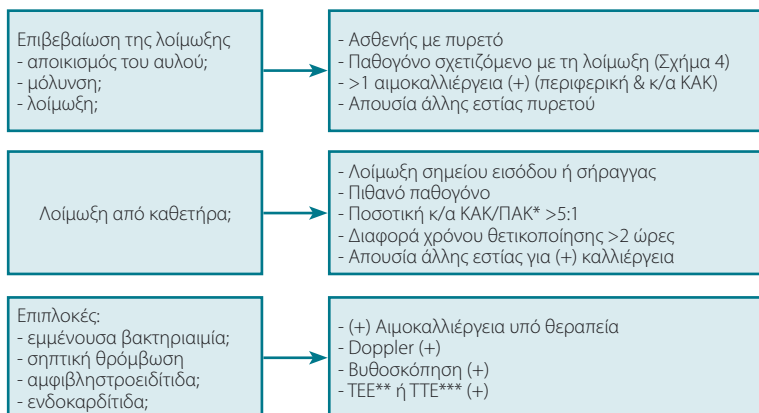
**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα.



\*Ενδοαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού (antibiotic lock therapy).

\*\*Διοισοφάνιο υπερηχογράφημα καρδιάς.

**Σχήμα 3.** Αρχική διαγνωστική προσέλαση ασθενούς με αιματογενή λοίμωξη και ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή.

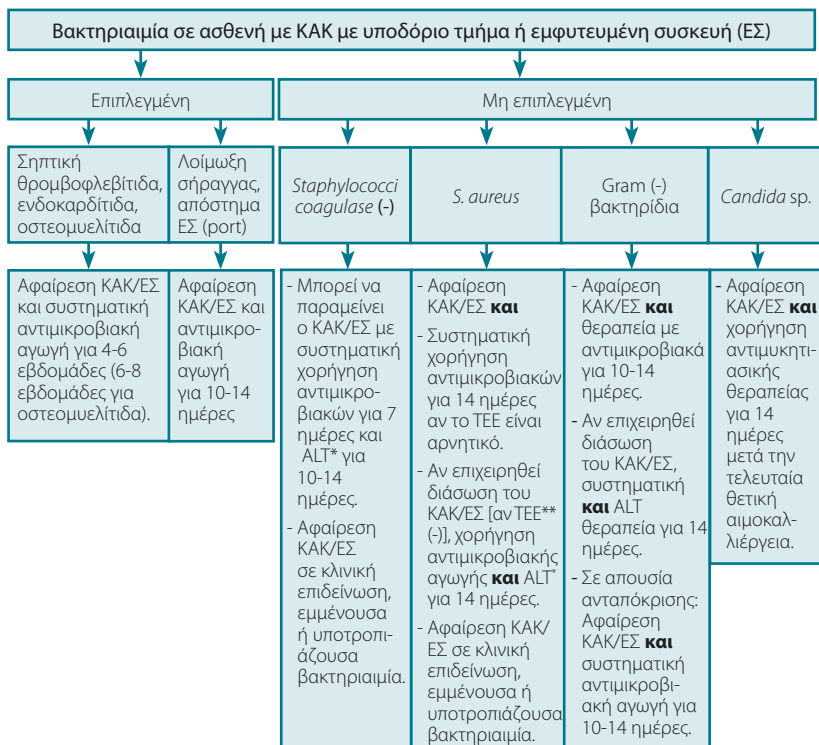


\*ΠΑΚ: περιφερικός αγγειακός καθετήρας.

\*\*Διοισοφάνιο υπερηχογράφημα καρδιάς.

\*\*\*Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς.

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



\*Ενδοαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy ALT).

\*\*Διοισοφάνιο υπερχογράφημα 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). Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίξουν τη χρήση συγκεκριμένης εμπειρικής αγωγής, η βανκομυκίνη προτείνεται σε νοσοκομεία ή χώρες, όπως η Ελλάδα, με αυξημένη επίπτωση ανθεκτικών σε μεθικιλίνη σταφυλόκοκκων (MRSA). 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 γ' ή δ' γενιάς κεφαλοσπορίνη ή καρβαπενέμη. Με τη λήψη των αποτελεσμάτων, επιβάλλεται τροποποίηση της αρχικής εμπειρικής αγωγής σε περιορισμένου φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή δραστικής έναντι του απομονωθέντος παθογόνου και με βάση το test ευαισθησίας (de-escalation ή step-down therapy). **Πρέπει να αποφεύγεται η κατάχρηση χορήγησης βανκομυκίνης.**

**Δεν απαιτείται θεραπεία όταν, υπάρχει θετική καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα ή θετικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες δια μέσου του ΚΑΚ (με παράλληλα αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα), επί απουσίας κλινικών σημείων λοίμωξης.** Σε υποψία μυκηταιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά, αμφοτερικίνη Β, φλουκοναζόλη ή κασποφουγκίνη (FDA έγκριση ως πρώτης γραμμής αγωγή).

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 λινεζολιδη, λόγω της εξαιρέτησής 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 (Σχήμα 1-4). Αν υπάρξει άμεση ανταπόκριση στην αρχική αντιμικροβιακή αγωγή, οι περισσότεροι ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδαγγειακή πρόθεση, πρέπει να λάβουν θεραπεία για 10-14 ημέρες (αφορά παθογόνα εκτός κοαγκουλάση (-) σταφυλόκοκκων). 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 2 και 4). 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.

## 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 2). Ο ΚΑΚ πρέπει να αφαιρείται και να καλλιεργείται αν ο ασθενής έχει βαριά κλινική εικόνα ή ερύθημα ή πύον στο σημείο εξόδου ή κλινικά σημεία σήψης. 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 βακτηριαμία ή όταν απομονωθεί κοαγκουλάση (-) σταφυλόκοκκος (ενώ δεν υπάρχει υποψία τοπικής ή μεταστατικής εστίας λοίμωξης), ο ΚΑΚ μπορεί να παραμείνει.

Σε βακτηριαμία από *S. aureus*, πρέπει να διενεργείται διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς. Ο χρόνος διενέργειας δεν έχει σαφώς ορισθεί. Σε ύπαρξη, όμως, εμμένουσας βακτηριαμίας 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 αιμοκαλλιεργιών. 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 3 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 βακτηριαμίας. 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 επανειλημμένων αρνητικών αιμοκαλλιέργειών. Ιδανικά, σε σταθεροποιημένους ασθενείς, με επανειλημμένα αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, 5-10 ημέρες μετά από τη συμπλήρωση της συστηματικής αγωγής.

### 5.4. Καθετήρες αιμοκάθαρσης

Η βανκομυκίνη δεν συνιστάται για λοιμώξεις από MSSA. Στην περίπτωση αυτή προτείνεται χορήγηση αντισταφυλοκοκκικής πενικιλίνης. Η «antibiotic lock» θεραπεία προτείνεται ως θεραπεία όταν ο καθετήρας παραμένει. Παράλληλα με τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής και την αφαίρεση του καθετήρα, καλλιέργειες για ρινική φορεία *S. aureus* και αντιμετώπιση της φορείας με μουπιροκίνη 2% τοπικά συνιστάται για ασθενείς που θα χρειασθούν αγγειακή προσπέλαση.

Η σχετιζόμενη με καθετήρα αιματογενής λοίμωξη από αρνητικό στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκο μπορεί να αντιμετωπισθεί χωρίς αφαίρεση του καθετήρα, αλλά πιθανόν να απαιτείται πιο παρατεταμένος χρόνος χορήγησης.

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

Με βάση τα αποτελέσματα ανοικτών μη τυχαιοποιημένων μελετών, η κλασική παρεντερική αντιμικροβιακή θεραπεία αιματογενών λοιμώξεων σχετιζόμενων με αγγειακούς καθετήρες και η διάσωση καθετήρων με υποδόριο τμήμα είναι επιτυχείς σε >60% των περιπτώσεων. Η πιθανότητα της 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 παραμονή τους επί ώρες ή ημέρες. Διάφορες ανοικτές μελέτες για την «antibiotic lock» θεραπεία σε βακτηριαμία από αγγειακούς καθετήρες με υποδόριο τμήμα με ή χωρίς παράλληλη χορήγηση παρεντερικής αγωγής,

έχουν δείξει αποτελεσματικότητα και διάσωση του καθετήρα χωρίς υποτροπή σε >80% των περιπτώσεων. Τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά όσον αφορά μυκητιασικές λοιμώξεις, όπου η αφαίρεση του αγγειακού καθετήρα είναι επιβεβλημένη. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών και συνίσταται σε πλήρωση του αυλού του καθετήρα με υψηλές συγκεντρώσεις αντιμικροβιακού που επiléγεται 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.

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

- 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 ο ΚΑΚ αφαιρεθεί, κατάλληλη συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή συνιστάται για 5-7 ημέρες.
- Αν ο ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα παραμένει και υπάρχει υποψία ενδαυλικής λοίμωξης, συνιστάται συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες και «antibiotic lock» θεραπεία.
- 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 7 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**

- Τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά είναι η πρώτης εκλογής παρεντερική θεραπεία για βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus* όταν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.
- Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη, χωρίς εκδηλώσεις αναφυλαξίας ή αγγειοοιδήματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί πρώτης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφαζολίνη). Σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες ή βακτηριαιμία από MRSA, η βανκομυκίνη είναι το φάρμακο εκλογής.
- Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για λοίμωξη από *S. aureus* ευαίσθητο σε β-λακτάμες. Η βανκομυκίνη έχει υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σε σύγκριση με τις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, ενώ η εκρίζωση της βακτηριαιμίας σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από *S. aureus*, μπορεί να βραδύτερη.
- Υποψία λοίμωξης από *S. aureus* σε ΚΑΚ χωρίς υποδόριο τμήμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αφαίρεση του καθετήρα και τοποθέτηση νέου καθετήρα σε διαφορετικό σημείο.
- 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 διοισοφάγειο υπέρηχο (TEE).
- Ασθενείς με αρνητικό TEE, που αφαιρέθηκε ο καθετήρας, πρέπει να λάβουν συστηματική αγωγή για 14 ημέρες.
- ΚΑΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ με μη επιπλεγμένη ενδαυλική λοίμωξη

και βακτηριαίμια 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.

- Σε βακτηριαίμια από *Bacillus* και *Corynebacterium* sp., ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται.

### **Gram αρνητικά βακτήρια και διάφορα άλλα είδη παθογόνων**

- Σε ασθενείς με βακτηριαίμια 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 βακτηριαίμιας από καθετήρα, χωρίς συνοδό οργανική δυσλειτουργία ή αιμοδυναμική αστάθεια, μπορούν να λάβουν αγωγή για 14 ημέρες με συστηματική και «antibiotic lock» θεραπεία.
- 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 βακτηριαίμια 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 βακτηριαίμια 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.
- Σε ασθενείς με παρατεταμένη βακτηριαίμια μετά από κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, 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. Σε όλους τους ασθενείς με καντινταίμια ο ΚΦΚ πρέπει να αφαιρείται και να χορηγείται αντιμυκητιασική θεραπεία. Η αμφοτερικίνη

- Β συνιστάται σε υποψία καντινταιμίας από καθετήρα σε ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς ή που έχουν λάβει φλουκοναζόλη στο παρελθόν.
- Ασθενείς αιμοδυναμικά σταθεροί που δεν έχουν λάβει πρόσφατα θεραπεία με φλουκοναζόλη ή αυτοί που έχουν στέλεχος ευαίσθητο στη φλουκοναζόλη μπορούν να θεραπευθούν με φλουκοναζόλη. Η διάρκεια της αντιμυκητιασικής αγωγής για καντινταιμία είναι 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική 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, κασποφουγκίνη ή βορικοναζόλη.
  - 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 αντιμυκητιασική και «antibiotic lock» θεραπεία είναι  $\approx 30\%$ .

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA το 2004, η κασποφουγκίνη έχει ενταχθεί ως πρώτη γραμμής επιλογή σε ουδετεροπενικούς και μη ασθενείς, με βάση τα αποτελέσματα μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης. Η προτίμηση της αμφοτερικίνης Β από πολλούς ειδικούς, ως πρώτης γραμμής αγωγή σε βαρέως πάσχοντες, βασίζεται στο ευρύτερο φάσμα της και στην απουσία άλλου σκευάσματος, μέχρι προ ολίγων ετών, παρά τη νεφροτοξικότητα που συνοδεύει τη χρήση της, ιδιαίτερα σε ασθενείς στη ΜΕΘ ή αιμοδυναμικά ασταθείς, όπου μπορεί να επιταθεί τυχόν λανθάνουσα πολυοργανική ανεπάρκεια.

Ένα σημαντικό νεότερο δεδομένο, με βάση πρόσφατες *in vitro* μελέτες (πειραματικά μοντέλα βρίσκονται επίσης σε εξέλιξη), αφορά τη δράση των αντιμυκητιασικών στη βιομεμβράνη των καντιντιασικών λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρα, με σαφείς ενδείξεις υπεροχής των λιποσωμικών μορφών αμφοτερικίνης και των εχινοκανδινών. Αν τα δεδομένα αυτά επιβεβαιωθούν σε κλινικό επίπεδο, πιθανόν να οδηγήσουν σε νέες πρακτικές και δυνατότητα παραμονής των αγγειακών καθετήρων, βαλβίδων, "shunts" ή ενδοπροθέσεων με μυκητιασικές λοιμώξεις που σχηματίζουν "biofilms".

Η κασποφουγκίνη έχει ήδη λάβει έγκριση από το FDA ως πρώτης εκλογής θεραπεία για καντινταιμία/καντιντίαση, ενώ μεγάλης κλίμακας πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη της μिकाφουγκίνης συγκριτικά με τη λιποσωμική αμφοτερικίνη Β σε καντινταιμία/καντιντίαση έχει περατωθεί ήδη, με εξαιρετικά αποτελέσματα σε λοιμώξεις από *C. albicans* και non-albicans στελέχη. Από τις λιποσωμικές μορφές αμφοτερικίνης Β, το ABLC και το

**Πίνακας 3.** Συστάσεις για την αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με αγγειακούς καθετήρες.

### Σηπτική θρόμβωση

- Σε όλες τις περιπτώσεις, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται.
- Πρέπει να γίνεται διάνοιξη, παροχέτευση και αφαίρεση της επιμολυνθείσας περιφερικής φλέβας καθώς και κάθε προσβεβλημένου κλάδου της, ειδικά όταν υπάρχει διαπύση, 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., η παρατεταμένη χορήγηση αμφοτερικίνης Β φαίνεται να είναι αποτελεσματική και συνιστάται. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν τα στελέχη είναι ευαίσθητα.
- Η χρήση θρομβολυτικών σε συνδυασμό με αντιμικροβιακά σε ασθενείς με αιματογενείς λοιμώξεις από καθετήρες και σχηματισμό θρόμβου δεν συνιστάται.

### Εμμένουσα βακτηριαμία και λοίμωξης 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  $\geq 4$  εβδομάδες και με χειρουργική παρέμβαση όταν αυτή ενδείκνυται.
- Η εμπειρική αγωγή σε αυτή την περίπτωση πρέπει να καλύπτει στελέχη *Staphylococcus*.
- Σε μη επιπλεγμένη ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από *Staphylococcus* sp. σε χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών, η αντιμικροβιακή αγωγή με β-λακτάμη για 2 εβδομάδες (για ευαίσθητα σε οξακιλλίνη στελέχη) με ή χωρίς γενταμικίνη, φαίνεται να είναι αποτελεσματική.
- Εκτός σπανίων περιπτώσεων, η ενδοκαρδίτιδα από *Candida* sp. απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με αντιμυκητιασική αγωγή και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα.

Ambisome έχουν εγκριθεί για περιπτώσεις δυσανεξίας ή ανθεκτικές στην κλασική αμφοτερικίνη Β. Για αιμοδυναμικά σταθερούς, μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, υπάρχουν τώρα πολλές επιλογές. Πέραν της φλουκοναζόλης, η κασποφουγκίνη και η βορικοναζόλη είναι λιγότερο τοξικά φάρμακα με δραστηριότητα έναντι και non-albicans στελεχών (*C. krusei*, *C. glabrata*), τα οποία απομονώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, και έναντι των οποίων η φλουκοναζόλη δεν είναι δραστηρική.

### 6.1. Επιπλοκές

Η σηπτική θρόμβωση 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 υψηλού βαθμού και εμμένουσα βακτηριαμία ή μυκηταιμία. Επανελημμένες θετικές καλλιέργειες αίματος, παρά την αφαίρεση του καθετήρα, ή κλινικά σημεία σηπτικού shock, είναι ενδεικτικά σηπτικής θρόμβωσης ή ενδοκαρδίτιδας. 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 αγγείου (Πίνακας 3).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mermel LA, et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. Executive Summary. CID, 2001;32:1249-72.
2. O'Grady NP, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. CID, 2002;35:1281-307.
3. Kuhn DM, et al. Antifungal Susceptibility of Candida biofilm: Unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrob Agents Chemother, 2002;46:1773-80. Pappas PG, et al. IDSA. Guidelines for treatment of candidiasis. CID, 2004;38:161-89.
5. Mora-Duarte J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med, 2002;347:2020-29.
6. Bacuzzi A, et al. Recommendations and reports about central venous catheter-related infections. Surg Infect, 2006;7(suppl 2):65-7.





**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΟΥ  
ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ Η΄ ΑΠΙΝΙΔΩΤΗ**

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Καρδιοχειρουργικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας

**Συντονιστής: Γ. Σαρόγλου**

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

## 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 ή 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.

Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που φέρουν βηματοδότη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ενδοκαρδίτιδας, σε σχέση με αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χωρίς βηματοδότη (15% έναντι 1,1%, αντιστοίχως,  $p < 0,01$ ).<sup>1</sup>

### 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι τοπικές, γενικευμένες ή μεικτές.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

**Πίνακας 1.** Κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με λοίμωξη του βηματοδότη ή του απινιδωτή.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup> Τα κριτήρια Duke έχουν μικρή ευαισθησία για τη διάγνωση της λοίμωξης της συσκευής εν γένει.<sup>3</sup> 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.<sup>5</sup>

### 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 λοιμώσεις. Οι συνηθέστεροι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί κατά την όψιμη λοίμωξη (εμφάνιση μετά τις πρώτες 60 ημέρες από την εμφύτευση) είναι *S. epidermidis*, *S. aureus*, κορυνοβακτηρίδια, και Gram-αρνητικά βακτηρίδια.<sup>6</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη<sup>7</sup> το 92% των καλλιέργειών του εξωαγγειακού τμήματος του ηλεκτροδίου ήταν θετικές. Αντιθέτως, μόνο το 38% των καλλιέργειών από το τραύμα ήταν θετικές. Επομένως, οι καλλιέργειες από τη δερματική περιοχή της λοίμωξης δεν είναι αξιόπιστες και πρέπει να γίνεται πάντα καλλιέργεια και του ηλεκτροδίου, όταν αυτό εξαιρείται.

Οι αιμοκαλλιέργειες έχουν επίσης πολύ μικρή ευαισθησία. Σε περίπτωση που έχουμε >2 θετικές αιμοκαλλιέργειες με τον ίδιο μικροοργανισμό, η πιθανότητα θετικής καλλιέργειας του ηλεκτροδίου με τον ίδιο στέλεχος (δι-απιστωμένη με μοριακή τεχνική) είναι >90%. Αντιθέτως, ενώ περίπου 90% των ασθενών με υποψία λοίμωξης του βηματοδότη ή του απινιδωτή έχουν θετική καλλιέργεια του ηλεκτροδίου, μόνο το 20% έχουν >2 θετικές αιμοκαλλιέργειες.<sup>3</sup> Είναι σημαντικό ότι στο 25% των ασθενών απομονώθηκαν περισσότεροι από ένας μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια του ηλεκτροδίου. Ως εκ τούτου, δύο θετικές αιμοκαλλιέργειες με δύο διαφορετικούς μικροοργανισμούς δεν πρέπει πάντα να ερμηνεύονται ως επιμολύνσεις. Αντιθέτως, η αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να έχει στόχο όλους τους μικροοργανισμούς που έχουν απομονωθεί.<sup>3</sup>

## 2.2. Τοπικά συμπτώματα

Τα τοπικά συμπτώματα και σημεία στο σημείο εμφύτευσης υποδεικνύουν λανθάνουσα συστηματική λοίμωξη. Σε μία πρόσφατη μελέτη<sup>7</sup> βρέθηκε ότι, ανεξάρτητα από το είδος των αρχικών τοπικών σημείων (φλεγμονή στην περιοχή εμφύτευσης, διάβρωση του δέρματος ή εξωτερική συσκευή, σαφής εικόνα λοίμωξης με εκροή πύου), το αφαιρεθέν ενδοφλέβιο τμήμα του βηματοδότη ή του απινιδωτή είχε θετικές καλλιέργειες σε ποσοστό περίπου 80%. Επομένως, τα τοπικά συμπτώματα και σημεία συνοδεύονται συνήθως και από λοίμωξη του ενδοφλέβιου τμήματος του βηματοδότη ή του απινιδωτή, γεγονός που αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εξέλιξης προς συστηματική λοίμωξη.

## 2.3. Υπερηχογράφημα

Όσον αφορά το υπερηχογράφημα, το διοισοφάγειο (TEE) έχει σαφώς μεγαλύτερη ευαισθησία από το διαθωρακικό (TTE). Αυτό υποστηρίζεται από τα δεδομένα τριών μελετών. Στην πρώτη μελέτη,<sup>5</sup> τόσο στην ομάδα με πρώιμη όσο και στην ομάδα με όψιμη λοίμωξη, το TEE είχε ευαισθησία 92% και 95%, αντίστοιχως, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για το TTE ήταν μόνο 7% και 30%. Στη δεύτερη μελέτη,<sup>2</sup> η ευαισθησία του TEE ήταν 95%, ενώ αυτή του TTE ήταν μόνο 30%. Σε τρίτη μελέτη<sup>8</sup> συγκρίθηκε το TEE με το TTE σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Το TEE υπερτερούσε του TTE όσον αφορά την εκτίμηση του μεγέθους των εκβλαστήσεων και την απεικόνιση των εκβλαστήσεων επί του ηλεκτροδίου ( $p=0,003$ ), αλλά οι δύο μέθοδοι ήταν ισόδυναμες ως προς την απεικόνιση των εκβλαστήσεων επί της τριγλώχινος.

**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 διαιοσφάγειο υπερηχογράφημα. Εάν αφαιρεθεί το ηλεκτρόδιο πρέπει να γίνεται καλλιέργεια αυτού. Σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών απομονώνονται (και πρέπει να θεραπεύονται) περισσότεροι από ένας μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια του ηλεκτροδίου.

### 3. ANTIMETΩΠΙΣΗ

#### 3.1. Αφαίρεση της συσκευής

Ένα από τα πλέον συχνά διλήμματα που έχει να αντιμετωπίσει ο κλινικός ιατρός είναι το αν μπορεί να διατηρηθεί ολόκληρο το ηλεκτρόδιο ή τουλάχιστον ένα μέρος αυτού. Σε μία πρόσφατη μελέτη<sup>8</sup> η συντηρητική θεραπεία, χωρίς αφαίρεση όλου του υλικού, απέτυχε σε όλους τους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα του βηματοδότη ή του απινιδωτή. Η μόνη παράμετρος του ασθενούς που συνδυάστηκε με αποτυχία της θεραπείας ή θάνατο, ήταν η μη αφαίρεση ολοκλήρου του επιμολυσμένου συστήματος βηματοδότησης. Η χειρουργική θεραπεία κατά τη διάρκεια της χορήγησης αντιβιοτικών ήταν αποτελεσματική ως προς την εκρίζωση της λοίμωξης, αλλά συνοδεύτηκε από σημαντική θνητότητα (13%). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και άλλες μικρότερες μελέτες.<sup>9,10</sup>

Όσον αφορά το ερώτημα αν πρέπει να αφαιρείται ολόκληρο το σύστημα βηματοδότησης, τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μελετών συνηγορούν υπέρ αυτής της πρακτικής. Στην πρώτη μελέτη,<sup>2</sup> μόνο 1 από τους 117 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη αφαίρεση του συστήματος παρουσίασε υποτροπή της λοίμωξης. Αντιθέτως, υποτροπίασε το 50% (3 από τους 6) των ασθενών στους οποίους δεν έγινε πλήρης αφαίρεση του συστήματος. Στη δεύτερη μελέτη<sup>7</sup> επίσης, μόνο 1 από τους 97 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη αφαίρεση του συστήματος παρουσίασε υποτροπή της λοίμωξης. Αντιθέτως, υποτροπίασε το 50% (4 από τους 8) των ασθενών στους οποίους δεν έγινε πλήρης αφαίρεση του συστήματος ( $p < 0,001$ ). Επίσης, δύο πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν ότι η πλήρης αφαίρεση της συσκευής είναι πλέον κοινή πρακτική. Στην πρώτη,<sup>11</sup> το 98% από ένα σύνολο 189 ασθενών υποβλήθηκε σε πλήρη αφαίρεση της συσκευής. Παρομοίως, και στη δεύτερη μελέτη<sup>3</sup> το 87,5% από 224 ασθενείς υποβλήθηκε σε πλήρη αφαίρεση της συσκευής. Ως εκ τούτου, η πλήρης αφαίρεση όλων των τμημάτων της

συσκευής (γεννήτρια και ηλεκτρόδια) πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με λοίμωξη του βηματοδότη ή του απινιδωτή.

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 μία πρόσφατη μελέτη από τους Dumont και συνεργάτες.<sup>6</sup>

**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** (δυναμικά οφειλόμενη στη συσκευή).

- λευκά  $>12000/mm^3$
- 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.<sup>6</sup> 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 βακτηριαιμία 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 βακτηριαιμίας, 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.<sup>13</sup>

### 3.2. Χειρουργική αφαίρεση της συσκευής και διαδερμική απαγγίστρωση - αφαίρεση των ηλεκτροδίων

Σύμφωνα με παλαιότερες οδηγίες, η επιλογή της χειρουργικής τεχνικής εξαρτάτο από το μέγεθος της εκβλάστησης. Έτσι, όταν οι εκβλαστήσεις στο TEE ήταν μικρότερες των 10 mm συνιστάτο η διαδερμική αφαίρεση των ηλεκτροδίων με τη χρήση συσκευών απαγγίστρωσης (laser ή άλλων). Αντιθέτως, όταν αυτές ήταν μεγαλύτερες των 10 mm συνιστάτο η χειρουργική αφαίρεση.<sup>14,15</sup> Ο κύριος λόγος γι' αυτή την οδηγία ήταν ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής από τις μεγάλες εκβλαστήσεις. Εντούτοις, σε νεότερη μελέτη<sup>5</sup> δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το μέγεθος των εκβλαστήσεων σε ασθενείς με ή χωρίς πνευμονική εμβολή. Επιπροσθέτως, η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που έγινε χειρουργική αφαίρεση. Το ενδιαφέρον είναι ότι νέο επεισόδιο πνευμονικής εμβολής, χωρίς όμως κλινικές επιπλοκές, διαπιστώθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αφαίρεση των ηλεκτροδίων και είχαν εκβλαστήσεις  $\leq 10$  mm. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε άλλες μελέτες<sup>16,17</sup> όπου δεν βρέθηκαν ενδείξεις κακής έκβασης σε ασθενείς

με μεγάλες εκβλαστήσεις που υποβλήθηκαν σε διαδερμική απομάκρυνση.

Ο χρόνος που έχει μεσολαβήσει από την εμφύτευση της συσκευής μέχρι την ημέρα της αφαίρεσης μπορεί να είναι καθοριστικός για την τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση των ηλεκτροδίων. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη<sup>18</sup> όλα τα ηλεκτρόδια που είχαν εμφυτευτεί πριν από <6 μήνες αφαιρέθηκαν με απλή έλξη. Αντιθέτως, για την αφαίρεση αυτών που είχαν εμφυτευτεί >6 μήνες χρειάστηκαν συσκευές απαγκίστρωσης.

Η διαδερμική αφαίρεση των ηλεκτροδίων με έλξη ή με τη χρήση συσκευών απαγκίστρωσης είναι αποτελεσματική ακόμη και αν έχει προηγηθεί συντηρητική θεραπεία που απέτυχε. Στην περίπτωση αυτή, όμως, αυξάνεται το ποσοστό επιπλοκών.<sup>10</sup> Η θνητότητα της χειρουργικής αφαίρεσης (υπό εξωσωματική κυκλοφορία ή αποκλεισμό των κοιλιών) στους ασθενείς που απέτυχε η διαδερμική αφαίρεση είναι μεγάλη.

**Σύσταση:** 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 απαγκίστρωσης (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

Η επανεμφύτευση πρέπει να γίνεται σε άλλο σημείο όταν ο ασθενής δεν είναι πλέον βακτηριαμικός. Εντούτοις, 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 νέα συσκευή είναι δυνατόν να εμφυτευθεί στην αντίθετη πλευρά ακόμη και δύο εβδομάδες μετά την αφαίρεση της προηγούμενης, όταν αυτή είχε μόνο λοίμωξη της θήκης. Εάν υπήρχε ενδοκαρδίτιδα η επανεμφύτευση συνιστάται να γίνεται 6 εβδομάδες μετά την αφαίρεση.<sup>19</sup> Σε πρόσφατη μελέτη<sup>11</sup> μόνο το 67% των ασθενών χρειάστηκε επανεμφύτευση βηματοδότη. Στους βακτηριαμικούς ασθενείς αυτή έγινε 13 ημέρες (διάμεση τιμή) μετά την αφαίρεση. Στους μη βακτηριαμικούς ασθενείς αυτή έγινε σε 7 μόνο ημέρες μετά την αφαίρεση ( $p < 0,0001$ ).

**Σύσταση:** 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;

Η θεραπεία πρέπει να είναι αιτιολογική και να σχεδιάζεται με βάση τις δοκιμασίες ευαισθησίας *in vitro*. Σε περίπτωση που δεν απομονώνεται μικροοργανισμός, η εμπειρική θεραπεία πρέπει να έχει ευρύ φάσμα που να καλύπτει νοσοκομειακά παθογόνα και μικροοργανισμούς που αποικίζουν το δέρμα. Η θεραπεία σε ασθενείς με υποψία βακτηριαμίας πρέπει να είναι βακτηριοκτόνος και να χορηγείται παρεντερικά. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται. Εάν υπάρχει συνοδός βακτηριαμία απαιτείται, κατ' ελάχιστον, αντιμικροβιακή θεραπεία 14 ημερών (υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει ενδοκαρδίτιδα) μετά την αφαίρεση της συσκευής και την πρώτη στείρα αιμοκαλλιέργεια. Σε μία πρόσφατη μελέτη<sup>11</sup> οι λοιμώξεις από *S. aureus* απαιτήσαν μακρότερη αγωγή με αντιμικροβιακά (28 ημέρες) μετά την αφαίρεση του βηματοδότη ή του απινιδωτή, ενώ η αντίστοιχη διάρκεια σε λοιμώξεις από κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους ήταν μόνο 14 ημέρες.

**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 τελευταία δεν είναι ιδιαίτερα δραστική έναντι των MRSE. Η λινεζολίδη και η κινोπριστίνη/νταλφοπριστίνη είναι δραστικές έναντι των MRSA, των MRSE και των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων (VRE), αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο επί αδυναμίας χρήσης βανκομυκίνης. Εναλλακτικά σχήματα αποτελούν ο συνδυασμός βανκομυκίνης (15 mg/kg x 2, IV) με ριφαμπικίνη (300 mg X 3, p.o.) και ο συνδυασμός νταπτομυκίνης (6 mg/kg x 1, IV) με ριφαμπικίνη (300 mg X 2, p.o.).\* 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.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chang CF, Kuo BI, Chen TL, Yang WC, Lee SD, Lin CC. Infective endocarditis in maintenance hemodialysis patients: fifteen years' experience in one medical center. *J Nephrol.* 2004;17:228-35.
2. 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.
3. 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.
4. Bayer AS, Ward JJ, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med.* 1994;96:211-9.
5. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekièffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation.* 1997;95:2098-107.
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, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart.* 2004;90:882-6.
8. 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.
9. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:674-9.
10. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Lead extraction for device related infections: a single-centre experience. *Europace.* 2004;6:243-7.
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. 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.
13. 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.
14. Muge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:631-8.
15. Robbins MJ, Frater RW, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med.* 1986;80:165-71.
16. 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.
17. 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.
18. Bracke F, Meijer A, Van Gelder B. Extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads: patient and lead characteristics in relation to the requirement of extraction tool. [Comment in: *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1019-22].
19. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *NEJM* 2004;350:1422-9.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ  
ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**Ομάδα Εργασίας**

της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Ογκολογικής Εταιρείας

Συντονιστής: Γ. Σαμώνης

**Ομάδα Εργασίας:**

**A. Αντωνιάδου  
Γ. Βαρθαλίτης  
Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης  
Λ. Γ. Δαΐκος  
Γ. Ζαββός  
Μ. Παγώνη  
Π. Παναγιωτίδης  
Ό. Πανιάρα  
Γ. Πετρίκκος  
Γ. Σαμώνης  
Γ. Σαρόγλου**

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. Κίνδυνος ουδετεροπενικών ασθενών

Από 40ετίας έχει αναγνωρισθεί ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων, ιδιαίτερα όταν αυτά είναι  $<500\text{κκχ}$ . Σε αυτά τα επίπεδα η ουδετεροπενία παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας ανοσοκαταστολής σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία για συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες.

### 1.2. Ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Η ουδετεροπενία ( $\Lambda < 500\text{κκχ}$  και ιδιαίτερα  $< 100\text{κκχ}$ ) συνοδεύεται από αδυναμία φλεγμονώδους αντίδρασης και εκδήλωσης τυπικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων εστιακών λοιμώξεων, εκτός από την εμφάνιση πυρετού που αποτελεί το μοναδικό σταθερό σημείο υποκείμενης λοίμωξης στον ουδετεροπενικό ασθενή.

### 1.3. Εμπύρετη ουδετεροπενία

Η εμπύρετη ουδετεροπενία αποτελεί σύνδρομο το οποίο ορίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους:

- A. Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων  $\leq 500\text{κκχ}$  ή  $\leq 1000\text{κκχ}$  με προοπτική περαιτέρω μείωσης σε επίπεδα  $\leq 500\text{κκχ}$  τις επόμενες 24-48 ώρες).
- B. Πυρετό (ένα κύμα  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  ή κύμα  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  που διαρκεί για  $\geq 1$  ώρα, ή κύμα  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  που επαναλαμβάνεται μέσα στις επόμενες 12 ώρες). Για να αποδοθεί ο πυρετός στην ουδετεροπενία θα πρέπει να αποκλείονται άλλα, μη λοιμώδη αίτια πυρετού (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 αμβλυθθεί.

Σημειώνεται επίσης ότι στον ασθενή με ουδετεροπενία, η θερμοκρασία  $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$  θεωρείται απυρεξία.

### 1.4. Βαρύτητα ουδετεροπενικής λοίμωξης

Η συχνότητα και η βαρύτητα των λοιμώξεων εξαρτάται από το βαθμό (ή το «βάθος») της ουδετεροπενίας και την ταχύτητα εγκατάστασής της, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης και η έκβασή της εξαρτώνται από τη διάρκεια της ουδετεροπενίας. Η συχνότητα και η βαρύτητα της ουδετεροπενίας επηρεάζεται από το είδος και την ένταση του χημειοθεραπευτικού σχήματος, την ταυτόχρονη εφαρμογή ακτινοθεραπείας, τον τύπο και το στάδιο της υποκείμενης νόσου, το βαθμό διήθησης του μυελού των οστών και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η ηλικία, η γενική κατάσταση (performance status) και τυχόν συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας.

### 1.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τη βαρύτητα της λοίμωξης

Στους παράγοντες που επηρεάζουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και το φάσμα τους περιλαμβάνονται: 1) η βλάβη των ανατομικών φραγμών (βλεννογονίτιδα από χημειοθεραπεία, αιμορραγική διάθεση, παρουσία κεντρικών φλεβικών ή άλλων καθετήρων), 2) η μεταβολή της χλωρίδας των ασθενών ως αποτέλεσμα πολλαπλών νοσηλειών και επαναλαμβανόμενης χρήσης αντιμικροβιακών και αντιμυκητιασικών φαρμάκων, 3) οι οργανικές δυσλειτουργίες από υποκείμενα νοσήματα (νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια) και 4) οι φαρμακευτικοί παράγοντες στο πλαίσιο της χημειοθεραπείας που επηρεάζουν και άλλους βραχίονες της άμυνας, όπως την κυτταρική και τη χημική ανοσία (μονοκλωνικά αντισώματα, κορτικοειδή, φλουδαραβίνη, ταξάνες). Ιδιαίτερα πολυπαραγοντικός είναι ο κίνδυνος σε ουδετεροπενικούς ασθενείς επί εδάφους αλλογενούς μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

### 1.6. Ουδετεροπενία μη συνδεδεμένη με νεοπλάσματα

Οι ασθενείς με ουδετεροπενία η οποία οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός από αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία (φάρμακα, ιογενείς λοιμώξεις, συγγενή αίτια, HIV λοίμωξη), δεν έχουν τον ίδιο κίνδυνο λοιμώξεων, ίσως γιατί διατηρούν την ακεραιότητα των βλεννογόνων τους.

### 1.7. Εμπύρετη ουδετεροπενία: επείγουσα κατάσταση

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε νεοπλασματικό ασθενή αποτελεί ιατρικώς επείγουσα κατάσταση. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% βακτηριαιμία 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 η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, πρακτική που κατοχυρώθηκε τα τελευταία 35 χρόνια διεθνώς και είχε σαν αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνητότητας (στο 5-10%).

### **1.8. Μικροβιακά αίτια λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών**

Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά βακτήρια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου το 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 μεταγίσεις, η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών ή αντιμυκητιασικών φαρμάκων ως προφύλαξη ή θεραπεία, οι 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 λήψη τρίτης αιμοκαλλιέργειας μέσω του ΚΦΚ. Αιμοκαλλιέργειες επαναλαμβάνονται επί επιμονής του πυρετού (μια ανά 24ωρο, τουλάχιστον για τα πρώτα 24ωρα).

(Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή προσέγγιση βακτηριακών υπάρχουν στις οδηγίες για ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις ενδοφλεβικών 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 των 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 από σχετική απόφαση της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στο κάθε νοσοκομείο.
- 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 αντιμικητιασικής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της Β,D γλουκάνης.
- Η PCR για ασπέργιλλο και άλλους υφομύκητες 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.
- Ακτινογραφία θώρακος. Αρχικά, αναμένεται αρνητική λόγω έλλειψης ουδετεροφίλων, αλλά είναι απαραίτητη για λόγους μελλοντικής σύγκρισης. Πρέπει να επαναλαμβάνεται επί επιμονής του πυρετού ανά 48ωρο.
- 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 HR CT θώρακος αποκαλύπτεται λοίμωξη σε >50% των ασθενών με φυσιολογική ακτινογραφία.

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ουδετεροπενικών ασθενών χαμηλού κινδύνου.

Ηλικία <60 έτη
Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $\geq 100$ κκx
Απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων $\geq 100$ κκx
Ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα
Μη επηρεασμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία
Αναμενόμενη αποκατάσταση ουδετερόφιλων σε <10 ημέρες
Απουσία λοίμωξης που έχει σχέση με κεντρικό φλεβικό καθετήρα
Ένδειξη πρώιμης ανάκαμψης του μυελού των οστών
Κακοήθεια σε ύφεση
Μέγιστη θερμοκρασία <39°C
Απουσία νευρολογικών ή ψυχικών διαταραχών
Απουσία εμφανών συμπτωμάτων νόσου
Απουσία κοιλιακού άλγους
Απουσία επιπλοκών (π.χ. καταπληξία, υποξαιμία, αφυδάτωση, εν τω βάθει λοίμωξη)
Έναρξη του ουδετεροπενικού πυρετού εξωνοσοκομειακά
Απουσία ιστορικού μυκητιάσεως
Απουσία αντιμυκητιασικής θεραπείας τους τελευταίους έξι μήνες

**Πίνακας 2.** Βαθμολόγηση MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) για αναγνώριση ουδετεροπενικών ασθενών χαμηλού κινδύνου.

Χαρακτηριστικό	Βαθμός
Κατάσταση βασικής νόσου	
Απουσία συμπτωμάτων	5
Ήλια 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 $\geq 21$ είναι ένδειξη σχετικά χαμηλού κινδύνου (Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%)	

\* Δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηλικία  $\leq 16$  ετών.

Στα παιδιά, αρχικός αριθμός μονοκυττάρων  $\geq 100$ κκx, 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 επιπλοκών και να λάβουν ή να συνεχίσουν αντιμικροβιακή αγωγή από το στόμα, στο σπίτι, έχουν αναγνωρισθεί παράγοντες



κινδύνου (Πίνακας 1) και συστήματα βαθμολόγησης όπως το MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (Πίνακας 2). 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 μια 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 εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής λόγω της δυνητικά ταχύτατης εξέλιξης της λοίμωξης. Ένδειξη εμπειρικής αγωγής υπάρχει και επί παρουσίας συμπτωμάτων λοίμωξης χωρίς πυρετό. Η εμπειρική θεραπεία στρέφεται κυρίως κατά βακτηρίων, αφού οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας, ενώ οι ιογενείς είναι σπανιότερες και έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

#### 3.2. Κριτήρια επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα της παθογόνου χλωρίδας κάθε νοσοκομείου.

Παράγοντες που επηρεάζουν την εμπειρική επιλογή είναι:

- Τοπικά χαρακτηριστικά της μικροβιακής αντοχής [συχνότητα μικροβίων που παράγουν ESBL (Extended Spectrum β-Lactamases), παρουσία MRSA και VRE, αντοχή στρεπτόκοκκων, αντοχή *E. coli* στις κινολόνες, ευαισθησία στελεχών *P. aeruginosa*].
- Η χρήση χημειοπροφύλαξης (χρήση παραγόντων όπως οι κινολόνες, δραστικών έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων, αυξάνει τη συχνότητα σταφυλοκοκκικών και στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων).
- Ο τύπος της χημειοθεραπείας (χρήση σχημάτων τοξικών για τους βλεννογόνους αυξάνει λοιμώξεις από στρεπτόκοκκους, εντερόκοκκους και Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς).

Ως εκ τούτου, κάθε κέντρο πρέπει να παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα, όπως και την αντοχή των υπεύθυνων μικροοργανισμών σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα.

### 3.3. Μικροβιολογικά-επιδημιολογικά δεδομένα που καθοδηγούν την εμπειρική αγωγή

Τα τελευταία 15 χρόνια παρατηρήθηκε σταδιακή επικράτηση των Gram-θετικών παθογόνων στις βακτηριακές ουδετεροπενικών αρρώστων. Πλην όμως, πολύ πρόσφατα, τα Gram αρνητικά παρουσιάζουν και πάλι αύξηση και είναι αυτά που ευθύνονται κυρίως για τις εστιακές λοιμώξεις. Αν τα δεδομένα από βακτηριακές και εστιακές λοιμώξεις αθροιστούν, η συχνότητα απομόνωσης Gram-θετικών βακτηρίων είναι <50%, ενώ της *P. aeruginosa* παραμένει διαχρονικά σταθερή. Ως εκ τούτου, το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να καλύπτει τα Gram-αρνητικά και την *P. aeruginosa* του κάθε νοσοκομείου (είναι 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* sp. ή *P. aeruginosa* ή *Acinetobacter* sp. ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη, ή από VRE).

### 3.4. Φάρμακα εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μια αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη (κεφταζιδίμη), η κεφεπίμη (με την προϋπόθεση ότι δεν επικρατούν ESBL), ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, ή μια αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη).

Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών (των ανωτέρω αναφερομένων) με προσθήκη αμινογλυκοσίδης δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει βάσει μεταanalύσεων. Εντούτοις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τα πρώτα 3-5 24ωρα για ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και πιθανή διεύρυνση του φάσματος έναντι παθογόνων που παράγουν ESBL ή της ψευδομονάδος. Η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης γίνεται σε μια δόση το 24ωρο (Πίνακας 3) 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.

Αν χρησιμοποιηθεί καρβαπενέμη στο αρχικό εμπειρικό σχήμα δεν χρειάζεται η προσθήκη αμινογλυκοσίδης. Οι καρβαπενέμες αποτελούν επιλογή σε περίπτωση επιδημίας ή ενδημίας παθογόνων που παράγουν ESBL.

Δεν συνιστάται η χρήση κινολονών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα, εφόσον στο συγκεκριμένο περιβάλλον χρησιμοποιούνται ως προφύλαξη. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αν δεν υπάρχει άλλη επιλογή και εφόσον δεν χρησιμοποιούνται ως χημειοπροφύλαξη στο συγκεκριμένο κέντρο.

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.

**Πίνακας 3.** Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Αντιμικροβιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία*
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο
Κεφταζιδίμη <sup>α</sup>	IV	2 g/8ωρο
Αζδρεονάμη	IV	2 g/8ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο
Μεροπενέμη	IV	1 g/8ωρο 2 g/8ωρο, επί μηνιγγίτιδας
Μοξιφλοξασίνη	IV/p.o.	400 mg/24ωρο
Σιπροφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 600 mg/12ωρο
	p.o.	750 mg ή 1 g/12ωρο
Αμικασίνη <sup>β</sup>	IV	15 mg/kg/24ωρο
Γενταμικίνη <sup>β</sup>	IV	7 mg/kg/24ωρο
Τομπραμυκίνη <sup>β</sup>	IV	7 mg/kg/24ωρο
Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο
Βανκομυκίνη	IV	1 g (15 mg/kg)/12ωρο
Τείκοπλανίνη <sup>γ</sup>	IV	10 mg/kg/24ωρο
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο
Κολιστίνη (methanesulphonate) <sup>δ</sup>	IV	3000000 IU/8ωρο

\*Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

<sup>α</sup>Σε περιπτώσεις οριακής ευαισθησίας του παθογόνου (εκτίμηση πάντα με MIC), μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 3 g/8ωρο.

<sup>β</sup>Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμυκίνη και γενταμικίνη με 3 mg/kg, για τη, δε, αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμυκίνη πρέπει να είναι <1 μg/ml και για την αμικασίνη 4-5 μg/ml.

<sup>γ</sup>Προηγείται φόρτιση με χορήγηση της δόσης ανά 12ωρο το πρώτο 24ωρο.

<sup>δ</sup>Για ενήλικα βάρους 70 κιλών (10 mg/kg/24ωρο διαιρεμένο σε 3 δόσεις) 1 mg = 12500 IU.

### 3.5. Εμπειρική θεραπεία έναντι Gram-θετικών μικροοργανισμών

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει ότι η μη κάλυψη των Gram-θετικών (συνήθως με βανκομυκίνη 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 στην πορεία βάσει ενδείξεων. Σε κλινικές μελέτες η εμπειρική προσθήκη βανκομυκίνης επί επιμονής του πυρετού **δεν** οδηγεί σε βελτίωση της ανταπόκρισης ή σε μείωση της θνητότητας. Ως εκ τούτου, **δεν** συνιστάται η εμπειρική

χορήγηση θεραπείας για Gram-θετικά παθογόνα. Ενδείξεις για τη χορήγηση της βανκομυκίνης ή γενικά κάλυψης έναντι Gram-θετικών μικροοργανισμών αποτελούν:

- Η αιμοδυναμική αστάθεια (κίνδυνος σηπτικής καταπληξίας).
- Η παρουσία κλινικών σημείων λοίμωξης από Gram θετικούς μικροοργανισμούς (κεντρικού φλεβικού καθετήρα, μαλακών μορίων, στοματικής κοιλότητας).
- Η παρουσία στο συγκεκριμένο ογκολογικό κέντρο υψηλών ποσοστών λοιμώξεων από MRSA ή *Streptococcus viridans*, ειδικά όταν ο ασθενής έχει γνωστό αποικισμό από MRSA.
- Εγρήγορη συνιστάται επί σοβαρής βλεννογονίτιδος ή όταν έχει προηγηθεί προφύλαξη με κινολόνες, που αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα λοιμώξεων από Gram θετικά.

Τα γλυκοπεπτιδία (κυρίως η βανκομυκίνη και σε μικρότερο βαθμό η τεϊκοπλανίνη), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και είναι αυτά που συνιστώνται, σε περίπτωση ενδείξεων, για θεραπεία λοιμώξεων από Gram-θετικούς μικροοργανισμούς. Η λινεζολίδη και η κινουπριστίνη-δαλφοπριστίνη που είναι δραστικές και κατά του VRE, αναμένουν περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης τους στους ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία, ωστόσο συνιστώνται επί ισχυρής υποψίας λοίμωξης από VRE.

### **3.6. 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 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. Υπό μελέτη βρίσκονται εναλλακτικές επιλογές με νέοτερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη).

## **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 ώρες θεραπείας.

Αν ο ασθενής εμφανίσει απυρεξία ενώ λάμβανε αγωγή για πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης και χωρίς βλεννογονίτιδα και έχει χαρακτηριστεί χαμηλού κινδύνου, τότε η θεραπεία συνεχίζεται συνολικά για τουλάχιστον 7 ημέρες ή μέχρι την άνοδο των πολυμορφοκυττάρων  $\geq 500/\text{κκκ}$ .

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 «κλειδωμά» (lock therapy) των αυλών του (βλέπε κεφάλαιο οδηγιών αντιμετώπισης λοιμώξεων κεντρικών φλεβικών καθετήρων).

Αν υπάρχουν σημεία εστιακής λοίμωξης, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι πλήρους υφέσεως των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης.

Σε ασθενείς χωρίς εστία λοίμωξης, με βλεννογονίτιδα, με βαριά ουδετεροπενία και απυρεξία μετά τις πρώτες 72 ώρες, η θεραπεία συνεχίζεται για όσο ο ασθενής είναι κλινικά πάσχων ή βαριά ουδετεροπενικός ( $<100\text{κκχ}$ ).

### 4.2. Στρατηγική επί επιμένοντος πυρετού

Αν ο πυρετός επιμένει μετά τις πρώτες 72 ώρες και ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, συνιστάται αναμονή για δύο ακόμα 24ωρα και επί επιμονής του πυρετού απαιτείται επανεκτίμηση για πιθανή παρουσία μυκητιασικής 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 κεντρικών φλεβικών καθετήρων, χωρίς σαφείς ενδείξεις συμμετοχής τους στη λοίμωξη, δεν συνιστάται.

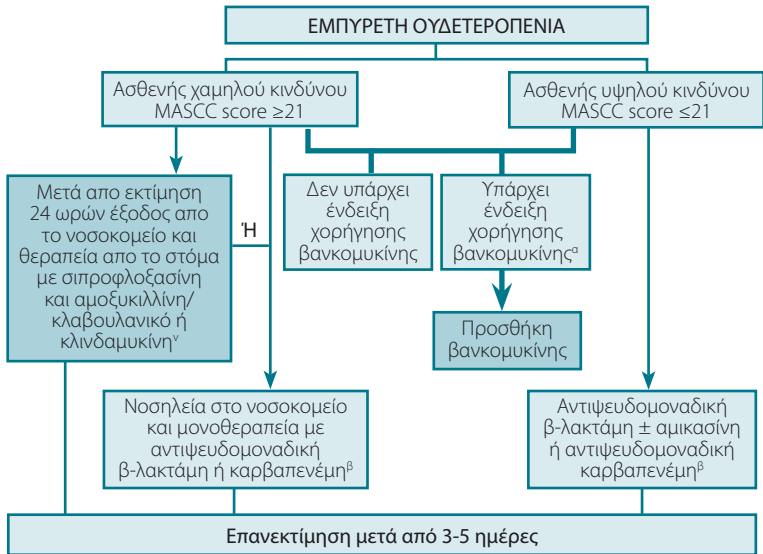
Η εμπειρική προσθήκη γλυκοπεπτιδίων δεν συνιστάται.

Εάν ο πυρετός παραμένει «αγνώστου αιτιολογίας» συνιστάται η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής, με ή χωρίς αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος. Διακοπή των αντιμικροβιακών δεν συνιστάται. Εάν αναμένεται ανάκαμψη των πολυμορφοπυρήνων, τότε μπορεί να διατηρηθεί η ίδια αντιμικροβιακή αγωγή.

Εάν ο πυρετός και η ουδετεροπενία επιμένουν, η αντιμικροβιακή αγωγή διατηρείται για 2 εβδομάδες, ενώ ο ασθενής επαναξιολογείται διαγνωστικά.

Εάν η ουδετεροπενία αναταχθεί και ο πυρετός επιμένει, τα αντιμικροβιακά διακόπτονται 5 ημέρες μετά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και ο ασθενής αξιολογείται για παρουσία χρόνιας συστηματικής καντιντίασης.

Σχήμα 1. Αρχική εμπειρική θεραπεία επί εμπύρετης ουδετεροπενίας.

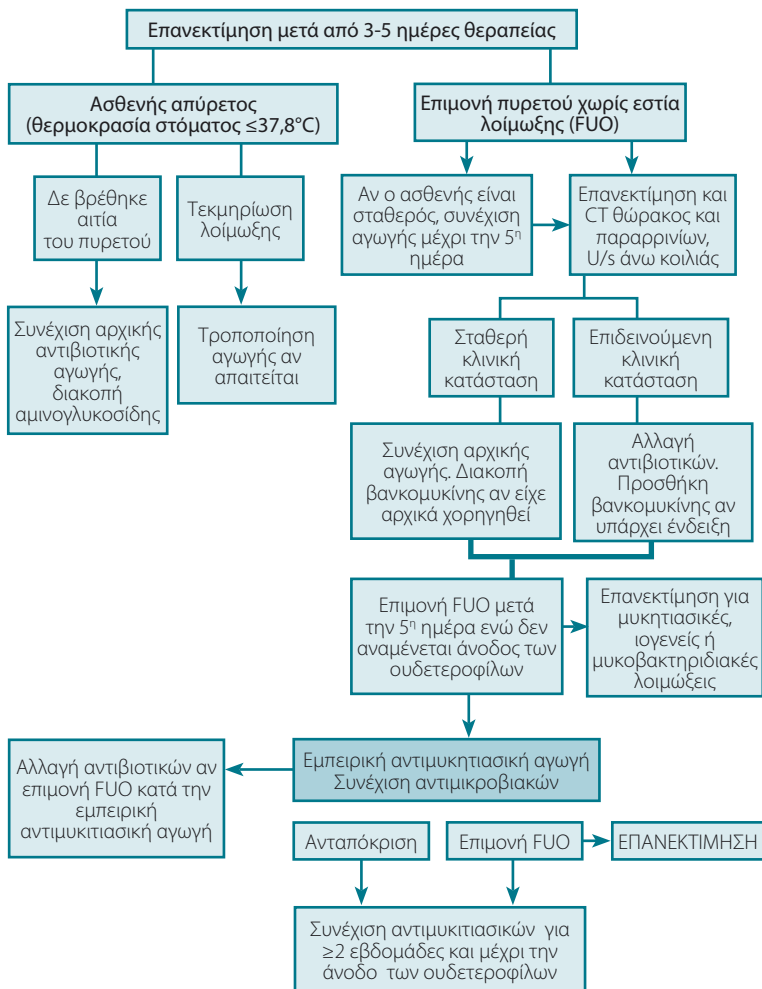


<sup>α</sup>Αιμοδυναμική αστάθεια, φορεία MRSA, κλινικά σημεία Gram θετικής λοίμωξης.

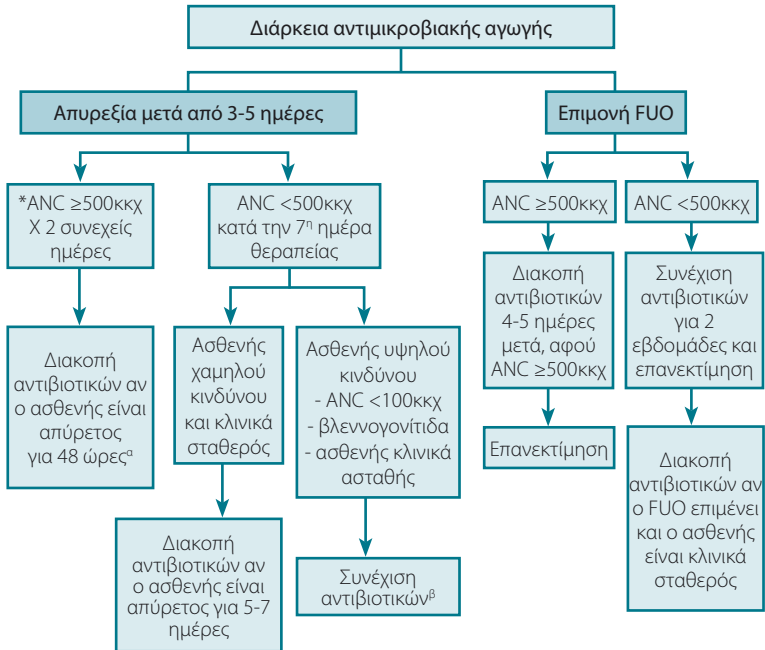
<sup>β</sup>Ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών  
αντιψευδομοναδική β-λακτάμη=κεφταζιντίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη  
αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη=ιμπενέμη, μεροπενέμη.

<sup>γ</sup>Απαιτείται δυνατότητα επαρκούς φροντίδας στο σπίτι και ικανότητα ταχείας πρόσβασης στο νοσοκομείο.

**Σχήμα 2.** Επανεκτίμηση ουδετεροπενικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού.



Σχήμα 3. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.



<sup>α</sup>Διάρκεια θεραπείας 5-7 ημέρες.

<sup>β</sup>Μέχρι σταθεροποίησης ή/και ανόδου των πολυμορφοπύρηνων >100κκχ.

\*Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων.

## 5. ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

### 5.1. Πιθανότητες και είδος μυκητιασικής 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 μυκητιασικών λοιμώξεων με συχνότερα αίτια τα *Candida* sp. (2<sup>η</sup>-3<sup>η</sup> εβδομάδα ουδετεροπενίας) και τα *Aspergillus* sp. (≥3<sup>η</sup> εβδομάδα ουδετεροπενίας). Ουδετεροπενία που διαρκεί ≤1 εβδομάδα συνήθως δεν συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής μυκητιάσεως. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυκητιασικών 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 Candida* και non-*fumigatus Aspergillus*.

### 5.2. Κριτήρια έναρξης της εμπειρικής αντιμυκητιασικής 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. Καθυστέρηση στη θεραπεία επιδρά άμεσα στην αποτελεσματικότητά της. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη χορήγησης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής στον πυρέσοντα ουδετεροπενικό χωρίς εστία λοίμωξης για  $\geq 7$  ημέρες, που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή. 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 ( $>10^4$  CFU/ml) περισσότερων των δύο συστημάτων από *Candida sp.*, όπως και αυξανόμενοι τίτλοι γαλακτομαννάνης στον ορό, πρέπει να οδηγήσουν άμεσα στην έναρξη αντιμυκητιασικής αγωγής.

### 5.3. Σημασία προηγούμενης μυκητιασικής λοίμωξης

Ένδειξη για αντιμυκητιασική 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 αντιμυκητιασικής αγωγής

Η εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή περιλαμβάνει χορήγηση αμφοτερικίνης Β ή/και των λιπιδιακών μορφών της, ή κασποφουγκίνης ή βορικοναζόλης, ιδιαίτερα επί υποψίας ασπεργίλλωσης, οπότε αποτελεί και θεραπεία εκλογής. Οι λιπιδιακές μορφές αμφοτερικίνης Β προτιμώνται 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 τη νεότερη αζόλη ποσακοναζόλη, η οποία προς το παρόν υπάρχει μόνο σε από του στόματος μορφή σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό. Η ιτρακοναζόλη, παρά το γεγονός ότι περιλαμβάνει στο φάσμα της τον ασπέργιλλο, υπάρχει μόνο σε από του στόματος μορφή (προτιμάται το διάλυμα), ενώ παρουσιάζει κυμαινόμενη και προβληματική απορρόφηση. Σημειωτέον ότι διάφορα είδη *Candida*

παρουσιάζουν αυξανόμενη ανοχή 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 ανοχής στη φλουκοναζόλη και η *Candida krusei* είναι ανθεκτική. Ως εκ τούτου, μέχρι ταυτοποίησης του είδους της *Candida*, η εμπειρική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει μια εχιννοκανδίνη ή βορικοναζόλη ή αμφοτερικίνη (βλέπε Πίνακα 4 για τη δοσολογία αντιμυκητιασικών φαρμάκων και Πίνακα 5 για τη θεραπεία εκλογής των συχνότερων μυκητιασικών λοιμώξεων στην Ελλάδα).

**Πίνακας 4.** Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμυκητιασικών στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Αντιμυκητιασικό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία
Αμφοτερικίνη Β (κλασική)	IV	0,6-1 mg/kg/24ωρο
Λιπιδιακή αμφοτερικίνη Β		
Ambisome	IV	3-10 mg/kg/24ωρο <sup>a</sup>
Abelcet	IV	5 mg/kg/24ωρο
Φλουκοναζόλη	IV/p.o.	200-800 mg/24ωρο <sup>b</sup>
Ιτρακοναζόλη	p.o. (solution)	200 mg/12ωρο
Βορικοναζόλη	IV/p.o.	4 mg/kg/12ωρο <sup>c</sup>
Ποσακοναζόλη	p.o.	200 mg/6ωρο ή 400 mg/12ωρο με φαγητό
Κασποφουγκίνη	IV	50 mg/24ωρο <sup>d</sup>
Μικαφουγκίνη	IV	150 mg/24ωρο <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: η χαμηλή δοσολογία για την καντιντίαση, 5 mg/kg για την ασπεργίλλωση και 7-10 mg/kg για την ζυγομύκωση.

<sup>b</sup>200-400 mg για λοιμώξεις στόματος-οισοφάγου και 800 mg (10-12 mg/kg)/24ωρο για συστηματική καντιντίαση. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση μυελού οστών 400 mg/24ωρο.

<sup>c</sup>Προηγείται φόρτιση με 6 mg/kg/12ωρο το πρώτο 24ωρο. Η ενδοφλέβια μορφή δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/h.

<sup>d</sup>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.

<sup>e</sup>Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση μυελού οστών 50 mg/24ωρο, για *Candida albicans* 100 mg/24ωρο. Πρόκειται να κυκλοφορήσει σύντομα και στην Ελλάδα.

**Πίνακας 5.** Θεραπεία εκλογής και εναλλακτική θεραπεία συχνότερων μυκητιασικών λοιμώξεων.

Μυκητιασική λοίμωξη (πιθανή ή τεκμηριωμένη)	Θεραπεία εκλογής	Εναλλακτική θεραπεία
Λοίμωξη από <i>Candida</i> sp. Προ ταυτοποίησης <i>Candida albicans</i> , <i>tropicalis</i> , <i>parapsilosis</i>	Κασποφουγκίνη <sup>α</sup> Φλουконаζόλη	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup> κασποφουγκίνη, βορικοναζόλη, λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β
<i>Candida glabrata</i> , <i>krusei</i>	Κασποφουγκίνη <sup>α</sup>	Βορικοναζόλη, λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β
Ασπεργίλλωση ( <i>Aspergillus</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup> Κασποφουγκίνη <sup>α</sup> , ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη
Φουζαρίωση ( <i>Fusarium</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup>
Ζυγομυκητίαση/μυκορμύκωση ( <i>zygomycetes</i> sp./ <i>mucorales</i> sp.)	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup>	Ποσακοναζόλη <sup>β</sup>
Φαιουφομυκώσεις <i>Scedosporium prolificans</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Curvularia Exophiala</i> κ.ά. <i>Scedodporium apiospermum</i>	Ιτρακοναζόλη + χειρουργικός καθαρισμός Βορικοναζόλη	Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη Ιτρακοναζόλη
Νόσος από <i>Penicillium</i> sp.	Λιπιδιακή αμφοτερικίνη Β <sup>β</sup>	Ιτρακοναζόλη
Σποροτρίχωση Δερματική Διάσπαρτη, μηνιγγική	Ιτρακοναζόλη Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup>	Φλουκοναζόλη Φλουκοναζόλη
Κρυπτοκόκκωση	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup> + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολούθως φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολούθως φλουκοναζόλη
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β <sup>β</sup> Κασποφουγκίνη	Βορικοναζόλη

<sup>α</sup>Όταν κυκλοφορήσει μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μικαφουγκίνη.

<sup>β</sup>Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (*Ambisome*), λιπιδιακό σύμπλεγμα αμφοτερικίνη Β (*ABELCET*).

### 5.5. Η διάρκεια της εμπειρικής αντιμυκητιασικής 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 αντιμυκητιασικών

Η συνδυασμένη αντιμυκητιασική 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 κασποφουγκίνης.

## 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-ική θεραπεία

Η εμπειρική αντι-ική 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 (ριμπαβίρινη, αν και η χρήση της δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη) ή ιό της γρίπης (αμανταδίνη ή ριμανταδίνη ή σεσλαμιβίρη ή ζαναμιβίρη). Σε βαριά ανοσοκατεσταλμένους αρρώστους,

ιδίως μεταμοσχευμένους με συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, πνευμονίτιδας ή γενικευμένης λοίμωξης δίδεται ακυκλοβίρη ή γανσυκλοβίρη με οδηγό το ιστορικό, την κλινική εικόνα και την παρακολούθηση αντισωμάτων στον ορό. Η φθοκαρνέτη δίδεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή επιμένουσας εγκεφαλίτιδας ή αμφιβληστροειδίτιδας από CMV (βλέπε Πίνακα 6 για δόσεις κυριότερων αντι-ϊκών φαρμάκων).

## 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.

Η χρήση των αυξητικών παραγόντων σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία δεν έχει μειώσει τη συνολική θνητότητα, έχει όμως μειώσει τη συνολική διάρκεια νοσηλείας και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας. Δεν είναι ακόμα σαφές αν οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα που σχετίζεται με τις λοιμώξεις στη φάση της ουδετεροπενίας.

Μπορούν, 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 ( $\geq 7-10$  ημέρες) και σημαντικό κίνδυνο για εμπύρετο επεισόδιο ( $>40\%$ ). 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. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι οι μετα-αναλύσεις χημειοπροφύλαξης ουδετεροπενικών ασθενών μέχρι και το 2004, τεκμηρίωσαν μείωση συχνότητας εμπυρέτων επεισοδίων, Gram-

αρνητικών και τεκμηριωμένων λοιμώξεων, διάρκειας νοσηλείας και χρήσης αντιβιοτικών. Ωστόσο, η από του στόματος χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης δεν μείωσε τη συνολική θνητότητα, ούτε αυτήν που σχετίζεται με λοιμώξεις, ενώ φάνηκε να συνδέεται με ανάπτυξη αντοχής και τοξικότητα. Η παράλληλη χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης δεν ενισχύει το προστατευτικό αποτέλεσμα που προσφέρει η χορήγηση μόνον αυξητικών παραγόντων.

Το 2005 δημοσιεύθηκαν δύο μετα-αναλύσεις που ανατρέπουν τα δεδομένα, καταδεικνύοντας μείωση της θνητότητας τόσο της συνολικής όσο και της αποδιδόμενης σε λοιμώξεις, ιδιαίτερα μετά από τη χορήγηση κινολονών και κυρίως σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και αναμενόμενη μακρά περίοδο ουδετεροπενίας ( $\geq 7$  ημέρες). Αναμένονται νέα βιβλιογραφικά δεδομένα για τον σαφή καθορισμό του πληθυσμού εκείνου των ουδετεροπενικών ασθενών ο οποίος σαφώς ωφελείται από τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης.

### **8.2. Αντιμικροβιακή προφύλαξη σε ειδικές ομάδες**

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 ουδετεροπενίας  $\geq 7$  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 δραστικότητα τους έναντι των Gram-αρνητικών του νοσοκομείου στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώδεις επιπλοκές συνήθως παραμένουν νοσηλευόμενοι κατά το διάστημα της απύρετης ουδετεροπενίας. Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων ( $>500/\text{κκχ}$ ) ή μέχρι την εμφάνιση εμπυρέτου 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 αναίμια, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

### **8.3. Προφύλαξη από πνευμοκύστη**

Σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης 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. Για τους μεταμοσχευμένους η χορήγηση αρχίζει μετά την ανάπλαση.

### **8.4. 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 κεντρικών ενδοφλεβίων καθετήρων).

## **9. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

### **9.1. Προφύλαξη κατά των επιφανειακών μυκητιάσεων και της καντιντίασης**

Ο ρόλος της φλουκοναζόλης στην πρόληψη των επιπολής μυκητιάσεων και της συστηματικής καντιντίασης σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων έχει κατοχυρωθεί και ως εκ τούτου, συνιστάται η χορήγησή της σε όλους αυτούς τους ασθενείς, σε δόση 400 mg/24ωρο και για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

### **9.2. Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων**

Στους υπόλοιπους ασθενείς με ουδετεροπενία, η χορήγηση αντιμυκητιασικής προφύλαξης με φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή αμφοτερικίνη Β, παρά τη μείωση της ανάγκης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής και τη μείωση των συστηματικών μυκητιάσεων, κυρίως δε, της καντιντίασης, δεν μπόρεσε να δείξει μείωση της θνητότητας. Ανησυχία προκαλεί η αύξηση των υφομυκητιάσεων διεθνώς, οι οποίες συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα και για την πρόληψη των οποίων απαιτούνται αντιμυκητιασικά με ευρύ φάσμα, στα οποία δεν περιλαμβάνεται η φλουκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη.

Στο τέλος του 2005 ανακοινώθηκαν οι πρώτες μελέτες προφύλαξης με τη νέα αζόλη, ποσακοναζόλη, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών με υψηλό κίνδυνο συστηματικών μυκητιάσεων, όπως οι ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και GVHD βαθμού III και IV και ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και παρατεταμένη (>7 ημέρες) ουδετεροπενία. Για πρώτη φορά κατεδείχθη το πλεονέκτημα μείωσης της θνητότητας. Η ποσακοναζόλη κυκλοφόρησε πρόσφατα και αναμένονται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της στην αντιμυκητιασική προφύλαξη των ασθενών με ουδετεροπενία.

### 9.3. Υποψήφιοι για αντιμυκητιασική προφύλαξη

Επί του παρόντος και εν αναμονή των νεότερων δεδομένων, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για συστηματική χορήγηση αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε ασθενείς άλλους εκτός από αυτούς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων ή ανάλογη ανοσοκαταστολή [π.χ. χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικού ορού σε ασθενή με απλαστική αναιμία, θεραπεία με ανάλογα των πουρινών (φλουδαραβίνη)]. Εκτός από τη φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και αμφοτερικίνη Β σε ενδοφλέβια παρ' ημέρα (ή τρισεβδομαδιαία) χορήγηση. Η ποσακοναζόλη εμφανίζεται ως υποσχόμενο φάρμακο, αναμένονται όμως περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

## 10. ΑΝΤΙ-ΠΙΚΗ 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.

Επίσης, προφύλαξη με ακυκλοβίρη σε δόση 200 mg/8ωρο συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς λόγω θεραπείας με φλουδαραβίνη 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 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 στην υγιεινή των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού πριν και μετά από κάθε επαφή. Ο χειρισμός του



ουδετεροπενικού ασθενούς απαιτεί χρήση ποδιάς μίας χρήσης, αποστειρωμένων γαντιών και μάσκας. Πρέπει να αποφεύγονται ή να περιορίζονται στο ελάχιστο μετακινήσεις του ασθενούς εντός του νοσοκομείου (π.χ. για διαγνωστικές εξετάσεις).

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. Το νερό πρέπει να υφίσταται βράσιμο. 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. Hughes WT., Armstrong D., Bodey GP. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 2002;34:730-51.
2. Link H., Bohme A., Cornely OA. et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever. *Ann Hematol*, 2003;82(Suppl 2):S105-17.
3. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: Salient features and comments. *Clin Infect Dis*, 2004;39(Suppl 1): S44-8.
4. 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.
5. Caillot D., Couaillier JF, Bernard A. et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*, 2001;19:253-9.
6. 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.
7. Jimeno A., Garia-Velasco A., del Val O. et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer*, 2004;100:2462-9.
8. Giamarellos-Bourboulis EJ., 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.
9. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel RP. et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial blood stream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*, 2003;36:1103-10.

10. Paul M., Soares-weiser K., Leibovici L.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003;327:1111-21.
11. Aiken SK, Wetzstein GA. Once-daily aminoglycosides in patients with neutropenic fever. *Oncol Pharm*, 2002;9:426-31.
12. Chamilos G, Bamias A, Efsthathiou E. et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral μοξιφλοξασίνη. *Cancer*, 2005;103:2629-35.
13. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis*, 1991;165:951-8.
14. Cometta A, Kern WV, De Bock R. et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*, 2003;37:382-9.
15. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother*, 2000;12(Suppl 5):S34-9.
16. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C., Hiemenz J, Schwartz C., Bodensteiner D. et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Eng J Med*, 1999;340:764-71.
17. Walsh TJ, Tepler H., Donowitz GR. et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New Engl J Med*, 2004;351:1391-402.
18. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ. et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *New Engl J Med*, 2002;346:225-34.
19. Kern WV. Modifications of therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 2000;16:139-41.
20. Gafter-Gvili A, Fraser A., Paul M. et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*, 2005;142(12 Pt 1):979-95.
21. Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LCM. 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.
22. 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.
23. Jaksic B, Martnelli 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.
24. Dykewicz CA. Hospital infection control in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Emerg Infect Dis*, 2001;7:263-7.
25. Singh N, Limaye AP, 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.
26. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:335-47.
27. Cornery OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356:348-59.
28. Smith TJ, Khatcheressian JL, Lyman GH et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
29. Wingard JR. New approaches to invasive fungal infections in acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:99-107.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ  
ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**

**Ομάδα Εργασίας**  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
και της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας

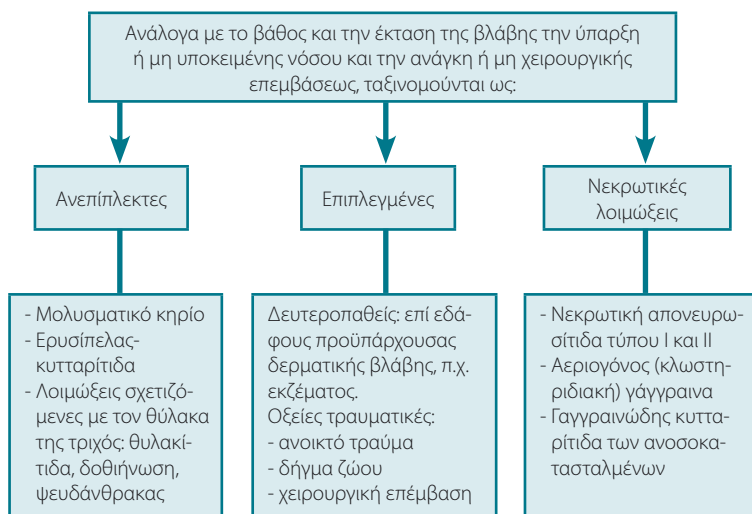
**Συντονίστρια:** Κ. Κανελλακοπούλου

**Ομάδα Εργασίας:** Ε. Γιαμαρέλλου  
Κ. Κανελλακοπούλου  
Α. Παπαδόπουλος

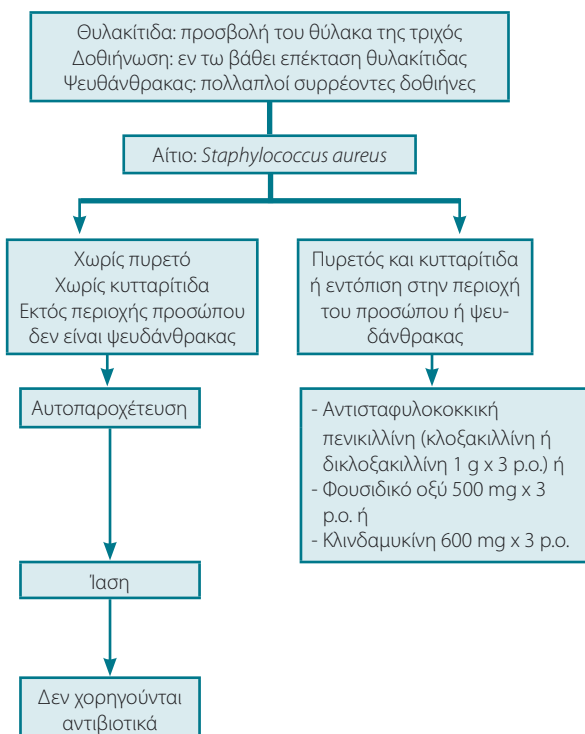
Ιδιαίτερη δυσκολία στις λοιμώξεις αυτές υπάρχει στην ταξινόμηση των διαφόρων οντοτήτων, με αποτέλεσμα να δημιουργείται πιθανώς σύγχυση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στο κεφάλαιο αυτό ακολουθήθηκε η ταξινόμηση με κριτήρια την έκταση και το βάθος της βλάβης, την ύπαρξη ή μη υποκείμενης νόσου και την ανάγκης ή μη χειρουργικής επεμβάσεως (Σχήμα 1). Ωστόσο, ορισμένες λοιμώξεις δεν εμπίπτουν στην ανωτέρω κατάταξη και αποτελούν ιδιαίτερη οντότητα, όπως για παράδειγμα, η πυομυοσίτιδα.

Στα Σχήματα 2 έως 8, που παρατίθενται στη συνέχεια, περιγράφονται εν συντομία οι ορισμοί των κλινικών συνδρόμων, τα αίτια, οι κλινικές εικόνες όπως και η θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων με μορφή αλγορίθμων.

**Σχήμα 1.** Ταξινόμηση λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων.



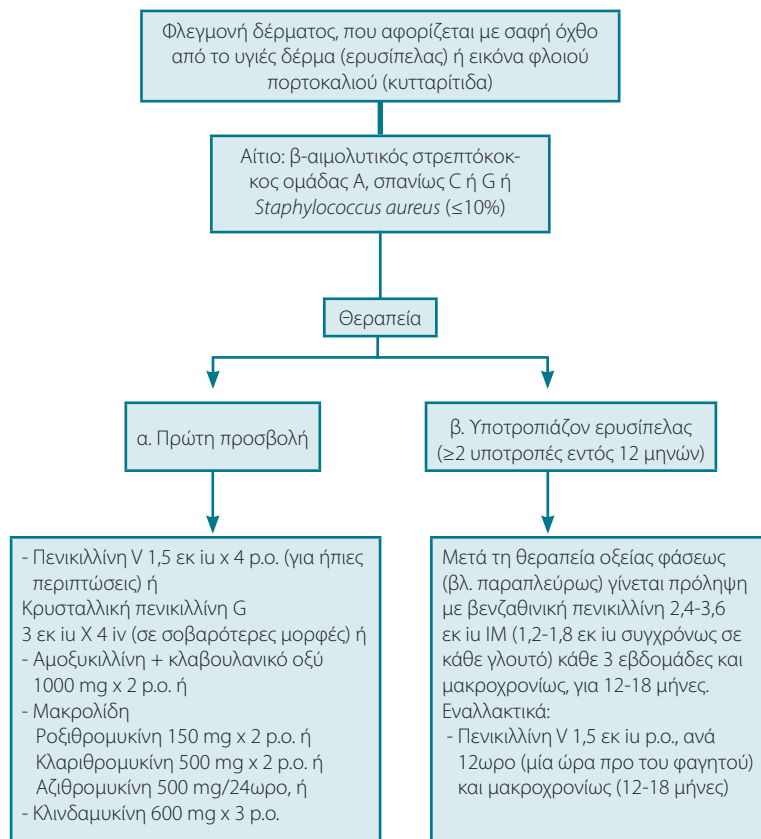
Σχήμα 2. Δοθιήνωση-Θυλακίτιδα-Ψευδάνθρακας.



### Σχόλια:

1. Η πολλαπλή εν τω βάθει θυλακίτιδα του γενείου καλείται σύκωση.
2. Επί συχνών υποτροπών έλεγχος με καλλιέργειες για φορεία *Staphylococcus aureus*, λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη και υπογαμμασφαιριναιμίας. Αν ο ασθενής είναι φορέας *S. aureus* γίνεται προσπάθεια εξάλειψης της φορείας με τα ακόλουθα μέτρα:
  - α. Μυρίγοσιν τοπικά στους ρώθωνες X 7 ημέρες (2-3 φορές/24ωρο)
  - β. Πλύσιμο σώματος με αλκοολούχο αντισηπτικό
  - γ. Πλύσιμο χεριών με αλκοολούχο αντισηπτικό μετά την περιποίηση των βλαβών και κυρίως αποφυγή της μεταφοράς μικροβίων από τη βλάβη σε άλλη περιοχή του σώματος με τα χέρια (αυτοεμβολιασμός).
3. Η διάρκεια θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης και της υποκείμενης νόσου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) και κυμαίνεται από 5-14 ημέρες.
4. Σπανιότερα παθογόνα: *Pseudomonas aeruginosa* προκαλεί θυλακίτιδα και παρατηρείται σε κολυμβητές σε πισίνες με ανεπαρκή χλωρίωση.

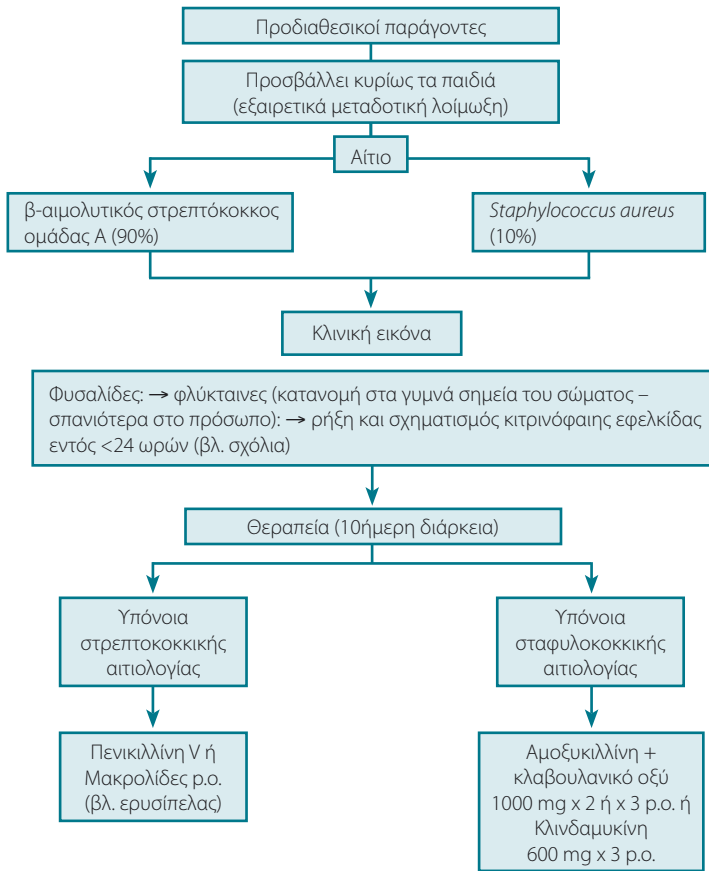
## Σχήμα 3. Ερυσίπελας-Κυτταρίτιδα.



## Σχόλια:

1. Αν η κυτταρίτιδα αφορά το πρόσωπο ή συνοδεύεται από υψηλό πυρετό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται IV. Επομένως, πιθανώς να απαιτείται είσοδος στο νοσοκομείο.
2. Η θεραπεία εκλογής είναι η κρυσταλλική πενικιλίνη G, η αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη, η αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, οι κεφαλοσπορίνες α' γενιάς.

**Σχήμα 4.** Μολυσματικό κηρίο.



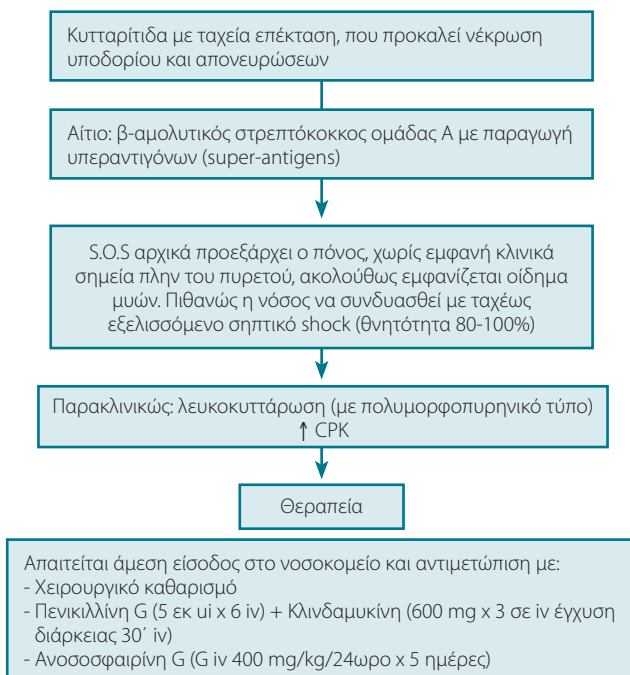
**Σχόλια:**

Αν το μολυσματικό κηρίο εμφανίζεται με φυσαλίδες, οι οποίες εξελίσσονται ταχέως σε μεγάλες φλύκταινες με κίτρινο υγρό, και οι οποίες μετά τη ρήξη τους σχηματίζουν λεπτές καφεοειδείς εφελκίδες, οφείλεται σε *S. aureus* και προσβάλλει κυρίως νεογνά και μικρότερα παιδιά.

**Σχήμα 5.** Νεκρωτικές λοιμώξεις.

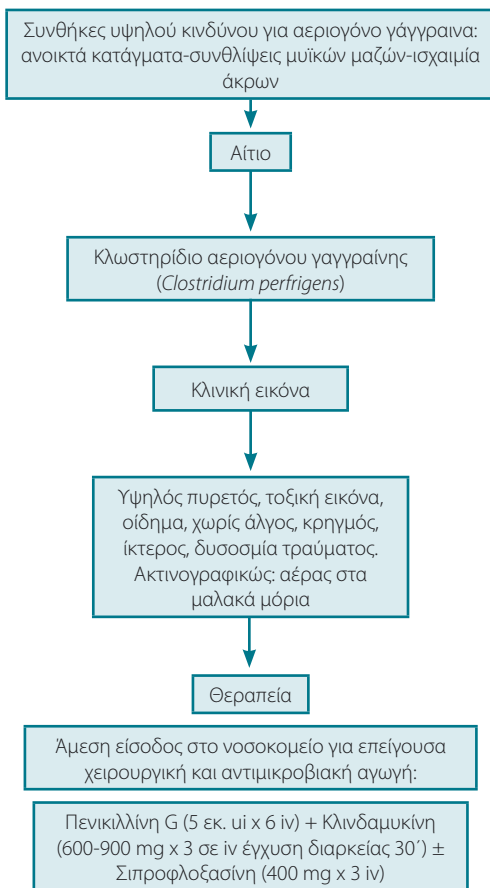
**A. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου I ή συνεργική μη κλωστηριδιακή μυονέκρωση ή γάγγραινα:** Περιγράφεται στο κεφάλαιο των χειρουργικών λοιμώξεων (βλέπε σελ. 269)

**B. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου II ή στρεπτοκοκκική γάγγραινα (Flesh eating disease):**





### Γ. Αεριογόνος γάγγραινα



#### Σχόλια:

1. Η κλινδαμυκίνη ελαττώνει την παραγωγή της τοξίνης.
2. Για τυχόν συνύπαρξη και λοιμώξεως από Gram (-) βακτήρια προστίθεται η σιπροφλοξασίνη.
3. Το υπερβαρικό οξυγόνο ενδέχεται να βοηθήσει.

### Δ. Γάγγραινα οσχέου (γάγγραινα Fournier)

Αποτελεί μορφή νεκρωτικής απονευρωσίτιδας η οποία εκδηλώνεται με νέκρωση του οσχέου, που επεκτείνεται στους μυς του περινέου, της κοιλιάς και στο πέος (είναι χαρακτηριστικό ότι δεν προσβάλλονται οι όρχις)

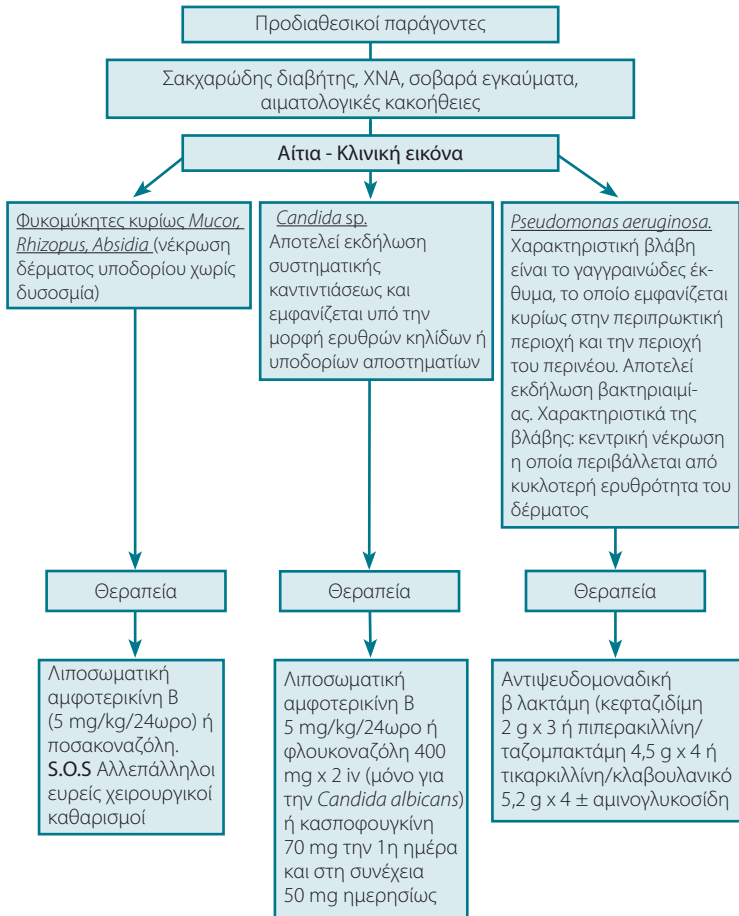
Προδιαθεσικοί παράγοντες

Λοιμώξεις περινέου  
Σακχαρώδης διαβήτης

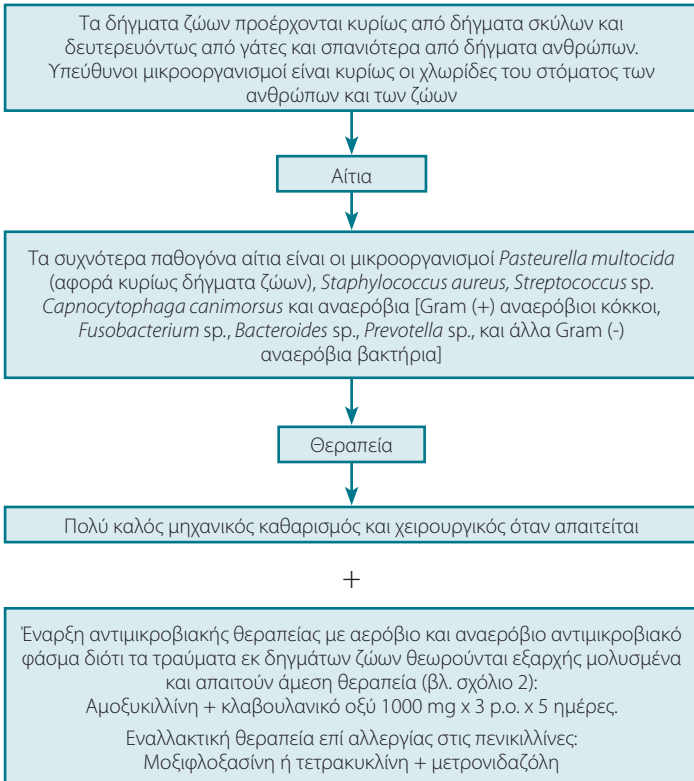
Θεραπεία

Άμεση είσοδος στο νοσοκομείο για ευρύ χειρουργικό καθαρισμό, διενέργεια κολοστομίας και χορήγηση αντιμικροβιακών (βλ. συνεργική γάγγραινα, σ. 270)

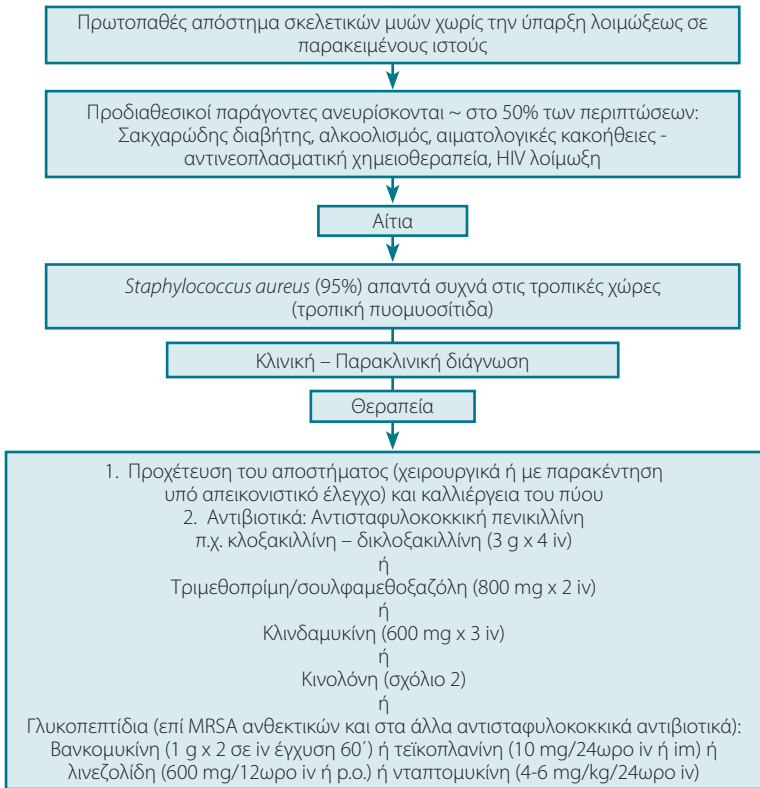
Ε. Γαγγραινώδης κυτταρίτιδα επί ανοσοκατεσταλμένων ασθενών



**Σχήμα 6.** Λοιμώξεις από δήγματα ανθρώπων και ζώων.



Σχήμα 7. Πυομοστίδα.



**Σχόλια:**

1. Η θεραπεία αρχικά είναι iv και μετά τη σημαντική υποχώρηση του αποστήματος απεικονιστικώς μπορεί να μετατραπεί σε από του στόματος μέχρι πλήρους εξαλείψεως της συλλογής.
2. Σιπροφλοξασίνη (400 mg x 3 iv → 1 g x 2 p.o.) ή οφλοξασίνη (400 mg x 2 iv → p.o.) ή μοξιφλοξασίνη (400 mg iv → p.o.).
3. Προσοχή, διότι η λινεζολίδη μετά το 10ημέρο θεραπείας και ιδιαίτερος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, προκαλεί αναιμία και θρομβοπενία, η οποία αυτοαντάσσεται με τη διακοπή του φαρμάκου.
4. Η νταπτομυσίνη απαιτεί παρακολούθηση της CRP μια φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και συχνότερα σε ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυσπάθειας, όπως επί νεφρικής ανεπάρκειας ή επί συγχορηγήσεως άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με μυσπάθεια π.χ. φιμπράτης, κυκλοσπορίνης και εάν η CRP υπερβεί το πενταπλάσιο του ανωτέρου ορίου των φυσιολογικών τιμών διακόπτεται το φάρμακο.

**Πίνακας 1.** Οδηγίες ανοσοποίησης μετά από τραυματισμό.

Ιστορικό ανοσοποίησης στον τέτανο	Τραύμα ρυπαρό		Τραύμα καθαρό <sup>γ</sup>	
	Td	TIG	Td	TIG
≥3 δόσεις	ΟΧΙ <sup>α</sup>	ΟΧΙ	ΟΧΙ <sup>β</sup>	ΟΧΙ
Άγνωστο ή <3 δόσεις	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ

<sup>α</sup>Εκτός εάν έχουν περάσει >5 έτη από τον τελευταίο εμβολιασμό.

<sup>β</sup>Εκτός εάν έχουν περάσει >10 έτη από τον εμβολιασμό.

<sup>γ</sup>Τραύμα πρόσφατο (<6 ώρες), καθαρό, με αιχμηρό όργανο, μικρού βάθους.

Td: Διπλούν εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου για ενηλίκους.

TIG: Τετανική Ανοσοσφαιρίνη.

### Σχόλια:

1. Ο μηχανικός καθαρισμός πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατό (το πρώτο 24ωρο) και αφορά καλό πλύσιμο του τραύματος με H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και αντισηπτικά και όταν χρειάζεται συμπληρώνεται με χειρουργικό καθαρισμό.
2. Τα τραύματα αφορούν κυρίως τα άκρα και σπανιότερα το πρόσωπο, όπου και απαιτείται μεγαλύτερη προσοχή λόγω μεγαλύτερου κινδύνου διασποράς της λοιμώξεως στο ΚΝΣ.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

### Ομάδα Εργασίας

της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας  
και της Ελληνικής Ορθοπαιδικής Εταιρείας

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα Εργασίας: **Α. Βαρβαρούσης**  
**Ε. Γιαννιτσιώτη**  
**Κ. Κανελλακοπούλου**  
**Μ. Λελέκης**  
**Κ. Μαλίζος**  
**Α. Παπαδόπουλος**  
**Ε. Πλατσούκα**  
**Δ. Χαλκιαδάκη**  
**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 καταστροφή. Η ύπαρξη νεκρωμένου οστού είναι χαρακτηριστικό της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

### 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Κατά Waldvogel:

1. Αιματογενής (οξεία – χρόνια)
2. Από παρακείμενη εστία (οξεία – χρόνια)
  - α. Με αγγειακή ανεπάρκεια
  - β. Χωρίς αγγειακή ανεπάρκεια.

**Πίνακας 1.** Προδιαθεσικοί παράγοντες και παθογόνα.

Προδιαθεσικοί παράγοντες
Σακχαρώδης διαβήτης
Δρεπανοκυτταρική νόσος
Ανοσοανεπάρκεια
Χρήστης ή χρήση ΕΦ ουσιών
Ενδοκαρδίτιδα
Ουρολοίμωξη
Βακτηριαμία από κεντρική γραμμή
Συχνότερα παθογόνα
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus</i> sp.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ιδίως σε χρήστες ΕΦ ουσιών)
<i>Salmonella</i> sp. (ιδίως σε δρεπανοκυτταρική νόσο) κ.ά.



### 3. ΟΞΕΙΑ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΑ

#### 3.1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Το 20% της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας αφορά στους ενήλικες και εντοπίζεται συχνότερα στα πλατέα οστά και ιδίως, στη σπονδυλική στήλη. Η οξεία οστεομυελίτιδα είναι δυνατόν να προκληθεί από επινέμηση του οστού από παρακείμενη οξεία φλεγμονώδη εστία.

#### 3.2. Διαγνωστική προσέγγιση

##### Κλινική εικόνα

Άλγος και περιορισμός της κινητικότητας. Το οίδημα, η ερυθρότητα και η αυξημένη θερμότητα παρουσιάζονται αρκετά αργότερα στην πορεία της οστεομυελίτιδας. Πυρετός εμφανίζεται κυρίως σε λοίμωξη από *S. aureus*.

##### Εργαστηριακός έλεγχος

1. Αύξηση συνήθως των δεικτών φλεγμονής: λευκά αιμοσφαίρια, CRP, ΤΚΕ. Είναι επίσης χρήσιμοι δείκτες και για παρακολούθηση της πορείας της νόσου.
2. Η καλλιέργεια αίματος αποβαίνει θετική στο 50% των περιπτώσεων της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας. Μερικές φορές ο συνδυασμός ενδεικτικών ακτινολογικών βλαβών και θετικής καλλιέργειας αίματος μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη για βιοψία οστού. Η καλλιέργεια και η ιστολογική εξέταση διεγχειρητικών δειγμάτων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όπου η παρουσία >5 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε ιστολογικές τομές είναι ενδεικτική λοίμωξης (ευαισθησία 43-84%, ειδικότητα 93-97%). Η καλλιέργεια υλικού από τον συριγγώδη πόρο είναι αναξιόπιστη.
3. Απεικονιστικές μέθοδοι:
  - Ακτινογραφία: Τα ευρήματα καθυστερούν κατά 2 εβδομάδες. Τα πλέον πρώιμα σημεία είναι το οίδημα μαλακών μορίων, το περιοστικό οίδημα ή ανάσπαση, η εστιακή οστεοπενία.
  - Υπερηχογράφημα: Απεικόνιση των πέριξ μαλακών μορίων, υπέγερση και πάχυνση του περιοστέου.
  - Σπινθηρογραφήματα: Ιδιαίτερα χρήσιμο είναι το σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP τριών φάσεων, το οποίο αποβαίνει θετικό εντός των 2-3 πρώτων ημερών. Χρησιμοποιούνται επίσης και άλλες σπινθηρογραφικές μέθοδοι (π.χ.  $^{67}\text{Ga}$  και σεσημασμένα λευκά με  $^{111}\text{In}$ ). Υπό μελέτη βρίσκεται το PET Scan με FDG.
  - Αξονική τομογραφία: Καλή απεικόνιση της φλοιώδους μοίρας του οστού, του περιοστέου και των μαλακών μορίων.
  - Μαγνητική τομογραφία: Καλή απεικόνιση των πολύ πρώιμων οστικών αλλοιώσεων (οίδημα μυελού) και των μαλακών μορίων πέριξ του οστού. Δεν προσφέρει βοήθεια στην παρακολούθηση της εξέλιξης μετά από θεραπεία.

### 3.3. Αντιμικροβιακή αγωγή

**Πίνακας 2.** Χορήγηση αντιμικροβιακών αναλόγως του αποτελέσματος της καλλιέργειας.

Μικροοργανισμός	Επιλογές αντιμικροβιακών
<i>S. aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη - MSSA)	Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη 2 g/4ωρο IV) και στη συνέχεια 1 g/6ωρο p.o. ή κλινδαμυκίνη* 600-900 mg/8ωρο IV σε έγχυση 30' ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη 160/800 mg/12ωρο IV ή σιπροφλοξασίνη 600 mg/12ωρο ή 400 mg/8ωρο IV ή 750-1000 mg/12ωρο p.o.
<i>S. aureus</i> (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη - MRSA)	Κλινδαμυκίνη* 600-900 mg/8ωρο IV σε έγχυση 30' ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη 160/800 mg/12ωρο IV ή βανκομυκίνη 1 g/12ωρο IV ή τείκοπλανίνη 10 mg/kg x 1 IV ή IM ή λινεζολίδη 600 mg/12ωρο IV ή p.o.**
	Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί αντισταφυλοκοκκικών φαρμάκων (βλ. θεραπεία χρόνιας οστεομυελίτιδας)
<i>Streptococcus</i> sp.	Πενικιλίνη G 3-4.000.000 IU/4ωρο IV ή αμπικιλίνη 2 gr/6ωρο IV
<i>Enterococcus</i> sp.	Αμπικιλίνη/αμοξυκιλλίνη 3 g/6ωρο IV +/- γενταμικίνη 1 mg/kg/8ωρο IV
Gram (-) βακτηρίδια πλην της <i>P. aeruginosa</i>	Σιπροφλοξασίνη (ως ανωτέρω) ή άλλη νεότερη κινολόνη (π.χ. οφλοξασίνη 400 mg/12ωρο IV) ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη 3 g/6ωρο IV ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g/8ωρο IV ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g/6ωρο IV ή τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό 5,2 g/6ωρο ή 8ωρο IV ή κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (π.χ. κεφτριαξόνη 2 g/24ωρο IV ή IM, κεφταζιδίμη 2 g/8ωρο IV, ή κεφοταξίμη 2 g/8ωρο IV ή κεφεπίμη 2 g/8ωρο IV) ή αζτρεονάμη 2 g/8ωρο IV ή καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 1 g/8ωρο IV, μεροπενέμη 2 g/8ωρο IV, ερταπενέμη 2 g/ IV)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Σιπροφλοξασίνη ή κεφατιζιδίμη ή κεφεπίμη ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμη (πλην ερταπενέμης) (δοσολογία ως ανωτέρω)

\*Η χορήγηση κλινδαμυκίνης πρέπει να συνοδεύεται από συγχορήγηση *Saccharomyces boulardii* (2 δισκία ανά 8ωρο μία ώρα προ φαγητού).

\*\*Η λινεζολίδη, καθώς και οι νεότερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), δεν έχουν λάβει επίσημη έγκριση από τον ΕΟΦ για χρήση στις οστικές λοιμώξεις.

### Εμπειρική θεραπεία

1. Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη). Σε ασθενείς με ενδοοσσοκομειακή οστεομυελίτιδα χορηγείται βανκομυκίνη μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργείων.
2. Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια: Αντισταφυλοκοκκική αγωγή όπως στο 1, κινολόνη σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαξόνη.
3. Σε χρήστες ΕΦ ουσιών: Αντιψευδομοναδική αγωγή (βλ. Πίνακα 1). Διάρκεια θεραπείας: 4-6 εβδομάδες (υποχρεωτικά ΕΦ αγωγή τις 2 πρώτες εβδομάδες).

### 3.4. Χειρουργική θεραπεία

Απαιτείται συχνά στους ενήλικες και συνδυάζεται πάντα με αντιμικροβιακή αγωγή η οποία πρέπει να είναι έγκαιρη και δόκιμη όπως προαναφέρθηκε.

Χειρουργική θεραπεία:

- Χειρουργικός καθαρισμός (Bone debridement)
- Κάλυψη νεκρού χώρου (Reconstruction & Dead space management)
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization)
- Κάλυψη μαλακών μοριών (Soft tissue coverage).

## 4. ΧΡΟΝΙΑ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

### 4.1. Μικροβιολογία

**Πίνακας 3.** Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Βακτήριο	Απομόνωση
<i>Staphylococcus aureus</i>	50-70 %, το συνηθέστερο παθογόνο
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	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 (π.χ. πάτημα καρφίου), σε χρήστες IV ουσιών
<i>Salmonella</i> sp. (π.χ. <i>S. enteritidis</i> )	<20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
Αερόβια και αναερόβια	5% του συνόλου, μικτές λοιμώξεις

**Σχήμα 1.** Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος χρόνιας οστεομυελίτιδας.

**Διάγνωση**

**Ιστορικό**

Τραύμα στην περιοχή  
Χειρ. επέμβαση  
Οξεία οστεομυελίτιδα

**Κλινική εικόνα**

Συριγγώδης πόρος  
(όχι πάντα)  
Οίδημα της περιοχής  
Συνήθως ήπια  
τοπικά σημεία  
φλεγμονής  
(πόνος, ερυθρότητα,  
θερμότητα)

**Εργαστηριακή διερεύνηση**

Αύξηση της ΤΚΕ, CRP  
(μη ειδικές εξετάσεις,  
ενισχυτικές όμως για τη διάγνωση  
και χρήσιμες για την παρακολούθηση  
της πορείας της νόσου)



**Απεικονιστικός έλεγχος <sup>1</sup>**

MRI (μέθοδος εκλογής με ευαισθησία  
95%, ειδικότητα 88% - απεικόνιση των  
πλείστων αλλοιώσεων)

**Σπινθηρογράφημα**

Σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων με  
τεχνητό <sup>99m</sup>Tc-MDP  
(ευαισθησία 95%, ειδικότητα 33%)

Αξονική τομογραφία (απεικόνιση  
φλοιού και μαλακών μορίων)  
Υπερηχογράφημα (υπέγερση  
περιοστέου, τοπική αύξηση  
αγγειώσεων, τοπική συλλογή -  
χρήσιμο για παρακέντηση)

Σπινθηρογράφημα με <sup>67</sup>Ga  
(ευαισθησία 81%, ειδικότητα 69% -  
αμφίβολη η χρησιμότητα του συνδυασμού  
με σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-MDP)

A/a οστού (μη ειδική, καθυστερεί η  
απεικόνιση της βλάβης)

Σπινθηρογράφημα με λευκά σσημασμένα  
με <sup>111</sup>In (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 85% -  
δύσχρηστο)



**Τεκμηρίωση διάγνωσης**

1. Καλλιέργειες από δείγματα οστού (≥3) μετά από ανοικτή (κατά προτίμηση) ή κλειστή βιοψία διά μέσου υγιούς δέρματος. Προηγηθείσα διακοπή αντιβιοτικών για ≥2 εβδομάδες διότι αυξάνει την ευαισθησία των καλλιεργειών
2. Παθολογοανατομική εξέταση



**Θεραπεία**

Πάντοτε συνδυασμός εκτεταμένου χειρουργικού καθαρισμού επί υγιών ιστών και μακρο-  
χρόνιας χορήγησης αντιβιοτικών.

Λόγω του χρόνιου χαρακτήρα της λοίμωξης δεν υπάρχει συνήθως ανάγκη για άμεση χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.

Η αγωγή χορηγείται με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας.

Ελάχιστη διάρκεια 6 εβδομάδες, συνήθως 3 μήνες, δυνατόν μέχρι και 6 μήνες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή πορεία του ασθενούς (η θεραπεία γενικά εξατομικεύεται).

### Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα<sup>1</sup>:

Για *S. aureus*, εφόσον το επιτρέπει η ευαισθησία του παθογόνου:

Κλινδαμυκίνη + κοτριμοξαζόλη

Φουσιδικό νάτριο + κοτριμοξαζόλη

Κοτριμοξαζόλη + ριφαμπικίνη<sup>2</sup>

Σιπροφλοξασίνη + ριφαμπικίνη<sup>2,3</sup>

Σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη

Σε πολυανθεκτικό στέλεχος: βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη + ριφαμπικίνη<sup>2</sup>, λινεζολίδη<sup>5</sup>

Για Gram αρνητικά: ανάλογα με το αντιβιογράμμα.

Σε αρνητικές καλλιέργειες: Εμπειρική αγωγή με ένα από τα παραπάνω σχήματα έναντι του *S. aureus*, υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχει δοθεί η ίδια αγωγή κατά τους τελευταίους 3 μήνες.

### Σχόλια:

1. Δοσολογικά σχήματα (βλ. ανωτέρω):

Κλινδαμυκίνη 600 mg x 3 IV ή p.o., 300 mg x 4 p.o.

Κοτριμοξαζόλη 960 mg x 3 ή x 2, IV, p.o.

Φουσιδικό 500 mg x 3, IV, p.o.

Ριφαμπικίνη 600 mg + 300 mg

Σιπροφλοξασίνη 600 mg x 2 (400 mg x 3) IV, 750 mg x 2 (1 g x 2 σε ψευδομονάδα) p.o.

Βανκομυκίνη 500 mg x 4 (1 g x 2) IV

Τειχοπλανίνη 10 mg/kg IV, IM (μετά από φόρτιση με 400 mg ανά 12ωρο – δύο δόσεις συνολικά)

Λινεζολίδη 600 mg x 2, IV, p.o.

2. Η χρήση της ριφαμπικίνης είναι σημαντική στον συνδυασμό, αλλά μόνο όταν το παθογόνο είναι ευαίσθητο. Δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνη της λόγω ταχείας ανάπτυξης αντοχής.
3. Η σιπροφλοξασίνη είναι η κινολόνη με την οποία υπάρχει η μεγαλύτερη εμπειρία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και για την οφλοξασίνη, ενώ τελευταία υπάρχει άθροιση δεδομένων και με τη χρήση της μοξιφλοξασίνης.
4. Πλεονεκτήματα της λινεζολίδης είναι η ύπαρξη μορφής p.o. με άριστη βιοδιαθεσιμότητα και τα εξαιρετικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά. Μειονέκτημα η ανάγκη για στενή παρακολούθηση του ασθενούς για πιθανή τοξικότητα (αναιμία, θρομβοπενία, περιφερική νευρίτιδα) σε μακροχρόνια χορήγηση >15 ημέρες. Υπάρχουν πάντως περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της σε χρόνια οστεομυελίτιδα.

## II. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Δεν υφίσταται τρέχουσα ομοφωνία (consensus statement) για τον ακριβή ορισμό της λοίμωξης μιας αρθροπλαστικής ή ενός άλλου εμφυτεύματος.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Υπολογίζεται ότι διεθνώς διενεργούνται ετησίως >1.500.000 αρθροπλαστικές επεμβάσεις και στην Ελλάδα περίπου 20.000 με εκτιμώμενο κόστος 50.000 \$ και 20.000 € αντίστοιχα.

Η επίπτωση των λοιμώξεων των κυριότερων επεμβάσεων με εμφυτεύματα υπολογίζεται διεθνώς σε 0,5-1% σε αρθροπλαστικές ισχίου, 0,5-2% σε αρθροπλαστικές γόνατος και 5% στα υπόλοιπα εμφυτεύματα. Για την Ελλάδα εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται έως το διπλάσιο των διεθνών. Η επίπτωση είναι τουλάχιστον τριπλάσια σε επανεπεμβάσεις αρθροπλαστικών στην ίδια άρθρωση (αναθεωρήσεις, revisions) και επί σπητικής επιπλοκής το συνολικό κόστος είναι 4-8 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με το κόστος της αρχικής επέμβασης.

Ο κίνδυνος λοιμώξεων μιας αρθροπλαστικής είναι μεγαλύτερος κατά την πρώτη διετία μετά την επέμβαση (5,9/1.000 επεμβάσεις-έτη), αλλά παραμένει σχετικά υψηλός και για τα επόμενα έτη (2,3/1.000 επεμβάσεις-έτη κατά τα επόμενα 8 έτη). Η ταξινόμηση των λοιμώξεων, οι παράγοντες κινδύνου και τα παθογόνα περιγράφονται στους Πίνακες 4, 5 και 6.

### Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων.

Κύριοι παράγοντες κινδύνου	Συσχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιπολής χειρουργική λοίμωξη σε άλλη περιοχή κατά την περιεγχειρητική περίοδο (OR 35)</li> <li>• Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κακοήθεια ή άλλο συστηματικό νόσημα (OR 3)</li> <li>• Προηγούμενη αρθροπλαστική ή χειρουργική επέμβαση στην περιοχή (OR 2)</li> <li>• Προηγούμενη λοίμωξη της άρθρωσης ή γειτονικής περιοχής</li> <li>• Παρατεταμένη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης</li> <li>• Μετεγχειρητική αιμορραγία ή αιμάτων</li> <li>• Μεγάλη ηλικία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σακχ. διαβήτης</li> <li>• Ανοσοκαταστολή/ Ανοσοκατασταλτική θεραπεία</li> <li>• Κακή διατροφή ή παχυσαρκία</li> <li>• Ψωρίαση</li> <li>• Αιμοσφαιρινοπάθεια (ιδίως δρεπανοκυτταρική νόσος)</li> <li>• Βακτηριαμία (στην όψιμη αιματογενή νόσο)</li> </ul>

### Πίνακας 5. Παθογόνα αίτια σε ορθοπαιδικές λοιμώξεις με εμφυτεύματα.

Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CNS)	20-43%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20-25%
Πολυμικροβιακές	10-19%
Gram-αρνητικά βακτηρίδια	3-11%
<i>Streptococcus</i> sp.	8-10%
<i>Enterococcus</i> sp.	3-7%
Αναερόβια βακτήρια	2-10%
<i>Candida</i> sp., <i>Brucella</i> sp.,	σπάνια
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>P. acnes</i>	σπάνια
Μη ανίχνευση παθογόνου	8-19%

**Πίνακας 6.** Ταξινόμηση λοιμώξεων παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης.

Κατηγορία λοίμωξης	%	Χρονική έναρξη μετά την επέμβαση	Κύρια παθογόνα αίτια	Κλινική εικόνα
<b>Πρώιμη μετεγχειρητική (early)</b> - 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> sp.  (Gram αρνητικά βακτήρια, αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι)	Συνήθως συμπτώματα/σημεία οξείας φλεγμονής (πυρετός, ρίγος, τοπικά σημεία φλεγμονής στο δέρμα ή την περιοχή της τομής), πιθανώς συριγγίο
<b>Όψιμη χρονία (delayed)</b>	23-41	≥4 εβδ.-2 έτη (ή από 3 μήνες έως 2 έτη, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως)	Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, <i>S. aureus</i> <i>Propionibacterium</i> sp., αναερόβια βακτήρια	Αβληχρότερη εικόνα, επίμονο ή επιδεινούμενο άλγος, δυσκαμψία, οίδημα, πυρετός <30%, πιθανώς εμφάνιση συριγγίου με ή χωρίς χαλάρωση υλικού
<b>Όψιμη αιματογενής (late)</b>	30-33	>2 έτη	<i>Streptococcus</i> sp. <i>S. aureus</i> Gram αρνητικά βακτήρια	Οξείας ή υποξείας ενάρξεως φλεγμονή, δυσλειτουργία μίας άρθρωσης που προηγουμένως λειτουργούσε καλά, συνοδός ή απομακρυσμένη άλλη πηγή λοίμωξης π.χ. από δέρμα, ουροποιητικό ή αναπνευστικό σύστημα, οδόντες ή μετά από σήψη

### 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ

Η διάγνωση προκύπτει από τον συνδυασμό των κλινικών, εργαστηριακών, απεικονιστικών, μικροβιολογικών και ιστοπαθολογοανατομικών ευρημάτων των ασθενών.

#### A. Κλινική εικόνα

Ποικίλλει ανάλογα με την κατηγορία της λοίμωξης (βλ. Πίνακα 6).

Η παρουσία συριγγίου αποτελεί πολύ ισχυρό αποδεικτικό σημείο λοίμωξης του εμφυτεύματος. Η διαφορική διάγνωση από άσηπτη χαλάρωση είναι συχνά δύσκολη.

## **B. Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής**

### **Αριθμός λευκών και ουδετερόφιλων αιμοσφαιρίων**

- Αυξάνουν κυρίως στην πρώιμη μετεγχειρητική και την όσιμη αιματογενή λοίμωξη. Μικρή ειδικότητα και χρησιμότητα.

### **Δείκτες φλεγμονής (CRP-ΤΚΕ)**

- Αρκετά υψηλή ευαισθησία, ιδίως στην πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη.
- Χαμηλή ειδικότητα, καθώς αυξάνουν και σε λοιμώξεις των γειτνιαζόντων μαλακών ιστών ή σε άλλες παθήσεις, όπως π.χ. σε ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Είναι χρήσιμες οι διαδοχικές μετρήσεις τους, ιδίως της CRP.
- Φυσιολογική τιμή και των δύο δεικτών αποτελεί ισχυρό δείκτη απουσίας της φλεγμονής.

## **Γ. Απεικονιστικός έλεγχος**

### **Ακτινογραφίες (προτιμώνται οι ψηφιακές)**

- Χρήσιμη η σύγκριση με προηγούμενες ακτινογραφίες.
- Χαμηλή ευαισθησία (<50%).
- Η παρουσία χαλάρωσης ή ταχέως εξελισσόμενων ακτινοδιαυγάσεων πρέπει να εγείρουν ιδιαίτερη υποψία για πιθανότητα λοίμωξης.

### **Συριγγογραφία**

- Χρήσιμη προεγχειρητικά.

### **Υπερηχογράφημα**

- Ιδιαίτερα χρήσιμο: 1) στην απεικόνιση βλαβών στο ισχίο, π.χ. παραρθρικών συλλογών και διήθησης και 2) για υποβοήθηση της αρθροκέντησης ή για την καθοδηγούμενη παροχέτευση αποστημάτων.

### **Υπολογιστική αξονική (CT) και μαγνητική (MRI) τομογραφία**

- Δεν συνιστώνται ως εξετάσεις ρουτίνας.
- Η MRI αναδεικνύει καλύτερα τις βλάβες των μαλακών μορίων και του μυελού των οστών, σε σχέση με την CT.
- Η CT είναι χρήσιμη στην καθοδήγηση για παρακέντηση των αρθρώσεων, ιδίως στο ισχίο.
- Προσφέρουν όμως περιορισμένη βοήθεια, εξαιτίας της δημιουργίας ακτινολογικών παραθλάσεων (artifacts) από το μέταλλο της αρθροπλαστικής. Η MRI είναι δυνατόν να γίνει σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα, όπως π.χ. τιτάνιο ή ταντάλιο.
- Νεότερες εξελίξεις:
  - Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice CT) παρέχει τη δυνατότητα απεικόνισης των διεπιφανειών (interface).

## **Δ. Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες**

Δεν επηρεάζονται από τα μέταλλα των εμφυτευμάτων.

Ευαίσθητες τεχνικές με σχετικά μικρή ειδικότητα – δεν διαχωρίζουν την άσηπτη χαλάρωση των αρθρώσεων (περιγράφονται στον Πίνακα 7).



**Πίνακας 7.** Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος στη διάγνωση λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων.

<b>Σπινθηρογράφημα με διφωσφορικό τεχνητίο (<sup>99m</sup>Tc – MDP) τριών φάσεων</b>	<b>Σπινθηρογράφημα με γάλλιο (<sup>67</sup>Ga)</b>	<b>Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά (Ινδίο - <sup>111</sup>I, τεχνητίο ΗΜΡΑΟ)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ευαισθησία έως 100% - ειδικότητα 20%</li> <li>• Διαγνωστική ακρίβεια 50-70%</li> <li>• Παραμένει θετικό έως ένα έτος μετά την επέμβαση</li> <li>• Το αρνητικό αποτέλεσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας λοιμώξεως</li> <li>• Απαραίτητο στη διαγνωστική διερεύνηση μετά τον 1ο χρόνο από την επέμβαση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ευαισθησία 40% - ειδικότητα έως 100%</li> <li>• Διαγνωστική ακρίβεια 75%</li> <li>• Ο συνδυασμός του με σπινθηρογράφημα με τεχνητίο δεν ωφελεί (ευαισθησία 66% - ειδικότητα 81%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ευαισθησία 60%</li> <li>• Ειδικότητα 73%</li> <li>• Διαγνωστική ακρίβεια 83%</li> <li>• Ο συνδυασμός με σπινθηρογράφημα Tc-sulfur colloid αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε 95%</li> <li>• Εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολα διαθέσιμο, υψηλό κόστος</li> </ul>
<p><b>Σπινθηρογράφημα με τεχνητίο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (<sup>99m</sup>Tc-anti-NCA 90, <sup>99m</sup>Tc Sulesomab, Leukoscan)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ευαισθησία 67-91%, ειδικότητα 81-99%</li> <li>• Διαγνωστική ακρίβεια 81%</li> <li>• Εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο, με υψηλό κόστος</li> <li>• Χρήσιμο κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σπινθηρογράφημα με τεχνητίο σεσημασμένο με σιπροφλοξασίνη (<sup>99m</sup>Tc- ciprofloxacin, Infecton)</li> <li>• Τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίου με <sup>18</sup>F φθοριοδεοξυγλυκόζη (PET Scan)</li> </ul> <p>Υπό αξιολόγηση</p>	

**Πίνακας 8.** Αξιολόγηση μικροβιολογικών – ιστολογικών εξετάσεων.

Εξέταση	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία	Σχόλια
<b>ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΣΥΡΙΓΓΙΟΥ</b>	<44%	χαμηλή			Γενικά αναξιόπιστη. Πιθανώς αξιολογείται μόνο η απομόνωση <i>S. aureus</i>
<b>ΥΓΡΟ ΑΘΡΟΚΕΝΤΗΣΗΣ</b>					Ταχείες και ακριβείς εξετάσεις για την εξακριβωση σηπτικής έναντι μη σηπτικής καταστάσεως
<ul style="list-style-type: none"> <li>• λευκά &gt; 1,7x10<sup>7</sup>/μl</li> <li>• ουδετερόφιλα 65%</li> <li>• χρώση Gram</li> <li>• καλλιέργεια</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 94%</li> <li>• 97%</li> <li>• &lt;26-32%</li> <li>• 45-100%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 88%</li> <li>• 89%</li> <li>• &gt;97%</li> <li>• 82-97%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 73%</li> <li>• 94%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98%</li> <li>• 99%</li> </ul>	
<b>ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΕΡΙΠΡΟΣΘΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• χρώση Gram</li> <li>• καλλιέργεια: γόνατο ισχίο</li> <li>• ιστολογική απόδειξη φλεγμονής σε ταχεία βιοψία πέριξ των εμφυτευμάτων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-19%</li> <li>• 67%</li> <li>• 100%</li> <li>• 84%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 97-99,7%</li> <li>• 93%</li> <li>• 96%</li> <li>• 93-96%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 67%</li> <li>• 93%</li> <li>• 70-88%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 82%</li> <li>• 100%</li> <li>• 98%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία φλεγμονή = η ανεύρεση σε ένα δείγμα &gt;5 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε υψηλή μεγέθυνση (x 400). Το κριτήριο αυτό πρέπει να πληρούν &gt;50% τουλάχιστον 10 ελεγμένων οπτικών πεδίων</li> <li>• χρήση σε ειδικές φλεγμονές</li> <li>- Πρέπει να γίνεται άμεσα</li> <li>- Μεγάλος κίνδυνος επιμόλυνσης</li> <li>- Η χρήση υπερήχων (sonication) αυξάνει την ευαισθησία</li> </ul>
<b>ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ</b>					

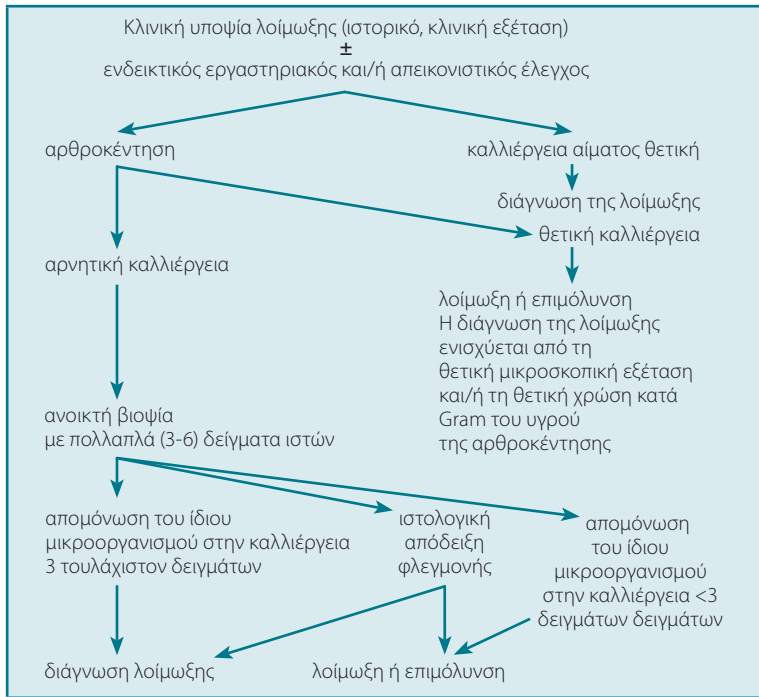
ΑΡΙΘΜΟΣ ΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ ΣΕ ≥3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ ΥΓΡΟΥ ΑΡΘΡΟΚΕΝΤΗΣΗΣ	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ
0	3,4%
1	13,3%
2	20,4%
3	94,8-99,6%

### Παρατηρήσεις:

1. Η λήψη των αντιβιοτικών πρέπει να διακόπτεται 14 ημέρες πριν από την αρθροκέντηση και 14-28 ημέρες πριν από την ανοιχτή βιοψία.
2. Πρέπει να λαμβάνονται 5-6 δείγματα ιστού από διαφορετικά σημεία του εγχειρητικού πεδίου και από τις περιοχές με την πλέον έκδηλη φλεγμονή. Για καλλιέργεια πρέπει να λαμβάνονται ξέσματα υλικού από τα εμφυτεύματα με τη χρήση μη χρησιμοποιημένου νυστεριού.
3. Πρέπει να αποφεύγεται η διεγχειρητική λήψη καλλιιεργειών με στείλεους.
4. Η διεγχειρητική προφύλαξη με αντιβιοτικά πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά από τη λήψη των δειγμάτων μέσα στο χειρουργείο.

**Σημείωση:** Ευρίσκονται υπό αξιολόγηση μέθοδοι PCR για την ανίχνευση του γενετικού υλικού παθογόνων μικροοργανισμών από την περιοχή της λοίμωξης και από τα εμφυτεύματα.

**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης σε λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων.



### Σχόλια:

1. Η απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από τρία ή περισσότερα δείγματα ιστικών καλλιεργειών θέτει τη διάγνωση στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων (βλ. Πίνακα). Αντιθέτως, ένα μόνο θετικό δείγμα έχει χαμηλή προγνωστική αξία, ιδίως εάν απομονώνεται CNS ή *Corynebacterium* sp.
2. Η πιθανότητα λοίμωξης είναι, επίσης, υψηλή, όταν ένας μικροοργανισμός απομονώνεται σε καλλιέργειες υγρού από αρθροκέντηση. Η πιθανότητα επιμόλυνσης είναι αυξημένη, όταν απομονώνεται CNS ή *Corynebacterium* sp. και ταυτοχρόνως, η μικροσκοπική εξέταση του υγρού δεν αποκαλύπτει την ύπαρξη αυξημένων λευκών και/ή ουδετερόφιλων.
3. Η παρουσία του μικροοργανισμού και στην άμεση μικροσκοπική εξέταση (Gram χρώση) και στην καλλιέργεια ενισχύει ιδιαίτερα τη διάγνωση της λοίμωξης.
4. Η παρουσία συριγγίου, που επικοινωνεί με την περιοχή των εμφυτευμάτων, αποτελεί επίσης σοβαρό αποδεικτικό στοιχείο λοίμωξης.
5. Η θετική καλλιέργεια αίματος είναι διαγνωστική της οξείας αιματογενούς λοίμωξης.

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Αφορά:

1. Στην εσωτερική οστεοσύνθεση
2. Στην ολική αρθροπλαστική
3. Στα εμφυτεύματα συνδεσμοπλαστικών.

**Βασικές αρχές.** Η εκρίζωση της λοίμωξης παρουσία εμφυτεύματος πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη έως αδύνατη, γι' αυτό και στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται αφαίρεση του εμφυτεύματος. Η διατήρησή του υπαγορεύεται από συγκεκριμένες προϋποθέσεις και κριτήρια:

- Αποφυγή κατά το δυνατόν της εμπειρικής αγωγής. Η χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να βασίζεται σε αξιόπιστες καλλιέργειες (με παρακέντηση ή διεγχειρητικές). Όταν αφαιρεθούν τα εμφυτεύματα πρέπει οπωσδήποτε να αποστέλλονται για καλλιέργεια.
- Λήψη, διεγχειρητικώς, τουλάχιστον 3 δειγμάτων από τις ύποπτες για λοίμωξη περιοχές και από διαφορετικές θέσεις και να αποστέλλονται για καλλιέργεια και βιοψία.
- Διακοπή των αντιβιοτικών (αν χορηγούνται) τουλάχιστον 15 ημέρες πριν από τη διεγχειρητική λήψη δειγμάτων για καλλιέργεια.

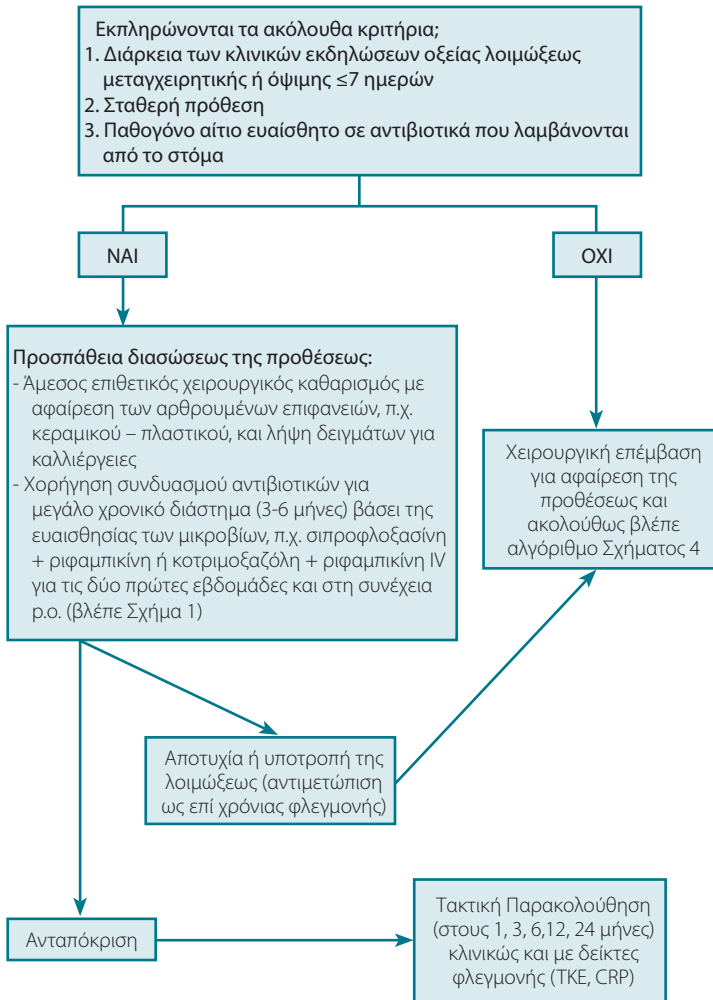
**Εσωτερική οστεοσύνθεση.** Συνιστάται η αφαίρεση της εσωτερικής οστεοσύνθεσης και η τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης που στηρίζεται σε υγιές τμήμα του οστού. Μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων και τον χειρουργικό καθαρισμό, η αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται στις διεγχειρητικές καλλιέργειες και ακολουθεί τις οδηγίες της χρόνιας οστεομυελίτιδας (βλ. χρόνια οστεομυελίτιδα).

**Ολική αρθροπλαστική.** Η προσπάθεια διατήρησης της ολικής αρθροπλαστικής βασίζεται στις προϋποθέσεις που αναγράφονται στα παρακάτω κριτήρια. Αν δεν καθίσταται δυνατή η διατήρηση του εμφυτεύματος, αποφασίζεται η αφαίρεση και η επανοτοποθέτησή του σε 1 ή 2 χρόνους (για την ακριβή μεθόδευση βλέπε Αλγόριθμο Σχήματος 3).

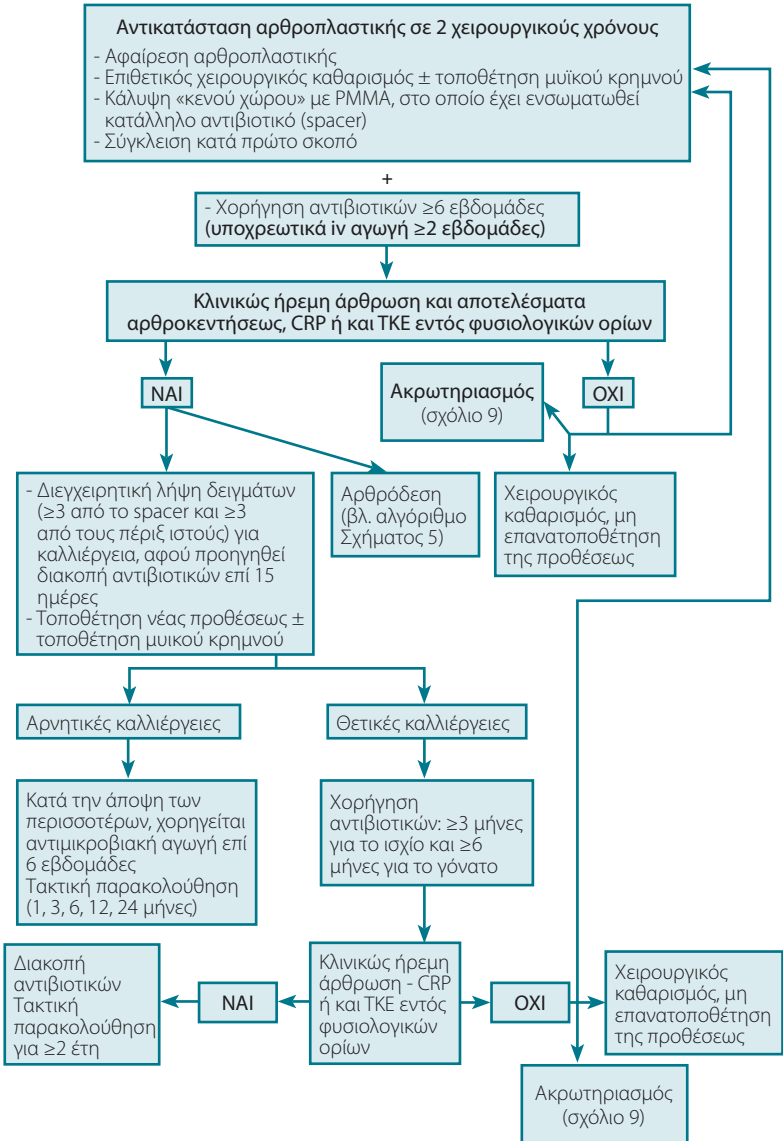
##### **Κριτήρια διάσωσης σηπτικής αρθροπλαστικής**

1. Οξεία πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη με κλινική σημειολογία και συμπτώματα που εμφανίζονται εντός των πρώτων 28 ημερών από τη χειρουργική επέμβαση (η περίοδος αυτή μπορεί να επεκταθεί και στο τρίμηνο).
2. Σταθερή πρόθεση χωρίς σημεία και συμπτώματα χαλαρώσεως.
3. Ευαισθησία των παθογόνων μικροοργανισμών σε αντιβιοτικά που μπορούν να δοθούν *per os* και έχουν πλεονεκτική φαρμακοκινητική στα οστά.
4. Δυνατότητα των ασθενών να λάβουν τα αντιβιοτικά για μεγάλο χρονικό διάστημα.

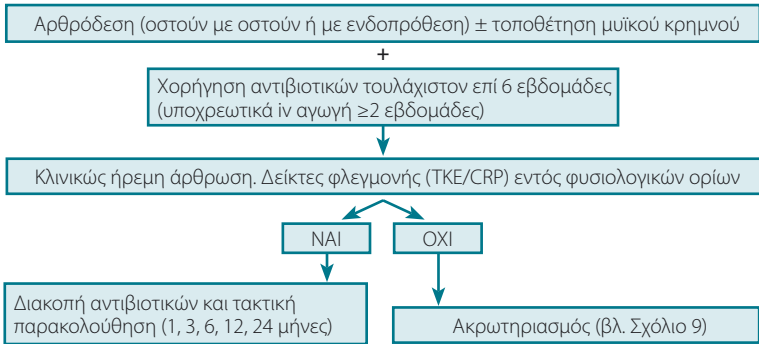
**Σχήμα 3.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης λοιμώξεων ολικών αρθροπλαστικών.



**Σχήμα 4.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας λοιμώξεως ολικών αρθροπλαστικών (παράταση οξέων φαινομένων  $\geq 7$  ημέρες ή ηπιότερα φαινόμενα, ως επί χρόνιας φλεγμονής, κατά την όψιμη περίοδο).



**Σχήμα 5.** Αλγόριθμος λοιμώξεως ολικής αρθροπλαστικής μετά από αφαίρεση προθέσεως (συνέχεια από Σχήμα 4).



### Σχόλια:

1. Αν διατηρηθεί η αρθροπλαστική, ο ασθενής υποβάλλεται σε συχνό παρακλινικό έλεγχο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (έλεγχος με γενική αίματος-νεφρικής και ηπατικής βιολογίας). Παρακολούθηση της πορείας της λοιμώξεως με τους δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ).
2. Αν διατηρηθεί η πρόθεση, η διάρκεια θεραπείας αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα στη βιβλιογραφία. Η θεραπεία διακόπτεται, όταν η ΤΚΕ και κυρίως η CRP αποκατασταθούν πλήρως σε φυσιολογικά επίπεδα συν την υποχώρηση των κλινικών ευρημάτων. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, εκλαμβάνεται ως αποτυχία.
3. Ο άμεσος χειρουργικός καθαρισμός με ταυτόχρονη αντικατάσταση του πλαστικού, με συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών και διατήρηση του εμφυτεύματος, έχει την καλύτερη πρόγνωση στην πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη (<4 εβδομάδων). **Τα περισσότερα ευνοϊκά αποτελέσματα προκύπτουν μετά από την πολύ πρώιμη αντιμετώπιση από τον χρόνο ενάρξεως των οξέων συμπτωμάτων (≤4 ημερών).**
4. Απαιτείται παρακολούθηση για 2 τουλάχιστον έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας.
5. Το αντιβιοτικό που θα επιλεγεί για να αναμιχθεί με το PMMA ως spacer, πρέπει να είναι δραστικό έναντι του απομονωθέντος μικροβίου. Τονίζεται ότι οι MRSA, οι οποίοι απομονώνονται συχνά σε νοσοκομειακούς ασθενείς, είναι ανθεκτικοί και έναντι της γενταμικίνης, ώστε η εμπειρική χρήση του κυκλοφορούντος στο εμπόριο τσιμέντου με γενταμικίνη να μην έχει θέση. Όταν χρησιμοποιείται βανκομυκίνη, η αναλογία είναι 4 g βανκομυκίνης σε 40 g PMMA. Αντιστοίχως, για το φουσιδικό οξύ ισχύει η ίδια αναλογία.
6. Η επιλογή των αντιβιοτικών βασίζεται στο αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιέργειών ή της καλλιέργειας της αρθροκεντήσεως. Σε στείρες καλλιέργειες η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να βασιστεί στην επικρατούσα αντοχή των σταφυλόκοκκων στο νοσοκομείο. Επί υψηλής



αντοχής (π.χ. >15% των στελεχών MRSA) ή επί αγνώστου αντοχής, συνιστάται η χορήγηση των γλυκοπεπτιδίων (βανκομυκίνη iv, τεϊκοπλανίνη iv ή im και ενδεχομένως λινεζολίδη).

7. Δεν συνιστάται τοπική θεραπεία με αντιβιοτικά, αλλά ούτε και εκπλύσεις με αντιβιοτικά. Για τοπική συμπληρωματική θεραπεία, θέση έχουν μόνο τα τοπικά συστήματα απελευθέρωσης αντιβιοτικών, όπως πχ. το πολυμεθυλομεθακρυλικό τσιμέντο (PMMA), στο οποίο έχει ενσωματωθεί αντιβιοτικό.
8. Άμεση αντικατάσταση σηπτικής αρθροπλαστικής σε ένα χειρουργικό χρόνο δύναται να αποτελεί επιλογή σε: α) φυσιολογικό ξενιστή (host A), β) γνωστό παθογόνο μικροοργανισμό με χαμηλή λοιμογόνο ικανότητα και γ) άριστη κατάσταση των τοπικών ιστών.
9. Ακρωτηριασμός ενδείκνυται όταν η τοπική κατάσταση των ιστών δεν επιδέχεται περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις και, σε συνδυασμό με τη βεβαρημένη κατάσταση του ασθενούς και τη βαρύτητα της λοίμωξης, θέτει σε περαιτέρω κίνδυνο την ακεραιότητα και τη ζωή του ασθενούς.

### 6. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Εφαρμόζεται κυρίως επί οψίμου χρονίας λοίμωξης (>1 μήνα-2 έτη μετά την επέμβαση) με συγκεκριμένες ενδείξεις (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Ενδείξεις και σχόλια αντιμικροβιακής χημειοκαταστολής.

Ενδείξεις:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Αντένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως λόγω κακής υγείας του ασθενούς (π.χ. υποκείμενα νοσήματα-υπερήλικες κ.ά.).</li><li>• Δυσκολία αφαιρέσεως της αρθροπλαστικής.</li><li>• Άρνηση του ασθενούς να χειρουργηθεί μετά από ενημέρωσή του, ότι συνιστάται η χειρουργική επέμβαση.</li><li>• Δυνατότητα του ασθενούς να λάβει τα φάρμακα επί μακρόν.</li><li>• Ενδείξεις ότι συντηρεί εκτεταμένη οστική καταστροφή.</li></ul>
Σχόλια:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Το ποσοστό επιτυχίας ποικίλλει από 33-80%.</li><li>• Προϋπόθεση για μακρά χημειοκαταστολή είναι η δυνατότητα λήψης καταλλήλων αντιβιοτικών δια του στόματος.</li><li>• Η διάρκεια θεραπείας ποικίλλει και διαρκεί από 1 έως και &gt;4 έτη.</li><li>• Η επιλογή των αντιβιοτικών γίνεται όπως και στη θεραπεία ολικής αρθροπλαστικής, με διατήρηση της προθέσεως.</li></ul>

### 7. 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 κινήσεως
- άλγος κατά τη φόρτιση
- περιαρθρική ευαισθησία.
- Υπερηχογράφημα: Υμενίτιδα – «θολερό» αρθρικό υγρό.
- Παρακέντηση:
  - συνήθως αιματηρό υγρό χωρίς πύργματα
  - συνήθως πολυμορφοπύρρηνα
  - 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 – υμενεκτομή
  - Επί ανευρέσεως πύου, αφαιρείται το μόσχευμα και τα εμφυτεύματα υποστήριξής του.
- Αντιμικροβιακή αγωγή: Ενδοφλεβίως επί 2 εβδομάδες και στη συνέχεια π.ο., μέχρι να καταστούν φυσιολογικές οι τιμές της ΤΚΕ και της CRP.

### III. ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ

**Πίνακας 10.** Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου λοιμώδους σπονδυλοδισκίτιδας.

#### 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%.

#### 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).

**Πίνακας 11.** Παθογόνοι μικροοργανισμοί λοιμώδους σπονδυλοδισκίτιδας.

Παθογόνο	Χαρακτηριστικά
<i>S. aureus</i>	Το συχνότερο παθογόνο (60% επί του συνόλου)
CoNS <sup>1</sup>	Συνήθως μετεγχειρητικά
<i>Streptococcus</i> sp. <sup>2</sup>	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
<i>Enterobacter</i> sp.	Μετεγχειρητικά
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Χρήστες ΕΦ ουσιών
<i>Salmonella</i> sp.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Μύκητες <sup>3</sup>	Χρήστες ΕΦ ουσιών, ανοσοκατεσταλμένοι
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Αυξημένη συχνότητα σε ενδημικές περιοχές
<i>Brucella</i> sp.	Αυξημένη επίπτωση στις μεσογειακές χώρες

<sup>1</sup>*Coagulase negative staphylococci*

<sup>2</sup>*b-hemolytic streptococci group B and G, S. pneumoniae, Enterococcus* sp.

<sup>3</sup>*Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Cryptococcus* sp.

### Σχόλια:

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.

**Πίνακας 12.** Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση λοιμώδους σπονδυλοδισκίτιδας.

Κλινική εικόνα	Εργαστηριακός έλεγχος		
Πυρετός	<30%	ΤΚΕ↑	>90%
Τοπικό άλγος-μυϊκός σπασμός	>90%	WBC↑	<50%
Συρίγγιο κυρίως επί υλικών σπονδυλοδεσίων	σπάνια	CRP↑	>90%
Επισκληρίδιο απόστημα	20-50%	Αιμοκαλλιέργειες θετικές	<25%
Παρασπονδυλικό απόστημα	20-50%	Έλεγχος βρουκέλλωσης*	
Νευρολογική σημειολογία συμπίεσης νωτιαίου μυελού.	15%	Βιοψία δια βελόνης υπό απεικονιστικό έλεγχο	
Απαιτεί κατεπίγουσα παροχέτευση		Καλλιέργεια ιστού και άμεση αναζήτηση κοινών μικροβίων, μυκήτων και μυκοβακτηριδίων*	
Επί επιπλοκών, θνητότητα	30%	Φυματινοαντίδραση Mantoux	
		PCR για β-Koch και άλλα παθογόνα**	

\*Βλέπε ειδικές λοιμώξεις σπονδυλικής στήλης.

\*\*Οι μέθοδοι που προτείνονται δεν αντικαθιστούν τις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους.

## 1. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

### 1. Ακτινογραφία

Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη βλάβης λοιμώδους αιτιολογίας. Απαραίτητη για την απεικόνιση της στατικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).

2. Μαγνητική τομογραφία (MRI) με χορήγηση γαδολινίου

Εξέταση εκλογής. Αναδεικνύει οστικές αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων και την ύπαρξη παρασπονδυλικού ή επισκληριδίου αποστήματος που ενισχύονται με τη χορήγηση γαδολινίου.

Δυνατή και σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα (π.χ. τιτάνιο, ταντάλιο).

3. Αξονική τομογραφία (CT)

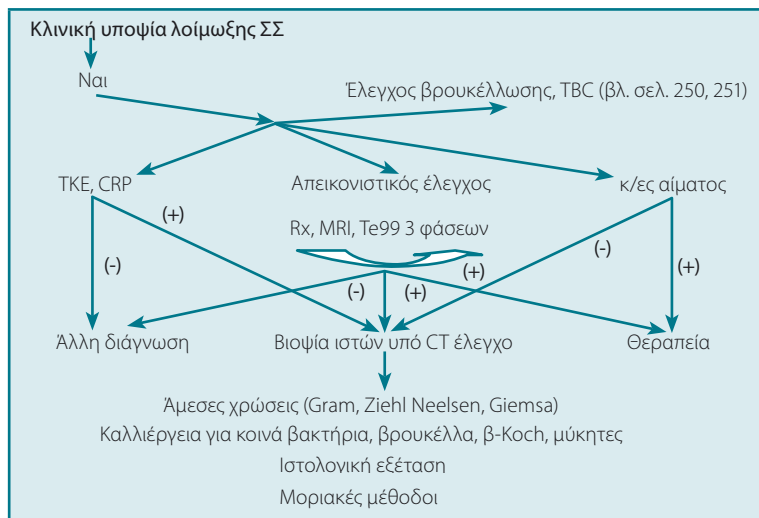
Χρήσιμη κυρίως στην καθοδήγηση παρακέντησης και βιοψίας σπονδύλων/παρασπονδυλικών μαζών. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multi-slice CT) έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τη συμβατική CT για τον ακριβή προσδιορισμό της οστικής βλάβης και τον προγραμματισμό της χειρουργικής αποκατάστασης ΣΣ.

**Σχόλια:** Ο συνδυασμός ακτινογραφίας, multi-slice CT και MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση σπονδυλοδισκίτιδας παρουσία εμφυτευμάτων.

4. Υπερηχογράφημα μαλακών μορίων

Πρακτικά, είναι χρήσιμο για την ανάδειξη βλαβών αυχενικής μοίρας ΣΣ.

**Σχήμα 6.** Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με σπονδυλοδισκίτιδα.



**Παρατηρήσεις:**

1. Για να αυξηθεί η ευαισθησία των καλλιιεργειών, πρέπει να γίνεται διακοπή κάθε αντιβιοτικού τουλάχιστον 15 ημέρες πριν την παρακέντηση, εφόσον το επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς.
2. Επί μη διαγνωστικής παρακέντησης συνιστάται επανάληψή της και,

εφόσον και πάλι είναι μη διαγνωστική, προτείνεται έναρξη εμπειρικής αγωγής, βασισμένης σε κλινικά στοιχεία. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής εικόνας συνιστάται διακοπή αντιβιοτικών και διενέργεια χειρουργικής βιοψίας ΣΣ και παρακείμενων ιστών.

### **2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ**

1. Συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή με >1 αντιβιοτικά με βάση τις ευαισθησίες του παθογόνου που απομονώθηκε σε καλλιέργεια υλικού παρακέντησης ή/και από αιμοκαλλιέργειες. Ενδοφλέβια αγωγή επί θετικών αιμοκαλλιεργειών. Για την επιλογή των αντιμικροβιακών βλέπε θεραπεία οστεομυελίτιδας.
2. Εμπειρική αγωγή βάσει επιδημιολογικών και κλινικών δεδομένων απουσία μικροβιολογικής τεκμηρίωσης κατά την κρίση του θεράποντος.
3. Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής είναι 6-8 εβδομάδες και δύναται να παραταθεί μέχρι 3-6 μήνες.
4. Το είδος και η συνολική διάρκεια της αγωγής εξατομικεύονται.
5. Κριτήρια για τη διακοπή της αγωγής είναι η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας, των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP).
6. Μέτρα στήριξης της σπονδυλικής στήλης:
  - i) Κηδεμόνας στήριξης ΣΣ
  - ii) Ακινητοποίηση κατά περίπτωση.

### **3. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑΣ**

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 της ΣΣ, συνοδευόμενη από χειρουργικό καθαρισμό επί υγιών ιστών και αποκατάστασης ΣΣ.

### **4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑΣ**

#### **4.1. Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου χωρίς εμφυτεύματα (διαδερμική μικροδισκεκτομή, ablation)**

Η αντιμετώπιση είναι η ίδια όπως στην οξεία σπονδυλοδισκίτιδα (βλ. ανωτέρω).

## 4.2. 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 εμβιονικής της σπονδυλικής στήλης. Η αντιμικροβιακή αγωγή επί εμφυτευμάτων παρατείνεται επί μακρόν (τουλάχιστον για 6 μήνες). Επί επανεμφάνισης αστάθειας ΣΣ, συνιστάται αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων και αποκατάσταση ΣΣ σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή βάσει καλλιέργειών επί μακρόν. Σημειώνεται ότι όλα τα αφαιρεθέντα υλικά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια. Η θεραπευτική αγωγή εξατομικεύεται.

## 5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

### A. Φυματιώδης σπονδυλοδισκίτιδα

- 50% της οστεοαρθρικής εντόπισης της φυματίωσης.
- Συχνή η προσβολή της κατώτερης θωρακικής και της ανώτερης οσφυϊκής μοίρας ΣΣ. Η καθίζηση των προσβεβλημένων σπονδύλων οδηγεί σε χαρακτηριστική εικόνα κύφωσης (Pott's disease).
- Πιεστικά φαινόμενα νωτιαίου μυελού και εικόνα παραπληγίας σε ποσοστά 40-70%. Συχνά συνυπάρχει και ψυχρό απόστημα του ψοίτη μυός.
- Η διάγνωση τίθεται απεικονιστικά και με δείγμα βιοψίας.

### B. Βρουκελλική σπονδυλοδισκίτιδα

- 10-30% των οστικών επιπλοκών της βρουκελλώσεως. Συχνά συνυπάρχει με ιερολαγονίτιδα. Συχνότερα προσβάλλεται η οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ.
- Διαγνωστικά: Τίτλος διαγνωστικός αντίδρασης Wright >1:160. Ορολογικός έλεγχος ανίχνευσης IgM, IgA, IgG αντισωμάτων στον ορό συμβάλλει στη διάγνωση, εντούτοις ο τίτλος των μπορεί να παραμένει θετικός επί μακρόν μετά την αποθεραπεία και δεν αποτελεί δείκτη ίασης. Σε συστηματική προσβολή, απαραίτητη είναι η λήψη αιμοκαλλιέργειών. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία δίσκου/οστού ή παρασπονδυλικής μάζας όπου αναζητούνται καλλιέργειες για βρουκέλλα και ιστολογική εικόνα κοκκίωματος.
- Θεραπευτικά δεν υπάρχουν συντεταγμένες οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της αντιβρουκελλικής αγωγής.
- Μακροχρόνια αγωγή (3-6 μήνες).
- Στα κλασικά σχήματα της οξείας βρουκελλώσεως (δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. + στρεπτομυκίνη 1 gr IM για 45 και 21 ημέρες αντίστοιχα, ή εναλλακτικά δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη 900 mg QD p.o. για 45 ημέρες) προτείνεται η συγχορήγηση 3ου φαρμάκου: κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη) ή κοτριμοξαζόλη.

**Πίνακας 13.** Αντιφυματική αγωγή σπονδυλοδισκίτιδας.

Φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια αγωγής	Έλεγχος τοξικότητας
ΡΙφαμπικίνη	600 mg/24h	12 μήνες	ALT, AST, GT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
Ισονιαζίδη (συγχορήγηση βιταμίνης 6)	300 mg/24	12 μήνες	ALT, AST, GT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
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 (Σημ.)	

**Σημείωση:** Επί ανθεκτικής φυματίωσης MDR η διάρκεια αγωγής παρατείνεται σε 24 μήνες με απαραίτητη την προσθήκη κινολόνης (οφλοξασίνης, σιπροφλοξασίνης, λεβοφλοξασίνης, μοξιφλοξασίνης). Απαραίτητη η συμβουλή ειδικού.

## IV. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μία κατά κανόνα αιματογενής μικροβιακή φλεγμονή του αρθρικού θυλάκου, που απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση.

**Πίνακας 14.** Προδιαθεσικοί παράγοντες (ανευρίσκονται στο 88% των περιπτώσεων).

Πρωτεύοντες	Δευτερεύοντες
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Αρθροσκόπηση
Ερυθρηματώδης λύκος	Ενδοαρθρική έγχυση φαρμάκων
Οστεοαρθρίτιδα	Ψωρίαση, έκζεμα, άτονα έλκη
Ουρική αρθρίτιδα	Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών
Ψευδοουρική αρθρίτιδα	Σακχαρώδης διαβήτης
Τραύμα	Νεφρική ανεπάρκεια
Χειρουργική επέμβαση	Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
	Χρήση anti-TNF παραγόντων
	Ηλικία άνω των 80 ετών

### 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Μέση ηλικία ασθενών: 51 έτη.
- Θνητότητα στο νοσοκομείο: 2,6%.
- Συνηθέστερες εντοπίσεις: Γόνατο (45%), ισχίο (15%), πολλαπλές αρθρώσεις (10%).
- Σε χρήστες ενδοφλεβίων (ΕΦ) ουσιών επιπλέον προσβολή του αξονικού σκελετού.

**Πίνακας 15.** Κυριότερα παθογόνα αίτια.

Gram (+) μικροοργανισμοί (στο 90%)	Gram (-) μικροοργανισμοί	Ειδικά παθογόνα
<i>Staphylococcus aureus</i> (44%)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Brucella</i> sp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (σε χρήστες ΕΦ ουσιών)	
	Άλλα Gram (-) βακτηρίδια	Άλλα σπανιότερα

### 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

*Κλινική εικόνα:* Οξεία εμφάνιση άλγους, κατά κανόνα σε μία άρθρωση, με σημεία φλεγμονής, που συνοδεύονται συνήθως από πυρετό.

*Αρθροκέντηση και λήψη αρθρικού υγρού:* Λευκά αιμοσφαίρια  $>50.000/\text{mm}^3$  (στο 65%) με υπεροχή πολυμορφοπύρηνων.

*Άμεσος κατά Gram χρώση:* Σε σηπτική αρθρίτιδα από Gram (+) κόκκους, θετική στο 71%.

*Καλλιέργεια αρθρικού υγρού:* Σε γονοκοκκική αρθρίτιδα, θετική  $<50\%$  (απαιτείται ταυτόχρονη καλλιέργεια ουρηθρικού, τραχηλικού, φαρυγγικού και πρωκτικού επιχρίσματος). Σε μη γονοκοκκική αρθρίτιδα, θετική  $>90\%$ .

Το αρθρικό υγρό πρέπει να ενοφθαλμίζεται σε θεραπευτικό υλικό καλλιιεργειών αίματος.

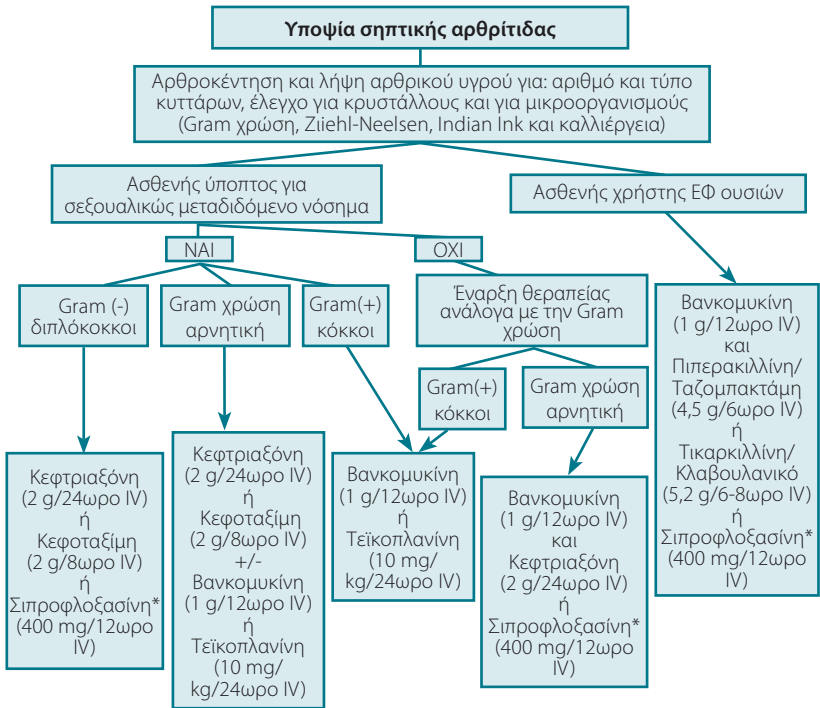
*Καλλιέργεια αίματος:* Θετική στο 30% των περιπτώσεων.

*Απεικονιστικός έλεγχος:*

- Ακτινογραφίες: Μη βοηθητικές σε πρώιμη φάση.
- Υπερηχογράφημα: Ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διάγνωση συλλογής υγρού στο ισχίο και στον ώμο. Ενδείκνυται για καθοδήγηση της αρθροκέντησης.
- CT & MRI: Πρώιμη διάγνωση ενδαρθρικής συλλογής και διαβρώσεων χόνδρων και οστών.



Σχήμα 7. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας.



\*Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά.

**Παρατηρήσεις:**

1. Το εμπειρικό σχήμα τροποποιείται ανάλογα με το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών.
2. Διάρκεια θεραπείας: 21-28 ημέρες.
3. Διάρκεια θεραπείας γονοκοκκικής αρθρίτιδας: 7-10 ημέρες.
4. Απαραίτητη η παροχέτευση με αρθροκέντηση, μέχρι την εξαφάνιση της συλλογής και την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών.
5. Η αρθροκέντηση υπερέχει έναντι της χειρουργικής παροχέτευσης, ως προς τη λειτουργικότητα της αρθρώσεως.
6. Δεν συνιστάται η ενδοαρθρική έγχυση διαλυμάτων αντιβιοτικών.
7. Στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, σε περίπτωση ανεπιτυχούς ανταπόκρισης μετά από 5-7 ημέρες αντιμικροβιακής θεραπείας με συνοδό αρθροκέντηση, επιβάλλεται χειρουργική παροχέτευση.

## V. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την επιδημιολογία της μικροβιακής αντοχής σε κάθε νοσοκομείο.

**Πίνακας 16.** Χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική.

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης	Δοσολογία (IV)	Αριθμός δόσεων
Ολικές αρθροπλαστικές	1) βανκομυκίνη 1 g ή τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg 2) κεφαζολίνη 1-2 g 3) κεφουροξίμη 1,5 g	1-2 1 1-2 1-2
Εσωτερική οστεοσύνθεση κλειστού κατάγματος	ως επί αρθροπλαστικών	2
Ανοικτά κατάγματα (ταξινόμηση Gustilo)	<u>Ημερήσια δοσολογία</u>	<u>Διάρκεια αγωγής</u>
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 αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 1 g/8ωρο	3 ημέρες

### Σχόλια:

1. 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.
2. Η χρήση της βανκομυκίνης συνιστάται: α) σε νοσοκομεία με επιπολασμό σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA και MRSE) >20% και β) 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.
3. Αν η χειρουργική επέμβαση παραταθεί >3 ώρες ή αν συμβεί μεγάλη αιμορραγία κατά τη χειρουργική επέμβαση και εφόσον έχει επιλεγεί κεφαζολίνη ή κεφουροξίμη, χορηγείται και μία επιπλέον δόση του αντιβιοτικού διεγχειρητικά.
4. Ταξινόμηση ανοικτών καταγμάτων κατά Gustilo:
  - I. Καθαρό τραύμα δέρματος <1 cm.
  - II. Σχετικά καθαρό τραύμα δέρματος >1 cm.

III. a. Εκτεταμένη βλάβη μαλακών μορίων + επαρκής κάλυψη σπασμένου οστού.

III. b. Εκτεταμένη βλάβη μαλακών μορίων + αποκάλυψη οστού.

III. c. Συνοδός τραυματισμός αρτηρίας.

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 καλλιέργειών. Οι τοπικές πλύσεις με αντιβιοτικά δεν παρέχουν καμία βοήθεια.

Στα τύπου III κατάγματα, επί αλλεργίας στις β-λακτάμες, συνιστάται η χορήγηση IV κλινδαμυκίνης 600 mg/8ωρο ή μετρονιδαζόλης 500 mg/8ωρο σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη 600 mg/12ωρο ΕΦ.

5. Η παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών δεν ελαττώνει τον κίνδυνο μόλυνσης και προάγει την αντοχή.
6. Αν χρησιμοποιηθεί εγγύς περιχειρίδα (tourniquet), η έγχυση του αντιβιοτικού πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 20 min πριν την τοποθέτησή της.
7. Δεν συνιστάται η τακτική να συνεχίζονται τα αντιβιοτικά, έως ότου αφαιρεθούν οι παροχετεύσεις.
8. Επί ασθενών με αρθροπλαστικές ενδείκνυται, επί αιματηρών οδοντιατρικών και ουρολογικών χειρισμών, αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, όταν η αρθροπλαστική είναι πρόσφατη <2 ετών, επί υποκείμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας και επί ανοσοκαταστολής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, Ε. Γιαμαρέλλου και Σύν., Αθήνα, Λίτσας 2005, σ. 689-721.
2. Zimmerli W, Trampuz A, Ochner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med*, 2004;351:1645-54.
3. Lew DP, Waldvogel F. Osteomyelitis. *Lancet*, 2004;364:369-79.
4. Sia I, Berbari E, Karchmer A. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin N Amer*, 2005; 19:885-913.
5. Lidgren L, Knutson K, Stefansdottir A. Infection of prosthetic joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003;17:209-18.
6. Zimmerli W, Ochner P. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection*, 2003;31:99-108.
7. Osmon D, Hanssen A, Patel R. Prosthetic joint infection: Criteria for future definitions. *Clin Orthop Relat Res*, 2005;437:89-90.
8. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 2005;135:243-51.
9. Lubbeke B, Stern R, Bru J et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: Retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis*, 2004;36:410-6.
10. Love C, Tomas M, Mawin S et al. Role of nuclear medicine in diagnosis of infected joint replacement. *Radiographics*, 2001;21:1229-38.
11. Iyengar Kp, Vinjamuri S. Role of <sup>99m</sup>Tc Sulesomab in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Nucl Med Commun*, 2005;26:489-96.
12. Swanson AN, Pappou IP, Cammisu FP, Girardi FP. Chronic infections of the spine: Surgical indications and treatments. *Clin Orth relat Res*, 2006;444:100-6.

13. Γαλανάκης Νέαρχος, Βρουκέλλωση. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, Ε. Γιαμαρέλλου και Συν., Αθήνα, Λίτσας 2005, σ. 689-721.
14. Mc Henry et al. Vertebral osteomyelitis: Long term outcome for 253 patients from 7 Cleveland area hospitals. *CID*, 2002;34:1342-50.
15. 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;78:309-20.
16. Carragee EJ. The clinical use of MRI in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine*, 1997;22:780-85.
17. Berbani EJ, JM Steckelberg, Osmon Dr. Osteomyelitis In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G, Benett JE, Dolin R. Eds 2005, Churchill Livingstone USA.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

### Ομάδα Εργασίας

της Ελληνικής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων  
και της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας

Συντονιστής: Σ. Στεργιόπουλος

Ομάδα Εργασίας: Δ. Βώρος  
Θ. Γερασιμίδης  
Σ. Γερούλιανος  
Α. Καμπαρούδης  
Μ. Λελέκης  
Χ. Λιάπης  
Β. Παπαβασιλείου  
Ι. Παπαδόπουλος  
Μ. Σουλή  
Σ. Στεργιόπουλος  
Ν. Χαρλαύτης

**Χειρουργικές λοιμώξεις** ορίζονται οι φλεγμονώδεις παθήσεις οργάνων που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιβιοτικών. Οι λοιμώξεις αυτές παρουσιάζονται ως επιπλοκή χειρουργικών επεμβάσεων οπότε ονομάζονται λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου, είτε εμφανίζονται ως αμιγώς φλεγμονώδεις παθήσεις κοίλων σπλάχνων ή μαλακών μορίων. Οι χειρουργικές λοιμώξεις είναι οι τρίτες σε συχνότητα νοσοκομειακές λοιμώξεις και είναι υπεύθυνες για το 14%-17%, του αριθμού των νοσηλευόμενων με νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ένα γενικό νοσοκομείο.

Ειδικά στους ασθενείς των χειρουργικών κλινικών, οι λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου αποτελούν τις συχνότερες ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις σε ποσοστό περίπου το 38% όλων των άλλων επιπλοκών. Τα δύο τρίτα των λοιμώξεων αυτών αφορούν τη χειρουργική τομή και το υπόλοιπο ένα τρίτο αφορά όργανα ή χώρους που έγιναν προσιτά κατά την εγχείρηση. Το τελευταίο, όμως, αυτό τρίτο είναι υπεύθυνο για το 77% της θνητότητας των χειρουργικών ασθενών. Ας σημειωθεί, ωστόσο, ότι και η απλή διαπίληση τραύματος αυξάνει κατά 10 ημέρες περίπου τη νοσηλεία, με ανάλογη αύξηση στο συνολικό κόστος νοσηλείας.

Το 1980, για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών προεγχειρητικά μειώνει κατά το ήμισυ τουλάχιστον το ποσοστό των λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου. Γι' αυτό τον λόγο, στη χειρουργική η χορήγηση των αντιβιοτικών χορηγείται τόσο προφυλακτικά όσο και θεραπευτικά σε εγκατεστημένη λοίμωξη.

## 1. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

**Ορισμός:** Η **εφάπαξ** χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων πριν την έναρξη του χειρουργείου (διεγχειρητικά) και πριν από τον ενδεχόμενο ενοφθαλμισμό των μικροβίων στο χειρουργικό τραύμα που έχει σκοπό την αποτροπή ανάπτυξης λοίμωξης στο χειρουργικό πεδίο.

**Οδός χορήγησης:** Παρεντερικά.

**Χρόνος:** Κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία.

**Δοσολογία:** Μία δόση (με εξαιρέσεις που αναφέρονται περαιτέρω).

Το αντιβιοτικό που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει:

1. Να είναι αποτελεσματικό έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών που εμπλέκονται στην περιοχή του τραύματος,
2. Να βρίσκεται σε υψηλές στάθμες στο αίμα και κυρίως, στους ιστούς του χειρουργικού τραύματος κατά την εγχείρηση και τις πρώτες 6-12 μετεγχειρητικές ώρες,
3. Να έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες,
4. Να έχει χαμηλό κόστος, και
5. Να συσχετίζεται με τα χαρακτηριστικά της ενδογενούς χλωρίδας του εκάστοτε οργάνου.

Οι κεφαλοσπορίνες β' γενεάς αποτελούν το αντιβιοτικό εκλογής σε όλου του είδους τις εγχειρήσεις και οι αμινοπενικιλίνες με αναστολέα β-λακταμασών αποτελούν εναλλακτική λύση. Οι τελευταίες μπορούν να δίδονται ως ένα αντιβιοτικό όταν χρειάζεται κάλυψη και έναντι των αναεροβίων μικροβίων.

*Δεν πρέπει να χορηγούνται στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες γ' και δ' γενεάς, κινολόνες, καρβαπενέμες και αντισταφυλοκοκκικά.*

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται τα είδη των χειρουργικών επεμβάσεων σε συσχέτιση με τη μετεγχειρητική πιθανότητα εμφάνισης χειρουργικής λοίμωξης.

### Πίνακας 1. Κατάταξη των χειρουργικών επεμβάσεων.

- 1. Καθαρές:** Οι εγχειρήσεις στις οποίες δεν διανοίγεται το βρογχικό δένδρο, ο γαστρεντερικός και ο ουρογεννητικός σωλήνας, δηλαδή οι εγχειρήσεις θυρεοειδούς, παραθυρεοειδών, μαστού, επινεφριδίων και αποκατάστασης κηλών κοιλιακού τοιχώματος. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος (χωρίς προφύλαξη) είναι 1-3% και ενοχοποιούνται μικρόβια εξωγενούς προέλευσης.
- 2. Δυνητικά μολυσμένες:** Οι εγχειρήσεις με διάνοιξη κοίλων σπλάχνων ή δυνητικά μικροβιοφόρων οργάνων, δηλαδή οι προγραμματισμένες εγχειρήσεις πεπτικού καθ' όλο το μήκος του, χοληφόρων, παγκρέατος. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 7-8% και τα μικρόβια είναι τα ίδια τα μικρόβια της ενδογενούς φυσιολογικής χλωρίδας των βλεννογόνων της περιοχής που χειρουργείται.
- 3. Μολυσμένες:** Υπάρχει ήδη ενοφθαλμισμός του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας πριν από τη χειρουργική επέμβαση, π.χ. τραύμα, ή εκλεκτικές επεμβάσεις με μείζονα διασπορά μικροβίων κατά την επέμβαση (π.χ. ειλεός, νέκρωση εντέρου κ.ά.). Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 15-20% και τα μικρόβια προέρχονται από την ενδογενή φυσιολογική χλωρίδα των βλεννογόνων της περιοχής που χειρουργείται.
- 4. Ρυπαρές:** Υπάρχει ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (π.χ. περιτονίτιδα). Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 40-50% και τα μικρόβια είναι κυρίως, μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας των βλεννογόνων της περιοχής που χειρουργείται.

Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη αφορά τις **δυσνητικά μολυσμένες** εγχειρήσεις. Στις **καθαρές** επεμβάσεις δεν δίδονται αντιβιοτικά, εκτός και εάν ο ασθενής ανήκει σε ομάδα αυξημένου κινδύνου τα κριτήρια των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Στις **μολυσμένες** και **ρुπαρές**, η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή αγωγή είναι θεραπευτική διάρκειας >4 ημερών.

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων.

Γενικοί	Τοπικοί
Ηλικία >70 ή νεογνά	Πολύωρες εγχειρήσεις >3 ώρες
Μεταβολικά νοσήματα (σ. διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, κίρρωση)	Κατάχρηση διαθερμίας
Νεοπλάσματα	Ισχαιμία των ιστών
Ανοσοκαταστολή (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, κορτικοειδή)	Προσθετικά υλικά
	Λεμφαδενικός καθαρισμός
	Φλεγμονώδες καρκίνωμα
	Παχυσαρκία

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για προφύλαξη στη χειρουργική αναφέρονται στο Πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Είδος αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στη χειρουργική χημειοπροφύλαξη.

Είδος επέμβασης	Αντιβιοτικό	Διάρκεια
<b>Καθαρές:</b> Θυρεοειδής- παραθυρεοειδείς, μαστός, κήλες, επινεφρίδια	Δεν απαιτείται	
<b>Καθαρές σε</b> ασθενείς αυξημένου κινδύνου ή Τοποθέτηση ξένου σώματος	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	<b>1 δόση</b>
<b>Δυσνητικά μολυσμένες</b> Διάφραγμα, οισοφάγος, στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο, εγγύς λεπτό έντερο (νήστιδα)	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	<b>1 δόση</b>



Περιφερικό λεπτό έντερο (τελικός ειλεός), παχύ έντερο	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και Μετρονιδαζόλη ή Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό	<b>1 δόση</b>
Χοληφόρα, πάγκρεας	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό	<b>1 δόση</b>
ERCP ή τοποθέτηση Stent στα χοληφόρα	Χορήγηση αντιψευδομοναδικών αντιβιοτικών όπως Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή Σιπροφλοξασίνη ή Κεφταξιδίμη	<b>1 δόση</b>
Σπληνεκτομή	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	<b>1 δόση</b>
<b>Λαπαροσκοπική χειρουργική</b>	Όπως και στις ανάλογες περιπτώσεις της ανοικτής χειρουργικής	
<b>Αγγειοχειρουργική</b>		
Επεμβάσεις στις αρτηρίες είτε τίθεται ξένο σώμα είτε όχι	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς	<b>1 δόση</b>
Αορτής - λαγονίων	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και μετρονιδαζόλη	<b>1 δόση</b>
Εμβολεκτομές	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς	<b>1 δόση</b>
Φλεβικές επεμβάσεις Κίρσοι, AV fistula	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς	<b>1 δόση</b>
Ενδοαυλικά Stent	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και μετρονιδαζόλη	<b>1 δόση</b>
Ακρωτηριασμός λόγω ισχαιμίας	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και μετρονιδαζόλη	

**Πίνακας 4.** Δοσολογία αντιβιοτικών.

Κεφλοσπορίνες β' γενεάς	Πενικιλίνες με αναστολέα β-λακταμασών	Αντιαναερόβια
Κεφουροξίμη: 1,5 g	Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g	Μετρονιδαζόλη: 500 mg
Κεφμανδόλη: 2 g	Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ: 1,2 g	
Κεφορανίδη: 2 g	Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g	
Κεφοξιτίνη: 2 g	Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό: 5,2g	
<b>Κινολόνες</b>		
Σιπροφλοξασίνη: 600 mg		

**Επισημάνσεις:**

1. Η προφύλαξη αφορά τη χορήγηση μίας δόσης με την είσοδο στην αναισθησία (εξαιρέση αποτελεί η καρδιοχειρουργική, όπου η προφύλαξη συνεχίζεται επί 48ωρο). Δεν χρειάζεται άλλη δόση αντιβιοτικού σε όλων των ειδών τις επεμβάσεις από τη στιγμή που συρράπτεται και κλείνει το τραύμα στο δέρμα.
2. Η παρουσία παροχετεύσεων, τραχειοστομίας, σπλήνα, Bilow ή μονίμου ουροκαθετήρα δεν αποτελεί επ' ουδενί αιτία χορήγησης προφύλαξης.
3. Επανάληψη του χορηγηθέντος αντιμικροβιακού γίνεται μόνο διεγχειρητικά εφόσον:
  - Η χειρουργική επέμβαση διαρκεί πέραν των τριών ωρών
  - Υπάρχει απώλεια αίματος μεγαλύτερης των τριών μονάδων.
4. Στις χειρήσεις παχέος εντέρου απαιτείται και ταυτόχρονη προετοιμασία του εντέρου με μηχανικό καθαρισμό με υποκλυσμούς ή καθαρτικές ουσίες.
5. Οι αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις ταξινομούνται στις καθαρές επεμβάσεις. Επειδή, όμως, μία λοίμωξη θα είχε καταστρεπτικές συνέπειες για τον ασθενή, χορηγείται πάντα χημειοπροφύλαξη.
6. Στις περιπτώσεις ιστορικού αλλεργίας στις πενικιλίνες μπορεί να υπάρχει διασταυρούμενη αλλεργία και στις κεφαλοσπορίνες. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγείται αζτρεονάμη ή σιπροφλοξασίνη και στις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις βανκομυκίνη.
7. Χορήγηση βανκομυκίνης:  
Στη γενική χειρουργική, η χορήγηση της δεν δικαιολογείται σε καμία επέμβαση.  
Σε περιπτώσεις νοσοκομείων, όπου οι λοιμώξεις από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκο (MRSA) έχουν αυξημένη συχνότητα (>15%), τότε οι επεμβάσεις τοποθέτησης ξένου σώματος (πλέγμα σε κήλες) και όλες οι αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να καλύπτονται με τη

χορήγηση μίας δόσης βανκομυκίνης 1 g σε έγχυση μίας ώρας που πρέπει να ολοκληρώνεται πριν την είσοδο στην αναισθησία.

8. Η προφύλαξη στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις περιγράφεται σε άλλο κεφάλαιο.

## 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

### 2.1. Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

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.

Η θεραπεία αρχίζει άμεσα με τη χορήγηση αντιβιοτικού ή αντιβιοτικών σε συνδυασμό ή ως μονοθεραπεία, με σκοπό την κάλυψη ενός ευρέος φάσματος παθογόνων μικροοργανισμών τόσο αερόβιων όσο και αναερόβιων.

Η χορήγηση αντιβιοτικών προηγείται της χειρουργικής τομής και έπεται της αποκατάστασης του κυκλοφορούντος όγκου υγρών, δηλαδή της άρδευσης των ιστών εάν ο ασθενής εμφανισθεί με σηπτική καταπληξία.

Η εφαρμογή ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, χωρίς την απομόνωση των υπευθύνων μικροοργανισμών, αφορά την **εμπειρική θεραπεία**. Για τη σωστή επιλογή αντιβιοτικών λαμβάνονται υπόψη οι παρακάτω επισημάνσεις και τα παρακάτω προτεινόμενα σχήματα.

1. Οι ασθενείς που προσέρχονται από το σπίτι τους έχουν **λοίμωξη της κοινότητας**, δηλαδή λοίμωξη που οφείλεται στη δική τους ενδογενή χλωρίδα η οποία είναι ευαίσθητη στα αναμενόμενα συνήθη αντιβιοτικά.

Κριτήρια επιλογής αντιβιοτικών

- α. Λήψη αντιβιοτικών για οποιοδήποτε λόγο τους τελευταίους τρεις μήνες.

Στην περίπτωση αυτή επιλέγεται αντιβιοτικό που ανήκει σε άλλη ομάδα.

- β. Νοσηλεία τον τελευταίο χρόνο ή αιμοκαθαιρόμενος ασθενής ή ασθενής που διαβιώνει σε «οίκο ευγηρίας». Στις περιπτώσεις αυτές επιλέγονται περισσότερο προωθημένα αντιβιοτικά διότι οι λοιμώξεις αυτών των ασθενών ισοδυναμούν με νοσοκομειακές (εκδηλώνονται μετά το 2<sup>ο</sup> 24ωρο από την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο).

Τα ενδεικνυόμενα για εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικά στην περιεγχειρητική περίοδο περιγράφονται στο Πίνακα 5.

2. Οι εντερόκοκκοι δεν αποτελούν κατ' αρχήν πρόβλημα και δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία εφόσον απομονώνονται στις καλλιέργειες μεταξύ άλλων μικροβίων. Αντιθέτως, επί απομόνωσης ως μονοκαλλιέργειες ή σε τριτογενή περιτονίτιδα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά.
3. Μύκητες όπως η *Candida albicans* απομονώνονται μεταξύ άλλων μικροοργανισμών σε περίπου 20% των ασθενών με οξεία διάτρηση κοίλου

σπλάχνου. Δεν χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτός και αν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή λόγω θεραπείας για καρκίνο, φλεγμονώδη νόσο ή για μεταμόσχευση. Επίσης, θεραπεία θα λάβουν οι ασθενείς με τριτογενή περιτονίτιδα (μετεγχειρητική περιτονίτιδα ή υποτροπιάζουσα). Εάν ο μύκητας είναι *C. albicans*, τότε η χορήγηση φλουκοναζόλης αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Για στελέχη μυκήτων που είναι ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη, τότε εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η αμφοτερικίνη Β, η κασποφουγκίνη και η βορικοκοναζόλη.

4. Η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Συνήθως διαρκεί μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης, την επάνοδο σε φυσιολογικά επίπεδα του πυρετού και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ή την επαναλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κίνδυνος υποτροπής της λοίμωξης είναι σχεδόν μηδαμινός για τους ασθενείς που, όταν διακόπηκαν τα αντιβιοτικά, δεν είχαν κανένα κλινικό σημείο φλεγμονής.
5. Οι ασθενείς οι οποίοι μετά την πάροδο 5-7 ημερών δεν δείχνουν σημεία υποχώρησης της λοίμωξης, ή μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών παρουσίασαν πάλι σημεία λοίμωξης, πρέπει να υποβληθούν σε κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις (αξονική κοιλίας, υπερηχογράφημα) ώστε να αποκαλυφθεί άλλη πιθανή αιτία της λοίμωξης ή να ελεγχθεί αν υπάρχει περιορισμός της αρχικής, ώστε να συνεχισθεί η αντιμικροβιακή θεραπεία.
6. Η τιγκεκυκλίνη όπως και οι καρβαπενέμες πρέπει να χορηγούνται επί απομονώσεως πολυανθεκτικών νοσοκομειακών μικροοργανισμών.

### 2.1.1. Συστάσεις ανά ένδειξη

**1. Διάτρηση στομάχου και δωδεκαδάκτυλου.** Διάτρηση που αντιμετωπίζεται εντός 12 ωρών και δεν οφείλεται σε κακοήθεια ή ο ασθενής δεν λάμβανε αγωγή με αντιόξινα ώστε να έχει αλκαλικό pH, θεραπεύεται με τη χορήγηση αντιβιοτικών για διάστημα μικρότερο των 24 ωρών. Αλλιώς, ή εάν έχει παρέλθει 12ωρο, η θεραπεία είναι αυτή που περιγράφεται στη δευτερογενή περιτονίτιδα.

Σε διάτρηση που οφείλεται σε έλκος από υπερέκκριση HCl οξέος, η θεραπεία συνεχίζεται αργότερα με την από του στόματος λήψη αντιβιοτικών για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori*.

**2. 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 τα αντιβιοτικά του Πίνακα 5 μέχρι υποχώρησης των συμπτωμάτων και απυρεξίας.

**Πίνακας 5.** Εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών.

Είδος	Ασθενείς με λοίμωξη της κοινότητας	Ασθενείς με νοσοκομειακή λοίμωξη ή ιστορικό πρόσφατης λήψης κοινών αντιβιοτικών
<b>Μονοθεραπεία</b>		
β λακτάμες με αναστολέα	Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη 3 g IV ανά 6 ώρες ή Τικαρσιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ 5,2 g IV ανά 6 ώρες	Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5g IV ανά 6 ώρες
Καρβαπενέμες		Ερταπενέμη: 1 g IV ανά 24 ώρες Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη: 1 g IV ανά 8ώρες Μεροπενέμη: 2 g IV ανά 8ώρες
<b>Συνδυασμός αντιβιοτικών</b>		
Κεφαλοσπορίνες + αντιανερόβιο	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς • Κεφουροξίμη: 1,5 IV ανά 8 ώρες • Κεφαμανδόλη: 2 g IV ανά 6 ώρες • Κεφρανίδη: 2 g IV ανά 12 ώρες • Κεφοξιτίνη: 2 g IV ανά 6 ώρες + Μετρονιδαζόλη 500 mg IV ανά 12 ώρες	Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς: Κεφταξίμη: 2 g IV ανά 8 ώρες Κεφταζιδίμη: 2 g IV ανά 8 ώρες Κεφτριαξόνη: 2 g IV ανά 24 ώρες Κεφεπίμη: 2 g IV ανά 8 ώρες + Μετρονιδαζόλη: 500 mg IV ανά 8 ώρες
Μονοβακτάμες + αντιανερόβια		Αζιτρονόμη: 2 g IV ανά 8 ώρες + Μετρονιδαζόλη: 500 mg IV ανά 8 ώρες
Κινολόνες + αντιανερόβια		Σιπροφλοξασίνη: 400 mg IV ανά 8 ώρες + Μετρονιδαζόλη: 500 mg IV ανά 8 ώρες
Τιγκεκυκλίνη		1η δόση 100 mg και εν συνεχεία 50 mg x 2 IV

Προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα και εικόνα σηπτικής καταπληξίας, η εμφυσηματώδους χολοκυστίδας που παρατηρείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς αυτοί είναι σε υψηλό κίνδυνο για γάγγραινα και ρήξη χοληδόχου κύστεως. Η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση και συνιστάται η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, όπως η ερταπενέμη ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη.

**3. 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 ενδεδειχούς 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 στο χοληδόχο πόρο, οφείλεται κυρίως σε νοσοκομειακά μικρόβια και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιψευδομοναδικών αντιβιοτικών.

#### **4. Οξεία παγκρεατίτιδα**

- Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία οίδηματώδη 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, και κεφεπίμη.
  - Η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών κυρίως MRSA, εντεροκόκκων και μυκήτων.
  - Η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικού είναι ενδεδειγμένη.

**5. Αποστήματα ήπατος.** Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται στο απόστημα του ήπατος είναι κυρίως Gram-αρνητικά αερόβια (εντεροβακτηριακά, εντερόκοκκοι, διάφοροι στρεπτόκοκκοι, αναερόβια).

- **Πυόγνο απόστημα.** Στο 70% είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας. Με τη διάγνωση του αποστήματος πρέπει να εκτελούνται και ορολογικές δοκιμασίες για αμοιβάδωση. Επί αποκλεισμού εκτελείται διαδερμική παροχέτευση του αποστήματος υπό αξονικό τομογράφο 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 5 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 αποδείξει την ύπαρξη αμοιβαδικού αποστήματος χορηγείται μετρονιδαζόλη (750 mg x 3 p.o.) επί 10 ημέρες. Τα συμπτώματα υποχωρούν άμεσα εντός 4-5 ημερών. Εάν δεν υποχωρήσουν συνιστάται η παρακέντηση και η καλλιέργεια πύου.

### 6. Οξεία σκωληκοειδίτιδα

- Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και μετρονιδαζόλη ή αμινοπενικιλίνες κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Στη συνέχεια, επί ανευρέσεως σκωληκοειδίτιδας:

α) Ορώδους: Διακοπή αντιβιοτικών.

β) Γαγγραινώδους: Συνέχιση (για 2-3 ημέρες).

γ) Διατρήσεως (περιτονίτιδα): Χορήγηση για μία εβδομάδα. Μόλις ο ασθενής σιτιστεί μπορεί να λάβει αντιβιοτικά από το στόμα. Δηλαδή, αμοξικιλίνη + κλαβουλανικό ή σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη.

- 7. **Οξεία εκκολπωματίτιδα.** Η θεραπεία της εκκολπωματίτιδας είναι κατά κανόνα συντηρητική. Τα αντιβιοτικά που δίδονται αναφέρονται στον Πίνακα 5, ενώ χρειάζεται κάλυψη και για τα αναερόβια.

Χορηγούνται παρεντερικά για 3-6 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος μέχρι και 10 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 εντός 24ώρου, ο ασθενής έχει απόλυτη ένδειξη χειρουργικής παροχέτευσης. Το ίδιο, βεβαίως, ισχύει σε περίπτωση που η διάτρηση οδηγήσει σε κοπρανώδη περιτονίτιδα.

- 8. **Αποφρακτικός ειλεός.** Αντιβιοτικά ενδείκνυνται σε περίπτωση λευκοκυττάρωσης, πυρετού ή οξείας κοιλίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + μετρονιδαζόλη ή μία αμινοπενικιλίνη με αναστολέα και μετρονιδαζόλη ανάλογα με το ύψος του πάσχοντος τμήματος του εντέρου.

- 9. **Περιεδρικές φλεγμονές και αποστήματα.** Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + μετρονιδαζόλη ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ.

### 2.1.2. Περιτονίτιδα

**Α. Πρωτοπαθής περιτονίτιδα.** Χαρακτηρίζεται η αυτόματη εμφάνιση χωρίς εμφανή εστία μικροβίων όπως σε κίρρωτικούς ασθενείς. Θεραπεία γίνεται μόνο με αντιβιοτικά:

- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη
- Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + μετρονιδαζόλη
- Σιπροφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη
- Όταν σιτιστεί ο ασθενής, χορηγούνται από το στόμα οι παραπάνω συνδυασμοί επί 8-10 ημέρες.

**Β. Δευτεροπαθής περιτονίτιδα.** Προκαλείται από τη λύση της συνεχείας σε κάποιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως διάτρηση ή ισχαιμία σπλάχνων. 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 8 μέρες. Συνέχεια από το στόμα αν κριθεί σκόπιμο, δηλαδή αμπικιλλίνη/κλαβουλανικό ή σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη, όπως έχει αναφερθεί στα επιμέρους όργανα.

**Γ. Δευτεροπαθής περιτονίτιδα μετεγχειρητική.** Προκαλείται σε νοσηλευόμενους ως επιπλοκή χειρουργικής επέμβασης, όπως διαφυγή αναστόμωσης, και ισχαιμία εντέρου. Είναι νοσοκομειακή λοίμωξη, αντιμετωπίζεται με προωθημένα αντιβιοτικά σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη (Πίνακας 6).

Η αγωγή ισχύει μέχρι την απάντηση 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 μακριά λίστα νοσοκομειακών μικροβίων, με κυρίαρχα *Pseudomonas aeruginosa*, *S. epidermidis*, και *Candida albicans*.

- **Ενδοκοιλιακά αποστήματα.** Η θεραπεία του ενδοκοιλιακού αποστήματος είναι η παροχέτευση διαδερμικά (με CT ή U/S) ή με ανοικτή χειρουργική επέμβαση. Τα αντιβιοτικά είναι ανάλογα με τη δευτεροπαθή περιτονίτιδα. Επί επαρκούς παροχέτευσης και απυρεξίας, η διακοπή των φαρμάκων γίνεται στο τρίτο 24ωρο.



**Πίνακας 6.** Εμπειρική θεραπευτική αγωγή μέχρι το αποτέλεσμα των καλλιεργείων.

Αντιψευδομοναδικά	Αντισταφυλοκοκκικά	Αντιμυκητιασικά
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη: 1g IV ανά 8 ώρες Μεροπενέμη: 2 g IV ανά 8 ώρες Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g IV ανά 6 ώρες	Βανκομυκίνη 1 g IV ανά 12 ώρες Λινεζολίδη 600 mg ανά 12 ώρες Τεϊκοπλανίνη 10-12 mg/kg ημερησίως	Φλουκοναζόλη 400 mg IV ανά 12 ώρες  Αμφοτερίνη Β 3-5 mg/kg IV σε 24 ώρες
Σιπροφλοξασίνη 400 mg IV ανά 8 ώρες Αμινογλυκοσίδες • Αμικασίνη: 15 mg/kg IV μία δόση το 24ωρο • Γενταμικίνη: 5 mg/kg IV μία δόση το 24ωρο • Τομπραμυκίνη: 5 mg/kg IV μία δόση το 24ωρο • Νετιλμικίνη: 4-6 mg/kg IV μία δόση το 24ωρο	Συνδυάζονται πάντοτε με μετρονιδαζόλη (500 mg IV x3)	

## 2.2. Χειρουργικές νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων

Οι νεκρωτικές φλεγμονές του δέρματος και των μαλακών μορίων αποτελούν μία ιδιαίτερη οντότητα των λοιμώξεων των μαλακών μορίων, διότι επεκτείνονται στους εν τω βάθει ιστούς προκαλώντας μείζονες καταστροφές σε απονευρώσεις και μυϊκές ομάδες που οδηγούν πολύ γρήγορα στο θάνατο. Οι λοιμώξεις αυτές είναι «δευτεροπαθείς» και εμφανίζονται κατά κανόνα μετά από ρήξη της συνεχείας του δέρματος, απότοκο τραυματισμού ή χειρουργικής τομής. Μπορεί να είναι μονομικροβιακές (συνήθως οφειλόμενες σε στρεπτόκοκκους και σπάνια σε σταφυλόκοκκους) ή πολυμικροβιακές (οφειλόμενες σε αερόβια και αναερόβια βακτήρια).

Ο διαχωρισμός των διαφόρων αυτών λοιμώξεων ποικίλει ανάλογα με την αιτία, την ανατομική θέση και τα παθογόνα, όμως η κατανομή τους πολύ λίγο ενδιαφέρει στην κλινική πράξη, αφού τόσο η αρχική προσέγγιση για διάγνωση, η αντιμικροβιακή θεραπεία και τελικά, η απόφαση για χειρουργικό καθαρισμό είναι παρόμοια για όλες τις μορφές και φυσικά, πολύ σπουδαιότερη από την ακριβή ονομασία της νόσου.

Στην αρχική φάση της νόσου, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ απλής κυτταρίτιδας που αντιμετωπίζεται συντηρητικά και νεκρωτικής φλεγμονής που χρειάζεται χειρουργική επέμβαση είναι αρκετά δύσκολη. Η υπόνοια ότι η φλεγμονή επεκτείνεται και στους εν τω βάθει ιστούς τίθεται από τα παρακάτω ευρήματα της κλινικής εξέτασης:

1. Σοβαρός συνεχής πόνος
2. Φυσαλίδες
3. Εκχύμωση ή νέκρωση δέρματος
4. Κριγμός λόγω αέρα στο υποδόριο ή όπως φαίνεται σε απλές ακτινογραφίες
5. Οίδημα πέρα από τα όρια του ερυθήματος
6. Υπαισθησία δέρματος
7. Κλινική εικόνα σήψης
8. Ταχεία επιδείνωση παρά την αντιμικροβιακή αγωγή.

**Πίνακας 7.** Θεραπεία νεκρωτικών λοιμώξεων μαλακών μορίων.

Αντιβιοτικά πρώτης επιλογής	Αντιβιοτικά βάση καλλιιεργειών
<b>Πολυμικροβιακές λοιμώξεις</b>	
Αμπικιλίνη/σουλμακτάμη 3 g IV ανά 6 ώρες	Πιπερακιλίνη/ταζομακτάμη 4,5 g IV ανά 6 ώρες
<b>ή</b> Σιπροφλοξασίνη 400 mg IV ανά 8 ώρες + Μετρονιδαζόλη 500 mg IV ανά 12 ώρες	
<b>ή</b> Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό 5,2g IV ανά 8 ώρες	Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 1 g IV ανά 8 ώρες
<b>ή</b> Ερταπενέμη 1 g IV ανά 24 ώρες + Κλινδαμυκίνη 600 mg IV ανά 6 ώρες	Μεροπενέμη 2 g IV ανά 8 ώρες
Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς • Κεφταξίμη 2 g IV ανά 6 ώρες • Κεφταζιδίμη 2 g IV ανά 6 ώρες • Κεφτριαξόνη 2 g IV ανά 12 ώρες • Κεφεπίμη 2 g IV ανά 8 ώρες	+ Κλινδαμυκίνη 600 mg IV ανά 6 ώρες
και Κλινδαμυκίνη 600 mg IV ανά 6 ώρες <b>+</b> Μετρονιδαζόλη 500 mg IV ανά 12 ώρες	
<b>Μονομικροβιακές λοιμώξεις</b>	
<i>Streptococcus pyogenes</i> ή <i>S. aureus</i> ή <i>Clostridium</i> sp.	
Πενικιλίνη 5 x 10 <sup>6</sup> iu IV ανά 4 ώρες και Κλινδαμυκίνη 600 mg IV ανά 6 ώρες	Βανκομυκίνη 1 g IV ανά 12 ώρες <b>ή</b> Τείκοπλανίνη 800 mg IV ανά 24ωρο (10 mg/kg) <b>ή</b> Λινεζολίδη 600 mg IV ανά 12 ώρες

Οι επανειλημμένοι χειρουργικοί καθαρισμοί είναι η βασική θεραπευτική παρέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χωρισμών πρέπει να λαμβάνεται υλικό για Gram χρώση, για αερόβιο και αναερόβιο καλλιέργεια, καθώς και για απομόνωση μυκήτων. Η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου αποτελεί επίσης ουσιαστική θεραπευτική παρέμβαση.

Η ορθή, αρχικά εμπειρική και εν συνεχεία αιτιολογική με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών και τις αρχές για την επιλογή των αντιβιοτικών, αντιμικροβιακή θεραπεία, είναι η τρίτη θεραπευτική συνιστώσα (Πίνακας 7).

Η κλινδαμυκίνη συνιστάται σε όλα τα σχήματα του Πίνακα 7 λόγω της πρόσθετης δραστηριότητας έναντι των Gram + θετικών μικροοργανισμών και της ανασταλτικής ικανότητας που ασκεί στην παραγωγή τοξινών.

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής συνήθως κυμαίνεται από 7-14 ημέρες εκτός και αν δεν έχουν απομακρυνθεί πλήρως οι νεκρωτικοί μολυσμένοι ιστοί. Σε στρεπτοκοκκική γάγγραινα έχει ένδειξη και η χορήγηση γ-σφαιρίνης.

### **2.2.1. Λοίμωξη εγχειρητικού τραύματος**

Η θεραπεία είναι διάνοιξη του τραύματος, παροχέτευση, λήψη καλλιιεργειών και πλύσιμο με φυσιολογικό ορό. Το ανοικτό τραύμα ελέγχεται 2-3 φορές την ημέρα. Αντιβιοτικά δεν χορηγούνται παρά μόνο σε διάγνωση ή υποψία νεκρωτικής λοίμωξης μαλακών μορίων. Η επιλογή είναι ανάλογη με την προηγηθείσα εγχείρηση. Τροποποίηση μπορεί να γίνει από τα αποτελέσματα της αρχικής καλλιιεργείας.

### **2.3. 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 ταχύτητας 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 αμινοπενικιλίνες με αναστολέα β λακταμασών.

### **2.3.1. 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 λόγω της πιθανής μετακίνησης υγρών στο τρίτο χώρο.

- Εάν έχει κάκωση συμπαγούς οργάνου (ήπαρ, σπλήνας) μετεγχειρητικά δεν λαμβάνει άλλη δόση,
- Εάν έχει κάκωση κοίλου σπλάχνου και χειρουργείται άμεσα, δηλαδή <10 ώρες, τότε είναι δυνατόν να λάβει και άλλη μία δόση χωρίς όμως να υπερβαίνει τις 24 ώρες,
- Εάν έχει κάκωση κοίλου σπλάχνου και χειρουργείται μετά 10ωρο, τότε λαμβάνει αντιβιοτικά βάσει των αρχών αντιμετώπισης της περιτονίτιδας.

### 2.3.2. Λοιμώξεις μετά από σπληνεκτομή

Ποσοστό περίπου 1,5% των σπληνεκτομηθέντων εμφανίζει κεραυνοβόλο, μετά από σπληνεκτομή, σήψη η οποία παρουσιάζει θνητότητα 40%. Οφείλεται στον *Streptococcus pneumoniae* και σε πολύ μικρότερο ποσοστό σε στελέχη *Haemophilus influenzae* και σε *Staphylococcus aureus*. Γι' αυτό απαιτείται προφύλαξη (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8.** Προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων μετά από σπληνεκτομή.

Ηλικία (έτη)	Καθημερινή χορήγηση πενικιλίνης	Εμβολιασμός
0-2	ΝΑΙ <sup>1</sup>	ΝΑΙ <sup>2</sup>
2-5	ΝΑΙ <sup>1</sup>	ΝΑΙ <sup>2</sup>
5-18	προαιρετική	Κάθε 5 χρόνια <sup>3</sup>
>18	ΟΧΙ	Κάθε 5 χρόνια <sup>3</sup>

<sup>1</sup> 1,5 εκατομμύρια μονάδες per os ανά 12ωρο (μία ώρα προ του φαγητού) για ένα έτος.

<sup>2</sup> Χορήγηση του 7δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (με διαφορά 1 μηνός μεταξύ 7δύναμου και 23δύναμου).

<sup>3</sup> Χορήγηση του 23δύναμου πνευμονιοκοκκικού.

**Πίνακας 9.** Αντιμετώπιση θλαστικών τραυμάτων.

Είδη τραύματος	Αντιμετώπιση	Αντιβιοτικά
Τριχωτού κεφαλής, προσώπου, καθαρά τέμνοντα όργανα	Καθαρισμός και συρραφή	ΟΧΙ
Τραύματα ρυπαρά, πυροβόλο όπλο, τραύματα που αντιμετωπίζονται μετά από 18 ώρες	Καθαρισμός Επούλωση κατά 2ο σκοπό	Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ για 5 ημέρες
Δήγματα ζώων	Επούλωση κατά 2ο σκοπό	
Μεγάλες κακώσεις μαλακών μορίων, λίαν ρυπαρά τραύματα περινέου, τραύματα που γειτνιάζουν με άλλους ιστούς	Χειρουργικός καθαρισμός	Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ για 5 ημέρες

### 2.3.3. Θλαστικά τραύματα – Δήγματα ζώων

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).

## 3. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η συχνότητα της λοίμωξης ανέρχεται σε 0,5-5% και διακρίνεται σε:

1. Πρώιμη λοίμωξη: εμφάνιση  $\leq 3$  μήνες από τη χειρουργική επέμβαση. Συνήθεις ενοχοποιούμενοι οργανισμοί είναι: *Staphylococcus aureus* (50-80%), *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*
2. Θύμη λοίμωξη: εμφάνιση  $>3$  μήνες μετά την επέμβαση. Ενοχοποιούνται: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Candida sp.*, *Mycobacterium sp.*

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. Στο 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.

Στο βαθμό III αρχικά, δίδεται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία και στη συνέχεια με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών.

### Προτεινόμενα σχήματα

- Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη ή λινεζολίδη + μετρονιδαζόλη
- Κεφαλοσπορίνη β' ή γ' γενεάς + μετρονιδαζόλη
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Σιπροφλοξασίμη + μετρονιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη
- 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**

Χρυσός κανόνας: Αφαίρεση μολυσμένου μοσχεύματος και εξωανατομική παράκαμψη.

### 3.1. 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.

Ιδιαίτερη σημασία στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού έχει 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 είδη μικροβίων, που ευθύνονται για την επιμόλυνση των άκρων διαβητικών ελκών και την ανάπτυξη λοίμωξης των μαλακών μορίων των κάτω άκρων, είναι **αερόβιοι gram (+) κόκκοι** και κυρίως, ο *Staphylococcus aureus*. Σε ασθενείς, όμως, με χρόνιες ελκωτικές βλάβες ή με προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών συμμετέχουν και **gram (-)** βακτηρίδια, ενώ όταν συνυπάρχουν ισχαιμικές ή γαγγραινώδεις βλάβες, τότε είναι πολύ πιθανή η συμμετοχή στη λοίμωξη και **αναερόβιων μικροβίων**.

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 (Πίνακας 10) με βάση ιδιαίτερα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, σημαντικότερα των οποίων είναι:

- 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.
- Σε άτομα έλκη διαβητικών ποδιών που δεν έχουν κλινικά σημεία φλεγμονής, δεν συνιστάται η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων παρά μόνο τοπική περιποίηση.
  - 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.

**Πίνακας 10.** 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, 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, έμετοι, λευκοκυττάρωση, οξέωση, σοβαρή υπεργλυκαιμία ή αζωθαιμία)

**Πίνακας 11.** Προτεινόμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.

Αντιμικροβιακά	Λοίμωξη ήπια ή μέτριας βαρύτητας	Σοβαρή λοίμωξη
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ	NAI	-
Αμπικιλίνη/σουλπρακτάμη	NAI	-
Κεφαλοσπορίνη β γενεάς + μετρονιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη	NAI	-
Τικαρσιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ	NAI	-
Ερταπενέμη	NAI	-
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	-	NAI
Σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη	NAI	NAI
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	-	NAI
Μεροπενέμη	-	NAI
Λινεζολίδη + αζτρεονάμη + μετρονιδαζόλη	-	NAI
Νταπτομυκίνη + αζτρεονάμη + μετρονιδαζόλη	-	NAI
Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς + μετρονιδαζόλη	-	NAI

- Σε **ήπιες έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις** των μαλακών μορίων σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έλαβαν το τελευταίο τρίμηνο αντιμικροβιακή αγωγή, η χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων που καλύπτουν μόνο gram + κόκκους είναι επαρκής.
- Σε **σοβαρές λοιμώξεις** και εν αναμονή των καλλιεργειών 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 11).

Όλες οι σοβαρές 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. 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, η 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 12 εβδομάδες και εξαρτάται από την αφαίρεση ή όχι του μολυσμένου οστού.

Πρέπει, όμως, να τονιστεί 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, 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 σημαντικός 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 στην θεραπεία, παρά τη διόρθωση τοπικών και συστηματικών επιβαρυντικών παραγόντων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Solomkin JS, Umanskiy K. Intraabdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies for infected necrotizing pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9:424-7.
2. Malangoni MA. Contributions to the management of intraabdominal infections. *Am J Surg*, 2005; 190:255-9.
3. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004 23:682-7.
4. Solomkin JS, Bjornson HS, Cainzos M, Dellinger EP, Dominioni L, Eidus R, Faist E, Leaper D, Lee JT, Lipsett PA, Napolitano L, Nelson CL, Sawyer RG, Weigelt J, Wilson SE. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *Am J Surg*, 2004; 187:134-45.
5. Clancy TE, Benoit EP, Ashley SW. Current management of acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, 2005; 9:440-52.
6. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*, 2005; 366:1725-35.
7. Sheppard SJ. Antibiotic treatment of infected diabetic foot ulcers. *J Wound Care*, 2005;14:260-3.
8. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. *Surg Infect* 2005; 6:283-95.
9. Dellinger EP. Antibiotic prophylaxis in trauma: Penetrating abdominal injuries and open fractures. *Rev Infect Dis* 1991; 135:847-57
10. Sims EH, Thadepalli H, Ganesan K, Mandal AK. How many antibiotics are necessary to treat abdominal trauma victims? *Am Surg*, 1997;63:525-35.
11. The EAST Practice Management Guidelines Work Group. Practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in penetrating abdominal trauma. <http://www.east.org/tpg.asp>.
12. Standards, Practice Guidelines and Statements Developed and/or Endorsed by Infectious Diseases Society of America. <http://www.idsociety.org/>
13. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG. et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis*, 2004;39:885-910.



## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ομάδα Εργασίας  
της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων  
της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας  
της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας  
και της Παιδιατρικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος

Συντονιστής: Μ. Θεοδωρίδου

Ομάδα Εργασίας: Μ. Θεοδωρίδου  
Ι. Καβαλιώτης  
Δ. Καφετζής  
Ε. Μαλτέζου  
Γ. Μοστρού  
Ε. Ροϊλίδης  
Β. Συριοπούλου  
Ε. Φαρμάκη

## I. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

### A. ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚΗ ΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ

Η οξεία φαρυγγίτιδα ή κυνάγχη ή φαρυγγοαμυγδαλίτιδα αποτελεί συχνή νόσο της παιδικής ηλικίας και οφείλεται σε πολλά μικροβιακά και ιογενή αίτια (Πίνακας 1). Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A αποτελεί το κύριο αίτιο μικροβιακής 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, ενίοτε δε οστρακιώδες εξάνθημα.

**Η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας** δεν μπορεί να γίνει μόνο από τα κλινικά συμπτώματα, γιατί κανένα από αυτά δεν είναι παθογνωμονικό. Συνήθως τα ίδια συμπτώματα απαντούν και σε άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Η απουσία πυρετού ή η εμφάνιση

**Πίνακας 1.** Αίτια οξείας φαρυγγίτιδας.

Μικροοργανισμός	Κλινική εκδήλωση
<b>Μικρόβια</b>	
Στρεπτόκοκκος ομάδας Α	Φαρυγγίτιδα, αμυδαλίτιδα, οστρακιά
Στρεπτόκοκκος ομάδας C και G	Φαρυγγίτιδα, αμυδαλίτιδα
Μικτά αναερόβια	Κυνάγχη του Vincent
Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδας	Διφθερίτιδα
Γονόκοκκος	Φαρυγγίτιδα, αμυδαλίτιδα
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Φαρυγγίτιδα, οστρακιάδες εξάνθημα
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Φαρυγγίτιδα, εντεροκολίτιδα
<i>Flancisella tularensis</i>	Στοματοφαρυγγική μορφή τουλαραιμίας
<b>Ιοί</b>	
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
Epstein-Barr virus	Λοιμώδης μονοπυρήνωση
Μεγαλοκυτταροϊός	Νόσος παρόμοια με λοιμώδη μονοπυρήνωση
Έρπης απλός 1 και 2	Φαρυγγίτιδα, ουλοστοματίτιδα
Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας	Πρωτοπαθής HIV λοίμωξη
Ιοί γρίπης Α και Β	Γρίπη
<b>Μυκοπλάσματα</b>	
Μυκόπλασμα πνευμονίας	Πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα
Χλαμύδια	
Χλαμύδια πνευμονίας	Πνευμονία, φαρυγγίτιδα
Χλαμύδια psittaci	Οξεία λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, πνευμονία

συμπτωμάτων, όπως επιπεφυκίτιδα, βράγχος φωνής, λαρυγγίτιδα, βήχας, στοματίτιδα, μικροκηλιδώδες 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 στειλεό από την επιφάνεια των δύο αμυδαλών 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 (<30'). Στο εμπόριο διατίθενται διάφορα

τυποποιημένα αντιδραστήρια (Kit) 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, σε υψηλό ποσοστό, 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, σπειραματονεφρίτιδα, 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. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑΣ

Αφορούν στη διάγνωση και αντιμετώπιση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας.

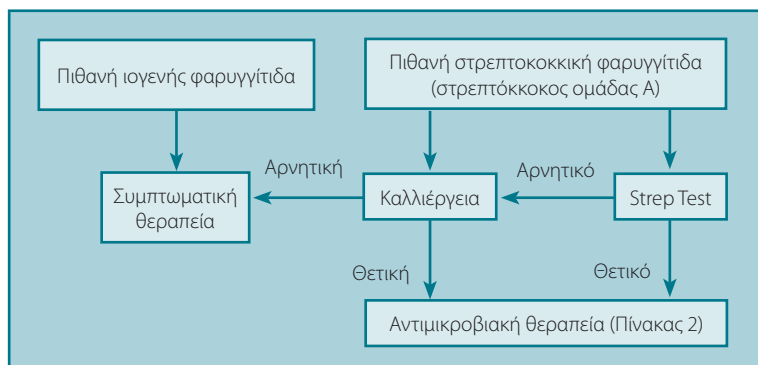
**α) Συστάσεις για τη διάγνωση.** Η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να βασίζεται στην κλινική εικόνα και τα επιδημιολογικά δεδομένα και να επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις. Θετική καλλιέργεια ή θετικό αντιγόνο με Strep test δηλώνουν την παρουσία του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου 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, ενώ αν πρόκειται για ενήλικες στους οποίους η στρεπτοκοκκική κυνάγχη είναι σπάνια και η πιθανότητα εμφάνισης ρευματικού πυρετού πολύ μικρή, η διάγνωση μπορεί να στηριχθεί μόνο στα αποτελέσματα ανίχνευσης του αντιγόνου και δεν είναι απαραίτητη η καλλιέργεια επί αρνητικού Strep test.

Η επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων μετά τη θεραπεία δεν κρίνεται σκόπιμη, γιατί στην πλειονότητα των ασυμπτωματικών ασθενών, η ανεύρεση του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου ομάδας Α σημαίνει απλώς φορεία.

**β) Συστάσεις για τη θεραπεία.** Θεραπεία συνιστάται σε τεκμηριωμένες περιπτώσεις στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας με Strep test ή καλλιέργεια.

Αν ξεκινήσει εμπειρική θεραπεία και η καλλιέργεια φάρυγγα αποβεί αρνητική, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Η πενικιλίνη παραμένει το φάρμακο εκλογής (Penicillin 50.000-100.000 IU/kg 2-3 δόσεις x 10 ημέρες) 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%.

**Σχήμα 1.** Διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας φαρυγγίτιδας. Ο αλγόριθμος εφαρμόζεται για τις περιπτώσεις χωρίς επιπλοκές.



**Πίνακας 2.** Θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας.

Θεραπεία εκλογής στα παιδιά  
 Πενικιλίνη V 50.000 -100.000 IU/kg/24ωρο (2-3 δόσεις) x 10 ημέρες, po  
 Benzathine Penicillin G  $6 \times 10^5$  IU x 7-10 ημέρες IM  
 Αμοξικιλίνη 50-90 mg/kg (2-3 δόσεις) x 7-10 ημέρες po

Σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη  
 Ερυθρομυκίνη 40 mg/kg/24ωρο (2-3 δόσεις) x 10 ημέρες  
 Κλαριθρομυκίνη 25 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες  
 Αζιθρομυκίνη 20 mg/kg/24ωρο (1 δόση) x 3 ημέρες

Θεραπεία για την εκρίζωση του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου σε φορείς:  
 1. Κλινδαμυκίνη 20-30 mg/kg/24ωρο (3 δόσεις) x 10 ημέρες  
 2. Πενικιλίνη V (50.000 IU/kg/24ωρο) x 10 ημέρες  
 + Ριφαμπικίνη (20 mg/kg/24ωρο) x 4 ημέρες  
 3. Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ (80-90 mg/kg/24ωρο) x 10 ημέρες  
 4. Κεφαλοσπορίνες ή μακρολίδες

## **B. ΟΞΕΙΑ ΜΕΣΗ ΠΥΩΔΗΣ ΩΤΙΤΙΔΑ (ΟΜΠΩ)**

Η ΟΜΠΩ είναι συχνή νόσος των πρώτων χρόνων της ζωής, με μεγαλύτερη επίπτωση στην ηλικία των 6-18 μηνών. Τα συνήθη μικρόβια που ευθύνονται για ΟΜΠΩ είναι:

- α. Πνευμονιόκοκκος (25-50%),
- β. Αιμόφιλος της ινφλουέντζας χωρίς κάψα (15-30%),
- γ. Μοραξέλλα η καταρροϊκή (3-20%),
- δ. Στρεπτόκοκκος ομάδας Α και σταφυλόκοκκος (2-3%).

### **Η ΟΜΠΩ εκδηλώνεται με:**

- Έντονη ωταλγία
- Ανησυχία ή λήθαργο (διαταραχή ύπνου)
- Υψηλό πυρετό
- Η τυμπανική μεμβράνη προβάλλει και είναι ερυθρά. Παρατηρείται υδραερικό επίπεδο πίσω από την ΤΜ ή ωτόρροια σε ρήξη τυμπανικής μεμβράνης.

### **1. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΠΩ**

1. Ανακούφιση της ωταλγίας με παυσίπονα συστηματικά ή τοπικά.
2. Παρακολούθηση ή χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας (Πίνακες 3 και 4).
3. Κλινική επανεκτίμηση μετά από 48-72 ώρες και πιθανή τροποποίηση της αγωγής (Πίνακας 5).

### **2. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΜΠΩ**

Συνιστάται:

1. Εμβολιασμός με το συζευγμένο αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.
2. Εμβόλιο της γρίππης τους χειμερινούς μήνες.
3. Χημειοπροφύλαξη με τον συνδυασμό τριμεθοπρίμης - σουλφαμεθοξαζόλης (TMP/SMX) ή αμοξικιλίνης, τους χειμερινούς μήνες (όταν έχουμε ΟΜΠΩ >3 επεισόδια σε 6 μήνες). Ελαττώνει τα επεισόδια κατά 40-80%.
4. Η παραμονή υγρού στο μέσο ους μετά από 3 μήνες (με αποτέλεσμα βαρηκοΐα) έχει ένδειξη αντιμικροβιακής αγωγής ή τοποθέτησης σωληνίσκων για παροχέτευση του υγρού και αερισμό του μέσου ωτός, ώστε να βελτιωθεί η ακοή.



**Πίνακας 3.** Κριτήρια για αντιμικροβιακή θεραπεία. Παρακολούθηση ΟΜΠΩ.

Ηλικία	Βέβαια διάγνωση ΟΜΠΩ	Μη βέβαια
<6 μηνών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού
6-2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού (ωταλγία-πυρετός)
>2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού (σοβαρή νόσος)	Παρακολούθηση
<b>Έκβαση:</b> Αντιμικροβιακή θεραπεία = 82% ίαση Παρακολούθηση = 72% ίαση		

**Πίνακας 4.** Αντιμικροβιακή θεραπεία ΟΜΠΩ.

- Αμοξικιλίνη 80-90 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες
- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ 90 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 7-10 ημέρες (σοβαρή νόσος-έντονη ωταλγία, πυρετός 39°C)
- 2 <sup>ης</sup> ή 3 <sup>ης</sup> γενιάς κεφαλοσπορίνη x 5-10 ημέρες
Μακρολίδη
- Κλαριθρομυκίνη 25 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

**Πίνακας 5.** Συνιστώμενη αγωγή σε μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία μετά 48-72 ώρες παρακολούθησης της ΟΜΠΩ.

<b>Συνιστώμενη</b>
- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ 80-90 mg/kg/24ωρο
- Κεφτριαξόνη IM 50 mg/kg (1 δόση) x 3 ημέρες
<b>Εναλλακτική σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά</b>
- 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

## Γ. ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑ

Είναι συχνή λοίμωξη της παιδικής ηλικίας. Το 5-10% των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού εξελίσσονται σε ρινοκολπίτιδα.

Παθογόνα αίτια είναι όμοια με εκείνα της ΟΜΠΩ: Πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της ινφλουέντζας χωρίς κάψα, μοραξέλλα η καταρροϊκή, στρεπτόκοκκος ομάδας A και σταφυλόκοκκος. Επιπλέον αναερόβια μικρόβια 3-5%. Σε χρόνια υποτροπιάζουσα ιγμορίτιδα αναπτύσσεται ψευδομονάδα και σπανιότερα σε ανοσοκατασταλμένα άτομα μύκητες.

Η διάγνωση της ρινοκολπίτιδας στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια όπως:

- βλεννοπυώδης ρινική έκκριση και
- βήχας που επιμένουν >10-14 μέρες
- πυρετός (σπανιότερα)
- πόνος ή οίδημα προσώπου.

Η απεικονιστική μέθοδος δεν είναι απαραίτητη για παιδιά <6 ετών. Συνιστάται μόνο επί επιπλοκής ή συμμετοχής των οφθαλμικών κόγχων ή όταν ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

## 1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιβιοτικά που χορηγούμε στην ΟΜΠΩ. Κατά προτίμηση επιλέγουμε τον συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού ή αμοξικιλίνης/σουλμπακτάμης που δρουν και στα αναερόβια μικρόβια. Η θεραπεία κυμαίνεται από 10 ημέρες έως 3-6 εβδομάδες. Η θεραπεία διαρκεί 4-6 εβδομάδες όταν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές (Πίνακας 6).

Παράλληλα, χορηγούνται αποσυμφορητικά, αποχρεμπτικά, αντι-ισταμινικά, εισπνοές υδρατμών, πλύσεις ρινικής κοιλότητας με φυσιολογικό ορό ή παυ-όσινα, εφόσον ανακουφίζουν τον άρρωστο.

### Πίνακας 6. Επιπλοκές παραρρινοκολπίτιδας.

- Κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου
- Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου
- Ενδοκράνια φλεγμονή:
  - ◊ Μηνιγγίτιδα
  - ◊ Επισκληρίδιος και υποσκληρίδιος φλεγμονή
  - ◊ Εγκεφαλικό απόστημα
- Οστεομυελίτιδα μετωπιαίου οστού

## II. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

### A. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας των παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες και την πρώτη αιτία θανάτου των παιδιών στις αναπτυσσόμενες.

Η αιτιολογική διάγνωση της πνευμονίας στα παιδιά βασίζεται στην ηλικία και σε κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα (Πίνακας 1).

Οι ιογενείς λοιμώξεις ενοχοποιούνται για ποσοστό 14-35% των περιπτώσεων. Στο 20-60% δεν προσδιορίζεται το παθογόνο αίτιο, ενώ 8-40% των ασθενών έχουν μικτή λοίμωξη.

#### Σχόλια:

1. Η κλινική εικόνα της μικροβιακής πνευμονίας προβάλλει με πυρετό, βήχα, ταχύπνοια ή δύσπνοια και ενίοτε θωρακικό άλγος. Τα σθηθακουστικά ευρήματα δεν είναι πάντοτε διαγνωστικά (WHO).
2. Ακτινολογικός έλεγχος συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 5 χρόνων, με υψηλό πυρετό ( $\Theta \Rightarrow >39^{\circ}\text{C}$ ), με λευκοκυττάρωση ( $>20.000/\text{mm}^3$ ) και όταν δεν υπάρχει εμφανής εστία πυρετού.

3. Η τμηματική ή λοβώδης πνευμονία συνηγορεί υπέρ της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, ενώ οι διάμεσες διηθήσεις συσχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις.
4. Στη μυκοπλασματική λοίμωξη, στο 1/3 των περιπτώσεων υπάρχει πυλαία αδενίτιδα. Συνήθως προβάλλει με αμφοτερόπλευρες διάμεσες ή περιβρογχικές διηθήσεις. Σπανιότερα, υπάρχει τμηματική ή λοβώδης πύκνωση.
5. Οι πλάγιες ακτινογραφίες θώρακος δεν βοηθούν στη διάγνωση, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγονται. Επίσης, δεν χρειάζεται επανάληψη της ακτινογραφίας θώρακος όταν υπάρχει ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση. Η ακτινολογική παρακολούθηση επιβάλλεται στις περιπτώσεις που διαπιστώνεται ατελεκτασία, στρογγύλη πνευμονία, παρατεινόμενη πνευμονία και σε επιπλοκές.
6. Ο προσδιορισμός των λευκών ή CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και ΤΚΕ είναι ενδεικτικά και όχι αποδεικτικά μικροβιακής λοίμωξης. Οι ιοί της γρίπης Α, Β και οι αδενοϊοί συνοδεύονται από μεγάλη αύξηση αυτών των δεικτών.
7. Η μικροβιολογική διερεύνηση για τον προσδιορισμό του αιτίου φαίνεται στον Πίνακα 2.
8. Ενδείξεις για την εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι: ηλικία του παιδιού <4 μηνών, κυάνωση  $SpO_2 < 92\%$ , ταχύπνοια  $> 70$  αναπνοές/min σε βρέφη και  $> 50$  αναπνοές/min σε μεγαλύτερα παιδιά, δύσπνοια, γογγυσμός, διαλείπουσα άπνοια (βρέφη), έμετοι, αφυδάτωση, δυσκολία στη σίτιση και ανεπαρκής φροντίδα του παιδιού από την οικογένειά του.
9. Σε περίπτωση μεγάλης υπεζωκοτικής συλλογής, η τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης (με κλειστό σύστημα) για την παροχέτευση του υγρού επιβάλλεται για τα 2-3 πρώτα 24ωρα.
10. Όταν ο ασθενής επιβαρύνεται αναπνευστικά (αδυναμία διατήρησης  $SpO_2 > 92\%$  με  $FiO_2 > 0,6$ ) ή έχει αναπνευστική ανεπάρκεια (βραδεία ακανόνιστη αναπνοή, άπνοιες), βρίσκεται σε shock και πρέπει να νοσηλεύεται σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας.
11. Η αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλίνη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπεία της πνευμονίας. Στην Ελλάδα η αντοχή του πνευμονιόκοκκου ανέρχεται περίπου στο 10% για στελέχη που απομονώνονται στο αίμα από ασθενείς με πνευμονία.
12. Η θεραπεία της πνευμονίας σε παιδιά <5 ετών και >5 ετών φαίνεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 1.** Αιτιολογία της πνευμονίας ανάλογα με την ηλικία.

<b>3 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ – 3 ΜΗΝΩΝ</b>	
<b>Κοινά αίτια</b>	<b>Ασυνήθη αίτια</b>
<b>Βακτήρια</b>	<b>Βακτήρια</b>
Χλαμύδια τραχώματος Πνευμονιόκοκκος	<i>Bordetella pertussis</i> <i>H. influenzae</i> Χρυσίζων σταφυλόκοκκος
<b>Ιοί</b>	<b>Ιοί</b>
Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) Γρίπης Α, Β, Αδενοϊοί Παραϊνφλουέντζας 1,2,3	Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)
<b>4 ΜΗΝΩΝ – 5 ΕΤΩΝ</b>	
<b>Κοινά αίτια</b>	<b>Ασυνήθη αίτια</b>
<b>Βακτήρια</b>	<b>Βακτήρια</b>
Πνευμονιόκοκκος Μυκόπλασμα πνευμονίας Χλαμύδια πνευμονίας	<i>H. influenzae</i> Πυογόνος στρεπτόκοκκος <i>Moxarella catarrhalis</i>
<b>Ιοί</b>	<b>Ιοί</b>
Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) Γρίπης Α, Β Παραϊνφλουέντζας 1,2,3 Μεταπνευμονοϊός (HMPV) Αδενοϊοί, ρινοϊοί	Ανεμευλογιάς (VZV)
<b>5 ΕΤΩΝ – 18 ΕΤΩΝ</b>	
<b>Κοινά αίτια</b>	<b>Ασυνήθη αίτια</b>
Μυκόπλασμα πνευμονίας Πνευμονιόκοκκος Χλαμύδια πνευμονίας	Χρυσίζων σταφυλόκοκκος <i>Legionella</i> sp. Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης
	<b>Ιοί</b>
	EBV, γρίπης Α, Β Ανεμευλογιάς, Αδενοϊοί κ.ά.

**Πίνακας 2.** Μικροβιολογική διερεύνηση πνευμονίας.

• Κ/α αίματος	◊ 10-15% θετική
• Ρινοφαρυγγικό έκπλυμα (ηλικία <18 μηνών)	◊ ανίχνευση αντιγόνων ιών (RSV, γρίπης κ.ά.) κ/α ιών
• Ορολογικός έλεγχος (1ο και 2ο δείγμα)	◊ ιοί, μυκόπλασμα, χλαμύδια
• Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)	◊ ιοί, μυκόπλασμα, χλαμύδια
• Πλευριτικό υγρό (όπου υπάρχει)	◊ Gram χρώση, κ/α, ανίχνευση αντιγόνων πνευμονιοκόκκου
• Ούρα	◊ ανίχνευση αντιγόνου πνευμονιοκόκκου

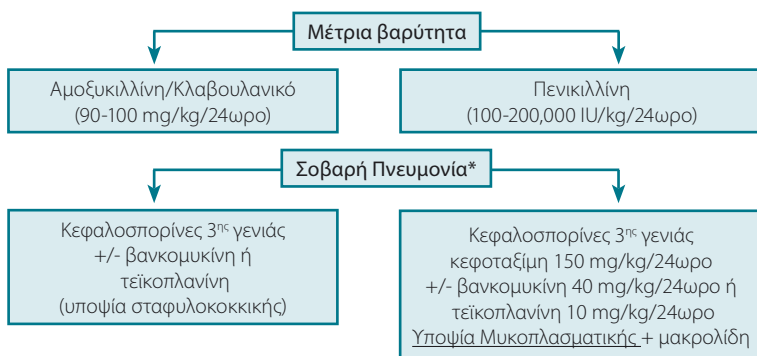
**Πίνακας 3.** Θεραπευτική αντιμετώπιση πνευμονίας της κοινότητας.

Παιδιά <5 ετών	Παιδιά >5 ετών
----------------	----------------

**A. Εξωτερικοί ασθενείς: Θεραπεία από του στόματος**

Αμοξικιλίνη (90-100 mg/kg/24ωρο)	<b>Μυκόπλασμα</b> ⇒ Μακρολίδη Αζιθρομυκίνη 10mg/kg 24ωρο (1 δόση) × 3-5 ημέρες Κλαριθρομυκίνη 15-30 mg/kg/24ωρο
Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ (90 mg/kg/24ωρο)	<b>Μικροβιακή</b> ⇒ Πενικιλλίνη (100,000 IU/kg/24ωρο) Αμοξικιλίνη
Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς (κεφουροξίμη 30 mg/kg/24ωρο)	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς +/- Μακρολίδη

**B. Νοσηλεύόμενοι ασθενείς: Θεραπεία IV**



**\*Σοβαρή πνευμονία**

- ◊ Σηπτική εικόνα
- ◊ Μεγάλη λοβώδης πύκνωση
- ◊ Μεγάλη ποσότητα πλευριτικού υγρού\*\*

Διάρκεια θεραπείας: 7-10 ημέρες σε νόσο χωρίς επιπλοκές.

Με επιπλοκές: Διάρκεια θεραπείας έως 6 εβδομάδες (αρχικά IV και στη συνέχεια από του στόματος).

\*\*Παροχέτευση του πλευριτικού υγρού με τοποθέτηση σωλήνα στην υπεζωκοτική κοιλότητα εντός 24 ωρών για 2-3 24ωρα (+/-) ινωδολυτικά.

### III. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Οι οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων από τη νεογνική έως την εφηβική ηλικία αναγράφονται στους Πίνακες 1 και 2.

#### Σχόλια:

Οι οδηγίες για το νεογέννητο βασίζονται στη γνώση ότι η λοίμωξη δεν περιορίζεται σε ένα σύστημα και η διάγνωση της ουρολοίμωξης είναι δυσχερής στην ηλικία αυτή λόγω της έλλειψης ειδικής συμπτωματολογίας. Επιπρόσθετα, το ανώριμο αμυντικό σύστημα του νεογέννητου επιτρέπει τη διάδοση της λοίμωξης και σε άλλα συστήματα, ενώ η συχνότητα βακτηριαιμίας αγγίζει το 30% των περιπτώσεων. Για τους λόγους αυτούς, το νεογέννητο με ουρολοίμωξη θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πάσχον από γενικευμένη λοίμωξη.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα μικρά παιδιά με ουρολοίμωξη παρουσιάζουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού. Ακόμη, οι νεφρικές ουλές είναι συχνές, ιδιαίτερα στα παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Για τους λόγους αυτούς, ο έλεγχος με υπερήχους (US) και κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΓ) επιβάλλεται σε όλα τα παιδιά με το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Ως προς την κυστεοουρηθρογραφία, εξαίρεση αποτελούν τα κορίτσια σχολικής ηλικίας χωρίς πυρετό και υποτροπιάζουσα κυστίτιδα.

Το συχνότερο αίτιο ουρολοίμωξης είναι το κολοβακτηρίδιο, το οποίο απομονώνεται σε ποσοστό που αγγίζει το 80%. Ο *Proteus mirabilis* αποτελεί συχνότερο αίτιο στα αγόρια απ' ό,τι στα κορίτσια, η δε απομόνωσή του αποτελεί πάντα ένδειξη ελέγχου του ουροποιητικού για τυχόν ανατομική ανωμαλία.

**Πίνακας 1.** Οδηγίες για τη διάγνωση της ουρολοίμωξης στα παιδιά.

Ηλικία	Κατάλληλο δείγμα για καλλιέργεια	Διαγνωστικά κριτήρια	Έλεγχος ουροποιητικού	Άλλοι έλεγχοι
Μικρά βρέφη (0-2 μηνών)	Παρακέντηση κύστης ή Καθετηριασμός	>10 cfu/ml  >10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> cfu/ml, ένα μικρόβιο	Αρχικά υπερηχογράφημα ΚΟΓ	Καλλιέργεια αίματος ΟΝΠ
Βρέφη/νήπια (2 μηνών-2 ετών)	<b>Πάσχον:</b> Παρακέντηση κύστης ή Καθετηριασμός  <b>Μη πάσχον:</b> Παρακέντηση κύστης ή καθετηριασμός	>10 cfu/ml  >10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> cfu/ml, ένα μικρόβιο  Όπως παραπάνω	Αρχικά υπερηχογράφημα ΚΟΓ  Υπερηχογράφημα ΚΟΓ	Καλλιέργεια αίματος εάν κριθεί απαραίτητο
Μικρό παιδί (2-5 ετών)	Καθαρή λήψη στο μέσο ούρησης	>10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> cfu/ml ένα μικρόβιο	Υπερηχογράφημα ΚΟΓ	Καλλιέργεια αίματος εάν κριθεί απαραίτητο
Σχολική ηλικία (5 ετών-προεφηβεία)	Καθαρή λήψη στο μέσο ούρησης	>10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> cfu/ml ένα μικρόβιο	<b>Πάσχον:</b> Αρχικά US, ΚΟΓ εάν κριθεί απαραίτητο <b>Μη πάσχον:</b> Κορίτσι: US Αγόρι: US και ΚΟΓ όποτε μπορεί	Καλλιέργεια αίματος εάν κριθεί απαραίτητο  —
Σεξουαλικά ενεργός έφηβος	Καθαρή λήψη στο μέσο ούρησης	>10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> cfu/ml ένα μικρόβιο	<b>Πυελονεφρίτιδα:</b> Αρχικά US, ΚΟΓ  <b>Κυστίτιδα:</b> Έλεγχος εάν είναι επιπεπλεγμένη	Καλλιέργεια αίματος εάν κριθεί απαραίτητο

US: υπερηχογράφημα.

ΟΝΠ: οσφυονωτιαία παρακέντηση.

ΚΟΓ: κυστεοουρηθρογραφία.

**Πίνακας 2.** Οδηγίες για τη νοσοκομειακή αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης σε παιδιά.

Ηλικία	Εμπειρική αγωγή	Ενδιάμεση εκτίμηση	Διάρκεια θεραπείας	Προφύλαξη
Νεογέννητο (0-2 μηνών)	Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	Επανάληψη του US και/ή ουροκαλλιέργειας εάν το παιδί δεν ανταποκρίνεται	2-3 εβδομάδες, παρεντερικώς ολό το διάστημα	Αμοξικιλίνη x 1 ημερησίως μέχρι την ΚΟΓ
Βρέφη/νήπια (2 μηνών-2 ετών)	<b>Πάσχον:</b> Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	Επανάληψη του US και/ή ουροκαλλιέργειας εάν το παιδί δεν ανταποκρίνεται	Παρεντερικώς μέχρι απυρεξίας επί 24-48 ώρες και συνέχιση μέχρι συμπλήρωσης 2 εβδομάδων	Tmp/Smx ή νιτροφουραντοΐνη μία φορά ημερησίως μέχρι ΚΟΓ
	<b>Μη πάσχον:</b> Κεφαλοσπορίνη από το στόμα	Επανάληψη του US και/ή ουροκαλλιέργειας εάν το παιδί δεν ανταποκρίνεται	Από το στόμα, 10 με 14 ημέρες	Όπως παραπάνω
Μικρό παιδί (2-5 ετών)	<b>Πάσχον:</b> Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	Επανάληψη του US και/ή ουροκαλλιέργειας αν το παιδί δεν ανταποκρίνεται. Ιστορικό ούρησης	Παρεντερικώς μέχρι απυρεξίας επί 24-48 ώρες και συνέχιση μέχρι συμπλήρωσης 10-14 ημέρες	Tmp/Smx ή νιτροφουραντοΐνη μία φορά ημερησίως μέχρι ΚΟΓ
	<b>Μη πάσχον:</b> Tmp/Smx, αμοξικιλίνη, κεφαλοσπορίνη από το στόμα	Ιστορικό ούρησης	Από το στόμα, 10 με 14 ημέρες	Όπως παραπάνω
Σχολικής ηλικίας (5 ετών-προεφηβεία)	<b>Πάσχον:</b> Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	Επανάληψη του US και/ή ουροκαλλιέργειας εάν το παιδί δεν ανταποκρίνεται.	Παρεντερικώς μέχρι απυρεξίας επί 24-48 ώρες και συνέχιση μέχρι συμπλήρωσης 10-14 ημέρες	Tmp/Smx ή νιτροφουραντοΐνη μία φορά ημερησίως μέχρι ΚΟΓ
	<b>Μη πάσχον:</b> Tmp/Smx, αμοξικιλίνη, κεφαλοσπορίνη από το στόμα	Ιστορικό ούρησης	Από το στόμα, 10 με 14 ημέρες	Όπως παραπάνω



Σεξουαλικά ενεργός έφηβος	<b>Πάσχον:</b> Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	Επανάληψη US και/ή καλλιέργειας στις 24-48 ώρες	Παρεντερικώς μέχρι κλινικής ανταπόκρισης και συνέχιση μέχρι συμπλήρωσης 10-14 ημέρες	Tmp/Smx ή νιτροφουραντοΐνη μία φορά ημερησίως μέχρι ΚΟΓ
	<b>Μη πάσχον:</b> Tmp/Smx, ή φλουοροκινολόνη		Από το στόμα, για 3 ημέρες	

#### IV. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

##### A. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

###### 1. ΑΙΤΙΑ

Κοινά παθογόνα:

- *Neisseria meningitidis*
- *H. influenzae type b*
- *S. pneumoniae*.

Λιγότερο συχνά:

- Group B streptococcus (νεογνά)
- *Listeria monocytogenes* (νεογνά)
- *Escherichia coli* (νεογνά)
- *Salmonella* sp.

Ο *H. influenzae* έχει ουσιαστικά εκλείψει ως αίτιο. Στη χώρα μας συνεχίζει να επικρατεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος, με συχνότερο αυτόν της οροομάδας B.

###### 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- 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
- Σπασμοί
- Αιμορραγικό εξάνθημα.

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### Εμπειρική θεραπεία ανά ηλικία και υποκείμενη κατάσταση

0-4 εβδομάδων	Αμπικιλλίνη (200 mg/kg/24ωρο :4) + κεφοταξιμη (150 mg/kg/24ωρο :3) ή αμπικιλλίνη + τομπραμυκίνη (5 mg/kg/24ωρο :2)
4-12 εβδομάδων	Αμπικιλλίνη (300 mg/kg/24ωρο :4) + κεφοταξιμη (200mg/kg/24ωρο :4) ή κεφτριαξόνη (100 mg/kg/24ωρο :2)
3 μηνών-18 χρονών	Κεφτριαξόνη (100 mg/kg/24ωρο :2 ή 1 δόσεις) (στη χώρα μας δεν απαιτείται προς το παρόν προσθήκη βανκομυκίνης σε αρχική εμπειρική θεραπεία μικροβιακής μηνιγγίτιδας)
Δεξαμεθαζόνη	Χορήγηση δεξαμεθαζόνης στην έναρξη της θεραπείας 0,6 mg/kg ΒΣ/24ωρο IV για δύο 24ωρα. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται για την αναστολή της δράσης των κυτταροκινών της φλεγμονής
Ανοσοκαταστολή	Βανκομυκίνη (40 mg/kg/24ωρο) + αμπικιλλίνη (300 mg/kg/24ωρο) + κεφταζιδίμη (150 mg/kg/24ωρο)
Κάταγμα βάσεως κρανίου	Κεφτριαξόνη ή κεφοταξιμη
Τραύμα κεφαλής Shunt	Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη

#### Αιτιολογική θεραπεία

<i>Neisseria meningitidis</i>	Κεφτριαξόνη 100 mg/kg/24ωρο
<i>H. influenzae type b</i>	(σε μία δόση), IV
<i>S. pneumoniae</i>	(μέγιστη δόση 4 g/24ωρο)

Σε μη καλή ανταπόκριση, χορήγηση χλωραμφενικόλης (μηνιγγιτιδόκοκκος, αιμόφιλος) σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη.

Σε πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα με μη καλή ανταπόκριση, προσθήκη βανκομυκίνης στη θεραπεία με κεφτριαξόνη (ποτέ μόνη η βανκομυκίνη) - αν και πάλι δεν υπάρξει κλινική ανταπόκριση σε 1-2 ημέρες, προσθήκη και ριφαμικίνης.

<i>Group B streptococcus</i>	Πενικιλλίνη και γενταμικίνη
<i>Listeria</i>	Αμπικιλλίνη
<i>Salmonella</i>	Κεφτριαξόνη
<i>E. coli</i>	Κεφοταξιμη ή κεφτριαξόνη

### Διάρκεια θεραπείας

7 ημέρες - μηνιγγιτιδόκοκκος/αιμόφιλος

10 ημέρες - πνευμονιόκοκκος

21 ημέρες - νεογνική

14-21 ημέρες - group B στρεπτόκοκκος

6 εβδομάδες - σαλμονέλλα

Σε αφυδάτωση: Αποκατάσταση όγκου υγρών.

Σε αύξηση ενδοκράνιας πίεσης: Μανιτόλη 0,5-2 g/kg IV σε 30' ή/και

Σε σπασμούς: Φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη

5-10 mg/kg IV, 1-2 Δ (αρχικά)

5 mg/kg/24ωρο σε 2 δόσεις ή

Διαζεπάμη 0,02 mg/kg/Δ (αρχικά)

Διάρκεια = Απλοί εισαγωγικοί: βραχεία 4-5 ημέρες

Εστιακοί – επίμονοι: Εξατομίκευση -φαινυτοΐνη

>48-72 h από θεραπεία = ανάλογα με HEF

Σε shock: Αντιμετώπιση του shock.

### Διακοπή θεραπείας σε ασθενή με μηνιγγίτιδα και παρατεινόμενο πυρετό (κριτήρια)

Εργαστηριακά (ENY): Κύτταρα <300 κκχ, 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.

## 4. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Για 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## 5. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Χημειοπροφύλαξη χορηγείται:

- Για τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο και τη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο της iv-φλουέντζας (ο οποίος είναι εξαιρετικά σπάνιος σήμερα).
- Στα παιδιά: Ριφαμπικίνη 10 mg/kg x 2 x 2 ημέρες p.o. (μηνιγγιτιδόκοκκος) και 20 mg/kg x 1 x 4 ημέρες (αιμόφιλος).

- Στους ενήλικες: Ριφαμπικίνη 600 mg x 2 x 2 ημέρες ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 1 p.o. (μηνιγγιτιδόκοκκος) και 600 mg x 1 x 4 ημέρες (αιμόφιλος).
- 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 (φιλί, πτάρνισμα, οδοντόβουρτσα, σκευή σίτισης, κλπ., ανάνωση στομα-με-στόμα).

### Εμβολιασμός

Κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου (2 μηνών έως και 30 χρόνων).

Κατά του αιμόφιλου και του πνευμονιοκόκκου (2 μηνών έως 5 χρόνων).

## B. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ

### 1. ΑΙΤΙΑ

- Πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι
- *S. aureus*
- Αναερόβια
- Gram (-) βακτήρια
- *Toxoplasma gondii*
- Μύκητες (ανοσοκατασταλμένοι).

### 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Κεφαλαλγία
- Πυρετός
- Διαταραχές συνείδησης
- Εστιακά νευρολογικά σημεία
- Οίδημα θηλής.

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αποιδηματική αγωγή

Αναρρόφηση ή χειρουργική διάνοιξη, ειδικά σε μεγάλα αποστήματα  
Κεφτριαξόνη ή κεφτοξιμίμη + μετρονιδαζόλη (+/- βανκομυκίνη)

Σε έδαφος ωτίτιδας/μαστοειδίτιδας: Αντικατάσταση κεφτριαξόνης από κεφταζιδίμη

Σε τραύμα ή νευροχειρουργική επέμβαση: Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη

Διάρκεια θεραπείας: >6 εβδομάδες.

## Γ. ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΕΜΠΥΗΜΑ/ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ

### 1. ΑΙΤΙΑ

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- Αναερόβια.

### 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Πυρετός
- Μηνιγγιτιδικά σημεία
- Κεφαλαλγία
- Εστιακά νευρολογικά σημεία
- Οίδημα θηλής
- Απώλεια αισθητικότητας (επισκληρίδιο)
- Τοπικό άλγος (επισκληρίδιο).

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργική παροχέτευση

Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη + βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη.

## Δ. ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

### 1. ΑΙΤΙΑ

Κυρίως ιογενή:

- Herpes Simplex Virus
- Enteroviruses
- Varicella Zoster Virus
- Epstein-Barr Virus.

Λοιπά:

- Βακτηριακά (*M. tuberculosis*, *Bartonella* sp.)
- Παράσιτα (*T. gondii*).

### 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Ποικίλουν αναλόγως ηλικίας και αιτίου.

Κλασική τριάδα: Πυρετός, σπασμοί, διαταραχές συνείδησης.

Εστιακά σημεία: Ισχυρή ένδειξη για ερπητική εγκεφαλίτιδα.

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι συνήθως εμπειρική.

*Αντισπασμωδικά*

Φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη

5-10 mg/kg IV, 1-2 Δ (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 εγκεφαλίτιδα που μπορεί να αντιμετωπισθεί αιτιολογικά είναι η ερπητική, σε κάθε περίπτωση εγκεφαλίτιδας χορηγείται ακυκλοβίρη (Νεογνά: 60 mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις για 21 ημέρες, παιδιά: 1500 mg/m<sup>2</sup> σε 3 δόσεις για 14-21 ημέρες).

## V. ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

### A. ΣΗΨΗ - ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

**Κύρια παθογόνα:** β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β και *Escherichia coli*. Επίσης, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, Gram αρνητικά εντεροβακτηριακά (κυρίως *Klebsiella pneumoniae*) και πιο σπάνια μηνιγγιτιδόκοκκος, πνευμονιόκοκκος και αιμόφιλος γρίππης τύπου b.

Σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας (MEN), ειδικά όταν υπόκεινται σε επεμβατικές πράξεις ή φέρουν καθετήρες, υπάρχει κίνδυνος αποικισμού και ακολούθως λοίμωξης από πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter* sp.), *Staphylococcus epidermidis* και *Candida* sp.

**Διάγνωση επί υποψίας σηψαιμίας - μηνιγγίτιδας:** Άμεση λήψη καλλιιεργειών αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και άμεση έναρξη αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις.

**Θεραπεία:** Εμπειρική αγωγή με αμπικιλίνη και αμινογλυκοσίδη (νετιλμικίνη, γενταμικίνη), τροποποίηση αγωγής βάσει αποτελεσμάτων καλλιιεργειών. Διάρκεια αγωγής: 14-21 ημέρες.

**Επί υποψίας σταφυλοκοκκικής λοίμωξης:** Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη) αντί της αμπικιλίνης, διάρκεια αγωγής: 4-6 εβδομάδες. Σε περίπτωση λοίμωξης από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο

ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA): Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη. **Προσοχή:** Σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες δεν χορηγείται βανκομυκίνη επειδή αυτή δεν διαπερνά στο ΕΝΥ ικανοποιητικά. Σε αυτή την περίπτωση χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη.

**Νεογνά με παρατεταμένη νοσηλεία σε MEN:** Κεφαζιδίμη (για αντιψευδομοναδική κάλυψη).

Επί υποψίας καντιντίασης: Προσθήκη αμφοτερικίνης-Β, διάρκεια αγωγής: 6 εβδομάδες.

Δεν συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε πρόωρα νεογνά σε MEN.

## **B. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ - ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**Κύρια παθογόνα:** *S. aureus* (και MRSA), β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β, Gram αρνητικά εντεροβακτηριακά (κυρίως *E. coli*), β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α.

Στη νεογνική ηλικία συνήθως συνυπάρχουν. Συχνά υπάρχει προσβολή περισσότερων του ενός οστών. Νεογνά με οστεομυελίτιδα ή σηπτική αρθρίτιδα κατά κανόνα 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 (ψευδοπάρλυση) και ανταλγική θέση του άκρου.

**Θεραπεία:** Εμπειρική αγωγή με αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη ή κλοξακιλλίνη) και αμινογλυκοσίδη.

**Διάρκεια θεραπείας:** 4-6 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα, 3-4 εβδομάδες για σηπτική αρθρίτιδα, >4 εβδομάδες για σηπτική αρθρίτιδα ισχίου.

## **Γ. ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ**

Εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που νοσηλεύονται σε MEN, ή σε τελειόμηνα νεογνά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, πολυκυτταραιμία και περιγεννητική ασφυξία. Τα κρούσματα εμφανίζονται σποραδικά ή ως συρροή κρουσμάτων.

**Αίτια - παθογένεια:** Δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένο παθογόνο. Η εμφάνιση της νόσου απαιτεί τη βλάβη και ισχαιμία του εντερικού βλεννογόνου και την ακόλουθη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από εντεροβακτηριακά (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp., *Clostridium difficile*, κ.ά.) ή ροταϊό. Μπορεί να ακολουθήσει συστηματική σηψαιμία.

**Διάγνωση:** Υποψία νεκρωτικής εντεροκολίτιδας τίθεται όταν στην κλινική εικόνα προέχουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμός, χολώδεις έμετοι και αιματηρές κενώσεις. Η διάγνωση τίθεται απεικονιστικά όταν βρεθεί αέρας στο εντερικό τοίχωμα ή στην ηπατική πυλαία φλέβα (παθογνωμονικό εύρημα). Επίσης, ύπαρξη αέρα και υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα και θετικές καλλιέργειες αίματος και περιτοναϊκού υγρού.

**Αντιμετώπιση:** Άμεση διακοπή σίτισης, ρινογαστρικός σωλήνας, αμπικιλίνη, αμινογλυκοσίδη και μετρονιδαζόλη (αντιαναερόβια κάλυψη), άμεση εκτίμηση από παιδοχειρουργό. Επίσης, αυστηρή εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και απομόνωση του ασθενούς.

#### **Δ. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΧΛΑΜΥΔΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΩΜΑΤΟΣ**

Απύρετη πνευμονία με αιφνίδια έναρξη βήχα και ταχύπνοια. Προσβάλλει περίπου το 10% των νεογνών μητέρων που είναι φορείς του παθογόνου.

**Θεραπεία εκλογής:** Ερυθρομυκίνη (50 mg/kg/24ωρο x 4 x 14 ημέρες). Επίσης αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο x 1 x 4 ημέρες).

#### **Ε. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ**

**Κύρια αίτια:** Χημική επιπεφυκίτιδα (μετά από τοπική χορήγηση νιτρικού αργύρου) και χλαμύδιο του τραχώματος. Πιο σπάνια, χρυσίζων σταφυλόκοκκος, πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της γρίπης, γονόκοκκος, ψευδομονάδα και ιός του απλού έρπητα.

**Διάγνωση:** Χρώση κατά Gram και καλλιέργεια του εκκρίματος, ανίχνευση αντιγόνου και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για χλαμύδιο του τραχώματος. Σε περίπτωση ανεύρεσης Gram αρνητικού διπλόκοκκου, το νεογνό πρέπει να εισάγεται στο νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο για γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη (λήψη καλλιεργειών αίματος και ENY).

Θεραπεία χλαμυδιακής επιπεφυκίτιδας: Όπως της πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος.

**Σημείωση:** Επειδή η τοπική χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν εκριζώνει το παθογόνο και δεν προφυλάσσει από την εμφάνιση πνευμονίας, συνιστάται συστηματική αγωγή.

Θεραπεία γονοκοκκικής οφθαλμίας: Κεφτριαξόνη σε μία δόση (50 mg/kg) εφάπαξ ή IM. Εν αναμονή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων για γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη συνεχίζεται η χορήγηση κεφτριαξόνης.

Νεογνά με γονοκοκκική οφθαλμία πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη και λοίμωξη από τον ιό HIV.

#### **ΣΤ. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

**Αίτια:** *Toxoplasma gondii*, ιός ερυθράς, κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ωχρά σπειροχαίτη (σύφιλη), ιός απλού έρπητα, ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZ).

**Μετάδοση:** Δαπλακουντιακά, 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 αποπιτανώσεις, 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). Η λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική.

### 1. ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

**Διάγνωση:** Ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, PCR. Επίσης, ακτινογραφίες μακρών οστών, οφθαλμολογική εξέταση και ακτινολογικός έλεγχος εγκεφάλου (αποπιτανώσεις).

**Θεραπεία:** Πυριμεθαμίνη (1 mg/kg/24ωρο x 1) και σουλφαδιαζίνη (100 mg/kg/24ωρο x 2) και φυλλικό οξύ (5-10 mg/kg x 3 εβδομαδιαίως), για συνολικό διάστημα 1 έτους. Σε προσβολή του ΚΝΣ ή ενεργό χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, προστίθεται πρεδνιζόνη (1 mg/kg/24ωρο x 2).

### 2. ΕΡΥΘΡΑ

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 κυήσεως. Στις επίνουσες εγκύους συνιστάται ο εμβολιασμός με το τριπλό εμβόλιο ερυθράς-ιλαράς-παρωτίτιδας (MMR) μετά τον τοκετό.

**Προσοχή:** Η κλινική διάγνωση της ερυθράς είναι επισφαλής.

**Διάγνωση:** Απομόνωση του ιού στο αίμα, τα ούρα, το ΕΝΥ και άλλους ιστούς, ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας και PCR. Οφθαλμολογική εξέταση και ακτινογραφίες μακρών οστών.

**Θεραπεία:** Δεν υπάρχει ειδική αγωγή.

### 3. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ

**Διάγνωση:** Απομόνωση του ιού στα ούρα τις πρώτες 2 εβδομάδες, ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, οφθαλμολογική εξέταση και ακτινολογικός έλεγχος εγκεφάλου (αποτιτανώσεις).

Θεραπεία συγγενούς λοίμωξης: Γκανσικλοβίρη (12 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 2 x 6 εβδομάδες).

### 4. ΣΥΦΙΛΗ

**Διάγνωση:** Ανίχνευση ωχράς σπειροχαίτης σε σκοτεινό πεδίο, μη ειδικές ορολογικές δοκιμασίες VDRL ή RPR (σε αίμα και ENY) και ανίχνευση ειδικών αντιτρεπονηματικών αντισωμάτων FTA με ταυτόχρονη αξιολόγηση του τίτλου αντισωμάτων της μητέρας, ακτινογραφίες μακρών οστών (οστεοχονδρίτιδα) και οφθαλμολογική εξέταση.

**Θεραπεία:** Κρυσταλλική πενικιλίνη G (150.000 IU/kg/24ωρο ε.φ. x 2 x 10 ημέρες). Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, πρέπει να γίνεται απευαισθητοποίηση και ακολούθως θεραπεία με πενικιλίνη. Νεογνά μητέρων με σύφιλη που δεν έλαβαν επαρκή θεραπεία κατά την κύηση πρέπει να θεωρούνται μολυσμένα και να θεραπεύονται.

### 5. ΙΟΣ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ, ΚΥΡΙΩΣ ΤΥΠΟΥ 2

**Διάγνωση:** Ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM στον ορό και στο ENY (προκειμένου για εγκεφαλίτιδα) και PCR στο ENY.

**Θεραπεία:** Ακυκλοβίρη (60 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 3 x 21 ημέρες).

### 6. ΙΟΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ-ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ

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:** Κυρίως κλινική. Εργαστηριακή επιβεβαίωση: Απομόνωση του ιού από τις δερματικές βλάβες, ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων IgG και IgM, PCR.

**Θεραπεία:** Ακυκλοβίρη (30 mg/kg/24ωρο ε.φ. x 3 x 7 ημέρες) και υπεράνοση σφαιρίνη VZIG (0,2-1 ml/kg ε.φ. εφάπαξ/προμηθεύεται από τον ΙΦΕΤ, τηλ.: 210-6603501-2).

## VI. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

### 1. ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

1. Ο πυρετός πρέπει να θεωρηθεί σημείο λοίμωξης μέχρι να αποδειχθεί ότι δεν είναι ή μέχρι να υποχωρήσει.
2. Κάθε μικροοργανισμός, ανεξάρτητα λοιμογόνου δύναμης, πρέπει να θεωρηθεί δυνητικά παθογόνος.
3. Για την εμπειρική αντιμετώπιση εμπυρέτου πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέος φάσματος μικροβιοκτόνα αντιμικροβιακά φάρμακα.
4. Ουδετεροπενία με αριθμό ουδετεροφίλων <500 ανά μl αυξάνει τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Πυρετός σε ουδετεροπενικούς ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα.
5. 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.
6. Συστηματικές μυκητιάσεις μπορεί να προκαλέσουν σε ουδετεροπενικό ασθενή παρατεινόμενο πυρετό που είναι ανθεκτικός σε χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων ευρέος φάσματος για τουλάχιστον 4-7 ημέρες.

**Πίνακας 1.** Είδος ανοσοανεπάρκειας και μικροοργανισμοί που προκαλούν λοιμώξεις.

Ανοσοανεπάρκεια	Κυριότεροι μικροοργανισμοί
Υπογαμμασφαιραιμία	Ελυτροφώρα βακτήρια (π.χ. πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουένζας, μηνιγγιτιδόκοκκος), εντεροϊοί
Ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5b-C9)	<i>N. meningitidis</i>
Ανεπάρκεια Τ κυτταρικής σειράς (π.χ. στεροειδή, AIDS, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων)	Μεγαλοκυτταροϊός, ενδοκυττάρια βακτήρια (λίστέρια, μυκοβακτηρίδια) κάντιντα, πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενία (κυτταροστατικά φάρμακα)	Πυογόνοι κόκκοι (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος), εντεροβακτηριοειδή, ψευδομονάδα, κάντιντα, ασπέργιλλος
Μειωμένη λειτουργία φαγοκυττάρων (στεροειδή, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος)	Ίδια όπως και στην ουδετεροπενία

## 2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΥΡΕΤΟΥ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΠΑΙΔΙ

Μετά το ιστορικό και την κλινική εξέταση (προσοχή σε σημεία που μπορεί να είναι εστίες λοίμωξης, όπως το στόμα, τα σημεία εισόδου καθετήρων, ο πρωκτός), πρέπει να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, κ/α αίματος, και κατά περίπτωση κ/ες ούρων και πιθανών εστιών, α/α θώρακα). Πρέπει να αρχίσει άμεσα αντιμικροβιακή θεραπεία.

**Κεφαλοσπορίνη 3<sup>ης</sup> ή 4<sup>ης</sup> γενιάς** (κεφταζιδίμη, κεφτριαξόνη, κεφεπίμη)

ή

**Καρβαπενέμη** (ιμιπενέμη, μεροπενέμη)

ή

**Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη + αναστολέας β-λακταμασών** (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη)

**+ αμινογλυκοσίδη** (γενταμικίνη, τομπραμικίνη, νετιμικίνη, αμικασίνη)

**επί:**

- σοβαρής σήψης/σηπτικού shock
- υποψίας λοίμωξης από ψευδομονάδα ή ανθεκτικά gram (-) βακτήρια

**+ γλυκοπεπίδια** (βανκομυκίνη, τείκοπλανίνη)

**επί:**

- σοβαρής σήψης/σηπτικού shock
- λοίμωξης οφειλόμενης σε καθετήρα
- υποψίας λοίμωξης από ανθεκτικά gram (+) βακτήρια (π.χ. MSRA, στρεπτόκοκκοι ανθεκτικοί στην πενικιλίνη)

**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, πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, στελέχη κορυνοβακτηρίου, προπιοβακτήριο), χρυσίζοντες σταφυλόκοκκοι, είδη κάντινας και ψευδομονάδα. Αφαίρεση του καθετήρα: Σε επίμονη βακτηραιμία, σε υποτροπιάζουσα βακτηραιμία που οφείλεται στο ίδιο παθογόνο, όταν το αίτιο είναι κάντιντα, ανθεκτικός εντερόκοκκος ή όταν πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη.
- Επί οισοφαγίτιδας προστίθεται αντιμυκητιασικό/αντι-ηικό.
- Επί πνευμονικών διηθήσεων ενδείκνυται η χορήγηση μακρολίδης ή/και αντιμυκητιασικού ή/και κοτριμοξαζόλης για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθολογώνων.
- Επί κοιλιακών ευρημάτων ή διάρροιας προστίθεται μετρονιδαζόλη.
- Επί παράτασης πυρετού ενδείκνυται προσθήκη αντιμυκητιασικού (αμφοτερικίνη Β).
- Η εμπειρική αγωγή ενδέχεται να αλλάξει μόλις γίνουν γνωστά τα εργαστηριακά ευρήματα ή υπάρξουν νέα δεδομένα.

**3. ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ**

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν συχνές επιπλοκές στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Σε ανοσοκατασταλμένο παιδί με ευρήματα από τους πνεύμονες, η θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στο είδος των απεικονιστικών ευρημάτων και στην ύπαρξη ή όχι ουδετεροπενίας.

**3.1. ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Εντοπισμένα ευρήματα – βρογχοπνευμονικές διηθήσεις	Πνευμονία κοινότητας (πνευμονιόκοκκος, 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
<b>Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς</b>	
Βακτήρια: Πνευμονιόκοκκος, μοραξέλλα, λεγιονέλλα, μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα Μύκητες: Κρυπτόκοκκος Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	Βακτήρια: Μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza, CMV, VZV, HSV Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
<b>Ουδετεροπενικοί ασθενείς</b>	
Gram (+) και (-) βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	Gram (+) και (-) βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα 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 αντιμυκητιασικής 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) συνιστάται η χορήγηση γκανσικλοβίρης.

#### 4. ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

Αίτιο	Ενδείξεις	Προφύλαξη
<b>CMV</b>	Μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού-αιμοποιητικών κυττάρων (οροθετικός δότης/οροαρνητικός λήπτης ή οροθετικός λήπτης)	Γκαναϊκλοβίρη Φοσκαρνέτη σε υποψία ανθεκτικότητας ή μυελοτοξικότητα
<b>VZV</b>	Σε έκθεση	Ειδική ανοσοσφαιρίνη
<b>Πνευμονοκύστη</b>	Λευχαιμία Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων Μεγάλη ανοσοκαταστολή Πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδος HIV	Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη εισπνεόμενη πενταμιδίνη
<b>Μύκητες (κάντιντα, ασπέργιλλος) λιγότερο συχνά</b>	Παράταση εμπυρέτου Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	Φλουκοναζόλη
<b>Βακτήρια</b>	Σε παιδιά με ασπληνία (ανατομική ή λειτουργική)	Πενικιλίνη

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

##### • Στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases of America. Clin Infect dis. 2002;35:113-25

##### • ΟΜΠΩ - Ρινοκολπίτιδα

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113:1451-65. Review
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement Clinical practice guideline: management of sinusitis. Pediatrics 2001; 108:789-808.

##### • Λοιμώξεις Κατώτερου Αναπνευστικού

1. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: Review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. J Infect 2004;48:134-8.
2. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in infants and children. Am Fam Physician 2004;70:899-908.
3. British Thoracic Society. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2002 (Suppl):1-24
4. Black S, Shninefield H, Baxter R, et al. Postlisensure Surveillance for Pneumococcal Invasive Disease After Use of Heptavalent Pneumococcal conjugate Vaccine i Northen California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004;23:485-9.

##### • Λοιμώξεις Ουροποιητικού

1. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. Infect Dis Clin North Am 2003;17:353-65.

### • Λοιμώξεις ΚΝΣ

1. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial Meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:795-810.

### • Νεογνικές λοιμώξεις - Σηψαιμία - Συγγενείς λοιμώξεις

1. Pediatric Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003 July;19:413-40, viii. Review. PMID: 12848313 [PubMed - indexed for MEDLINE]
2. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep*. 2002 Aug;2:253-8. Review. PMID: 12150751 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### • Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά

1. Paul M, Yahav D, Fracer A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57:176-89. Equib 2005 Dec 12. Review.
2. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001; 114-39. Review.



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

<b>Αντωνιάδου Α.,</b> Λέκτορας Παθολογίας, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	47, 191
<b>Αργυρίου Μ.,</b> Καρδιοχειρουργός, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	135, 161, 181
<b>Ασημακόπουλος Δ.,</b> Καθηγητής, Διευθυντής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	3, 13
<b>Βαρβαρούσης Α.,</b> Ορθοπαιδικός-Χειρουργός, Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Νοσοκομείο ΚΑΤ	227
<b>Βαρθαλίτης Γ.,</b> Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Χανίων «Αγ. Γεώργιος»	191
<b>Βατόπουλος Αλ.,</b> Καθηγητής Μικροβιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας	67
<b>Βιτωράτος Ν.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»	101
<b>Βουτσινάς Δ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος και Μονάδας Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν.Π. «Τζάνειο»	67, 83
<b>Βώρος Δ.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»	101, 257
<b>Γαλανάκης Ν.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων	83, 117, 256
<b>Γαργαλιάνος-Κακολύρης Π.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»	3, 13, 21, 33, 191
<b>Γερασιμίδης Θ.,</b> Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ., Διευθυντής Ε' Χειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο»	257
<b>Γερούλανος Σ.,</b> Εντατικολόγος-Χειρουργός, Διευθυντής Μ.Ε.Θ. Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου	257
<b>Γεωργιλής Κ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»	3, 13, 21, 33
<b>Γιαμαρέλλου Ε.,</b> Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Δ' Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	3, 13, 21, 33, 47, 161, 215, 255, 256
<b>Γιαννιτσιώτη Ε.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	135, 161, 181, 227

<b>Γκίκας Αχ.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ηρακλείου	67
<b>Γώγος Χ.,</b> Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών	117
<b>Δαϊκος Λ. Γ.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Κλινική Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	191
<b>Δεδεηλίας Π.,</b> Καρδιοχειρουργός, Επιμελητής Α', Καρδιοχειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	135, 161, 181
<b>Δημόπουλος Γ.,</b> Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	21, 33
<b>Ζαββός Γ.,</b> Χειρουργός, Διευθυντής Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	191
<b>Ζέρβας Αν.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Διευθυντής Α' Ουρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	83
<b>Θεοδωρίδου Μ.,</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α' Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Υπεύθυνη Μονάδας Παιδικού ΑΙDS, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»	279
<b>Ιατρού Χ.,</b> Διευθυντής Νεφρολογικού Κέντρου Γ. Παπαδάκη, Γ.Ν. Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων»	83
<b>Καβαλιώτης Ι.,</b> Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Ειδικών Παθήσεων, «Λοιμωδών Θεσσαλονίκης»	279
<b>Καββαθά Δ.,</b> Παθολόγος, Επιμελήτρια Α', Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	67
<b>Καλαντερίδου Σ.,</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων	101
<b>Καλογήρου Δ.,</b> Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών	101
<b>Καλτσάς Π.,</b> Παθολόγος Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	47
<b>Καμπαρούδης Α.,</b> Λέκτορας, Ε' Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο»	257
<b>Κανελλακοπούλου Κ.,</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	117, 215, 227, 255

<b>Καραγιώργου Α.,</b> Υγιεινολόγος Βιοπαθολόγος ΣΟΤΥ	135, 161, 181
<b>Καραγεωργίου Κλ.,</b> Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»	117
<b>Καραμπίνης Α.,</b> Εντατικολόγος, Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»	117
<b>Καφετζής Δ.,</b> Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολόγος, Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»	279
<b>Κιουμής Ι.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμώξεων, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης	21, 33, 47
<b>Κορατζάνης Γ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντεύων Β' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»	83, 117
<b>Κουσκούνη Ε.,</b> Μικροβιολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειον»	101
<b>Κουτρομπάκης Ι.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ηρακλείου	67
<b>Κρανίδης Α.,</b> Καρδιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	135, 161, 181
<b>Κωνσταντίνου Κ.,</b> Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Διευθυντής Αντιφυματικού Τμήματος, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»	21, 33
<b>Λαζανάς Μ.Κ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Λοιμώξεων, «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.	67, 117
<b>Λεγάκης Ν.,</b> Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών	117
<b>Λελέκης Μ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν. Μελισσίων «Αμαλία Φλέμινγκ»	227, 257
<b>Λιάπης Χ.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Διευθυντής Αγγειοχειρουργική Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών	257
<b>Μαγγίνα Ν.,</b> Πνευμονολόγος, Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Αγία Όλγα»	47
<b>Μακρυδήμας Γ.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων	101
<b>Μαλίζος Κ.,</b> Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας	227
<b>Μαλτέζου Ε.,</b> Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Υπεύθυνη Τμήματος Παρεμβάσεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.	279

<b>Μάναλη Ε.,</b> Πνευμονολόγος, Β' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	47
<b>Μαραγκός Μ.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Τμήμα Λοιμώξεων, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Πατρών»	83
<b>Μαυρομάτης Α.,</b> Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας	47
<b>Μοστρού Γ.,</b> Παιδίατρος, Επιμελήτρια Α', Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»	279
<b>Μπαρμπούτης Ι.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. και Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	67
<b>Μπολέτης Ι.,</b> Νεφρολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	83
<b>Νικολαΐδης Π.,</b> Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Α.Π.Θ., Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»	3, 13, 21, 33, 83
<b>Ξηρουχάκη Ε.,</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών	83
<b>Ορφανίδης Γ.,</b> Νευροχειρουργός, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»	117
<b>Ορφανίδου Δ.,</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»	21, 33
<b>Παγώνη Μ.,</b> Επιμελήτρια Β', Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»	191
<b>Παναγιωτίδης Π.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	191
<b>Πανιάρα Ό.,</b> Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	135, 161, 181, 191
<b>Παπαβασιλείου Β.,</b> Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική, Γ.Ν. «Σισμανόγλειο»	257
<b>Παπαβασιλείου Ε.,</b> Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Μελισίων «Αμαλία Φλέμινγκ»	67
<b>Παπαδομιχαλάκης Ε.,</b> Παθολόγος-Εντατικολόγος. Επιμελητής Β', Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	47
<b>Παπαδόπουλος Α.,</b> Λέκτορας Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	215, 227
<b>Παπαδόπουλος Ι.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Γ.Ν «Αττικόν»	257

<b>Παπαρίζος Β.,</b> Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός», Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων	101
<b>Παπασταμόπουλος Β.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α', Ε' Παθολογικό Τμήμα-Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	101
<b>Παπαφράγκας Ε.,</b> Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»	47, 67
<b>Πέππας Θ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν. Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων»	101
<b>Πετρίκος Γ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	191
<b>Πεφάνης Α.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»	3, 13, 21, 33, 135, 161, 181
<b>Πηρουνάκη Μ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Κρατικό Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο»	135, 161, 181
<b>Πλατσούκα Ε.,</b> Κλινικός Μικροβιολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	227
<b>Πουλάκου Γ.,</b> Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»	135, 161, 181
<b>Ροϊλίδης Ε.,</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»	279
<b>Σαμπατάκου Ε.,</b> Λέκτορας Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Κλινική-Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»	135, 161, 181
<b>Σαμώνης Γ.,</b> Ογκολόγος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Ηρακλείου»	191
<b>Σαρόγλου Γ.,</b> Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών	135, 161, 181, 191
<b>Σελβιαρίδης Π.,</b> Νευροχειρουργός, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής Α.Π.Θ., Διευθυντής Νευροχειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»	117
<b>Σκολαρίκος Αν.,</b> Ουρολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»	83
<b>Σκουτέλης Α.,</b> Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Διευθυντής Ε' Παθολογικής Κλινικής & Μονάδας Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»	101, 135, 161, 181

<b>Σουλή Μ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»	257
<b>Στεργιόπουλος Σ.,</b> Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»	257
<b>Συριοπούλου Β.,</b> Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»	279
<b>Τόσκας Α.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	101
<b>Τριανταφυλλίδη Ε.,</b> Καρδιολόγος, Επιμελήτρια Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»	135, 161, 181
<b>Τσιάρα Σ.,</b> Νευρολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»	117
<b>Τσιόδρας Σ.,</b> Λέκτορας Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών»	83
<b>Τσόγκας Ν.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν. Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.	101
<b>Φαρμάκη Ε.,</b> Λέκτορας Παιδιατρικής-Ανοσολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.	279
<b>Φλώρος Ι.,</b> Παθολόγος-Εντατικολόγος, Διευθυντής Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»	47
<b>Φραγκούλη Ε.,</b> Κλινικός Μικροβιολόγος, Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν. «Αν. Συγγρός»	101
<b>Χαλκιαδάκη Δ.,</b> Παθολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.	227
<b>Χαρλαύτης Ν.,</b> Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ., Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»	257
<b>Χατζηγεωργίου Δ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, «251» Γ.Ν. Αεροπορίας	227
<b>Χίνη Μ.,</b> Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.	3, 13, 21, 33
<b>Ψηφίδης Α.,</b> Ωτορινολαρυγγολόγος-Νευρωτολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Α.Π.Θ.	3, 13