Συστάσεις

για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων

3η ΕΚΔΟΣΗ - 2025

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

Συστάσεις
για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων

Συστάσεις
για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων

3η ΕΚΔΟΣΗ - 2025

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

ΑΘΗΝΑ 2025

Αποποίηση Ευθυνών

Ο παρών οδηγός με τίτλο *Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων* εκπονήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων με σκοπό την παροχή τεκμηριωμένων συστάσεων, βάσει της τρέχουσας εθνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας, των επιδημιολογικών δεδομένων που ισχύουν κατά τον χρόνο της έκδοσης, και φυσικά της εμπειρίας ειδικών στον τομέα των λοιμώξεων.

Οι εν λόγω συστάσεις δεν υποκαθιστούν την ανεξάρτητη ιατρική κρίση ούτε αποσκοπούν στην επιβολή συγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων. Η εφαρμογή τους πρέπει να γίνεται με προσαρμογή στα κλινικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς, τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής, καθώς και τις τοπικές αντοχές των μικροοργανισμών. Επιπλέον, λαμβάνεται υπόψη το διαρκώς εξελισσόμενο επιστημονικό πεδίο και η δυνατότητα διαφοροποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης από τον θεράποντα ιατρό, με βάση την εμπειρία, τις διαθέσιμες πηγές και τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.

Η Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, οι συγγραφείς και οι συντελεστές της παρούσας έκδοσης δεν φέρουν ευθύνη για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, αστοχίες ή οποιαδήποτε άλλη άμεση ή έμμεση συνέπεια που ενδέχεται να προκύψει από την εφαρμογή των αναφερόμενων συστάσεων. Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αξιολογούν με προσοχή τα δεδομένα του παρόντος έργου και να συμβουλεύονται επιπρόσθετες πηγές, όπου κρίνεται αναγκαίο. Η Λοιμωξιολογία είναι ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο επιστημονικό πεδίο και οι συστάσεις θα επικαιροποιούνται όταν κρίνεται απαραίτητο. Οι επικαιροποιημένες συστάσεις θα αναρτώνται στον δικτυακό τόπο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, τον οποίο καλούνται να συμβουλεύονται οι επαγγελματίες υγείας.

Επιστημονική επιμέλεια
Άγγελος Πεφάνης
Μαρία Χίνη
Αριστοτέλης Τσιάκαλος

ISBN: 978-618-87716-0-4

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Λοιμώξεις ενηλίκων

1. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας σε ενήλικες 17

2. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας σε ενήλικες 25

3. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμωδών παροξύνσεων της χρόνιας απόφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) 30

4. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα 38

5. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας 57

6. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος 67

7. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία του διαρροϊκού συνδρόμου 87

8. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος 105

9. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων 136

10. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων των οστών, των αρθρώσεων και των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων 148

11. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων 173

12. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και νεοπλασματικά νοσήματα 199

13. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας 216

14. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή 231

15. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες 241

16. Συστάσεις για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της σήψης 257

17. Συστάσεις για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια 264

18. Συστάσεις για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια 271

19. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των χειρουργικών λοιμώξεων 279

20. Προφυλακτική χρήση των αντιμικροβιακών στη χειρουργική 301

21. Συστάσεις για την πρόληψη των λοιμώξεων 310

22. Συστάσεις εμβολιασμού ενηλίκων - 2025 319

23. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της φυματίωσης 343

24. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της βρουκέλλωσης 368

25. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της σπλαγχνικής λεϊσμανίασης 374

26. Συστάσεις για τη διαγνωση και την αντιμετώπιση της ελονοσίας 378

27. Συστάσεις για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης/AIDS 389

28. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των γυναικολογικών & μαιευτικών λοιμώξεων 413

Παιδιατρικές λοιμώξεις

1. Συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού στην παιδική ηλικία 429

2. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα στα παιδιά 444

3. Συστάσεις για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ουροποιητικού στα παιδιά 453

4. Συστάσεις για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του γαστρεντερικού στα παιδιά 456

5. Συστάσεις για την αντιμετώπιση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα παιδιά 471

6. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων οστών και μαλακών μορίων στα παιδιά 478

7. Συστάσεις για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά 483

8. Συστάσεις για την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων 488

9. Συστάσεις για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της φυματίωσης στα παιδιά 494

10. Συστάσεις για την πρόληψη κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης 505

11. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των συγγενών λοιμώξεων 509

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ακινόσογλου Καρολίνα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών.

Αναστασοπούλου Αμαλία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμ. Α' ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Ανταχόπουλος Χαράλαμπος: Καθηγητής Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας ΑΠΘ.

Αντωνιάδου Αναστασία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κύπρου.

Αργυράκη Αικατερίνη: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντ. Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Ασημακόπουλος Στυλιανός: Αν. Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων, Τμήματος Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Πατρών, Υπεύθυνος Μονάδος Ειδικών Λοιμώξεων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

Γαλανάκης Εμμανουήλ: Καθηγητής Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης.

Γαλανή Λαμπρινή: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Αν. Διευθύντρια, Παθολογική-Λοιμωξιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία».

Γαργαλιάνος - Κακολύρης Παναγιώτης: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παθολογικής - Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών.

Γιαμαρέλλος – Μπουρμπούλης Ευάγγελος: Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων, Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία», Δ΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. President European Sepsis Alliance, Board Member Global Sepsis Alliance.

Γιαννιτσιώτη Ευθυμία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Γκαμαλέτσου Μαρία: Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Γκέντζη Δέσποινα: Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

Γώγος Χαράλαμπος: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Παθολογικής–Λοιμωξιολογικής Κλινικής Metropolitan General.

Δαΐκος Γεώργιος Λ.: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

Δανιάς Νικόλαος: Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ.

Δημόπουλος Γεώργιος: Καθηγητής Πνευμονολογίας–Εντατικής Θεραπείας, Διευθυντής Γ΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

Ζώρζου Μαρκέλα-Παγωνίτσα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γενικό Νοσοκομείο Χίου «Σκυλίτσειο».

Θωμάς Κωνσταντίνος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Δ΄ Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν».

Ιωάννου Πέτρος: Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης.

Καββαθά Δήμητρα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ΄ Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν».

Καζαντζή Μαρία: Παιδίατρος–Λοιμωξιολόγος Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΘ/ΠΜΕΝ Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία».

Κακάλου Ελένη: Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Καλκούνη Ουρανία: Παθολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Κοργιαλένειο–Μπενάκειο» ΕΕΣ.

Κανελλακοπούλου Κυριακή: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας–Λοιμώξεων ΕΚΠΑ.

Καραϊσκος Ηλίας: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής, Α΄ Παθολογική Λοιμωξιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία».

Καρακωνσταντής Σταμάτης: Παθολόγος, Επιμελητής Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Καρασμάνη Χριστίνα: Μαιευτήρας - Γυναικολόγος.

Κοφτερίδης Διαμαντής: Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης & Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Κοσμάς Νικόλαος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Κορυιαλένειο – Μπενάκειο» ΕΕΣ.

Κουρκουντή Σοφία: Παθολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός».

Κυριαζοπούλου Ευδοξία: Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Κωνσταντίνου Κωνσταντίνος: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος**,** Μονάδα Λοιμώξεων, Παθολογική Κλινική, Γ. Ν. Λευκωσίας. Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων, Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας Κύπρου.

Κωστής Ευάγγελος: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Θεραπευτική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα».

Λαγκαδινού Μαρία: MD, PhD, Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επίκ. Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Παν/μίου Πατρών.

Λαδομένου Φανή: Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Λαζανάς Μάριος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Λοιμωξιολογικής Κλινικής ΙΑΣΩ, Λοιμωξιολόγος Ομίλου ΙΑΣΩ.

Λέκκου Αλεξάνδρα: MD, PhD, Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ Παν/κής Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Παν/κού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.

Λεωνίδου Λυδία: MD, PhD, Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ Παν/κής Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Παν/κού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.

Λιαπίκου Αδαμαντία: Πνευμονολόγος, Συντ. Διευθύντρια ΕΣΥ, 5η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Λουρίδα Παναγιώτα: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Ε' Παθολογική Κλινική και Μονάδα Λοιμώξεων ΓΝΑ «Ευαγγελισμός».

Μαλίζος Κωνσταντίνος: Ορθοπαιδικός, Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**.**

Μανίκα Αικατερίνη: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου».

Μαραγκός Μάρκος: MD, PhD, FIDSA, Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμωδών Νοσημάτων Ιατρικού Τμήματος Παν/μίου Πατρών. Δ/ντής - Συντονιστής Παν/κής Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Παν/κού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.

Μαριόλης Ηλίας: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο».

Μαστρογιάννη Ελπίδα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμ. Β΄ΕΣΥ, ΤΕΠ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Μεταλλίδης Συμεών: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ. Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

Μίχος Αθανάσιος: Καθηγητής Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ.

Μοσχόπουλος Χαράλαμπος: Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν».

Μουλούδη Ελένη: Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο».

Μουσσάς Νικόλαος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Παθολογικής–Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών.

Μπακαΐμη Ισιδώρα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

Μπασούλης Δημήτρης: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμ. Β' ΕΣΥ, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Μπληζιώτης Ιωάννης: Παθολόγος–Λοιμωξιολό-

γος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας».

Μπομπολή Μαρία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Κοργιαλένειο–Μπενάκειο» ΕΕΣ.

Μυλωνά Ελένη: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Ε' Παθολογική Κλινική και Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Ευαγγελισμός».

Μυριανθεύς Παύλος: Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήματος Νοσηλευτικής Σχολής Επιστημών Υγείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Πρόεδρος Τμήματος Νοσηλευτικής Σχολής Επιστημών Υγείας ΕΚΠΑ.

Νιτσοτόλης Θωμάς: Παθολόγος–Εντατικολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Ξυλωμένος Γεώργιος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών.

Παναγόπουλος Περικλής: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας με έμφαση στις Λοιμώξεις, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Παπαβασιλείου Απόστολος: Πνευμονολόγος–Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Αντιφυματικό Τμήμα–Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Παπαδόπουλος Αντώνιος: Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Παπαευαγγέλου Βασιλική: Καθηγήτρια Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Παπαρίζος Βασίλειος: Δερματολόγος–Αφροδισιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός».

Παπασταμόπουλος Βασίλειος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Διοικητικά και Επιστημονικά Υπεύθυνος, Ε' Παθολογική Κλινική και Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Ευαγγελισμός».

Παραμυθιώτου Ελισσάβετ: Παθολόγος–Εντατικολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Παρασκευά Δήμητρα: MD, MSc, Προϊσταμένη της Δ/νσης Πρόληψης & Επιδ/κής Επιτήρησης HIV/AIDS, ΣΜΝ & Ηπατιτίδων, Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας.

Πετρίκκος Παναγιώτης: Σμήναρχος, Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας.

Πεφάνης Άγγελος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίιου Εγκρίσεως Φαρμάκων, ΕΟΦ.

Πηρουνάκη Μαρία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

Πουλάκου Γαρυφαλλιά: Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Πρωτοπαπάς Κωνσταντίνος: Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν».

Ραφαηλίδης Πέτρος: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας με έμφαση στις Λοιμώξεις, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Ροηλίδης Εμμανουήλ: Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας ΑΠΘ.

Σακκά Βησσαρία: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Σαμαράς Χαρίλαος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας».

Σαμάρκος Μιχαήλ: Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

Σαμπατάκου Ελένη: Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Υπεύθυνη Μονάδας Λοιμώξεων, ΕΚΠΑ.

Σιακαλλής Γιώργος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Γρηγόριος Κλινική, ΓΝ Λάρνακας, Κύπρος.

Σκολαρίκος Ανδρέας: Καθηγητής Ουρολογίας, Διευθυντής Β' Ουρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής «Σισμανόγλειο–Αμαλία Φλέμινγκ».

Σκοπελίτης Ηλίας: Παθολόγος, MSc Tra Med, PhD**.** Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας–Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων».

Σπερνοβασίλης Νίκος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Μονάδας Λοιμώξεων, Γερμανικό Ογκολογικό Κέντρο, Λεμεσός, Κύπρος.

Σπούλου Βασιλική: Καθηγήτρια Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ.

Στέφος Άγγελος: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α΄, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**.**

Συγγέλου Αγγελική: Παιδίατρος–Λοιμωξιολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού».

Συμπάρδη Στυλιανή: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Συντ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο».

Συρογιαννόπουλος Γεώργιος: Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ.

Σύψας Νικόλαος. Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας–Λοιμωξιολόγος, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

Τερζή Ειρήνη: Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης.

Τόφας Πολύδωρος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Ευρωκλινική Αθηνών.

Τσαχουρίδου Όλγα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιστημονική Συνεργάτις, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

Τσεκές Γεώργιος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Κοργιαλένειο–Μπενάκειο» ΕΕΣ.

Τσιάκαλος Αριστοτέλης: Παθολόγος –Λοιμωξιολόγος, Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική «Λητώ».

Τσιόδρας Σωτήριος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας–Λοιμώξεων, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν».

Τσίουτης Κωνσταντίνος: Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου.

Τσίπρης Γεώργιος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Τσολιά Μαρίζα: Καθηγήτρια Παιδιατρικής–Λοιμωξιολογίας, Β' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού»

Φράγκου Αρχοντούλα: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια Παθολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «Η Ελπίς».

Χαμηλός Γεώργιος: Καθηγητής, Διευθυντής του Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας και Μικροβιακής Παθογένεσης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης.

Χατζηναστασίου Σοφία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας.

Χατζηγεωργίου Δημήτριος: Υποπτέραρχος Ε.Α., Ειδικός Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος Επίτιμος Διευθυντής Υγειονομικού ΓΕΕΘΑ, Διευθύνων Σύμβουλος ΕΟΔΥ.

Χατζηχάννας Λίνος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος**,** Μονάδα Λοιμώξεων, Παθολογική Κλινική, ΓΝ Λευκωσίας**,** Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων, Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας Κύπρου.

Χειλάς Γεώργιος: Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ.

Χίνη Μαρία: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Επιστ. Υπεύθυνη Διευθύντρια Γ' Παθολογικού Τμήματος–Μονάδας Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Κοργιαλένειο - Μπενάκειο» ΕΕΣ.

Χριστάκη Ειρήνη: Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Χρυσανθίδης Θεόφιλος: Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ**.**

Ψαρρής Αλέξανδρος: Μαιευτήρας–Γυναικολόγος, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

Ψυχογυιού Μήνα: Αν. Καθηγήτρια, Α' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό».

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Οι λοιμώξεις παραμένουν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Στην Ελλάδα, η αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς, ενώ η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών είναι κρίσιμη για την αποφυγή της ανάπτυξης αντοχής, που μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για την υγεία των ασθενών και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης συνολικά. Η χώρα μας έχει το θλιβερό προνόμιο να παρουσιάζει από τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά στην Ευρώπη, αλλά και την υψηλότερη κατανάλωση αντιβιοτικών τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία.

Η Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, συνειδητοποιώντας αυτές τις προκλήσεις και έχοντας στον πυρήνα της αποστολής της την εκπαίδευση, παρουσιάζει το παρόν βιβλίο με τίτλο: *Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων.* Σκοπός του βιβλίου είναι να παρέχει στους Έλληνες γιατρούς έναν ολοκληρωμένο και επικαιροποιημένο οδηγό για τη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση των λοιμώξεων, χρησιμοποιώντας τις πλέον σύγχρονες επιστημονικές μεθόδους και τις καλύτερες κλινικές πρακτικές. Το βιβλίο απευθύνεται σε γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, νοσοκομειακούς και πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Η σωστή διάγνωση των λοιμώξεων απαιτεί τη λεπτομερή εκτίμηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, των εργαστηριακών εξετάσεων και των επιδημιολογικών παραμέτρων, ενώ η θεραπεία πρέπει να είναι εξατομικευμένη, με στόχο την αποτελεσματική καταπολέμηση του παθογόνου παράγοντα και τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά. Το εν λόγω βιβλίο παρέχει αναλυτικές οδηγίες για τις κυριότερες λοιμώξεις, επικεντρωμένο στις συνήθεις λοιμώξεις της κοινότητας, όπως είναι οι αναπνευστικές, οι ουρολοιμώξεις, οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, καθώς και οι σοβαρές λοιμώξεις που απαιτούν νοσοκομειακή περίθαλψη. Οδηγίες υπάρχουν τόσο για τις λοιμώξεις ενηλίκων όσο και των παιδιατρικών ασθενών.

Παράλληλα, δίνονται κατευθυντήριες γραμμές για τη σωστή επιλογή των αντιβιοτικών, με σκοπό την αποφυγή της κατάχρησης και τη διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους. Η ορθολογική και στρατηγική χρήση των αντιβιοτικών είναι θεμέλιος λίθος στη μάχη κατά της μικροβιακής αντοχής, η οποία αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία του 21ου αιώνα.

Το παρόν βιβλίο δεν είναι μόνο ένα εργαλείο για την καθημερινή κλινική πράξη, αλλά και ένα απαραίτητο μέσο για την ενημέρωση και τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των Ελλήνων γιατρών, ώστε να συμβάλουν με υπευθυνότητα στη βελτίωση της υγειονομικής φροντίδας και στην προστασία των ασθενών τους από τις συνέπειες των λοιμώξεων και της αντιμικροβιακής αντοχής.

Εκ μέρους του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΕΛ, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους τους συγγραφείς για την πολύτιμη συμβολή τους στην κατάρτιση των συστάσεων, καθώς και ιδιαίτερα στους Άγγελο Πεφάνη, Μαρία Χίνη και Αριστοτέλη Τσιάκαλο, οι οποίοι ανέλαβαν την επιμέλεια της έκδοσης.

Ο Πρόεδρος
Καθηγητής Νικόλαος Β. Σύψας

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Κεφάλαιο 1

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΥΓΓΟΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Συντονίστρια:
Ελένη Σαμπατάκου

Ομάδα Εργασίας:
Λαμπρινή Γαλανή, Άγγελος Στέφος

1. Εισαγωγή

Η φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (ΦΑ) εμφανίζεται, κυρίως, προς το τέλος του χειμώνα και την αρχή της άνοιξης. Επισυμβαίνει συνήθως μετά από ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και η μετάδοση γίνεται κυρίως με την επαφή των χεριών και με τις ρινικές εκκρίσεις. Ο χρόνος επώασης είναι 24-72 ώρες. Η συστηματική διαγνωστική προσέγγιση μπορεί να συμβάλει στη μείωση της ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών, προσδιορίζοντας ποιοι ασθενείς χρειάζονται εξετάσεις και θεραπεία, καθώς και στην ανίχνευση άλλων μεταδοτικών νοσημάτων, όπως για παράδειγμα COVID-19, HIV ή απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές της λοίμωξης, όπως είναι η απόφραξη των αεραγωγών.

2. Αίτια και κλινική εικόνα

Αναπνευστικοί ιοί & SARS-CoV-2: Αποτελούν τα πιο συχνά αίτια της ΦΑ, αφού ανιχνεύονται στο 25-45% των περιπτώσεων, συνήθως με εποχιακή κατανομή και κυριότερους εκπροσώπους τους αδενοϊούς, ρινοϊούς και κορωνοϊούς συμπεριλαμβανομένου και του SARS-CoV-2. Άλλοι ιοί που ενέχονται είναι οι ιοί της γρίπης Α και Β, ο ιός παραϊνφλουένζας και ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός. Η συνύπαρξη επιπεφυκίτιδας, ρινίτιδας, βήχα ή βράγχους φωνής και κακουχίας με χαμηλό πυρετό παραπέμπει σε ΦΑ ιογενούς αιτιολογίας.
Στρεπτόκοκκοι ομάδας Α-GAS: Η ΦΑ από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α (GAS) αποτελεί το 5-15% των περιπτώσεων στις αναπτυγμένες χώρες και έχει συνήθως οξεία έναρξη με πυρετό, κεφαλαλγία, φαρυγγαλγία, φλεγμονή του φάρυγγα και των αμυγδαλών, οίδημα σταφυλής και επώδυνους, διογκωμένους πρόσθιους τραχηλικούς λεμφαδένες. Άλλες κλινικές εικόνες που παρατηρούνται περιλαμβάνουν πετέχειες στην υπερώα, οστρακοειδές εξάνθημα και «γλώσσα φράουλας». Εκτός από την πρόκληση ΦΑ, η μόλυνση από GAS μπορεί να οδηγήσει σε πυώδεις και μη πυώδεις επιπλοκές. Στις πυώδεις επιπλοκές της φαρυγγίτιδας από GAS περιλαμβάνονται: μέση ωτίτιδα, περιαμυγδαλική κυτταρίτιδα ή απόστημα, ιγμορίτιδα, μηνιγγίτιδα, βακτηριαιμία και νεκρωτική απονευρωσίτιδα, ενώ οι μη πυώδεις επιπλοκές της προκαλούνται από το ανοσοποιητικό

σύστημα και περιλαμβάνουν τον οξύ ρευματικό πυρετό, τη μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα και την αντιδραστική αρθρίτιδα. Μπορεί, επίσης, να αποικίσει ασυμπτωματικά το στοματοφάρυγγα, ως χρόνια φορεία, χωρίς να χρειάζεται θεραπεία.

Στρεπτόκοκκοι ομάδων C και G: Είναι λιγότερο συχνοί, αν και από μελέτες η συχνότητά τους κυμαίνεται από 5 έως 10%. Προσβάλλουν συχνότερα φοιτητές και νεαρούς ενήλικες και έχουν συσχετιστεί με εξάρσεις στην κοινότητα όσο και τροφιμογενείς. Δεν συσχετίζονται με οξύ ρευματικό πυρετό ή άλλες επιπλοκές που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό και δεν ανιχνεύονται από το Strep-test.

Epstein-Barr και άλλοι ερπητοϊοί: Ιδιαίτερα για τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, πρέπει να τονιστεί ότι παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 15 έως 30 ετών και ότι η παρουσία >10% άτυπων λεμφοκυττάρων έχει 92% ειδικότητα. Σε ασθενή με συμβατή αιματολογική εικόνα και τυπικά συμπτώματα δεν απαιτείται άλλος εργαστηριακός έλεγχος. Η κλινική εικόνα από τον φάρυγγα μπορεί να μοιάζει με αυτή της στρεπτοκοκκικής ΦΑ με άφθονο εξίδρωμα, σε αντίθεση όμως με αυτή ανευρίσκονται διογκωμένοι επώδυνοι οπίσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες. Συνυπάρχει σπληνομεγαλία και επηρεασμένη ηπατική βιολογία, ενώ η χορήγηση αντιμικροβιακών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση εξανθήματος μη αλλεργικής αιτιολογίας. Το Mono-test 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. Η πορεία της νόσου είναι παρατεινόμενη για δύο έως τρεις εβδομάδες. Άλλοι ερπητοϊοί όπως ο CMV (πιο ήπια εικόνα) και ο HSV 1 και 2 (με συνοδά στοματικά έλκη) μπορούν επίσης να εμφανίσουν εικόνα ΦΑ.

HIV και άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα (STIs): Δεν πρέπει, επίσης, να ξεχνά κανείς την πιθανότητα η κλινική εικόνα της λοιμώδους μονοπυρήνωσης να οφείλεται σε πρωτολοίμωξη από τον HIV, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό υψηλού κινδύνου για STIs. Η νόσος εκδηλώνεται με εικόνα που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση αλλά με μικρούς ανώδυνους λεμφαδένες, 3 έως 5 εβδομάδες μετά τη μόλυνση από τον ιό. Μπορεί να υπάρχει κυνάγχη χωρίς εξίδρωμα, διάρροια και εξάνθημα, χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη αντιμικροβιακών. Παράλληλα, θα πρέπει να αναφερθεί και η πιθανότητα ΦΑ από άλλα STIs, όπως ο γονόκοκκος και η σύφιλη.

Σπανιότερα αίτια: *Arcanobacterium haemolyticum, Fusobacterium necrophorum* (που προκαλεί το ενίοτε απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο Lemierre - σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της σφαγίτιδας), Μικτά αναερόβια, *Corynebacterium diphtheriae, Yersinia enterocolitica, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Chlamydophila pneumoniae, Yersinia pestis, Francisella tularensis.*

3. Η διάγνωση και η απόφαση για χορήγηση αντιμικροβιακών

Όλοι οι ασθενείς με ΦΑ θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε έλεγχο για COVID–19 με rapid-test. Για ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος η διάγνωση της ιογενούς φαρυγγίτιδας μπορεί να γίνει κλινικά μετά τον αποκλεισμό του SARS-CoV-2. Ο έλεγχος για GAS ή άλλα παθογόνα δεν είναι απαραίτητος, εκτός εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για μια συγκεκριμένη θεραπεύσιμη αιτία (π.χ. παράγοντες κινδύνου για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα).

Πότε κάνουμε έλεγχο για GAS; Οι ασθενείς με κλινικό σύνδρομο συμβατό με φαρυγγίτιδα από GAS που δεν έχουν συμπτώματα ιογενούς συνδρομής θα πρέπει να κάνουν μικροβιολογικό έλεγχο. Επειδή τα κλινικά χαρακτηριστικά της φαρυγγίτιδας GAS αλληλεπικαλύπτονται ευρέως με τη φαρυγγίτιδα που προκαλείται από ιούς και άλλα παθογόνα, η εμπειρική θεραπεία για GAS χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση γενικά δεν συνιστάται**.**

Κλινικά χαρακτηριστικά που θα πρέπει να εγείρουν υποψία για ΦΑ από GAS περιλαμβάνουν: πυρετό, αιφνίδια έναρξη φαρυγγαλγίας, οίδημα φάρυγγα-αμυγδαλών ή υπερώας, εξίδρωμα αμυγδαλών, πρόσθια τραχηλική λεμφαδενίτιδα, οστρακοειδές εξάνθημα και/ή «γλώσσα φράουλας», ιστορικό έκθεσης σε GAS. Όταν η ανάγκη για μικροβιολογικό έλεγχο είναι ασαφής με βάση μόνο τα κλινικά χαρακτηριστικά, **τα κριτή-**

ρια Centor μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της απόφασης (**Πίνακας 1**). Προτείνεται έλεγχος για GAS σε ασθενείς με ≥3 κριτήρια Centor (ορισμένοι χρησιμοποιούν σαν όριο ≥2). Οι ασθενείς με <3 κριτήρια Centor είναι απίθανο να έχουν GAS και γενικά δεν χρειάζονται εξετάσεις. Η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων και η αντίστοιχη Καρδιολογική Εταιρεία συνιστούν τη χρήση κλινικής κρίσης για να καθοριστεί ποιος πρέπει να ελεγχθεί για GAS, ενώ αντίθετα η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων υποστηρίζει τη χρήση των κριτηρίων Centor. Η προτεινόμενη αντιμετώπιση της ΦΑ, βάσει των κριτηρίων Centor, παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 1. Κλασικά κριτήρια Centor

Κριτήρια Centor	**Βαθμοί**
Εξίδρωμα στις αμυγδαλές	**1**
Ευαίσθητοι, διογκωμένοι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες	**1**
Απουσία βήχα (και ρινίτιδας)	**1**
Πυρετός >38^{O}C	**1**

Πίνακας 2. Αντιμετώπιση της ΦΑ σε ενήλικες με βάση τα κριτήρια Centor

Βαθμολογία	**Έλεγχος**	**Θεραπεία**	**Ευαισθησία – Ειδικότητα %**
0	Όχι	Όχι	
1	Όχι	Όχι	97,2 – 10,1
2	Όχι	Όχι	84,4 – 36,7
3	Strep-test	Ναι αν το Strep-test είναι θετικό	54,4 – 72,4
4	Strep-test	Ναι αν το Strep-test είναι θετικό	21,5 – 93,7

Ο μικροβιολογικός έλεγχος περιλαμβάνει την καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή την ταχεία ανίχνευση αντιγόνου του πυογόνου στρεπτόκοκκου στον φάρυγγα (Strep-test). Η ευαισθησία του Strep-test κυμαίνεται από 77% έως 92%, ενώ η ειδικότητα από 88% έως 99%. Ο έλεγχος με Strep-test είναι επαρκής για να τεθεί η διάγνωση και δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος με καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή ASTO για τους περισσότερους ενήλικες. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με θετικό strep-test τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι ασυνήθιστα. Ακόμα και για τους ασθενείς με αρνητικό Strep- test, δεν απαιτείται πρόσθετη εξέταση για GAS, διότι από μελέτες παρατήρησης προκύπτει ότι η χρήση μόνο του Strep-test χωρίς επιβεβαίωση με καλλιέργεια δεν σχετίζεται με αυξημένες επιπλοκές. Η διενέργεια της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως: ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη ή επιπλοκές από ΦΑ από GAS, π.χ. ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή με ιστορικό ρευματικού πυρετού, ασθενείς που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές (π.χ. φροντίζουν βρέφη ή ζουν με ανοσοκατεσταλμένα άτομα), νεαροί ενήλικες ασθενείς που ζουν σε κοιτώνες ή άλλα περιβάλλοντα όπου ο επιπολασμός της φαρυγγίτιδας από GAS είναι υψηλότερος από ό, τι στον γενικό ενήλικο πληθυσμό ή ζουν σε περιοχές όπου ο οξύς ρευματικός πυρετός είναι ενδημικός, ασθενείς στους οποίους η κλινική υποψία για GAS είναι υψηλή παρά το αρνητικό Strep-test (π.χ., άτομα με βαθμολογία Centor ≥3 που έχουν πρόσφατη έκθεση σε άτομο με λοίμωξη GAS).

Για την πλειονότητα των ασθενών με οξεία ΦΑ, δεν απαιτείται έλεγχος για άλλα παθογόνα εκτός από το GAS και το SARS-CoV-2, εκτός εάν υπάρχουν κλινικά χαρακτηριστικά ή ειδικοί παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα παρατείνονται ή ένα θετικό αποτέλεσμα θα άλλαζε τη διαχείριση του ασθενούς. Αν ο ασθενής,

με την προτεινόμενη αντιμετώπιση (**Πίνακας 2**), δεν βελτιώνεται ή επιδεινώνεται, επιβάλλεται επανεκτίμηση. Σε περίπτωση που υπάρχει συμβατή κλινική και εργαστηριακή εικόνα ή ανάλογο ιστορικό, συνιστάται έλεγχος για EBV ή/και CMV ή/και HIV. Ως χρόνιοι φορείς GAS χαρακτηρίζονται τα άτομα με θετική καλλιέργεια που είναι όμως ασυμπτωματικά και έχουν αρνητική ASTO.

Σύσταση για ενήλικες ασθενείς:

- Αποκλείστε COVID-19 με rapid-test.
- Επί συμπτωμάτων ιογενούς αιτιολογίας ΦΑ (π.χ καταρροή, βήχας) δεν χρειάζεται έλεγχος για GAS
- Αναζητήστε κλινικά χαρακτηριστικά για GAS και τα κριτήρια Centor **(Πίνακας 1)**.
- Ασθενείς με <3 κριτήρια δεν είναι πολύ πιθανό να έχουν στρεπτοκοκκική λοίμωξη, επομένως δεν χρειάζονται θεραπεία με αντιμικροβιακά.
- Σε ασθενείς με ≥3 κριτήρια, εφαρμόστε το Strep-test και χορηγήστε αντιμικροβιακή αγωγή μόνον εάν αυτό είναι θετικό.
- Η καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος και η ASTO δεν είναι απαραίτητες.

4. Θεραπεία

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

Πίνακας 3. Επίπτωση επιπλοκών 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 χορήγηση πενικιλλίνης V	1/10.000

Δεδομένου όμως ότι: α) ο ρευματικός πυρετός (ΡΠ) είναι εξαιρετικά σπάνιος (ακόμη και σε περίπτωση επιδημίας, μόνο το 2-4% αυτών που θα νοσήσουν από στρεπτοκοκκική ΦΑ θα προσβληθεί από ΡΠ) και δεν προκαλεί καρδίτιδα στους ενήλικες, β) η ενδελεχής αναζήτηση και η θεραπεία των περιπτώσεων στρεπτοκοκκικής ΦΑ δεν μείωσε την επίπτωση του οξέος ΡΠ σε ενδημικές περιοχές, γ) η έναρξη χορήγησης θεραπείας έως και 9 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της ΦΑ είναι αποτελεσματική για την προφύλαξη από ανάπτυξη οξέος ΡΠ, δ) δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει την επίπτωση της μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας και ε) το 44% των ασθενών με περιαμυγδαλικό απόστημα ή άλλες πρώιμες επιπλοκές προσέρχονται για πρώτη φορά στον ιατρό έχοντες ήδη την επιπλοκή (ενώ από το υπόλοιπο 56%, τα δύο τρίτα έχουν ήδη λάβει κατάλληλη αγωγή για GAS), το όφελος από τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής αναμένεται να είναι μικρό.

Εκεί όπου αναμένεται όφελος είναι: α) στη μείωση της νοσηρότητας, δεδομένου ότι η άμεση χορήγηση πενικιλλίνης V οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων σε 1 έως 2,5 ημέρες από την έναρξη της αγωγής και β) στην πρόληψη διασποράς της νόσου, ιδιαίτερα όταν το κρούσμα αφορά σε άτομο, μέλος κλειστής κοινότητας

(ίδρυμα, σχολείο, στρατόπεδο, κ.λπ.), δεδομένου ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει σημαντικά την πιθανότητα απομόνωσης GAS ήδη από το πρώτο 24ωρο της αγωγής.

Πρέπει να τονιστεί ότι δεν απαιτείται έλεγχος εκρίζωσης στο τέλος της θεραπείας (test of cure) και πως δεν παρατηρείται αντοχή του GAS στις β-λακτάμες. Η πενικιλλίνη V παραμένει το αντιμικροβιακό επιλογής για τις περισσότερες περιπτώσεις ΦΑ, ιδιαίτερα στους ενήλικες. Αντιβιοτικά που δεν έχουν θέση στη θεραπεία της ΦΑ στους ενήλικες είναι: οι τετρακυκλίνες (αυξημένο ποσοστό αντοχής), η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (δεν εκριζώνει τον GAS), η σιπροφλοξασίνη (περιορισμένη δράση στον GAS), η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη (μη αποδεκτό ευρύ φάσμα δράσης).

Οι κεφαλοσπορίνες, η κλινδαμυκίνη και οι μακρολίδες αποτελούν εναλλακτική επιλογή στην πενικιλλίνη V στις περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στην πενικιλλίνη. Σε ήπια αλλεργία μη σχετιζόμενη με την IgE, δύναται να χρησιμοποιηθούν κεφαλοσπορίνες. Στις περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό αναφυλαξίας ή/και αγγειοοιδήματος, μπορεί να χορηγηθεί κλινδαμυκίνη ή μακρολίδες. Σε μεγάλη μετα-ανάλυση οι κεφαλοσπορίνες υπερτερούσαν σε ποσοστά κλινικής υποτροπής έναντι της πενικιλλίνης/αμοξικιλλίνης (26 vs 46 / 1000 ασθενείς, OR 0,55, 95% CI 0,30-0,99), αλλά η ευρεία χρήση τους προάγει την επιλογή ανθεκτικών στελεχών και αυξάνει το κόστος. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες εναλλακτικό αντιβιοτικό έναντι της πενικιλλίνης στην πρόληψη της ανάπτυξης ρευματικού πυρετού.

Ο ρόλος των μακρολιδών στη θεραπεία της ΦΑ στους ενήλικες είναι περιορισμένος λόγω της ύπαρξης ανθεκτικών στελεχών GAS σε ποσοστό 15-30% στην Ελλάδα. Σε μελέτη από την Κεντρική Ελλάδα, η αντοχή των GAS στις μακρολίδες ανήλθε στο 24%, ενώ 83% ήταν ανθεκτικοί και στην κλινδαμυκίνη (φαινότυπος iMLSB). Η χορήγηση μακρολιδών σε αυτές τις περιπτώσεις οδηγεί σε μειωμένα ποσοστά βακτηριολογικής εκρίζωσης.

Με βάση τα παραπάνω, τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της ΦΑ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.** Ασθενείς με υπερπυρεξία, μη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά θεραπεία 3-5 ημερών, κλινική επιδείνωση, ετερόπλευρη τραχηλική διόγκωση, αδυναμία κατάποσης, αφυδάτωση, πνευμονική εμβολή πρέπει να ελέγχονται για την εμφάνιση επιπλοκών (βακτηριαιμία, σύνδρομο Lemierre, περιαμυγδαλικό απόστημα) και να τίθενται σε παρεντερική αγωγή.

Αποτυχία της θεραπείας υποδηλώνει ιογενή λοίμωξη και αποικισμό από GAS, μη συμμόρφωση στην αγωγή, επαναλοίμωξη ή παρουσία β-λακταμασών με προέλευση τη στοματική κοιλότητα, που υδρολύουν την πενικιλλίνη.

Η θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών με πολλαπλά, υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΑ παρουσιάζεται στον **Πίνακα 5.** Η αμυγδαλεκτομή σπάνια συνιστάται, καθώς με την πάροδο του χρόνου τα επεισόδια γίνονται σπανιότερα. Η αποτελεσματικότητα της αμυγδαλεκτομής σε ενήλικες με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΑ έχει εκτιμηθεί σε μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες. Ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή για να προληφθεί μία υποτροπή ΦΑ ήταν 5 (95% CI: 3-16).

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

Πίνακας 4. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά χορηγούμενα από το στόμα για την αντιμετώπιση της ΦΑ

Αντιμικροβιακό	**Δόση**	**Διάρκεια**
α' επιλογής		
Πενικιλλίνη V	1.500.000 IU x 2α ή x 3[α]	10 ημέρες
Αμοξυκιλλίνη	500 mg x 2 ή x 3	10 ημέρες
β' επιλογής[β]		
Κεφουροξίμη*	250 mg x 2	10 ημέρες
Κεφπροζίλη*	250 mg x 2	10 ημέρες

Κλινδαμυκίνη	300mg x 3	10 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2	10 ημέρες
Ροξιθρομυκίνη	150 mg x 2 ή 300 mg x 1	10 ημέρες
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1	5 ημέρες

α. Η πενικιλλίνη πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα προ του φαγητού. Η πενικιλλίνη V δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά μπορεί να παραγγελθεί μέσω ΙΦΕΤ.

β. Εναλλακτική επίσης αγωγή επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη.

** Επί ήπιας αλλεργίας στη πενικιλλίνη, όχι σε αναφυλαξία. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορούν per os κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς. Δεν συνιστάται η χρήση κεφαλοσπορινών νεότερης γενιάς.*

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

Αντιμικροβιακό	**Δόση**	**Διάρκεια**
Κλινδαμυκίνη[α]	300 mg x 3[β]	10 ημέρες
Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό[α]	625 mg x 3	10 ημέρες

α. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε ενήλικες για αυτή την ένδειξη και το δοσολογικό σχήμα προτείνεται κατά αναλογία με την παιδιατρική δοσολογία.

β. Η δοσολογία ισχύει για άτομα >70 kg.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abad-Santos F, Gálvez-Múgica MA, Espinosa de los Monteros MJ, Gallego-Sandín S, Novalbos J. Meta-análisis de la claritromicina comparada con otros antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas [Meta-analysis of clarithromycin compared with other antimicrobial drugs in the treatment of upper respiratory tract infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16(3):313-24.
2. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(2):449-69.
3. Alho OP, Koivunen P, Penna T, Teppo H, Koskela M, Luotonen J. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7600):939.
4. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis*. 2004;38:1535-7.
5. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344(3):205-11.
6. Bourbeau PP. Role of the microbiology laboratory in diagnosis and management of pharyngitis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3467-72.
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
8. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1526-34.
9. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1748-55.
10. Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, et al. The clinical presentation of Fusobacterium-positive and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic: a cross- sectional study. *Ann Intern Med*. 2015;162(4):241-7.
11. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239-46.

12. Centor RM, Allison JJ, Sepi M, Cohen SJ. Pharyngitis management: defining the controversy. *J Gen Intern Med.* 2007;22(1):127-130.
13. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):509-17.
14. Coutinho G, Duerden M, Sessa A, et al. Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5): e13879.
15. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):571-80.
16. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009;119(11):1541-51.
17. 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(6):640-4.
18. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012;172(11):847-52.
19. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: Advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-34.
20. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, et al. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med.* 1989;110(8):612-6.
21. Jorgensen DM. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: A double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(12):1103-10.
22. Koskenkorva T, Koivunen P, Koskela M, NiemelaO, Kristo A, Alho OP. Short-term outcomes of tonsillectomy in adult patients with recurrent pharyngitis: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2013;185(8):E331-6.
23. Llor C, Madurell J, Balagué-Corbella M, et al. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract.* 2011;61(586):e244-51.
24. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993-2000.
25. Malli E., Tatsidou E., Damani A., et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in Central Greece: Prevalence; mechanism and molecular identification. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(6):614-5.
26. Matthys J, De Meyere M, van Driel Mieke L, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: Not just Academic. *Ann Fam Med.* 2007;5(5):436-43.
27. Michos AG, Bakoula CG, Braoudaki M, et al. Macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes:* Prevalence, resistance determinants, and emm types. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(3):295-9.
28. Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, et al. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1284-9.
29. Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS.* 2010;21(8):537-45.
30. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 1):1-28.
31. 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(6):354-64.
32. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de Streptococcus pyogenes. Revisión sistemática y metaanálisis [Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes.* Systematic review and meta-analysis]. *An Pediatr (Barc).* 2010;72(6):391-402.
33. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125(4):257-64.
34. Shapiro DJ, King LM, Fleming-Dutra KE, et al. Association between use of diagnostic tests and antibiotic prescribing for pharyngitis in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol..* 2020;41(4):479-81.
35. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BL, et al. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111727.
36. Singh S, Dolan JG, Centor RM. Optimal management of adults with pharyngitis - a multi-criteria decision analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2006;6:14.

37. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grinea IN, et al. 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(9):857-65.
38. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279-1282.
39. Van Driel M., De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD004406.
40. Vincent MT, Celestin MT, Hussain AN. Pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2004;69(6):1465-70.
41. Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of a high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 years' experience. *J Fam Pract*. 2000;49(1):34-38.
42. Coomar D, Baragilly M. Comparison of Centor and McIsaac scores in primary care: a meta-analysis over multiple thresholds. *Br J Gen Pract.* 2020;70(693):e245-e254.
43. Zwart S., Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ.* 2000;320(7228):150-4.

Κεφάλαιο 2

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Συντονίστρια:
Μήνα Ψυχογυιού

Ομάδα Εργασίας:
Αμαλία Αναστασοπούλου, Ελπίδα Μαστρογιάννη, Δημήτρης Μπασούλης

1. Εισαγωγή

Ως οξεία ρινοκολπίτιδα (ΟΡΚ) ορίζεται η συμπτωματική φλεγμονή του βλεννογόνου που επικαλύπτει τις ρινικές οδούς και τους παραρρινίους κόλπους και διαρκεί έως 4 εβδομάδες. Μπορεί να προκληθεί από αλλεργιογόνα, περιβαλλοντικούς ερεθιστικούς παράγοντες, ιούς, βακτήρια ή μύκητες. Η διάκριση της βακτηριακής από την ιογενή ΟΡΚ είναι σημαντική, καθώς για την τελευταία δεν χρειάζονται αντιβιοτικά. Εκτιμάται ότι μόνο 2%-10% των επεισοδίων ΟΡΚ έχουν βακτηριακή αιτιολογία, ενώ παράλληλα μόνο 0,5-2,0% των επεισοδίων ιογενούς ΟΡΚ επιπλέκονται με βακτηριακή επιλοίμωξη. Για την κλινική διάγνωση της ΟΡΚ χρειάζεται να υπάρχουν τουλάχιστον δύο μείζονα ή ένα μείζον και τουλάχιστον δύο ελάσσονα από τα κριτήρια του **Πίνακα 1**. Όμως, τα κριτήρια αυτά δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν με ακρίβεια την οξεία βακτηριακή (ΟΒΡΝ) από την οξεία μη βακτηριακή (συνήθως ιογενή) ρινοκολπίτιδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γίνεται υπερσυνταγογράφηση αντιμικροβιακών, παρά το γεγονός ότι εκτιμάται ότι το 70% των ασθενών με ΟΡΚ αυτοϊώνται. Η πιο ακριβής μέθοδος διάγνωσης της ΟΒΡΝ είναι η καλλιέργεια αναρροφηθέντος υλικού μετά από παρακέντηση των παραρρινίων κόλπων. Η ανάπτυξη μικροοργανισμού/ών σε πυκνότητα >10^4cfu/ml αποτελεί το διαγνωστικό gold standard. Όμως, η μέθοδος είναι επεμβατική και δεν μπορεί να εφαρμοσθεί ως εξέταση ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι απεικονιστικές τεχνικές, όταν δεν αναδεικνύουν παθολογικές εικόνες, μπορούν με σχετική βεβαιότητα να αποκλείσουν την παραρινοκολπίτιδα ως το αίτιο της νόσου σε ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό. Όμως, όταν αναδεικνύουν παθολογικές εικόνες, δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν ΟΒΡΝ από οξεία μη βακτηριακή ρινοκολπίτιδα. Ως εκ τούτου, η ακτινογραφία παραρρινίων δεν είναι απαραίτητη εάν ο ασθενής πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια, εκτός εάν υπάρχει η υποψία επιπλοκής ή εναλλακτικής διάγνωσης. Η καλλιέργεια ρινικού ή ρινοφαρυγγικού εκκρίματος είναι αναξιόπιστη και πρέπει να αποφεύγεται. Οι καλλιέργειες από τον μέσο ρινικό πόρο υπό ενδοσκοπικό έλεγχο αποτελούν μία εναλλακτική λύση σε ενήλικες ασθενείς, με περιορισμένη όμως χρησιμότητα.

Ο ασθενής με κλινική συμπτωματολογία ΟΡΝ, είναι πιθανό να έχει ΟΒΡΝ και να χρειάζεται θεραπεία με αντιμικροβιακά όταν: α) τα συμπτώματα του επιμένουν για τουλάχιστον 10 ημέρες, χωρίς να βελτιώνονται, β) η έναρξη της νόσου είναι οξεία με πυρετό >39^{o}C, με πυώδεις ρινικές εκκρίσεις ή άλγος στο πρόσωπο που διαρκεί τουλάχιστον 3-4 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, γ) μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων

μιας τυπικής ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων και σημείων, με έναρξη ή επανεμφάνιση πυρετού, κεφαλαλγίας και αύξησης της ποσότητας των ρινικών εκκρίσεων (διπλή νόσηση). Η αρχική διαγνωστική προσπέλαση πρέπει να περιλαμβάνει ζωτικά σημεία και κλινική εξέταση κεφαλής και τραχήλου.

2. Θεραπεία της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας

Αρχικά, σε ανεπίπλεκτη ΟΒΡΚ μπορεί να γίνει σύσταση για παρακολούθηση (watchful waiting), χωρίς αγωγή ή να δοθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Η παρακολούθηση μπορεί να επιλεχθεί μόνο εάν ο ασθενής είναι κατάλληλος για follow-up, ώστε να γίνει έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εάν τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν μετά από 7 ημέρες από τη διάγνωση ή υπάρξει επιδείνωση οποιαδήποτε στιγμή. Η αναμονή άνευ αντιβιοτικής αγωγής σπάνια οδηγεί σε επιπλοκές.

Πίνακας 1. Αρχική διαγνωστική προσπέλαση οξείας ρινοκολπιτίδας σε ενήλικες

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

Τα πιο συχνά βακτήρια που απομονώνονται από τα παραρρίνια σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΟΒΡΚ είναι ο *S. pneumoniae*, ο *H. influenzae* και η *Moraxella catarrhalis*. Δεδομένα από τον ελληνικό χώρο δείχνουν ότι 94,9% των στελεχών *S. pneumoniae* και 84,6% των στελεχών *H. influenzae* είναι ευαίσθητα στην αμοξυκιλλίνη.

Τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα είναι η αμοξυκιλλίνη με ή χωρίς κλαβουλανικό, η δοξυκυκλίνη και οι νεότερες κινολόνες λεβοφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη (**Πίνακας 2**).

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

	Πρώτη επιλογή	**Δεύτερη επιλογή**
Αρχική εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου	**Αμοξυκιλλίνη** 1 g x 2, PO ή **Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό** 500/125 mg x 3 ή 875/125 mg x 2, PO	**Δοξυκυκλίνη** 100 mg x 2 ή 200 mg x 1, PO
Αρχική εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου[a]	**Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό** 875/125 mg x 2 ή 875/125 mg x 3, PO	**Λεβοφλοξασίνη** 500 mg x 1, PO **Μοξιφλοξασίνη** 400 mg x 1, PO
Ασθενής με ιστορικό αλλεργίας στις β-λακτάμες	**Δοξυκυκλίνη** 100 mg x 2 ή 200 mg x 1, PO	

Αποτυχία αρχικής αγωγής	**Λεβοφλοξασίνη** 500 mg x 1, PO **Μοξιφλοξασίνη** 400 mg x 1, PO	
Αγωγή σε νοσοκομείο λόγω σοβαρής λοίμωξης[β]	Η αγωγή θα πρέπει να εξατομικευθεί αναλόγως της κλινικής εικόνας και του είδους της επιπλοκής	

α. Παράγοντες κινδύνου: Ηλικία <2 ετών ή >65 ετών, παιδικός σταθμός, λήψη αντιβιοτικών τον προηγούμενο μήνα, νοσηλεία τις προηγούμενες 5 ημέρες, συννοσηρότητα, ανοσοκαταστολή, προέλευση από χώρα με >10% επιπολασμό ανθεκτικού πνευμονιοκόκκου.

β. Συνιστάται άμεση παραπομπή στο νοσοκομείο όταν υπάρχουν: Περιοφθαλμικό οίδημα ή ερυθρότητα βλεφάρων, παρεκτόπιση βολβού, διπλωπία, οφθαλμοπληγία, μείωση οπτικής οξύτητας, έντονη ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μετωπιαία κεφαλαλγία, οίδημα ύπερθεν των μετωπιαίων κόλπων, μηνιγγίτιδα ή εστιακά νευρολογικά σημεία. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται κάλυψη για αναερόβια παθογόνα και MRSA (π.χ. κεφτριαξόνη ± μετρονιδαζόλη ± βανκομυκίνη).

Οι μακρολίδες δεν συνιστώνται λόγω των υψηλών ποσοστών αντοχής του πνευμονιοκόκκου σε αυτές, στον ελληνικό χώρο. Το ίδιο ισχύει, εν μέρει, και για τις κεφαλοσπορίνες β' και γ' γενεάς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη σε παιδιά και νεότερους ασθενείς. Παρότι ο *Staphylococcus aureus* αποτελεί δυνητικό παθογόνο ρινοκολπίτιδας, δεν συνιστάται κάλυψη έναντι αυτού στο αρχικό εμπειρικό σχήμα.

Η συνήθης διάρκεια της αγωγής είναι 5-7 ημέρες στους ενήλικες και μακρότερη στα παιδιά. Μπορεί να γίνει σύσταση για αναλγητικά, ενδορρινικές πλύσεις με φυσιολογικό ορό ή υπέρτονο διάλυμα NaCl και ενδορρινική χορήγηση κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας. Τα αντιισταμινικά, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και τα τοπικώς ή συστηματικώς δρώντα αποσυμφορητικά δεν συνιστώνται. Η επιτυχία της πρώτης γραμμής θεραπείας, πλην της εμφάνισης επιπλοκών, πρέπει να αξιολογείται στις 7 ημέρες. Επί εμφάνισης επιπλοκών ακόμα και νωρίτερα από τις 7 ημέρες, χρειάζεται αναβάθμιση της αγωγής ή/και νοσηλεία.

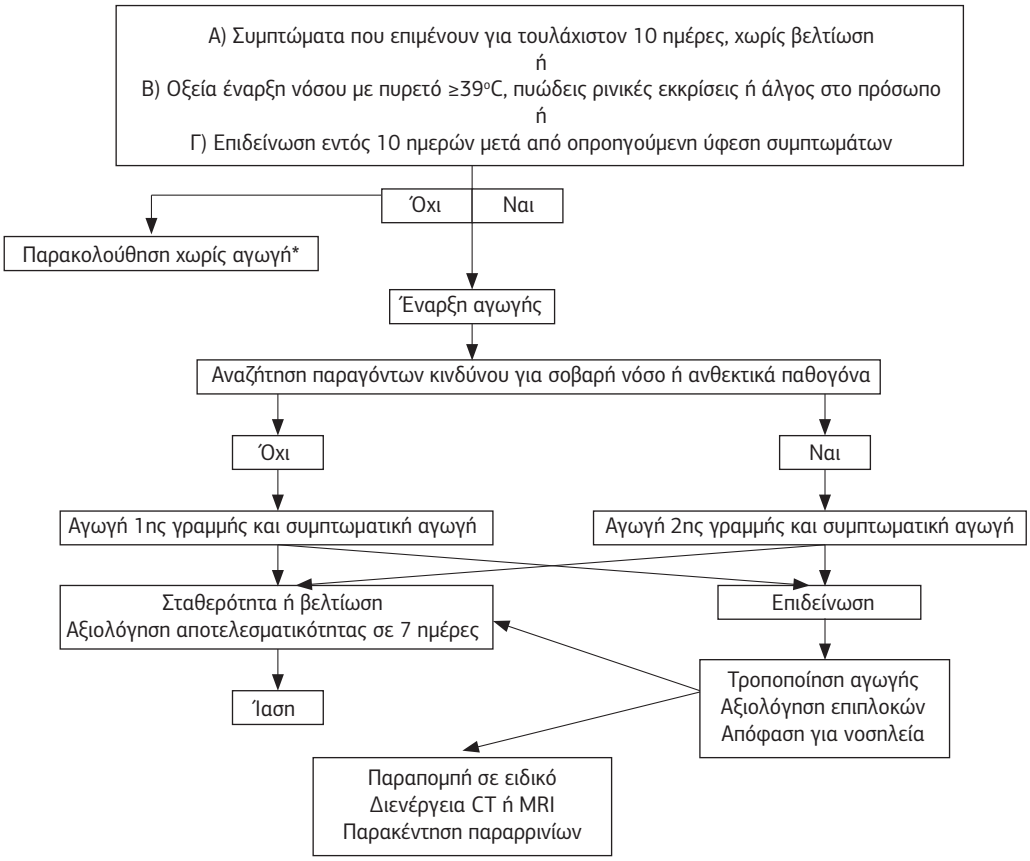
Ο αλγόριθμος της αντιμετώπισης ασθενούς με ΟΡΚ παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1.**

3. Επιπλοκές της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας

Οι επιπλοκές της ρινοκολπίτιδας (2,5-4,3 ανά 1.000.000 ανθρωπο-έτη) διακρίνονται σε οφθαλμικές, οστικές και ενδοκρανιακές, αν και μπορούν να εμφανιστούν και κάποιες πιο ασυνήθεις επιπλοκές. Οι επιπλοκές στον οφθαλμό μπορούν να εξελιχθούν στα ακόλουθα στάδια: περιοφθαλμική κυτταρίτιδα (προδιαφραγματικό οίδημα), κυτταρίτιδα του κόγχου, υποπεριοστικό απόστημα, απόστημα ή φλέγμων του κόγχου και θρόμβωση του σπραγγώδους κόλπου. Η συμμετοχή του οφθαλμού εκδηλώνεται με οίδημα, εξόφθαλμο και επηρεασμό της κινητικότητας. Η περιοφθαλμική και οφθαλμική κυτταρίτιδα μπορεί να συμβεί κατά συνέχεια ιστού ή από αγγειακή διασπορά της φλεγμονής του υπεύθυνου κόλπου. Συνήθως οι αρχικές εκδηλώσεις είναι οίδημα και ερύθημα της έσω περιοχής των βλεφάρων. Επέκταση της φλεγμονής από το ιγμόρειο ή τον μετωπιαίο κόλπο προκαλεί οίδημα του κάτω ή άνω βλεφάρου, αντιστοίχως.

Οι ενδοκρανιακές επιπλοκές (σχετίζονται συχνότερα με ηθμοειδίτιδα ή μετωπιαία κολπίτιδα) περιλαμβάνουν το επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο απόστημα, το εγκεφαλικό απόστημα, τη μηνιγγίτιδα και τη θρόμβωση του σπραγγώδους κόλπου. Η φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων μπορεί να επεκταθεί στα οστά προκαλώντας οστεομυελίτιδα και τελικά προσβολή ενδοκρανιακών δομών. Οι συχνότερες οστικές επιπλοκές είναι η οστεομυελίτιδα της άνω γνάθου ή του μετωπιαίου οστού.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της οξείας βακτηριακής ρινοκολπίτιδας σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες ασθενείς, με βάση τρία κλινικά σενάρια



* Εάν δεν ισχύει κανένα από τα κλινικά σενάρια μπορεί να επιλεγεί παρακολούθηση χωρίς αγωγή. Ανάλογα με την εξέλιξη της κλινικής εικόνας μπορεί να επιτευχθεί αυτοϊαση ή να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6 Suppl):155-212.
2. Gwaltney JM Jr, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community acquired bacterial sinusitis: The value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):227-33.
3. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:S31-80.
4. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(9):543-52.
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP et al. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: A meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(2):161-71.
6. Katsarolis I, Poulakou G, Analitis A et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Data from a nation-wide surveillance study in Greece. *BMC Infect Dis.* 2009;9:120.

7. Maraki S, Mantadakis E, Samonis G. Serotype distribution and antimicrobial resistance of adult *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates over the period 2001-2008 in Crete, Greece. *Chemotherapy.* 2010;56(4):325-32.
8. Grivea IN, Sourla A, Ntokou E et al. Macrolide resistance determinants among *Streptococcus pneumoniae* isolates from carriers in Central Greece. *BMC Infect Dis.* 2012;12:255.
9. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-112.
10. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
11. Torumkuney D, Papaparaskevas J, Morrissey I. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl 5):v36-v42.
12. Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing, NICE guideline [NG79]. Published: 27 Oct 2017.

Κεφάλαιο 3

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ)

Συντονίστρια:
Αικατερίνη Αργυράκη

Ομάδα Εργασίας:
Μπληζιώτης Ιωάννης, Σαμαράς Χαρίλαος, Χειλάς Γεώργιος, Φράγκου Αρχοντούλα

1. Ορισμός και αίτια παρόξυνσης της ΧΑΠ

Η **παρόξυνση ΧΑΠ** ορίζεται ως ένα συμβάν, που χαρακτηρίζεται από **αύξηση της δύσπνοιας ή/και του βήχα και της απόχρεμψης** που επιδεινώνεται σε διάστημα **<14 ημερών** και μπορεί να συνοδεύεται από **ταχύπνοια ή/και ταχυκαρδία** και συχνά συσχετίζεται με **αυξημένη τοπική και συστηματική φλεγμονή,** η οποία προκαλείται από λοίμωξη, ρύπανση ή άλλο ερέθισμα στους αεραγωγούς.
Το 80% των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι λοιμώδους αιτιολογίας. Οι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις είναι τα συχνότερα αίτια που προκαλούν παρόξυνση. Σπανιότερα είναι τα άτυπα παθογόνα (**Πίνακας 1**). 10-20% των παροξύνσεων λοιμώδους αρχής οφείλονται σε περισσότερα από ένα παθογόνα (συλλοιμώξεις).
Περιβαλλοντικοί παράγοντες (εισπνοή μικροσωματιδίων-ατμοσφαιρική ρύπανση) μπορεί επίσης να δρουν ως εκλυτικά αίτια ή να επιβαρύνουν μία παρόξυνση λοιμώδους αιτιολογίας. Τέλος, η διακοπή της συστηματικής αγωγής για τη ΧΑΠ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και εικόνα παρόξυνσης.

Πίνακας 1. Λοιμώδη αίτια που προκαλούν παρόξυνση ΧΑΠ

Λοιμώδεις παράγοντες – παθογόνοι μικροοργανισμοί
Ιοί
● **Rhinovirus**
● **Influenza A και B**
● Parainfluenza 1,2 και 3
● Coronavirus
● Adenovirus
● Respiratory Syncytial Virus (RSV)
● Metapneumovirus (HMPV)

Βακτήρια
● *Haemophilus influenzae*
● *Streptococcus pneumoniae*
● *Moraxella catarrhalis*
● *Haemophilus parainfluenzae*
● Εντεροβακτηριακά *(Klebsiella pneumoniae)*
● *Pseudomonas aeruginosa*
● *Staphylococcus aureus*
Άτυπα (ενδοκυττάρια) παθογόνα
● *Chlamydophila pneumoniae*
● *Mycoplasma pneumoniae*

2. Προσέγγιση του ασθενούς με παρόξυνση ΧΑΠ λοιμώδους αιτιολογίας

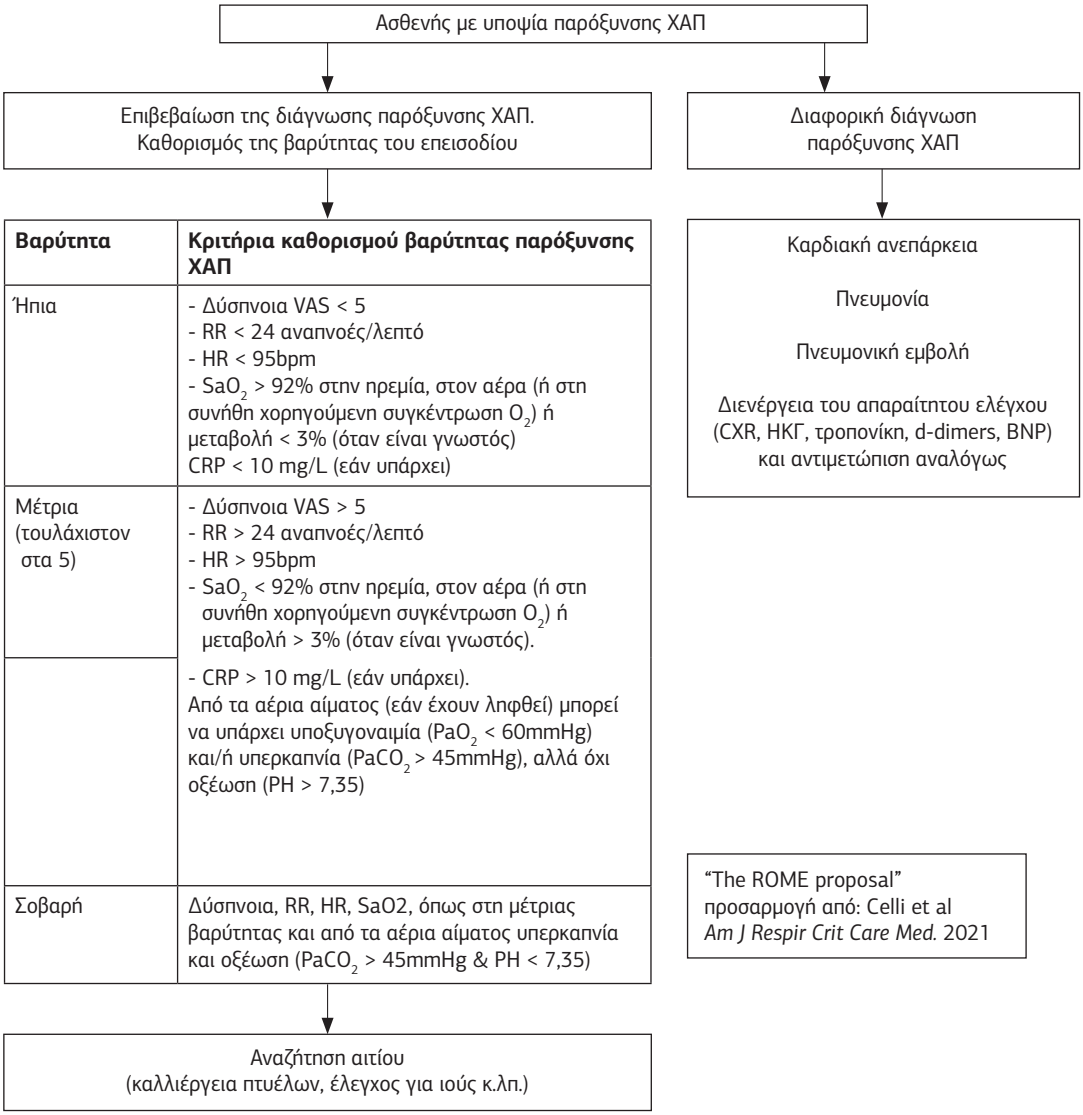
Τα κλινικά συμπτώματα αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμους και αξιόπιστους δείκτες βακτηριακής λοίμωξης σε μία οξεία παρόξυνση ΧΑΠ, όπως έχει ήδη προταθεί με τα κριτήρια Anthonisen: α) τη δύσπνοια, β) την αυξημένη παραγωγή πτυέλων και γ) την αλλαγή/επιδείνωση στο χρώμα των πυέλων (απαιτούνται τουλάχιστον 2 στα 3). Τα κριτήρια Anthonisen έχουν ευαισθησία για τη διάγνωση των παροξύνσεων λοιμώδους αρχής, αλλά χαμηλή ειδικότητα στο να διακρίνουν τις υπόλοιπες παροξύνσεις ΧΑΠ. Εξ ου και η παρουσία πτυέλων (και όχι η αύξηση της ποσότητάς τους ή η επιδείνωση της πυώδους υφής) δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής. Η παρουσία πυωδών πτυέλων και η αύξηση του όγκου τους κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης ΧΑΠ αποτελεί ένδειξη για έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, σε αντίθεση με την οξεία βρογχίτιδα σε ασθενείς χωρίς ΧΑΠ, όπου τα πυώδη πτύελα δεν προδικάζουν βακτηριακή λοίμωξη, αλλά εμφανίζονται συχνά σε ιογενείς βρογχίτιδες.

Η χρώση Gram και η καλλιέργεια πτυέλων δεν είναι απαραίτητες για τη διαχείριση της πλειονότητας των παροξύνσεων ΧΑΠ στην κοινότητα. Έχει φανεί σε μελέτες με μοριακές μεθόδους ανίχνευσης ότι οι καλλιέργειες πτυέλων έχουν σχετικά περιορισμένη ευαισθησία. Θετικές καλλιέργειες πτυέλων διαπιστώνονται στο 84% των ασθενών με πρασινόχροα και πυώδη πτύελα, ενώ σε ασθενείς με διαυγή πτύελα διαπιστώνονται θετικές καλλιέργειες στο 38% των περιπτώσεων. Η απομόνωση ενός παθογόνου του αναπνευστικού συστήματος στην καλλιέργεια πτυέλων δεν μπορεί να διακρίνει εάν πρόκειται για χρόνιο αποικισμό ή οξεία λοίμωξη. Έλεγχος των πτυέλων με καλλιέργεια και Gram χρώση πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με: α) συχνές παροξύνσεις, β) χρόνια αποβολή πυωδών πτυέλων και γ) μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία. Θεωρείται σκόπιμο σε ασθενείς με ΧΑΠ, κατά τακτά χρονικά διαστήματα, να γίνεται μια αξιόπιστη καλλιέργεια πτυέλων, ώστε να ανευρίσκεται εάν υπάρχει αποικισμός, με ποιά μικρόβια, καθώς και την ευαισθησία τους (ιδίως σε πιθανό αποικισμό με *Pseudomonas aeruginosa*).

Οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης παθογόνων του αναπνευστικού (multiplex PCR) έχουν μάλλον περιορισμένη χρησιμότητα σε παρόξυνση ΧΑΠ που δεν απαιτεί νοσηλεία. Αντιθέτως, τα τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων αναπνευστικών ιών, μπορούν να βοηθήσουν αφενός στην άμεση έναρξη της ενδεικνυόμενης αντιικής αγωγής σε περίπτωση γρίπης ή COVID-19 και αφετέρου στην αποφυγή κατάχρησης αντιμικροβιακών.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, δεν συστήνεται η αξιολόγηση της CRP ή της προκαλσιτονίνης για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τους δείκτες φλεγμονής (CRP ή προκαλσιτονίνη) με το βακτηριακό ή μη αίτιο της παρόξυνσης, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Ο προσδιορισμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν παρέχει συνήθως χρήσιμες πληροφορίες.

Σχήμα 1. Ταξινόμηση των παροξύνσεων της ΧΑΠ ανάλογα με τη βαρύτητα



VAS (Visual Analogue Dyspnea Scale): κλίμακα αξιολόγησης δύσπνοιας [από 0-10 με το 0 «χωρίς καθόλου δύσπνοια» και 10 «το χειρότερο αίσθημα δύσπνοιας που έχω αισθανθεί ποτέ»], RR: αριθμός αναπνοών, HR: καρδιακή συχνότητα, CXR: ακτινογραφία θώρακα.

Η ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστική, αλλά μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις άτυπης κλινικής εικόνας και εμμονής των συμπτωμάτων ή διαφοροδιαγνωστικά σε υποψία άλλης πάθησης. Τα άτομα με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο για οξέα συμβάματα με παρόμοια συμπτωματολογία, όπως π.χ. απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, σοβαρή πνευμονία, πνευμονική εμβολή, τα οποία μπορεί να μιμούνται ή και να προκαλούν την παρόξυνση (**Σχήμα 1**).

2.1 Εκτίμηση βαρύτητας της Παρόξυνσης ΧΑΠ

Η βαθμονόμηση της έντασης της δύσπνοιας, τα αέρια του αρτηριακού αίματος, η οξυμετρία- όταν δεν υπάρχει δυνατότητα λήψης αερίων- και τα ζωτικά σημεία -όπως ο αριθμός των αναπνοών και η καρδιακή συχνότητα- είναι απαραίτητα τόσο για την εκτίμηση της βαρύτητας της παρόξυνσης όσο και για την ορθή αντιμετώπιση του ασθενούς. Τιμή CRP>10 mg/L ίσως να βοηθά στη διάκριση μεταξύ ήπιας και μέτριας βαρύτητας παρόξυνσης, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες.

Οι παραπάνω κλινικές παράμετροι (συμπτώματα, ζωτικά σημεία και κορεσμός) θεωρήθηκαν σημαντικές από μία ομάδα ειδικών από Ευρώπη και Αμερική που πρότειναν μία καινούργια, βελτιωμένη κλινική ταξινόμηση της παρόξυνσης ΧΑΠ ("The Rome proposal", **Σχήμα 1**). Βάσει αυτής μπορούμε να εντοπίσουμε ασθενείς που θα ωφεληθούν από νοσηλεία, όπως και τους νοσηλευόμενους που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Μάλιστα, η συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση είναι εύκολο να γίνει οπουδήποτε εκτιμάται ο ασθενής – ιατρείο, ΤΕΠ, Κέντρο Υγείας, νοσοκομείο κ.λπ. Η κατηγοριοποίηση αυτή έχει επίσης σημασία, γιατί τα είδη των υπεύθυνων παθογόνων στις παροξύνσεις της ΧΑΠ ποικίλλουν και μπορεί να εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της παρόξυνσης (**Πίνακας 2**).

Στις ήπιας βαρύτητας παροξύνσεις επικρατούν κυρίως οι ιοί, ο αιμόφιλος, ο πνευμονιόκοκκος και η *Moraxella catarrhalis*. Οι παροξύνσεις για τις οποίες ευθύνονται ιοί τείνουν γενικά να είναι πιο σοβαρές, με μεγαλύτερη διάρκεια και συχνά να απαιτούν νοσηλεία. Στις σοβαρές παροξύνσεις αυξάνεται το ποσοστό συμμετοχής των Gram αρνητικών εντεροβακτηριακών. Επίσης, ιδιαίτερα συχνή είναι η ανίχνευση *P. aeruginosa* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Παθογόνα που ενοχοποιούνται σε παροξύνσεις ΧΑΠ, ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου

Ομάδα	**Σοβαρότητα παρόξυνσης**	**Μικροοργανισμοί**
Α	**Ήπια παρόξυνση ΧΑΠ** Ασθενείς που δεν χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ασθενείς **χωρίς** παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση.	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis* *C. pneumoniae* Ιοί
Β	Μέτρια παρόξυνση ΧΑΠ **με** προδιαθεσικούς παράγοντες για δυσμενή έκβαση αλλά **χωρίς** παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa.**	Ό,τι στην ομάδα Α και επιπλέον: *Enterobacteriaceae* *(K. pneumoniae, E. coli, Proteus* spp., *Enterobacter* spp., κ.λπ.).
Γ	Σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa.**	Ό,τι στην ομάδα Β και επιπλέον: *P. aeruginosa*

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

3. Θεραπεία λοιμωδών παροξύνσεων της ΧΑΠ

Τα αντιβιοτικά έχουν ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, που εκδηλώνουν δύο τουλάχιστον από τα τρία κύρια συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την παρόξυνση της ΧΑΠ, δηλαδή:

- αύξηση δύσπνοιας,

- αύξηση όγκου πτυέλων,

- εμφάνιση ή επίταση πυώδους χροιάς πτυέλων,

εφόσον το ένα εκ των δύο αφορά τη διαπύηση των βρογχικών εκκρίσεων. Τα αντιβιοτικά, όταν ενδείκνυνται, μπορεί να συντομεύσουν την ανάρρωση, να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής, τον κίνδυνο νοσηλείας και τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας. Από τις μελέτες έχει δειχθεί όφελος από την αγωγή με αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση των μέτριας βαρύτητας και σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ. Για την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να συνεκτιμώνται το αντιμικροβιακό φάσμα, η αντοχή των συνήθων παθογόνων στα αντιβιοτικά σε τοπικό επίπεδο, η πλεονεκτική φαρμακοκινητική στο τραχειοβρογχικό δέντρο και στα πτύελα καθώς και τυχόν γνωστοί αποικισμοί. Επίσης, εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικού τους τελευταίους τρεις μήνες για οποιοδήποτε άλλο λόγο, θα πρέπει να επιλέγεται ιδανικά αντιβιοτικό άλλης κατηγορίας (**Πίνακας 3**).

Η αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να διαρκεί έως 5 ημέρες στους ασθενείς που δεν χρειάζονται νοσηλεία, με εξαίρεση το τριήμερο σχήμα της αζιθρομυκίνης, που βασίζεται στο μακρό χρόνο ημισείας ζωής της, και ως 7 ημέρες στα άτομα με παρόξυνση ΧΑΠ που νοσηλεύονται (**Πίνακας 4**).

Η αμοξυκιλλίνη και η δοξυκυκλίνη αποτελούν θεραπευτικές επιλογές μόνο σε ήπιας βαρύτητας περιστατικά χωρίς παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο. Μία μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων μελετών σε >2.100 ασθενείς έδειξε ότι ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού, οι μακρολίδες, οι 2ης ή 3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες και οι φθοριοκινολόνες ήταν περισσότερο αποτελεσματικές από ότι η αμοξυκιλλίνη, η αμπικιλλίνη, η κοτριμοξαζόλη και η δοξυκυκλίνη για τη θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ (OR: 0,51, 95% CI 0,34-0,75).

Πίνακας 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος χορήγησης αντιμικροβιακών σε παρόξυνση ΧΑΠ

Ομάδα	**Από του στόματος αγωγή**	**Εναλλακτική Αγωγή**	**Παρεντερική Αγωγή**
Α	β-λακτάμη (αμοξυκιλλίνη) *ή* τετρακυκλίνη *ή* TMP/SMX	β-λακτάμη + αναστολέας (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό) *ή* μακρολίδη *ή* 2ης-3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες	
Β	β-λακτάμη + αναστολέας	Φθοριοκινολόνες (levofloxacin, moxifloxacin)	β-λακτάμη + αναστολέας (αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό, αμπικιλλίνη/ σουλμπακτάμη) *ή* 2ης-3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες
Γ	Φθοριοκινολόνες (ciprofloxacin, levofloxacin σε μεγάλη δόση)	-	Φθοριοκινολόνες (ciprofloxacin, levofloxacin σε μεγάλη δόση) *ή* αντιψευδομοναδική β λακτάμη ± αναστολέας

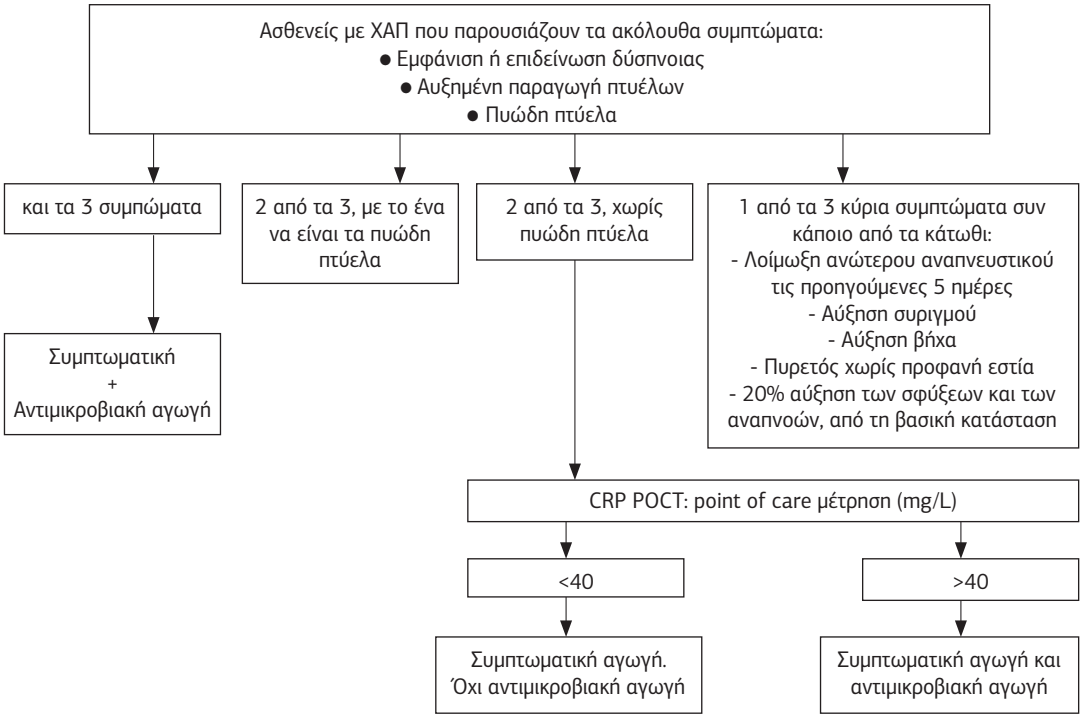
Σε ασθενείς με γνωστό αποικισμό από *P. aeruginosa* θα πρέπει να χορηγηθεί σιπροφλοξασίνη. Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa* χωρίς όμως μικροβιολογική τεκμηρίωση, τότε είναι προτιμότερη η χορήγηση λεβοφλοξασίνης, λόγω της αποτελεσματικότητάς της έναντι του πνευμονιόκοκκου. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση, συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσε να χορηγηθεί εμπειρικά αγωγή με αντιψευδομοναδική β-λακτάμη +/- αναστολέα αναμένοντας τα αποτελέσματα της καλλιέργειας πτυέλων.

Οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης παθογόνων του κατώτερου αναπνευστικού μπορούν επίσης να φανούν χρήσιμες, ιδίως εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών, παρέχοντας μια ταχεία απάντηση για τους λοιμώδεις παράγοντες που ευθύνονται. Μετά από 48-72 ώρες, επί μη κλινικής ανταπόκρισης και αφού έχει βελτιστοποιηθεί η λοιπή αγωγή της ΧΑΠ (βρογχοδιασταλτικά, κορτικοειδή), θα πρέπει να επανεξετάζεται το ενδεχόμενο άλλης αιτιολογίας των συμπτωμάτων. Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να τροποποιείται αναλόγως των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και να αποκλιμακώνεται όποτε αυτό είναι δυνατό.

Σε περίπτωση παρόξυνσης ΧΑΠ λόγω γρίπης θα πρέπει να χορηγείται οσελταμιβίρη. Αντίστοιχα, τα άτομα με ΧΑΠ σε παρόξυνση, στα οποία διαπιστώνεται COVID-19, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιική αγωγή με nirmatrelvir-ritonavir, εάν δεν χρειάζονται νοσηλεία, ή ενδοφλέβια ρεμδεσιβίρη σε σοβαρή λοίμωξη με ανάγκη νοσηλείας. Τέλος, να σημειωθεί ότι στα άτομα με ΧΑΠ είναι επιβεβλημένος ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου, ο εμβολιασμός έναντι SARS CoV-2 με το εκάστοτε επικαιροποιημένο εμβόλιο, ο εμβολιασμός έναντι RSV, καθώς και ο εμβολιασμός με Tdap.

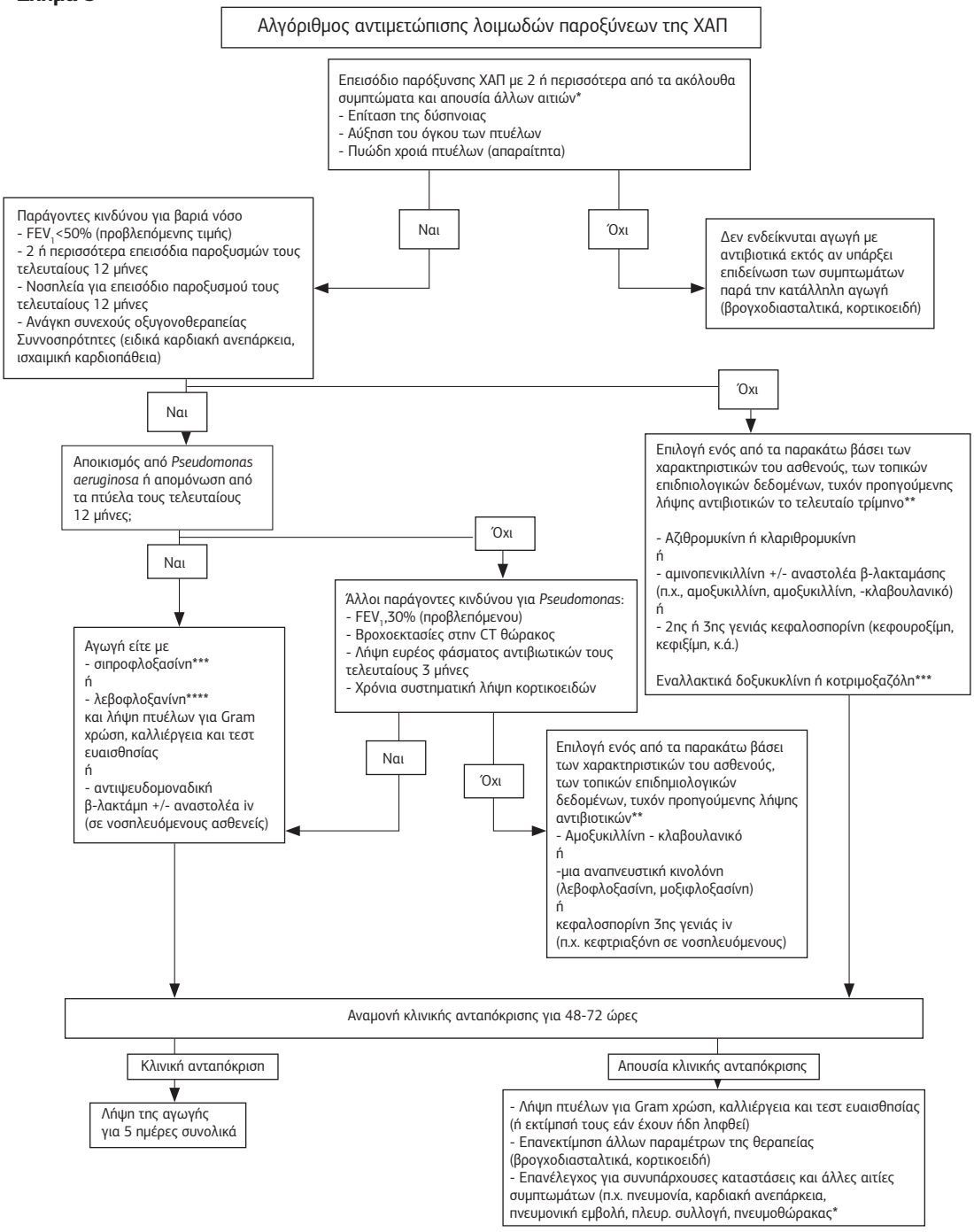
Ένας απλουστευμένος αλγόριθμος με βάση τα κριτήρια Anthonisen και τη χρήση point of care μέτρησης της CRP (CRP POCT) παρουσιάζεται στο **Σχήμα 2**.

Σχήμα 2



Ο προτεινόμενος αλγόριθμος της εμπειρικής αντιμετώπισης των λοιμωδών παροξύνσεων της ΧΑΠ από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία παρουσιάζεται στο **Σχήμα 3.**

Σχήμα 3



* Πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας.
** Εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο τότε να επιλέγεται αντιβιοτικό από άλλη κατηγορία.
*** Επί γνωστού αποικισμού-ευαισθησίας.
**** Η λεβοφλοξασίνη προτιμάται από την σιπροφλοξασίνη όταν υπάρχει πιθανότητα για *Streptococcus pneumoniae* ή *Moraxella catarhallis* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για *Pseudomonas* με απουσία όμως μικροβιολογικών δεδομένων (καλλιέργεια, τεστ ευαισθησίας) για λοίμωξη ή γνωστό αποικισμό από *Pseudomonas*.

Πίνακας 4. Ενδεικνυόμενα, από του στόματος, αντιμικροβιακά και η δοσολογία τους

Κατηγορία	**Αντιβιοτικό**
Μακρολίδες	Αζιθρομυκίνη: 500 mg x 1 για 3 ημέρες Κλαριθρομυκίνη: 500 mg x 2 ή Κλαριθρομυκίνη ER 1.000 mg x 1
Κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς	Κεφουροξίμη αξετίλ: 500 mg x 2
Κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς	Κεφιξίμη: 400 mg x 1 Κεφντιτορένη 400 mg x 2 Κεφποντοξίμη 200 mg x 2
Τετρακυκλίνες	Δοξυκυκλίνη: 100 mg x 2
Κινολόνες	Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1 Λεβοφλοξασίνη: 750 mg x 1 Σιπροφλοξασίνη: 750 mg x 2*
Αμινοπενικιλλίνες	Αμοξυκιλλίνη: 1 g x 3 Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό: 875/125 mg x 2 ή 500/125 mg x 3
Σουλφοναμίδια	Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη: 960 mg x 2 **

** Μόνο για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Pseudomonas aeruginosa ή γνωστό αποικισμό*

*** Η κοτριμοξαζόλη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εφόσον υπάρχει μικροβιολογική τεκμηρίωση και επιβεβαιωμένη ευαισθησία ή επί αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 GOLD Report. *https://goldcopd.org/2024-gold-report/*
2. Jouneau S, Dres M, Guerder A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* 2017;34(4):282-322.
3. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων. 2η Έκδοση. Αθήνα 2015.
4. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Εθνικές Οδηγίες Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Αθήνα 2020.
5. Salachas C, Gounane C, Beduneau G et al. Diagnostic yield of viral multiplex PCR during acute exacerbation of COPD admitted to the intensive care unit: a pilot study. *Sci Rep.* 2024;14(1):1057.
6. Adams SG, Anzueto A. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect.* 2000;15(3):234-47.
7. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(11):1251-8.
8. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, Manta KG, Falagas ME. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2007;132(2):447-55.
9. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(6):492-99.
10. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.

Κεφάλαιο 4

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Συντονίστρια:
Γαρυφαλλιά Πουλάκου

Ομάδα Εργασίας:
Ευάγγελος Κωστής, Αδαμαντία Λιαπίκου, Ελισσάβετ Παραμυθιώτου, Βησσαρία Σακκά, Στυλιανή Συμπάρδη

1. Ορισμοί

Η πνευμονία από την κοινότητα είναι μια οξεία λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος, που αποκτάται εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος και εκδηλώνεται με οξεία έναρξη σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βήχας, πυρετός, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια, θωρακικό άλγος), διάρκειας >4 ημέρων, απουσία άλλου προφανούς αιτίου. Η οριστική διάγνωση απαιτεί την παρουσία ενός νέου πνευμονικού διηθήματος σε ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία θώρακος ή υπερηχογράφημα πνευμόνων.

2. Επιδημιολογία της πνευμονίας από την κοινότητα (ΠΚ) και το πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά

Η Πνευμονία από την Κοινότητα (ΠΚ) αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με ετήσια επίπτωση που κυμαίνεται από 1,6-10,6 περιπτώσεις ανά 1.000 ενήλικες-έτη, στον πληθυσμό της Ευρώπης, με το 22-51% των ασθενών να χρειάζεται ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, με θνησιμότητα 3-24%. Στις ΗΠΑ, η ετήσια επίπτωση της ΠΚ ήταν 2,4 περιπτώσεις ανά 1.000 ενήλικες, με τα υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας ≥80 ετών (16,4 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα). Η συχνότητα είναι υψηλότερη στο άρρεν φύλο και σε ανθρώπους με συννοσηρότητες, ενώ σε Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) η επίπτωση της υπολογίζεται σε 22,4/1.000 ανθρώπους-έτη. Γενικά, υπάρχει μια αυξητική τάση της επίπτωσης της ΠΚ σε όλη την Ευρώπη, πιθανά οφειλόμενη στην αύξηση του προσδόκιμου ηλικίας και της πρόσβασης στη φροντίδα, καθώς και στην αυξημένη χρήση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών.

2.1 Παράγοντες κινδύνου

Η επίπτωση της ΠΚ αυξάνεται με την ηλικία και τις συννοσηρότητες (**Πίνακας 1**). Η ηλικία είναι ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της ΠΚ, στην ανάγκη νοσηλείας και σε οποιαδήποτε επακόλουθη θνησιμότητα. Η παρουσία συννοσηροτήτων και ανοσοκαταστολής αυξάνει τον κίνδυνο ΠΚ κατά δύο έως τέσσερις φορές. Οι ευάλωτοι πληθυσμοί εμφανίζουν, επίσης, υψηλή θνησιμότητα.

2.2 Αιτιολογία

Η μικροβιακή αιτιολογία της ΠΚ διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητά της στην κλινική παρουσίαση και ανά εποχή. Ωστόσο, η μικροβιακή αιτιολογία της ΠΚ δεν ανιχνεύεται στο ~50% των ασθενών με τη χρήση συμβατικών μικροβιολογικών μεθόδων. Ο *Streptococcus pneumoniae* και οι αναπνευστικοί ιοί παραμένουν τα πιο συχνά παθογόνα στην ΠΚ (**Πίνακας 2**). Στην Ευρώπη, σχεδόν το 35% (12-68%) των περιπτώσεων προκαλούνται από πνευμονιοκοκκική νόσο. Στη Βόρεια Αμερική διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση του πνευμονιόκοκκου λόγω της εισαγωγής των παιδιατρικών συζευγμένων εμβολίων και του μειωμένου ποσοστού καπνιστών. Δεδομένα από την Ελληνική μελέτη EGNATIA περιλαμβάνουν 482 νοσηλευόμενους ασθενείς με ΠΚ ηλικίας≥19 ετών, εκ των οποίων 5,8% είχαν εμβολιαστεί με το PCV13 και 4% με το PPV23. Πνευμονιόκοκκος ανιχνεύθηκε σε 13,5% των ασθενών, εκ των οποίων στο 53,8% προκλήθηκε από ορότυπους που εμπεριέχονται στο εμβόλιο PCV13, με πιο συχνούς τους ορότυπους 3, 19A, 23F. Περίπου τα δύο τρίτα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας εμφανίστηκαν σε άτομα ηλικίας ≥65 ετών.

Οι αναπνευστικοί ιοί θεωρούνται ο αιτιολογικός παράγοντας σχεδόν στο ένα τρίτο των περιπτώσεων ΠΚ, ιδιαίτερα οι ιοί της γρίπης (influenza A και B), οι rhinoviruses, οι ιοί parainfluenza 1, 2 και 3 και οι κορονοϊοί (συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV2). Σε επιδημικές ή πανδημικές εξάρσεις τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερα. Σε ποσοστό 4,7% των νοσηλευόμενων ασθενών με ΠΚ διαπιστώνεται η παρουσία ατύπων μικροβίων (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* spp.).

2.3. Αντοχή

Η αντοχή του *S. pneumoniae* στην πενικιλίνη και τις μακρολίδες είναι σχεδόν σταθερή τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα και δεν επιτρέπει τη μονοθεραπεία με μακρολίδη στην ΠΚ. Σε μελέτη που ερεύνησε την ευαισθησία του *S. pneumoniae*, αναφέρεται ότι το 88,9% ήταν ευαίσθητοι στην ενδοφλέβια (iv) χορηγούμενη πενικιλλίνη (όρια κατά CLSI), όριο που ισοδυναμεί για φαρμακοκινητικούς λόγους με την από του στόματος χορήγηση υψηλής δόσης αμοξυκιλλίνης. Ο *Haemophilus influenzae* είναι ένα ανερχόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής ειδικά στις β-λακτάμες. Περίπου το 6% των περιπτώσεων ΠΚ προκαλούνται από πολυανθεκτικά (MDR) παθογόνα, με τα πιο συχνά περιγραφόμενα τα *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae και Pseudomonas aeruginosa*, κυρίως σε άτομα με παράγοντες κινδύνου (**Πίνακας 2**). Διάφορα συστήματα βαθμολόγησης μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κινδύνου μόλυνσης από πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια.

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από την κοινότητα

Ηλικία>60 ετών
Συννοσηρότητες (καρδιακή νόσος, πνευμονική νόσος, ηπατική-νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογική νόσος, άνοια)
Ανοσοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένης της HIV λοίμωξης)
Πρόσφατη νοσηλεία
Τρόπος ζωής: κάπνισμα, αλκοολισμός, κακή οδοντική υγιεινή, δυσμενείς συνθήκες διαβίωσης (πρόσφυγες, άστεγοι, χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση)
Προηγούμενο επεισόδιο πνευμονίας

Πίνακας 2: Παθογόνα στην πνευμονία από τη κοινότητα

Streptococcus pneumoniae
Αναπνευστικοί Ιοί
Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydophila pneumoniae
*Staphylococcus aureus**
Gram-αρνητικοί Βάκιλλοι ● *Escherichia coli* ● *Klebsiella pneumoniae** ● *Pseudomonas aeruginosa**

** Πολυανθεκτικά παθογόνα που προκαλούν ΠΚ, σε άτομα με παράγοντες κινδύνου όπως: ανοσοκαταστολή, προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, προηγούμενη νοσηλεία, χρήση παραγόντων καταστολής του γαστρικού οξέος, σίτιση με σωλήνα και κλινοστατισμό.*

3. Εκτίμηση βαρύτητας και απόφαση για νοσηλεία

Ο τρόπος που θα αντιμετωπισθεί και κυρίως **η θέση** που θα παραμείνει προς νοσηλεία ο ασθενής με ΠΚ (οικία, κοινός θάλαμος νοσοκομείου ή ΜΕΘ), είναι καθοριστικής σημασίας για την καλή έκβαση. Η παλμική οξυμετρία αποτελεί βασικό εργαλείο διαλογής, με τιμές SpO_2 < 92% να συνηγορούν για νοσηλεία του ασθενούς.

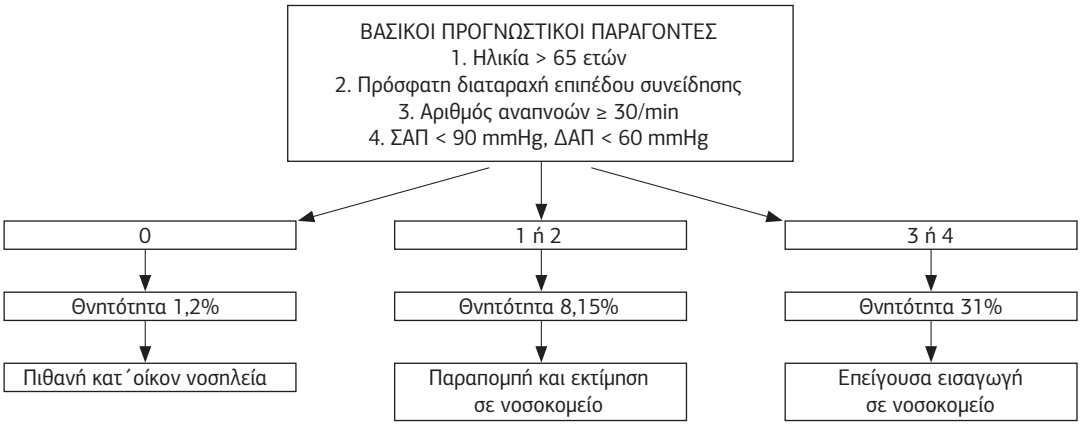
3.1 Για την ήπια & μέτριας βαρύτηταςπνευμονία από την κοινότητα
Οι κλινικές αποφάσεις της διαχείρισης του ασθενούς σχετικά με την ιδανική θέση νοσηλείας του, συνιστάται (με ισχυρή σύσταση) να υποβοηθούνται από προγνωστικούς δείκτες (scores), που έχουν αξιολογηθεί επί σειράν ετών στη διεθνή βιβλιογραφία και αποτελούν εργαλεία τόσο στο ιατρείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας (ΠΦ) όσο και στο ΤΕΠ του Νοσοκομείου.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ SCORES
● Στο ιατρείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας (ΠΦ) ή και στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) χρησιμοποιείται ευρέως το **CURB-65 score** (**Πίνακας 3**) λόγω ευχρηστίας και ταχύτητας. Μειονεκτεί, όμως, στην εκτίμηση ηλικιωμένων ασθενών με πολλά υποκείμενα νοσήματα.

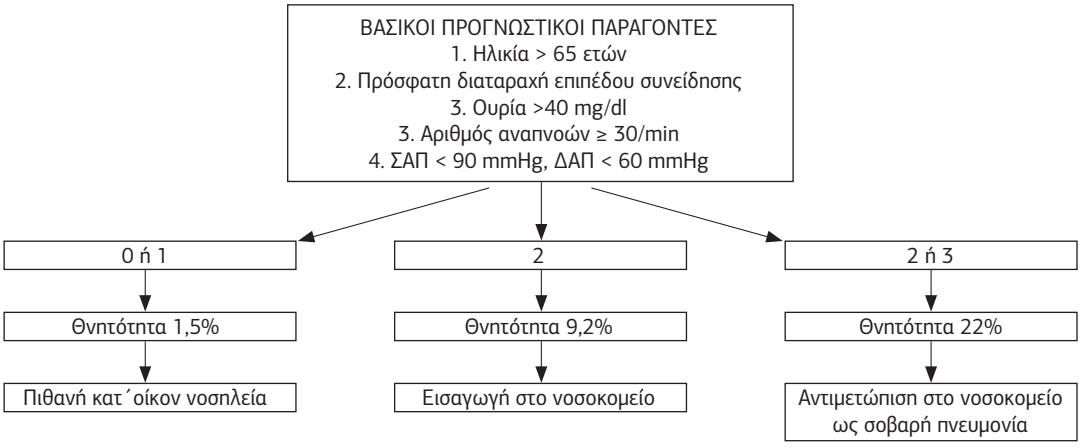
Χρήσιμα στοιχεία για το CURB-65 score:
Α. Στο ΤΕΠ, κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς εκτός από το CURB-65, προτείνεται να συνεκτιμάται **και το qSOFA-score** ως προνοσοκομειακός δείκτης ύπαρξης σήψης.
Β. Για θεραπεία κατ' οίκον να αξιολογούνται τα **πιθανά εμπόδια στην από του στόματος θεραπεία** (Βλ. PSI/PORT-score)
● **Στο ΤΕΠ Νοσοκομείου (ή και στο Νοσηλευτικό Τμήμα)**, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται **η βαθμολογία PSI/PORT,** διότι στην ΠΚ παρέχει μια εξαιρετική διαστρωμάτωση κινδύνου για κακή έκβαση **(Πίνακας 4**).

Πίνακας 3. Δείκτης C(U)RB-65 (A, B). Εκτίμηση της βαρύτητας της πνευμονίας από την κοινότητα

Α. Εκτίμηση βαρύτητας - Στο Ιατρείο Π.Φ. (CRB-65)



Β. Εκτίμηση βαρύτητας - Στο ΤΕΠ (CURB-65)



Χρήσιμα στοιχεία για το PSI-score:

- Στο PSI-score **οι βαθμοί αποδίδονται από την απόλυτη ηλικία,** έτσι υπάρχει κίνδυνος να υποεκτιμηθεί η σοβαρή ΠΚ, σε έναν πολύ νεαρό ασθενή χωρίς συννοσηρότητες.
- Κάθε ασθενής **ηλικίας άνω των 50 ετών** ταξινομείται αυτόματα ως κατηγορία κινδύνου ΙΙ, ακόμη κι αν κατά τα άλλα είναι απολύτως υγιής και δεν έχει άλλα κριτήρια κινδύνου.
- Θα πρέπει να εξετάζεται η **πιθανότητα σήψης** σε ασθενείς με ΠΚ, με τον προσδιορισμό **γαλακτικού οξέος**.
- Αν ένας ασθενής μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως κατάλληλος για θεραπεία κατ' οίκον (ισχύει και για CURB-65), πρέπει να αξιολογούνται τα πιθανά εμπόδια στην από του στόματος θεραπεία (έμετος, χρήση αλκοόλ/ναρκωτικών, ψυχοκοινωνικές καταστάσεις, διαταραχές κατάποσης, γνωστικά ελλείμματα).

Πίνακας 4. Δείκτης PSI/PORT. Εκτίμηση της βαρύτητας της ΠΚ στο ΤΕΠ ή/και Νοσηλευτικό Τμήμα PSI / PORT-score (PNEUMONIA SEVERITY INDEX)

Δημογραφικά

Ηλικία

Άρρεν: 1 βαθμός / έτος

Θήλυ: -10

Διαμονή σε Ίδρυμα + 10

Συννοσηρότητες

Νεοπλασία +30

Ηπατοπάθεια +20

Καρδιακή ανεπάρκ. +10

Αγγειακή νόσος +10

Νεφρική ανεπάρκ. +10

Αντικειμενική εξέταση

↓Επ. συνείδησης +20

Αν. συχν (>30/sec) +20

ΣΑΠ (<90 mmHg) +20

Θερμ <35^{0}C >40^{0}C +15

Σφ >125b/sec +15

Εργαστηριακά

Αρτ. pH (<7,35) +30

Ουρία (>40 mg%) +20

Na (<130 meq/l) +20

Gl (>250 mg%) +10

Ht (<30%) +10

Πλ. συλλογή +10

PO_2 <60 mmHg +10

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ)	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ 30 ΗΜΕΡΕΣ	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΘΕΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ
I (<51)	0,1 %	Κατ' οίκον
II (51-70)	0,6 %	Κατ' οίκον
III (71-90)	2,8 %	Κατ' οίκον ή βραχεία νοσηλεία
IV (91-130)	8,2 %	Νοσοκομείο
V (>130)	29,2 %	Νοσοκομείο

3.2. Για τη σοβαρή ΠΚ

Στο ΤΕΠ ή/και στο Κλινικό Τμήμα ένας ασθενής μπορεί να έχει εξαιρετικά βαρεία κλινική εικόνα ευθύς εξαρχής και η λοίμωξη τότε χαρακτηρίζεται ως σοβαρή Πνευμονία Κοινότητας (σΠΚ/sCAP). Συστήνεται να ακολουθούνται τα **Κριτήρια της ATS/ IDSA (2019) (Πίνακας 5) για να οριστεί η ΠΚ ως σοβαρή και ο ασθενής να νοσηλευτεί σε ΜΕΘ.**

Πίνακας 5. Ορισμός της σοβαρής Πνευμονίας της Κοινότητας (σΠΚ) σύμφωνα με τις ATS/IDSA (2019). Για την εισαγωγή στη ΜΕΘ (απαιτούνται ≥1 μείζον ή ≥3 ελάσσονα)

Μείζονα κριτήρια	Χρειάζεται αγγειοδραστικά φάρμακα για να διατηρήσει αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ ≥100 mg) *ή/και* εμφανίζει οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανική υποστήριξη αναπνοής

Ελάσσονα κριτήρια	Αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό* Αναλογία PaO_2/FIO_2 < 250* Αμφοτερόπλευρα διηθήματα Σύγχυση/αποπροσανατολισμός Ουραιμία (ουρία αίματος>40 mg/dl) Λευκοπενία (< 4.000 κύτταρα/ml) ως αποτέλεσμα της λοίμωξης Θρομβοπενία (αιμοπετάλια<100.000/ml) Υποθερμία (κεντρική θερμοκρασία<36,8^{0}C) Υπόταση που απαιτεί επιθετική χορήγηση υγρών Αναζωογόνηση * Η ανάγκη μη μηχανικού αερισμού θεωρείται ισοδύναμο κριτήριο με αναπνευστικό ρυθμό ≥30 αν/min ή πηλίκο PaO_2/FIO_2 ≤250

4. Διερεύνηση του ασθενούς με πνευμονία από την κοινότητα

4.1. Ήπιας βαρύτητας (εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση)

- Ιστορικό, φυσική εξέταση
- Ακτινογραφία θώρακος (πρόσθια και πλάγια), επί υπάρξεως αμφιβολιών για τη διάγνωση
- Παλμική Οξυμετρία
- Ταχεία ανίχνευση αντιγόνου του ιού της γρίπης ή/και SARS-CoV2 (rapid test), σε ρινοφαρυγγικό έκκριμα, αναλόγως επιδημιολογικής αναγκαιότητας και διαθεσιμότητας.

4.2. Ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (σε ασθενή που εισάγεται στο νοσοκομείο)

Πέραν των παραπάνω της παραγράφου 4.1.1.

- Ακτινογραφία θώρακος (πρόσθια και πλάγια)
- Αέρια αίματος
- Μοριακός έλεγχος (PCR) για τους ιούς της γρίπης, SARS-CoV2 και αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), σε ρινοφαρυγγικό έκκριμα, τους χειμερινούς μήνες ή σε περιόδους έξαρσης ή επιδημίας.
- Επί μη διαθεσιμότητος του μοριακού ελέγχου, ταχεία ανίχνευση αντιγόνου των ανωτέρω ιών (rapid tests), με μικρότερη όμως ευαισθησία.
- Γενική αίματος (λευκά, τύπος)
- CRP (υψηλή πιθανότητα όταν επίπεδα>100 mg/L)
- Βιοχημικός έλεγχος (ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, γαλακτικό οξύ, τροπονίνη αμινοτρανφεράσες)
- Προκαλσιτονίνη ορού, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί μαζί με τα κλινικά κριτήρια στη διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής.
- Έλεγχος πηκτικότητας (INR, d-dimers)
- Προσδιορισμός αντιγόνου πνευμονιοκόκκου στα ούρα.

4.3. Σοβαρή πνευμονία

Πέραν των παραπάνω της παραγράφου 4.1.2.

- Προσδιορισμός αντιγόνου λεγιονέλλας στα ούρα, όταν υπάρχουν επιδημιολογικοί παράγοντες (π.χ. έξαρση λεγιονέλλας ή πρόσφατο ταξίδι) ή σοβαρή ΠΚ.
- Δύο ζεύγη καλλιεργειών αίματος, προ της ενάρξεως των αντιβιοτικών.
- Χρώση κατά Gram και καλλιέργειες πτυέλων, όταν υπάρχει αξιόπιστο δείγμα, προ της χορήγησης αντιβιοτικών. Το δείγμα θεωρείται αξιόπιστο όταν ο αριθμός των πυοσφαιρίων είναι >25 και ο αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων<10 κύτταρα ανά οπτικό πεδίο (δεν ισχύει στους ουδετεροπενικούς ασθενείς). Οι

καλλιέργειες ενδείκνυνται κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) και *P. aeruginosa* (ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη που νοσηλεύτηκαν και έλαβαν παρεντερικά αντιβιοτικά, τις προηγούμενες 90 ημέρες) και που καλύπτονται εμπειρικά για αυτά τα μικροβιακά αίτια.

- Μοριακές τεχνικές (real-time και multiplex panel PCR για βακτήρια και ιούς).
- Γενική, pH, γλυκόζη, πρωτεΐνη, LDH και καλλιέργεια πλευριτικού υγρού, σε παρουσία σημαντικής πλευριτικής συλλογής.
- Χρώση Ziehl-Neelsen και καλλιέργεια για MTb, βρογχικών εκκρίσεων και/ή πλευριτικού υγρού, επί ενδείξεων.
- Ποσοτικές καλλιέργειες και μοριακές τεχνικές σε βρογχικές εκκρίσεις, που λήφθηκαν με προστατευμένη ψήκτρα ή σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή βιοψία πνευμονικής βλάβης, σε πνευμονίες που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή.
- Αξονική τομογραφία θώρακα, επί υψηλής κλινικής υποψίας πνευμονίας και αρνητικής ακτινογραφίας θώρακα ή υποψία για επιπλοκές/συννοσηρότητες (π.χ. απόστημα πνεύμονα, πνευμονική εμβολή ή καρκίνος).
- Υπερηχογράφημα πνευμόνων, σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (π.χ. παιδιά και έγκυες γυναίκες), σε μονάδες που υπάρχει η συγκεκριμένη δυνατότητα, και για την ανίχνευση παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών.

Σε κάθε σοβαρή ΠΚ και επί ενδείξεων σε ήπια ή μέτριας βαρύτητος (ειδικά σε πολλαπλά επεισόδια ΠΚ), συνιστάται έλεγχος για HIV.

5. Θεραπεία της Πνευμονίας από την κοινότητα

5.1. Αντιμετώπιση της πνευμονίας από την κοινότητα, εκτός νοσοκομείου

Περιγράφεται λεπτομερώς στους **Πίνακες 6 και 7**

Πίνακας 6. Εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα, εκτός νοσοκομείου με από του στόματος χορηγούμενα αντιμικροβιακά

Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο	Αμοξυκιλλίνη + νεότερη μακρολίδη[2]
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο[1]	Αμοξυκιλλίνη + νεότερη μακρολίδη[2] ή Κινολόνη με δράση στο αναπνευστικό σύστημα[3]
Με συννοσηρότητες[4]	Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ + νεότερη μακρολίδη[3] ή Κινολόνη με δράση στο αναπνευστικό σύστημα[3]

1. *Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιβιοτικού ίδιας ομάδας με εκείνη, που για οποιονδήποτε λόγο, χορηγήθηκε στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο. Σε περίπτωση που έχουν χορηγηθεί το προηγούμενο 3μηνο τόσο η αμοξικιλλίνη όσο και οι αναπνευστικές κινολόνες, τότε μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος η κεφδιτορένη, κεφαλοσπορίνη 3ης γενεάς.*
2. *Κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη.*
3. *Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη. Οι κινολόνες αποτελούν δεύτερη επιλογή, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (καρδιακές αρρυθμίες, νευροτοξικότητα, τοξικότητα στο κολλαγόνο, αυξημένη πιθανότητα διάρροιας από Clostridioides difficile), αλλά και για τη διαφύλαξη της ομάδος από την ανάπτυξη αντοχής.*
4. *Χρόνια πνευμονική, καρδιακή, ηπατική, νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, νεοπλασία, ασπληνία.*

Πίνακας 7. Δοσολογικά σχήματα και διάρκεια εμπειρικής θεραπείας της πνευμονίας από την κοινότητα εκτός νοσοκομείου

Αντιμικροβιακό	**Δοσολογία**	Διάρκεια
Αμινοπενικιλλίνες		
Αμοξυκιλλίνη Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό	1 g x 3 ή x 4 875/125 mg x 3	5 - 7 ημέρες 5 - 7 ημέρες
Κεφαλοσπορίνες		
Κεφδιτορένη	400 mg x 2	5 ημέρες
Νεότερες μακρολίδες		
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1	3 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη μακράς δράσεως	500 mg x 2 1 g x 1	5 - 7 ημέρες 5 - 7 ημέρες
Κινολόνες με δράση στο αναπνευστικό σύστημα		
Λεβοφλοξασίνη	750 mg x 1	5-7 ημέρες
Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1	5-7 ημέρες

Προσοχή: Επί εμπειρικής χορηγήσεως δεν πρέπει (με βάση τα ποσοστά αντοχής του πνευμονιοκόκκου) να χορηγούνται κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς όπως και η κεφιξίμη (3η γενιά) από του στόματος.

5.2. Αντιμετώπιση της πνευμονίας από την κοινότητα μέτριας βαρύτητας, εντός νοσοκομείου

Σε μέτριας βαρύτητας πνευμονία (νοσηλεία στο νοσοκομείο σε κοινό θάλαμο) η αρχική θεραπεία είναι **εμπειρική** και πρέπει να αρχίζει εντός των πρώτων 4 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι ο συχνότερος παθογόνος μικροοργανισμός, όπως και η επιδημιολογία της αντοχής του.

Η επιλογή του σχήματος των αντιβιοτικών εξαρτάται από το πιθανό παθογόνο, τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα αντοχής, **το είδος των αντιβιοτικών που έλαβε ο ασθενής το τελευταίο τρίμηνο,** τη βαρύτητα της πνευμονίας, τη φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών στο αναπνευστικό, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την οικολογική επίπτωση τους, καθώς και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Τα αντιβιοτικά και οι δόσεις που συνιστώνται για εμπειρική θεραπεία περιγράφονται στους **Πίνακες 8 και 9.**

Πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη από 18 Ελληνικά Νοσοκομεία σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας που είχαν συστηματική φλεγμονή (SOFA score ≥2 και προκαλσιτονίνη≥ 0,25 μg/L), απέδειξε ότι η προσθήκη κλαριθρομυκίνης 500 mg x 2 για 7 ημέρες (έναντι εικονικού φαρμάκου) στη β-λακτάμη, συνεισέφερε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της πρώιμης κλινικής αλλά και της φλεγμονώδους απάντησης των ασθενών (από την 4η ημέρα θεραπείας), καθιστώντας την κλαριθρομυκίνη συνιστώμενη προσθήκη σε ασθενείς που νοσηλεύονται για ΠΚ. Το κριτήριο διακοπής ήταν μείωση κατά ≥80% των αρχικών επιπέδων της προκαλσιτονίνης ή απόλυτη τιμή προκαλσιτονίνης ≤0,5 μg/L την ημέρα 5 ή αργότερα.

Επί απομόνωσης παθογόνου, συνιστάται η αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής όπου είναι εφικτό.

Πίνακας 8. Μέτριας βαρύτητας πνευμονία από την κοινότητα και πνευμονία από εισρόφηση. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για εμπειρική θεραπεία στο νοσοκομείο (νοσηλεία σε κοινό θάλαμο)

Εμπειρική θεραπεία της μέτριας βαρύτητας πνευμονίας από την κοινότητα[1]

I. Ενδεικνυόμενα
IV Αμινοπενικιλλίνη με αναστολέα β-λακταμασών[2]
ή
κεφτριαξόνη
ή
κεφοταξίμη
ή
κεφταρολίνη[3]
+
νεότερη μακρολίδη (κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη)

II. Εναλλακτικά[4]
Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνης[5]

III. Πνευμονία από εισρόφηση[2] (πολλοί τη θεωρούν χημική πνευμονίτιδα και δεν χορηγούν αντιβιοτικά, τουλάχιστον στην αρχή, ενώ ο ρόλος των αναεροβίων στην εν λόγω πνευμονία αμφισβητείται).

IV Αμινοπενικιλλίνη με αναστολέα β-λακταμασών
ή
Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη +/- κλινδαμυκίνη[4]
ή
Μοξιφλοξασίνη, Λεβοφλοξασίνη +/- κλινδαμυκίνη[4]

1. *Όταν η Α/Π ≥90 mmHg, η καρδιακή συχνότητα <100/min, η αναπνευστική συχνότητα <24/min, ο κορεσμός οξυγόνου≥90% στον αέρα και ο ασθενής μπορεί να σιτιστεί από το στόμα, μπορούμε να περάσουμε σε από του στόματος αγωγή με τα αντίστοιχα αντιβιοτικα (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, κεφδιτορένη, αναπνευστικές κινολόνες, νεώτερες μακρολίδες).*
2. *Αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό.*
3. *Η κεφταρολίνη, κεφαλοσπορίνη 5ης γενεάς, έχει δράση παρόμοια με αυτή της κεφτριαξόνης ή της κεφοταξίμης, με επιπλέον ικανοποιητική κάλυψη του S aureus (MSSA, MRSA).*
4. *Τα εναλλακτικά αντιβιοτικά χορηγούνται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής του S. pneumoniae στην πενικιλλίνη ή σε περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στα ενδεικνυόμενα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής ή όταν έχουν χορηγηθεί β-λακτάμες το τελευταίο τρίμηνο.*
5. *Η μοξιφλοξασίνη χαρακτηρίζεται από ισχυρότερη δράση έναντι του S. pneumoniae.*

Εάν αναφέρεται πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο (ή παραμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκαταστάσεως), ενδεχομένως να χρειάζεται αγωγή που να καλύπτει ευρύτερο φάσμα παθογόνων στο οποίο περιλαμβάνονται και Gram αρνητικά βακτήρια, π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη. Αναερόβια κάλυψη θεωρείται απαραίτητη σε περίπτωση πνευμονικού αποστήματος ή εμπυήματος του θώρακος και σε παρουσία βαρείας περιοδοντικής νόσου.
Γενικά, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιβιοτικών ίδιας ομάδας με εκείνα που χορηγήθηκαν στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο για οποιαδήποτε λοίμωξη.

Πίνακας 9. Δοσολογικά σχήματα και διάρκεια της εμπειρικής θεραπείας της μέτριας βαρύτητας πνευμονίας από την κοινότητα και της πνευμονίας από εισρόφηση, στο νοσοκομείο

Αντιμικροβιακό	**Δοσολογία**	**Διάρκεια Θεραπείας**[1]
Αμινοπενικιλλίνες		
Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη	1,5-3 g x 4	5-7 ημέρες
Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό οξύ	1,2 g x 3-4	5-7 ημέρες
Κεφαλοσπορίνες		
Κεφτριαξόνη	2 g x 1	5-7 ημέρες
Κεφοταξίμη	2 g x 4	5-7 ημέρες
Κεφταρολίνη	600 mg x 2	5-7 ημέρες
Νεότερες Μακρολίδες		
Αζιθρομυκίνη	500 mg x 1	3 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη	500 mg x 2	5-7 ημέρες
Κινολόνες με δράση στο αναπνευστικό		
Λεβοφλοξασίνη	750 mg x 1	5 ημέρες
Μοξιφλοξασίνη	400 mg x 1	5-7 ημέρες
Αντιμικροβιακά με αντιαναερόβιο δράση[2]		
Κλινδαμυκίνη	600 mg x 2 iv, 450 mg x 3 po	[3]
Μετρονιδαζόλη	500 mg x 3	[3]

1. *Στην περίπτωση της νεκρωτικής πνευμονίας, του πνευμονικού αποστήματος και του εμπυήματος θώρακος, η διάρκεια της θεραπείας είναι πιο παρατεταμένη.*
2. *Αναερόβια κάλυψη θεωρείται απαραίτητη σε περίπτωση πνευμονικού αποστήματος ή εμπυήματος του θώρακος και σε παρουσία βαρείας περιοδοντικής νόσου.*
3. *Η διάρκεια θεραπείας επί αποστήματος ή εμπυήματος ξεπερνά τη διάρκεια των λοιπών περιπτώσεων ΠΚ και εξατομικεύεται, αναλόγως (μεταξύ άλλων) της χειρουργικής αντιμετώπισης και της κλινικής ανταπόκρισης.*

5.3. Αντιμετώπιση της σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα στη ΜΕΘ

Η θεραπευτική προσέγγιση της σοβαρής ΠΚ παρουσιάζεται στον **Πίνακα 10.**

Πίνακας 10. Ασθενής με σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα που νοσηλεύεται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για εμπειρική θεραπεία

Εμπειρική θεραπεία της σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα

I. Ενδεικνυόμενα
Αντιπνευμονιοκοκκική β-λακτάμη με αναστολέα β-λακταμασών *ή* κεφτριαξόνη *ή* κεφοταξίμη *ή* κεφταρολίνη, *ή* ερταπενέμη
+
νεότερη μακρολίδη **(προτιμάται**) ή αναπνευστική φθοριοκινολόνη

II. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για MRSA.
Αντιπνευμονιοκοκκική β-λακτάμη (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη, κεφταρολίνη, ερταπενέμη, αμπικιλλίνη – σουλμπακτάμη)
+ νεότερη μακρολίδη (**προτιμάται**) *ή* αναπνευστική φθοριοκινολόνη
+ αντιμικροβιακό έναντι MRSA (λινεζολίδη ή γλυκοπεπτίδιο)

III. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για ψευδομονάδα
Αντιψευδομοναδική/αντιπνευμονιοκοκκική β-λακτάμη (πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, κεφεπίμη, κεφταζιδίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη)
+ αντιψευδομοναδική φθοριοκινολόνη

IV. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για ψευδομονάδα και MRSA
Αντιψευδομοναδική/αντιπνευμονιοκοκκική β-λακτάμη
+ αντιμικροβιακό έναντι MRSA (λινεζολίδη ή γλυκοπεπτίδιο).

Ασθενής αλλεργικός (αναφυλαξία) σε β-λακταμικά: προτείνονται αντιστοίχως τα εξής:
Εμπειρική θεραπεία της σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα

1. Ενδεικνυόμενα
Μονοθεραπεία με φθοριοκινολόνη αναπνευστικού

I. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για MRSA.
Φθοριοκινολόνη αναπνευστικού + αντιμικροβιακό έναντι MRSA (λινεζολίδη ή γλυκοπεπτίδιο)

III. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για ψευδομονάδα
Λεβοφλοξασίνη + αζτρεονάμη + αμινογλυκοσίδη

IV. Ασθενής που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για ψευδομονάδα και MRSA
Λεβοφλοξασίνη + αντιμικροβιακό έναντι MRSA + αζτρεονάμη + αμινογλυκοσίδη

- Η κεφταρολίνη έχει στο αντιμικροβιακό της φάσμα τον MRSA (όπως και τον methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) επί ισχυρής υποψίας ή αποδείξεως MRSA, εφόσον δεν χορηγείται ήδη λινεζολίδη, συνιστάται ισχυρά η προσθήκη κλινδαμυκίνης για την αναστολή των βακτηριακών τοξινών.
- Επί αποδείξεως MSSA συνιστάται η αλλαγή σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (κλοξακιλλίνη 3 g ανά 6ωρο). Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν MIC >1μg/ml.
- Γενικώς η λινεζολίδη προτιμάται έναντι των γλυκοπεπτιδίων λόγω καλύτερης φαρμακοκινητικής στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες και καλύτερης κλινικής ανταπόκρισης στις κλινικές μελέτες. Από τα γλυκοπεπτίδια η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη είναι η βανκομυκίνη έναντι της τεϊκοπλανίνης. Η δαπτομυκίνη δεν έχει θέση στη θεραπεία πνευμονικών λοιμώξεων.
- Οι νεώτερες β-λακτάμες με δραστικότητα έναντι πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων έχουν θέση στην εμπειρική θεραπεία της ΠΚ μόνο εφόσον ο ασθενής έχει γνωστό αποικισμό από μικροοργανισμό με μοναδική ευαισθησία σε αυτά τα αντιμικροβιακά.
- Οι αμινογλυκοσίδες συνιστάται να χορηγούνται άπαξ ημερησίως και για διάρκεια 3-5 ημερών.
- Αναπνευστικές φθοριοκινολόνες: μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη.
- Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μακρολίδης και φθοριοκινολόνης λόγω του κινδύνου παράτασης του QT.
- Επί σοβαρής αλλεργίας σε μακρολίδες και φθοριοκινολόνες δυνατόν να χορηγηθεί δοξυκυκλίνη.
- Επί απομονώσεως παθογόνου συνιστάται αποκλιμάκωση της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.

Παράγοντες κινδύνου για MRSA στη σοβαρή ΠΚ

α) Ισχυροί: Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με MRSA, Gram-θετικός κόκκος σε αλυσίδες στην Gram χρώση πτυέλων.

β) Αναλόγως με την κρίση του θεράποντος: Λήψη IV αντιμικροβιακών το προηγούμενο τρίμηνο, πρόσφατη νόσηση με γρίπη, νεκρωτική πνευμονία, εμπύημα, ασθενείς MSM, διαβίωση με άλλους σε στενούς χώρους, χρήση IV ναρκωτικών, άθληση με σωματική επαφή.

Παράγοντες κινδύνου για ψευδομονάδα στη σοβαρή ΠΚ

Ασθενής με βρογχιεκτασίες, συχνές παροξύνσεις ΧΑΠ, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, πρόσφατη λοίμωξη από ψευδομονάδα.

Θεραπευτικές παρατηρήσεις (εξαιρούνται οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς).

- Προκρίνεται η χρήση μακρολίδης έναντι φθοριοκινολονών ως μέρος της εμπειρικής θεραπείας της σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας.
- Οσελταμιβίρη: προτείνεται η χρήση της σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γρίπη, αλλά και εμπειρικά εφόσον δεν υπάρχει δυνατότητα μοριακού τεστ, σε εποχή έξαρσης.
- Κορτικοστεροειδή: προτείνεται η χρήση σε ασθενείς σε καταπληξία με σοβαρής μορφής πνευμονία της κοινότητας. Ενδεικτικά χορηγείται μεθυλπρεδνιζολόνη (0,5 mg/kg κάθε 12 ώρες, για 5-7 ημέρες). Πρόσφατες μελέτες με κυριότερη τη μελέτη CAPE-COD οδήγησαν τη Society of Critical Care Medicine στην αναθεώρηση των συστάσεων για χορήγηση κορτικοστεροειδών, ώστε να περιλαμβάνουν κάθε σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (ανεξαρτήτως καταπληξίας). Η σύσταση είναι ισχυρή (έναντι «υπό όρους» σύστασης το 2017) και η ποιότητα των στοιχείων μέτρια. Σημειώνεται ότι υπάρχουν πολλά εναλλακτικά σχήματα κορτικοστεροειδών (**Πίνακας 11**) και η σύσταση περιλαμβάνει και ασθενείς με σοβαρή ΠΚ σύμφωνα με ευρύτερους ορισμούς σοβαρής ΠΚ εκτός από τον αναφερόμενο κατά ATS/IDSA, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ΠΚ με PSI κλάση IV ή V και αυτών με CURB-65≥3 (**Πίνακας 12**).
- Χρήση παραγόντων κινδύνου για σωστή επιλογή αντιβιοτικών: με βάση την τοπική επιδημιολογία και προηγούμενο αποικισμό, και πιθανόν με χρήση κλινικής βαθμολογίας (score)
- Πνευμονία από εισρόφηση: προτείνονται τα συνήθως συνιστώμενα αντιμικροβιακά και όχι ειδικά για αναερόβια.

Πίνακας 11. Δόσεις χορηγουμένων κορτικοειδών για τη σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα, σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία

● **Υδροκορτιζόνη**: 200 mg iv άπαξ, μετά 10 mg/ώρα IV, έκχυση για 7 ημέρες ● **Υδροκορτιζόνη**: 200 mg iv /24ωρο (για 4 ή 8 ημέρες βάσει κλινικής βελτίωσης), μετά προοδευτική μείωση (για συνολική διάρκεια 8 ή 14 ημέρες). Διακοπή Υδροκορτιζόνης με την έξοδο από τη ΜΕΘ
● **Μεθυλπρεδνιζολόνη:** 0,5mg/kg iv κάθε 12 ώρες, για 7 ημέρες (εντός 36 ωρών από την είσοδο στο νοσοκομείο, με C- αντιδρώσα πρωτεΐνη > 150 mg/L). ● **Μεθυλπρεδνιζολόνη**: 40mg iv bolus και μετά: - Ημέρα 1-7: 40 mg/ημέρα - Ημέρα 8-14: 20 mg/ημέρα - Ημέρα 15-17: 12 mg/ημέρα - Ημέρα 18-20: 4 mg/ημέρα ● Χορηγείται σε συνεχή έκχυση στην ΜΕΘ. Μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, αλλαγή σε δύο δόσεις/24ωρο (iv ή από του στόματος χορήγηση).

Πίνακας 12. Ορισμοί και κριτήρια σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα που περιλαμβάνονται στη σύσταση για χορήγηση κορτικοστεροειδών της Society of Critical Care Medicine (Ιαν. 2024)

American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America Criteria 2007	Βλ. **Πίνακα 5**
Μελέτη: Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids **(CAPE COD)**	**Ένα από τα τέσσερα κριτήρια** Έναρξη μηχανικού ή μη μηχανικού αερισμού με θετική τελο-εκπνευστική πίεση μεγαλύτερη ή ίση των 5εκ. στήλης ύδατος Χορήγηση οξυγόνου μέσω ρινικής κάνουλας υψηλής ροής με πηλίκο PaO_2/FiO_2<300 και χορήγηση μίγματος οξυγόνου FiO_2 ≥ 50% Μάσκα μη-επανεισπνοής με πηλίκο PaO_2/FiO_2 <300 PSI score > 130 (class V) Προϋπόθεση για εισαγωγή στη μελέτη CAPE-COD ήταν ο ασθενής να νοσηλεύεται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
Άλλα Scores Προσδιορισμού Κινδύνου	
PSI class IV ή V	Βλ. **Πίνακα 4**
CURB-65 score≥3	Βλ. **Πίνακα 3**
Confusion, oxygenation, respiratory and blood	Πρόσφατης εγκατάστασης σύγχυση Κορεσμός οξυγόνου≤90%
Pressure score **(CORB) score≥2**	Αριθμός αναπνοών≥30/min Συστολική αρτηριακή πίεση<90 mmHg ή διαστολική ≤ 60 mmHg.
Systolic blood pressure, **M**ultilobar chest radiography, **A**lbumin, **R**espiratory rate, **T**achycardia, **C**onfusion, **O**xygenation, arterial pH **(SMART-COP) score ≥ 3**	Χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (< 90mmHg): **2 βαθμοί** Συμμετοχή πολλαπλών λοβών στην α/α θώρακος: **1 βαθμός** Χαμηλή αλβουμίνη (<3,5 g/dl): **1 βαθμός** Αυξημένος ρυθμός αναπνοών διορθωμένος κατά ηλικία: **1 βαθμός** <50 ετών: ≥25 αναπν/λ >50 ετών: ≥30 αναπν/λ Ταχυκαρδία (>125 σφ/λ): **1 βαθμός** Σύγχυση (νεοεμφανιζόμενη): **1 βαθμός** Πτωχή οξυγόνωση διορθωμένη κατά ηλικία: **2 βαθμοί** <50 ετών: PaO_2<70mmHg ή κορεσμός O_2 ≤93% ή εφόσον είναι σε χορήγηση O_2: PaO_2/FiO_2<333 >50 ετών PaO_2<60mmHg ή κορεσμός O_2 ≤90% ή εφόσον είναι σε χορήγηση O_2: PaO_2/FiO_2<250 Χαμηλό αρτηριακό pH (pH<7,35): **2 βαθμοί**

6. Ιογενής Πνευμονία

Κατά την τελευταία 10ετία, χάρη στην ευρεία χρήση των μοριακών μεθόδων διάγνωσης, αναδείχθηκε ότι οι ιοί αποτελούν αίτιο Πνευμονίας Κοινότητας (συλλοίμωξη ή μη), σε ποσοστό 13-50%, κυρίως σε ειδικές ομάδες ασθενών και ευάλωτους πληθυσμούς π.χ. παιδιά, ηλικιωμένους, ανοσοκατεσταλμένους (**Πίνακας 13**).

Πίνακας 13. Ιοί, ειδικές ομάδες ασθενών και εποχική κατανομή.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΙΟΙ	ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΕΠΟΧΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ
Influenza virus (A & B)	Ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι	Χειμώνας
Coronavirus (SARS-CoV-2)	Όλες οι ηλικίες	Εξάρσεις: χειμώνας, άνοιξη
Respiratory Syncytial Virus	Παιδιά, ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι	Χειμώνας, άνοιξη
Rhinovirus	Όλες οι ηλικίες, κυρίως παιδιά, ΧΑΠ, εξάρσεις άσθματος	Όλο το χρόνο
Parainfluenza virus (1-4)	Ανοσοκατεσταλμένοι	Τέλος άνοιξης, αρχή φθινοπώρου
Human Meta-Pneumovirus	Ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι	Χειμώνας, αρχή άνοιξης
Adenovirus	Στρατιώτες, παιδιά, ανοσοκατεσταλμένοι	Χειμώνας, άνοιξη, αρχή καλοκαιριού
Bocavirus	Παιδιά	Χειμώνας
Herpes virus (CMV, EBV, HSV, VZV)	Ανοσοκατεσταλμένοι	Όλο το χρόνο
Paramyxovirus (Measles virus)	Επιδημικές εξάρσεις σε επίνοσους	Σε ενδημικές περιοχές όλο το χρόνο

6.1. Θεραπεία

Οι τελευταίες οδηγίες του Π.Ο.Υ. και της ΕΕΛ/ΕΠΕ, ειδικά για την COVID-19, περιλαμβάνουν **την κατηγοριοποίηση των ασθενών** ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο (**Πίνακες 14** και **15)** και τη βαρύτητα της νόσου **(Πίνακας 16)** και αναλόγως χορηγείται ή όχι, η ενδεικνυόμενη θεραπεία (**Πίνακας 17**).

Για τη γρίπη (A&B) συνιστώνται αναστολείς νευραμινιδάσης, M2 αναστολείς ή αναστολείς πολυμεράσης **(Πίνακας 17).** Για τη γρίπη **δεν συστήνονται** ανοσοκατασταλτικά μονοκλωνικά Abs, ούτε κορτικοστεροειδή.

Πίνακας 14. Παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο COVID-19. Για τη λήψη θεραπείας πρέπει να συντρέχει ΕΝΑΣ από τους παρακάτω παράγοντες

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου
Κυστική Ίνωση
Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)
Αιματολογικές κακοήθειες (ενεργός νόσος)
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & δευτεροπαθείς λόγω θεραπείας με Β-ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab, υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, βιολογικοί παράγοντες
HIV με CD4 < 200 κύτταρα/μL
Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ΠΡΟΣΟΧΗ: ΙΣΧΥΕΙ μόνο για τη χορήγηση μολνουπιραβίρης (Lagevrio)

Πίνακας 15. Παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο COVID-19. Για τη λήψη θεραπείας πρέπει να συντρέχουν ΔΥΟ ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες

Ηλικία≥65
BMI≥35kg/m^2
ΣΔ υπό θεραπεία
Χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατινίνης>30ml/min για να χορηγηθεί Paxlovid)
Χρόνια ηπατική νόσος (δεν χορηγείται σε ηπατοπάθειες κατηγορίας Child-Pugh C)
Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό, έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια, ανευρύσματα, αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία)
Πνευμονική ίνωση
Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία
Θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία

Πίνακας 16. Αντιμετώπιση COVID-19 ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου

Βαρύτητα νόσου	**Χαρακτηριστικά**	**Νοσηλεία**	**Ειδική Αντιϊκή Θεραπεία**	**Υποστηρικτική#**
Ασυμπτωματικός ασθενής	Χωρίς συμπτώματα	Μη νοσηλευόμενος	Καμία	Ανάπαυση, παρακολούθησης, οξυμετρία
Ήπια νόσος	Πυρετός, βήχας, φαρυγγαλγία, διάρροια, απουσία δύσπνοιας, SAT≥97% ΟΧΙ παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο*	Μη νοσηλευόμενος	Καμία	Ανάπαυση, γενική υποστηρικτική αγωγή, οξυμετρία, παρακολούθηση
Μέτρια νόσος (ενδιάμεση βαρύτητα)	Κλινική ή/και απεικονιστική εικόνα λοίμωξης αναπνευστιού με SAT≥94% ΜΕ παράγοντες κινδύνου για κρίσιμη νόσο*	Μη νοσηλευόμενος ή/και νοσηλευόμενος χωρίς ανάγκη οξυγονο-θεραπείας	ΕΝΤΟΣ 5 ΗΜΕΡΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ Nirmatrelvir/ritonavir tabl ή Molnupiravir tabl ή Remdesivir inj, iv (χορήγηση και σε>5 ημερών συμπτωματολογία) ή/και Monoclonal abs neutralizing**	Αντιπηκτικά, γενική υποστηρικτική αγωγή
Σοβαρή νόσος	PO_2/FiO_2<300 SAT<94%, Αναπνοές>30/λ ή/και διηθήματα >50%	Νοσηλευόμενος με αυξανόμενες ανάγκες οξυγονοθερα-πείας	Remdesivir iv + Dexamethasone iv + Anakinra sc (αν SuPAR>6ng/ml) ή Tocilizumab iv ή/και Baricitinib per os	Αντιπηκτικά, γενική υποστηρικτική αγωγή

Κρίσιμη νόσος	ΟΑΑ1 ή σηπτικό shock ή πολυοργανική ανεπάρκεια	Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής ή ECMO	Dexamethasone iv ≥10 ημέρες ± Remdesivir iv *** ± Tocilizumab iv ± Baricitinib per levin	Αντιπηκτικά ± αντιμικροβιακά#, λοιπή υποστήριξη

 # Αντιμικροβιακά χορηγούνται επί αποδείξεως ή σοβαρής υποψίας μικροβιακής συλλοίμωξης ή επιλοίμωξης. Σε κρίσιμη νόσο συνιστάται να χορηγούνται εμπειρικά και να αποκλιμακώνονται όπως σε κάθε περίπτωση σοβαρής πνευμονίας από την κοινότητα

** Παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε κρίσιμη νόσο και προτεραιοποίηση θεραπείας (βλ. **Πίνακες 14** και **15**)*

*** Επί επικράτησης "Omicron subvariants" πιθανή αποτυχία, χορήγηση μόνο κατόπιν επικαιροποιημένων οδηγιών για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς*

**** Στην κρίσιμη νόσο, η ρεμδεσιβίρη συνεχίζεται εάν έχει ήδη ξεκινήσει (έως ότου συμπληρωθεί το 5θήμερο τουλάχιστον) και χορηγείται εάν δεν έχει ήδη χορηγηθεί έως αυτό το στάδιο.*

Πίνακας 17. Θεραπεία ιογενούς πνευμονίας, ανάλογα με τον παθογόνο ιό

Αντιϊικά φάρμακα	Κατηγορία φαρμάκου	Ένδειξη	Δοσολογία (θεραπεία)	Προφύλαξη
Oseltamivir caps 75 mg	Αναστολέας νευραμινιδάσης	Influenza virus A & B	75 mg x 2, για 5 ημέρες	75 mg x 1, για 10 ημ. PEP
Zanamivir iv 600 mg inhaler 5 mg	Αναστολέας νευραμινιδάσης	Influenza virus A & B	iv 600 mg x 2, για 5-10 ημ. inh. 10 mg x 2, για 5 ημ.	Inh. 10 mg x 1, για 10 ημέρες PEP
Peramivir iv 200 mg	Αναστολέας νευραμινιδάσης	Influenza virus B μόνο	600 mg, εφάπαξ Συμπτώματα ≤ 2 ημέρες, CrCl≥50 ml/min	PEP
Laninamivir (Japan) inhaler 40 mg po. 75mg	Αναστολέας νευραμινιδάσης	Influenza virus A & B	inh. 40 mg, εφάπαξ. po. 75 mg x 2, για 5 ημερ.	po. 75 mg x 1 PreP
Baloxavir tabl 20 mg, 40 mg, 80 mg	Αναστολέας πολυμεράσης	Influenza virus A & B	1 tabl εφάπαξ: 40 mg σε< 80 kg ή 80 mg σε >80 kg	PEP
Amantadin 100 mg	M2 αναστολέας	Influenza virus A μόνο	100 mg x 2, για 3-4 ημ. (υψηλή αντοχή)	-
Ribavirin tabl 200 mg	Ριβονουκλεϊνικό ανάλογο	-RSV -Human Metapneumovirus -Parainfluenza virus	15-20 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένο σε τρεις δόσεις)	-
Cidofovir inj iv (375 mg/5ml)	Νουκλεοτιδικό ανάλογο	-Adenovirus -CMV -Herpesvirus	5 mg/kg μία φορά την εβδομάδα x 2 εβδομάδες	-
Brincidofovir tabl 100mg, oral suspension 10 mg/ml	Νουκλεοτιδικό ανάλογο	Adenovirus (για MTX μόνο)	-	Σε MTX, μόνο μετά το iv cidofovir: 100 mg, δύο φορές/εβδομ.

Αντιϊικά φάρμακα	**Κατηγορία φαρμάκου**	**Ένδειξη**	**Δοσολογία (θεραπεία)**	**Προφύλαξη**
Gancyclovir inj 500mg, iv Valgancyclovir tabl 450 mg	Νουκλεοσιδικό ανάλογο	CMV CMV	5 mg/kg x 2 900 mg x 2, για 21 ημέρες	Εξατομίκευση σε MTX
Letermovir tabl 240 mg, 480 mg	Αναστολέας ιϊκής τερμινάσης	CMV	-	PrEP: Για πρόληψη αναζωπύρωσης σε σοβαρή ανοσοκαταστολή
Remdesivir inj, iv 100 mg	Αναστολέας RNA πολυμεράσης	SARS-CoV-2	200 mg (1η ημέρα) → 100 mg x 1 (2η-5η ημέρα) (πενθήμερο σχήμα)[1] 200 mg (1η ημέρα) → 100 mg x 1 (2η-3η ημέρα) (τριήμερο σχήμα)[2]	
Molnupiravir tabl 200 mg	Νουκλεοσιδικό ανάλογο	SARS-CoV-2 (για νεφροπαθείς με μέτρια νόσο)	800 mg x 2, για 5 ημέρες	-
Nirmartrelvir/ Ritonavir tabl (150 mg + 100 mg)	Πεπτιδομιμητικός αναστολέας Mpro/ αναστολέας πρωτεάσης	SARS-CoV-2 (μέτρια νόσος)	(300 mg + 100 mg) x 2, για 5 ημέρες	-
Αντιφλεγμονώδη -Μονοκλωνικά Ab - Μικρομοριακοί παράγοντες - Κορτικοειδή	**Κατηγορία φαρμάκου**	**Ένδειξη**	**Δοσολογία (θεραπεία)**	**Προφύλαξη**
Tocilizumab iv	IL-6 αναστολέας	SARS-CoV-2 (σοβαρή/κρίσιμη νόσος)	iv 8 mg/kg άπαξ (ανώτερη δόση 800 mg)	-
Baricitinib tabl 4 mg	Janus Kinase αναστολέας	SARS-CoV-2 (σοβαρή/κρίσιμη νόσος)	tabl 4 mg x 2, για 10-14 ημέρες	-
Anakinra 100mg sc	IL-1Αβ αναστολέας	SARS-CoV-2 (ενδιάμεσης βαρύτητας, αν SuPAR > 6 ng/ml)	100 mg x 1, για 7-10 ημέρες	-
Dexamethazone iv	Κορτικοειστεροειδές	SARS-CoV-2 (επί ανάγκης οξυγονοθεραπείας σε σοβαρή και κρίσιμη νόσο)	6mg x 1, για 10 ημέρες	-
Tixagevimab/ Cilgavimab* im	Μονοκλωνικό Ab	SARS-CoV-2 (για σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους, ενδεχόμενη αστοχία σε Omicron variants)	im 300 mg tixagevimab + 300 mg cilgavimab 2 εμβαλάγια	im 150 mg Tixa + 150 mg Cilga (PreP) 1 εμβαλάγιο PEP

Αντιφλεγμονώδη	Κατηγορία φαρμάκου	Ένδειξη	Δοσολογία (θεραπεία)	Προφύλαξη
Palivizumab im	Μονοκλωνικό Ab	RSV (για παιδιά με καρδιοπνευμονικά προβλήματα)	-	PrEP παιδιά
Nirsevimab im	Μονοκλωνικό Ab	RSV (για νήπια με καρδιοπνευμονικά προβλήματα)	-	PrEP νήπια

1. Νοσηλευόμενοι με μέτρια-σοβαρή νόσο που χρήζουν O_2 (όχι, όμως, διασωληνωμένοι).
2. Ασθενείς με ήπια-μέτρια νόσο με κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο, νοσηλευόμενοι ή μη.
3. Μόνο για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, βάσει της εβδομαδιαίας έκθεσης επιδημιολογικής επιτήρησης λόγω πιθανής αποτυχίας σε Omicron subvariants (η χρήση θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων για τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε σοβαρή νόσο είναι περιορισμένη, καθώς οι "ΟΜΙΚΡΟΝ υποπαραλλαγές" BA.2.12.1, BA.4 και BA.5 διαφεύγουν από όλα τα εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα εκτός από ένα).
***PEP:** post-exposure prophylaxis. Χορηγείται ως προφυλακτική αγωγή μετά την έκθεση στον ιό.*
***PrEP**: pre-exposure prophylaxis. Χορηγείται ως προφυλακτική αγωγή προ της έκθεσης.*
***MTX:** μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων.*

6. Διάρκεια θεραπείας και δείκτες παρακολούθησης

Η διάρκεια θεραπείας σε ασθενή με ΠΚ **δεν πρέπει να είναι μικρότερη από πέντε (5) ημέρες,** υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής βελτιώνεται. Η βελτίωση αξιολογείται με τις εξής παραμέτρους: υποχώρηση διαταραχών ζωτικών σημείων (σφύξεις, αναπνευστικός ρυθμός, αρτηριακή πίεση, κορεσμός οξυγόνου, θερμοκρασία), ικανότητα σίτισης και αποκατάσταση της διανοητικής κατάστασης. Εάν ο ασθενής χρειάζεται μακρότερη διάρκεια θεραπείας, τότε οι διαδοχικές μετρήσεις προκαλσιτονίνης μπορεί να βοηθήσουν στην ασφαλή διακοπή της αγωγής. Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη από Ελληνικά Νοσοκομεία, η χρήση της προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με σήψη από ποικίλες αιτίες συμπεριλαμβανομένης και της ΠΚ συνοδεύτηκε από σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα, κόστος νοσηλείας και σημαντική μείωση των νέων λοιμώξεων από *Clostridioides difficile* και πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.
Η επιμήκυνση της θεραπείας είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις επιπλεγμένης πνευμονίας (π.χ. νεκρωτική πνευμονία, πνευμονικό απόστημα, επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ή εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, όπως μηνιγγίτιδα ή ενδοκαρδίτιδα) ή απομόνωσης ειδικών παθογόνων που δεν καλύπτονται από τις συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές. Επίσης, η θεραπεία πρέπει να επιμηκύνεται στις επτά (7) ημέρες αν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι άλλος, π.χ. *MRSA, Pseudomonas aeruginosa.*
Η αποτυχία της θεραπείας μπορεί να οφείλεται σε: α) παρουσία ανθεκτικού παθογόνου, β) επιπλοκές της πνευμονίας, π.χ. εμπύημα ή απόστημα πνεύμονα, γ) άλλη εστία λοίμωξης ή δ) άλλου τύπου φλεγμονώδη αντίδραση.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59.
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
3. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al. Community-Acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373:415-27.
4. Liapikou A, Konstantinidis A, Kossyvaki V et al. EGNATIA Study Group. Pneumococcal serotypes in adults hospitalized with community-acquired pneumonia in Greece using urinary antigen detection tests: the EGNATIA study, November 2017 - April 2019. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18:2079923.
5. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaiopoulou I et al. Hellenic Study Group for the Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae.* Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:87-92.
6. Torumkuney D, Papaparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73 (suppl 5):v36-v42.
7. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2021;398(10303):906-19.
8. Daly and Richard T. Ellison III Daly J.S. and Elisson III R.T. Acute pneumonia in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th edition. Elsevier 2019.Je
9. Ramirez JA. Overview of community-acquired pneumonia in adults. This topic last updated: Apr 13, 2023. Uptodate.
10. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community- Acquired Pneumonia. US Pharm. 2020;45(4):16-20.
11. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2019;380:651-63.
12. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023;49:615-32. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2023;49:1040-1.
13. Wang H, Gu J, Li X, et al. Broad range detection of viral and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid of children to identify the cause of lower respiratory tract infections. *BMC Infect Dis*. 2021;21:152.
14. Kumar D, Ison MG, Mira JP et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:718-30.
15. Spagnolello O, Ceccarelli G, Borrazzo C et al. qSOFA as a new community-acquired pneumonia severity score in the emergency setting. *Emerg Med J.* 2021;38:906-12.
16. Guo Q, Li HY, Song WD et al. qSOFA predicted pneumonia mortality better than minor criteria and worse than CURB-65 with robust elements and higher convergence. *Am J Emerg Med.* 2022;52:1-7.
17. Giamarellos-Bourboulis EJ, Siampanos A, Bolanou A et al. Clarithromycin for early anti- inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12:294-304.
18. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:202-10.
19. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerg B et al. 2024 Focused Update: Guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2024;52:e219-e233.
20. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP et al; CRICS-TriGGERSep Network. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2023;388:1931-41.
21. Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευομένων ασθενών με COVID-19: Αναθεώρηση 17/10/2022https://www.loimoxeis.gr/%ce%b8%ce%b5%cf%81%ce%b1%cf%80%ce%b5%cf%85%cf%84%ce%b9%ce%ba%cf%8c%cf%82%ce%b1%ce%bb%ce%b3%cf%8c%cf%81%ce%b9%ce%b8%ce%bc%ce%bf%cf%82-%ce%b5%ce%bd%ce%b7%ce%bb%ce%af%ce%ba%cf%89%ce%bd-%ce%bd%ce%bf/ Πρόσβαση 25/2/2024
22. Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων μη-νοσηλευομένων ασθενών με COVID-19: Αναθεώρηση 17/10/2022 https://www.loimoxeis.gr/%ce%b8%ce%b5%cf%81%ce%b1%cf%80%ce%b5%cf%85%cf%84%ce%b9%ce%ba%cf%8c%cf%82%ce%b1%ce%bb%ce%b3%cf%8c%cf%81%ce%b9%ce%b8%ce%bc%ce%bf%cf%82-%ce%b5%ce%bd%ce%ae%ce%bb%ce%b9%ce%ba%cf%89%ce%bd-%ce%bc%ce%b7/ Πρόσβαση 25/2/2024

Κεφάλαιο 5

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Συντονιστής:
Χαράλαμπος Α. Γώγος

Ομάδα Εργασίας:
Καρολίνα Ακινόσογλου, Γιώργος Θ Δημόπουλος, Νίκος Σπερνοβασίλης

1. Ορισμοί

Νοσοκομειακή πνευμονία: η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος, η οποία εμφανίζεται ≥48 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Διακρίνεται στη νοσοκομειακή πνευμονία, η οποία διαγιγνώσκεται σε ασθενή ο οποίος δεν ευρίσκεται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά τη διάγνωση (Hospital-Acquired Pneumonia, **HAP**), και στη νοσοκομειακή πνευμονία, η οποία διαγιγνώσκεται σε ασθενή ο οποίος ευρίσκεται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό για ≥48 ώρες (Ventilator-Associated Pneumonia, **VAP)**. Παρ' ότι δεν υπάρχει, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, ενιαίο πλαίσιο περαιτέρω ταξινόμησης της νοσοκομειακής πνευμονίας, η HAP δύναται να κατηγοριοποιηθεί ως Non-Ventilated HAP (**NV-HAP**) στην περίπτωση την οποία δεν απαιτηθεί επεμβατικός μηχανικός αερισμός του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας, και σε Ventilated-HAP (**V-HAP)**, εάν απαιτηθεί επεμβατικός μηχανικός αερισμός του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας. Η V-HAP, όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση, ομοιάζει περισσότερο με τη VAP παρά με την NV-HAP.

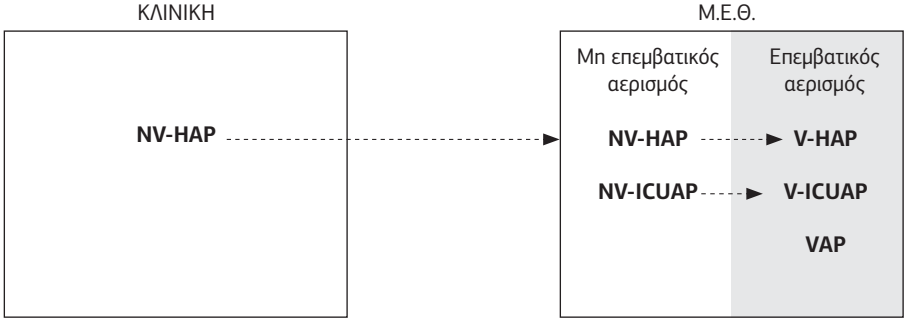
Ειδικά για την περίπτωση εμφάνισης νοσοκομειακής πνευμονίας σε ασθενή της ΜΕΘ (ICU-Acquired Pneumonia, **ICUAP**), και όταν αυτή δεν εμπίπτει στον ορισμό της VAP, μπορεί να ταξινομηθεί ως Ventilated ICUAP (**V-ICUAP**) και Non-Ventilated ICUAP (**NV-ICUAP**), ανάλογα με το αν απαιτηθεί ή όχι επεμβατικός μηχανικός αερισμός για τη θεραπεία της λοίμωξης του πνευμονικού παρεγχύματος (**Σχήμα 1**). Μελέτες δείχνουν ότι η θνητότητα της NV-ICUAP είναι υψηλότερη από αυτήν της NV-HAP που δεν χρήζει νοσηλείας στη ΜΕΘ, ενώ η μικροβιολογία της και η πρόγνωσή της είναι πλησιέστερα σε αυτήν της VAP.

Ο διαχωρισμός της HAP και της VAP σε πρώιμης (≤4 ημέρες από την εισαγωγή ή τη διασωλήνωση, αντίστοιχα) και σε όψιμης (≥5η ημέρα νοσηλείας ή διασωλήνωσης) έχει πρακτική αξία για τον κίνδυνο πρόκλησης της λοίμωξης από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς μόνο για την περίπτωση της VAP, και μόνο εν απουσία άλλων σχετικών παραγόντων κινδύνου.

Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα τραχειοβρογχίτιδα (Ventilator-Associated Tracheobronchitis, **VAT**) αποτελεί λοιμώδες σύνδρομο της τραχείας και των βρόγχων το οποίο ενίοτε εμφανίζεται σε ασθενείς ευρισκόμενους υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για ≥48 ώρες. Αν και δεν υφίσταται ομοφωνία ως προς τον ορισμό του συνδρόμου αυτού, τα νεότερα στη βιβλιογραφία προτεινόμενα κριτήρια περιλαμβάνουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω τρία ευρήματα: α) T <36,5°C ή T >38,5°C, β) WBC <4.000/mm^3 ή WBC >12.000/mm^3 και

γ) πυώδεις εκκρίσεις στο δείγμα της ενδοτραχειακής αναρρόφησης (Endotracheal Aspirate, **ETA**). Επιπρόσθετα, απαραίτητα κριτήρια είναι η θετική ποσοτική καλλιέργεια ETA με ≥10^5 CFU/mL ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (Bronchoalveolar Lavage, **BAL**) με ≥ 10^4 CFU/mL, καθώς και η απουσία νέων ή επιδεινούμενων απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών με πνευμονία στην απλή ακτινογραφία. Σημειωτεόν ότι η απλή ακτινογραφία είναι λιγότερο αξιόπιστη από την υπερηχοτομογραφία και την υπολογιστική τομογραφία. Η έννοια της πνευμονίας, η οποία σχετίζεται με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care-Associated Pneumonia, **HCAP**) έχει σταματήσει πλέον να χρησιμοποιείται, καθότι η αιτιολογία της φέρεται να προσομοιάζει περισσότερο με αυτήν της πνευμονίας από τη κοινότητα και, επομένως, η έως πρόσφατα ύπαρξη της HCAP ως ξεχωριστή κατηγορία πνευμονίας ενδεχομένως να είχε οδηγήσει σε αδικαιολόγητη χρήση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών.

Σχήμα 1. Το φάσμα της Νοσοκομειακής Πνευμονίας



2. Διαγνωστικά κριτήρια νοσοκομειακής πνευμονίας

Βάσει και των πιο πρόσφατα επικαιροποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων των Αμερικανικών κέντρων για τον έλεγχο και την πρόληψη των λοιμώξεων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), η νοσοκομειακή πνευμονία δύναται να διαγνωσθεί μέσω συνδυασμού απεικονιστικών, κλινικών και μικροβιολογικών κριτηρίων. Πρέπει πάντως να αναφερθεί ότι τα κριτήρια αυτά έχουν τεθεί για λόγους επιδημιολογικής επιτήρησης.

2.1. Απεικονιστικά διαγνωστικά κριτήρια

Δύο ή περισσότερες απεικονιστικές εξετάσεις θώρακα, με **τουλάχιστον ένα** από τα παρακάτω νεομφανισθέντα ή προοδευτικά επιδεινούμενα εμμένοντα ευρήματα:

- Διήθημα
- Πύκνωση
- Κοιλότητα

Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ή παρουσία μη λοιμώδους νοσήματος του αναπνευστικού (π.χ. κακοήθεια πνεύμονα) ή του καρδιαγγειακού (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια), μια μόνο απεικονιστική εξέταση υψηλής βεβαιότητας είναι αποδεκτή. Η συνηθέστερη απεικονιστική εξέταση που χρησιμοποιείται είναι η απλή ακτινογραφία θώρακος. Σε περιπτώσεις, όμως, ύπαρξης συμπτωματολογίας και σημειολογίας από το αναπνευστικό σύστημα και φυσιολογικών ή αμφίβολων ευρημάτων στις απλές ακτινογραφίες, προκρίνεται στην κλινική πράξη η χρήση υπερηχοτομογραφίας και, ενίοτε, υπολογιστικής τομογραφίας.

2.2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συστηματικά ευρήματα:

- Θερμοκρασία >38°C
- Λευκοπενία (≤4000 WBC/mm^3) ή λευκοκυττάρωση (≥12 000 WBC/mm^3)
- Για ασθενείς ≥70 ετών, μεταβολή επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αναγνωρίσιμο αίτιο,

Και **τουλάχιστον δύο (ή ένα,** εάν υφίσταται μικροβιολογικό κριτήριο, βλ. παράγραφο 2.3.) από τα παρακάτω αναπνευστικά ευρήματα:

- Νεομφανισθείσες πυώδεις εκκρίσεις (ουδετερόφιλα ≥25 και πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα ≤10 κατά οπτικό πεδίο, σε μεγέθυνση x100) ή αλλαγή στην ποιότητα (χρώμα, οσμή, ιξώδες)/ποσότητα τους ή αύξηση στις ανάγκες αναρρόφησης.
- Έναρξη/επιδείνωση βήχα ή δύσπνοια ή ταχύπνοια (>25 αναπνοές/λεπτό).
- Συμβατοί με πνευμονία ήχοι ακρόασης θώρακα.
- Επιδείνωση ανταλλαγής αερίων (π.χ. αύξηση αναγκών οξυγόνωσης ή αερισμού).

Αναφορικά με τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια σε **ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς**, απαιτείται μόνο **ένα** συστηματικό ή πνευμονικό εύρημα, ενώ αφαιρείται από αυτά το κριτήριο της λευκοκυττάρωσης ή λευκοπενίας και προστίθενται τα κριτήρια της αιμόπτυσης και του πλευριτικού άλγους. Όταν υφίστανται τα χρονικά όρια εισαγωγής στο νοσοκομείο για την HAP ή διασωλήνωσης για τη VAP και συγχρόνως πληρείται ο ελάχιστος αριθμός των παραπάνω κατηγοριών και υποκατηγοριών απεικονιστικών και κλινικών κριτηρίων, μπορεί να τεθεί η κλινική διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας. Θα πρέπει αν λαμβάνεται υπόψιν όμως ότι τα κριτήρια αυτά δεν έχουν τη βέλτιστη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα, και ποικίλες άλλες καταστάσεις θα πρέπει να τίθενται στη διαφορική διάγνωση (π.χ. οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ατελεκτασία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή με συνοδό εμφανές στην απεικόνιση έμφρακτο, πνευμονική αιμορραγία, κ.ά.), ειδικά επί μη ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή αγωγή.

2.3. Μικροβιολογικά διαγνωστικά κριτήρια

Η μικροβιολογική διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας θα πρέπει να επιδιώκεται ακόμα και όταν έχει ήδη επιτευχθεί η κλινική διάγνωση βάσει των προαναφερθέντων απεικονιστικών και κλινικών κριτηρίων, καθότι διευκολύνεται η αποτελεσματική θεραπεία με τη στοχευμένη χρήση αντιμικροβιακών του στενότερου δυνατού φάσματος, ενώ παράλληλα καθίσταται εφικτή η λήψη προσαρμοσμένων μέτρων ελέγχου της διασποράς της λοίμωξης ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο. Σε συνδυασμό πάντοτε με τα προηγούμενα διαγνωστικά κριτήρια, η μικροβιολογική τεκμηρίωση της νοσοκομειακής πνευμονίας για κοινά βακτηριακά παθογόνα ή υφομύκητες, βάσει του ορισμού των CDC, απαιτεί **ένα** από τα κάτωθι:

- Θετική ποσοτική (**Πίνακας 1**) ή ημιποσοτική καλλιέργεια από ελάχιστα επιμολυσμένο δείγμα εκκρίσεων από το κατώτερο αναπνευστικό (μέσω ETA, BAL ή Protected Specimen Brushing, PSB).
- ≥ 5% των ληφθέντων μέσω BAL κυττάρων να περιέχουν ενδοκυττάρια βακτήρια στη μικροσκοπική εξέταση (π.χ. χρώση κατά Gram).
- Απομονωθέν παθογόνο από το πλευριτικό υγρό.
- Απομονωθέν παθογόνο από το αίμα, το οποίο δεν σχετίζεται με άλλη εστία λοίμωξης (με την εξαίρεση των coagulase-negative *Staphylococci, Enterococcus* spp. και *Candida* spp., η αποδοχή των οποίων ως υπεύθυνα παθογόνα γίνεται μόνο επί συν-απομόνωσής τους από το πλευριτικό υγρό ή τον πνευμονικό ιστό).
- Θετική ποσοτική (**Πίνακας 1**) ή αντίστοιχη ημιποσοτική καλλιέργεια πνευμονικού ιστού.
- Θετική για πνευμονία ιστοπαθολογικη εξέταση πνευμονικού ιστού (αποστημάτια, έντονη διήθηση πολυμορφοπυρήνων σε βρογχιόλια/κυψελίδες πυκνωτικών περιοχών ή παρουσία υφομυκήτων/ψευδοϋφομυκήτων). Για ιούς και ενδοκυττάρια βακτηριακά παθογόνα (π.χ. *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae* ή *Mycoplasma pneumoniae*) διαγνωστικό μικροβιολογικό κριτήριο αποτελούν

και οι θετικές ορολογικές εξετάσεις, η ανίχνευση αντιγόνου στα ούρα, καθώς και μέθοδοι ανεξάρτητες από μικροβιολογική καλλιέργεια.

- Ειδικά για τους ανοσοκατεσταλμένους η συν-απομόνωση από αίμα και αναπνευστικές εκκρίσεις *Candida* spp. ή η ανίχνευση μύκητα (εξαιρουμένων *Candida* spp. ή μη ταυτοποιημένων ζυμομυκήτων) από τις εκκρίσεις του κατώτερου αναπνευστικού (με άμεση μικροσκόπηση, καλλιέργεια ή διαγνωστικές μεθόδους οι οποίες δεν βασίζονται στην καλλιέργεια) αποτελούν μικροβιολογικά κριτήρια.

Πίνακας 1. Διαγνωστικά όρια ποσοτικών καλλιεργειών αναπνευστικών εκκρίσεων για τη διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας

Δείγμα	**Όριο**
Protected Specimen Brushing - PSB	≥ 10^3 CFU/ml
Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα - BAL	≥ 10^4 CFU/ml
Ενδοτραχειακή αναρρόφηση - ETA	≥ 10^5 CFU/ml
Πνευμονικός ιστός	10^4 CFU/g ιστού

Η επιλογή της μεθόδου δειγματοληψίας των αναπνευστικών εκκρίσεων προς μικροβιολογικές εξετάσεις εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς και τις δυνατότητες και προτιμητέες στρατηγικές του νοσοκομείου ή της κλινικής/μονάδας στην οποία περιθάλπτεται. Στην περίπτωση της NV-HAP συστήνεται η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων (π.χ. αυτόματης απόχρεμψης ή προκλητά πτύελα, ρινοτραχειακή αναρρόφηση σε ασθενείς με αδυναμία συνεργασίας). Στην περίπτωση της VAP, σημαντικές διαφοροποιήσεις υπάρχουν στις κατευθυντήριες οδηγίες μεταξύ των ιατρικών κοινοτήτων των Η.Π.Α και Ευρώπης/Λατινικής Αμερικής τόσο σχετικά με τον προτιμητέο τρόπο δειγματοληψίας όσο και τον τρόπο μικροβιολογικής ανάλυσης των δειγμάτων (ποσοτική έναντι ημιποσοτικής καλλιέργειας). Στις Η.Π.Α. προτείνεται η μη επεμβατική λήψη και η ημιποσοτική ανάλυση, στην Ευρώπη και στη Λατινική Αμερική η επεμβατική λήψη (σε σταθερούς ασθενείς) και η ποσοτική ανάλυση. Δεν υπάρχει ξεκάθαρη υπεροχή της μιας ή της άλλης προσέγγισης σε σχέση με τη θνητότητα και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή του επεμβατικού αερισμού, όμως οι επεμβατικές μέθοδοι δειγματοληψίας με τη χρήση ποσοτικών καλλιεργειών σχετίζονται με ακριβέστερη μικροβιολογική διάγνωση και πιο ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι (π.χ. ETA) εμφανίζουν το μειονέκτημα της πιθανής επιμόλυνσης του δείγματος από τον αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού και του τραχειοσωλήνα, και άρα της υπερδιάγνωσης και της πιθανής υπερβολικής χρήσης αντιμικροβιακών. Από την άλλη, οι επεμβατικές μέθοδοι απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό, είναι κοστοβόρες, δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες τις περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας και ελλοχεύουν πολύ μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο για τον ασθενή. Σε κάθε περίπτωση, η δειγματοληψία θα πρέπει να εκτελείται πριν την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής ή 48-72 ώρες μετά την πιο πρόσφατη αλλαγή της.

2.4. Νεότερες μικροβιολογικές μέθοδοι

Περιλαμβάνουν κυρίως την Polymerase Chain Reaction (PCR), την πολυπλεκτική (multiplex) PCR, την Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry(MALDI-TOF MS), και την Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization (PNH-FISH). Πέρα από τη χρησιμότητά τους (σε συνδυασμό με τα κλινικοαπεικονιστικά ευρήματα) στην ταχύτερη διάγνωση της HAP/VAP από ιούς, ενδοκυττάρια, ασυνήθιστα ή απαιτητικά (όσον αφορά την ανίχνευσή τους με κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους) παθογόνα, έχουν τη δυνατότητα ανίχνευσης της ύπαρξης (αλλά όχι απαραίτητα και της έκφρασης) γονιδίων αντοχής. Σε

κάθε περίπτωση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους οι οποίες βασίζονται στην καλλιέργεια, αφού υφίστανται και ορισμένοι περιορισμοί στη διαγνωστική τους απόδοση, ανάλογα και με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται (π.χ. προκαθορισμένος αριθμός στόχων ανίχνευσης στη multiplex-PCR). Η χρήση τους εντός των πλαισίων της επιμελητείας των διαγνωστικών εξετάσεων (diagnostic stewardship) και η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους, πάντοτε με κλινική συσχέτιση, δύναται να οδηγήσει σε βελτίωση της ορθολογικής χρησιμοποίησης των αντιμικροβιακών στους ασθενείς αυτούς.

2.5. Βιοδείκτες και κλίμακες κλινικών παραμέτρων

Οι περισσότερο μελετημένοι βιοδείκτες σε σχέση με τη HAP και τη VAP είναι η προκαλσιτονίνη (**PCT**), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (**CRP**), και ο Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (**sTREM-1**) στο BAL. Για κανέναν όμως από αυτούς δεν προτείνεται η χρήση για τη διάγνωση των HAP/VAP ή για τη λήψη της απόφασης έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής. Η PCT δύναται όμως να χρησιμοποιηθεί, πάντα σε συνδυασμό με τις κλινικές παραμέτρους, για τον καθορισμό της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής σε περιπτώσεις χορήγησης αρχικά ακατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, ύπαρξης ανοσοκαταστολής, λοίμωξης από εκτεταμένης αντοχής (XDR) βακτήρια, καθώς και όταν χρησιμοποιούνται κολιστίνη, φωσφομυκίνη ή τιγεκυκλίνη.

Αναφορικά με τις κλίμακες κλινικών παραμέτρων, όπως το Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της HAP/VAP. Δύνανται όμως να χρησιμοποιούνται, εκτός από το CPIS, και τα ODIN (Organ Dysfunction and Infection System), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiological Score II) και APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για προγνωστικούς σκοπούς.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Σχήματα 2 και 3)

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

- Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατόν μετά την κλινική διάγνωση (τις πρώτες 4 ώρες ή μέσα στη πρώτη ώρα αν ο ασθενής είναι και αιμοδυναμικά ασταθής ή συνυπάρχει σοβαρή σήψη) και να είναι κατάλληλη (ως προς το φάσμα, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και τη δοσολογία) γιατί επηρεάζει σημαντικά την κλινική έκβαση και τη θνητότητα.
  Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιδημιολογία της αντοχής σε κάθε μοναδα παροχής υπηρεσιών υγείας/ΜΕΘ και να χορηγείται βάσει πρωτοκόλλου. Πολυκεντρικά και για όλη τη χώρα υπάρχουν τα δεδομένα του ελληνικού συστήματος καταγραφής της μικροβιακής αντοχής (The Greek System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance- www.mednet.gr/whonet/), επιβάλλεται όμως κάθε νοσοκομείο ή ΜΕΘ να γνωρίζει, μέσω συστηματικής καταγραφής και επιτηρησης, (1-2 φορές την εβδομάδα) τα δεδομένα των αποικισμών των χλωρίδων των ασθενών (αναπνευστικού, ορθικού, ούρων) και τα παθογόνα των λοιμώξεων των νοσηλευόμενων ασθενών.
- Περαιτέρω παράμετροι περιλαμβάνουν πιθανές τοξικότητες ή αλλεργίες, πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κόστος, διαθεσιμότητα και εξοικείωση του κλινικού ιατρού με τη φαρμακευτική αγωγή. Η ταχεία διάγνωση με μοριακές μεθόδους και η γνώση πιθανών υπαρχόντων αποικισμών των ασθενών είναι ύψιστης σημασίας για τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση.
- Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθορίζεται εκτός των άλλων, κυρίως με βάση παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα παρουσίας πολυανθεκτικών μικροβίων (**Πίνακας 2**). Λαμβάνεται ειδικά υπόψη ο κίνδυνος παρουσίας *Enterobacteriaccae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* ή τοπικής επιδημίας από ανθεκτικά μικρόβια. Δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται στον ίδιο ασθενή η χορήγηση αντιμικροβιακών από ομάδες που χρησιμοποιήθηκαν τους τελευταίους 3 μήνες.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς

Α. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Gram-αρνητικά εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (στελέχη CRE)
Λήψη αντιμικροβιακών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες
Νοσηλεία σε ΜΕΘ για >2 ημέρες, τις προηγούμενες 90 ημέρες
Γνωστός αποικισμός ή προηγηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση
Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη από βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης
Σηπτική καταπληξία
Ανοσοκαταστολή: αιματολογική νόσος, ουδετεροπενία, μεταμόσχευση, συμπαγής όγκος υπό χημειοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών με άλλη ένδειξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών (>10mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή > 700mg αθροιστική δόση), μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου
Β. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL
Πρόσφατη νοσηλεία (< 1 μήνας)
Πρόσφατη έκθεση σε αντιμικροβιακά (< 6 μήνες)
Αιμοδιάλυση
Παρουσία κεντρικού IV καθετήρα
Πρόσφατο ταξίδι στην Ασία (το τελευταίο χρόνο)
Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή κέντρο αποκατάστασης
Γ. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από MRSA
Θεραπεία σε ΜΕΘ που >10% των στελεχών *Staphylococcus aureus* είναι ανθεκτικά στη μεθικιλλίνη
Πρόσφατη νοσηλεία (<1 μήνας)
Αποικισμός ή προηγούμενη απομόνωση MRSA

- Τα εμπειρικά σχήματα για VAP σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα, σε μονάδα παροχής υπηρεσιών υγείας όπου <10% των απομονωθέντων Gram αρνητικών παθογόνων φέρουν αντοχή στα παρακάτω προτεινόμενα ως μονοθεραπεία αντιμικροβιακά, και η επίπτωση MRSA είναι < 20%, η θεραπεία δύναται να είναι μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη. Εντούτοις, σε Ελληνικές ΜΕΘ η ενδημικότητα της αντιμικροβιακής αντοχής είναι υψηλή και επομένως είναι απαραίτητη η γνώση της τοπικής ενδημικότητας.
- Σε πιθανότητα λοίμωξης από παθογόνο που παράγει ESBL συνιστάται η χρήση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ή καρβαπενέμης. Συστήνεται οι καρβαπενέμες να έπονται των άλλων επιλογών, εκτός αν έχει προηγηθεί θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη το τελευταίο τρίμηνο.
- Σε περίπτωση επικράτησης εντεροβακτηριοειδών που παράγουν καρβαπενεμάσες συστήνεται η χορήγηση κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης ή μεροπενέμης/βαμπορμπακτάμης.
- Σε περίπτωση επικράτησης ανθεκτικής στις καρβαπενέμες *Pseudomonas spp* συστήνεται η χορήγηση κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης.
- Σε υψήλη επίπτωση *Acinetobacter spp* προστίθεται στο σχήμα κολιμυκίνη.
- Σε περίπτωση MRSA προστίθεται λινεζολίδη ή βανκομυκίνη. Η λινεζολίδη προτιμάται της βακομυκίνης λόγω καλύτερης φαρμακοκινητικής στον επιφανειοδραστικό παράγοντα.
- Επί πιθανού μηχανισμού αντοχής μέσω παραγωγής μέταλλο β-λακταμασών (MBL) στο σχήμα θα πρέπει να προστίθεται αζτρεονάμη.

- Σημειωτέον, πολλοί μηχανισμοί αντοχής δύναται να συνυπάρχουν, ενώ η αντοχή σε έναν από τους νεότερους αναστολείς δεν αποκλείει τη πιθανότητα ευαισθησίας σε έναν άλλο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται στο εργαστήριο η ευαισθησία και στα 3 νεότερα σκευάσματα (κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη).
- Η εμπειρική θεραπεία ευρέος φάσματος πρέπει να συνοδεύεται από τη συμμόρφωση στην αποκλιμάκωση της αγωγής με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και τη διακοπή αντιμικροβιακών που στοχεύουν σε παθογόνα που δεν απομονώθηκαν (π.χ. διακοπή κολιστίνης αν δεν απομονωθεί μικρόβιο ανθεκτικό στις καρβαπενέμες ή διακοπή λινεζολίδης ή βανκομυκίνης αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, ή αντικατάσταση καρβαπενέμης αν το παθογόνο που απομονώθηκε είναι ευαίσθητο και σε άλλα αντιμικροβιακά π.χ. πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφαλοσπορίνες ή κινολόνες). Αποκλιμάκωση σύμφωνα με νεότερα δεδομένα θεωρείται και η σύντομη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής (8-10 ημέρες για την πνευμονία από ζυμούντα τη λακτόζη βακτήρια π.χ. *E. coli, Klebsiella sp.* και 12-14 ημέρες για τα μη ζυμούντα τη λακτόζη π.χ. *P. aeruginosa, Acinetobacter sp.*).
- Επί απομόνωσης πανανθεκτικού παθογόνου (PDR) συμβουλευτείτε ειδικό λοιμωξιολόγο. Η καρβαπενέμη πρέπει να διατηρείται στο θεραπευτικό σχήμα σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό in vitro αντιβιοτικό, αν στην καλλιέργεια αναπτυχθεί *Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση αλλά έχει MIC < 8mg/L (το όριο ευαισθησίας στις καρβαπενέμες είναι <1mg/L). Στους ασθενείς με λοίμωξη από πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa* ή *Klebsiella pneumoniae*, και μη διαθεσιμότητας των νεοτέρων συνδυασμών β-λακταμών/αναστολέων β-λακταμασών, συνιστάται ο έλεγχος της in vitro ευαισθησίας έναντι της φωσφομυκίνης η οποία σε δόση 6g ανά 6ωρο, IV, μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κολιστίνη εφόσον αυτές διατηρούν ευαισθησία in vitro. Η φωσφομυκίνη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας ανάπτυξης αντοχής in vivo κατά τη θεραπεία. Η κολιστίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε πνευμονία από πολυανθεκτικό στέλεχος *Acinetobacter* ή *Pseudomonas aeruginosa.*
- Η παρουσία *Candida sp.* στις βρογχικές εκκρίσεις ή τα πτύελα αποτελεί θέση αποικισμού και όχι ένδειξη καντιτιασικής πνευμονίας η οποία κατ' ουσίαν είναι σπάνια και επομένως, ουδέποτε πρέπει να χορηγείται αντιμυκητιακή αγωγή. Η παρουσία *Aspergillus sp.* στο BAL, σε ασθενή με ΧΑΠ ή λήψη κορτικοειδών ή ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση, που έχει πνευμονία που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή πιθανόν να πρέπει να αξιολογηθεί, ενώ αποτελεί ένδειξη έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής. Επί υποψίας ασπεργιλλικής λοίμωξης στον πνεύμονα, τονίζεται η σημαντική διαγνωστική αξία της μέτρησης της γαλακτομαννάνης στο BAL.
- Αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, με τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων, την κατάλληλη διάρκεια έγχυσης και μέσω της κατάλληλης οδού χορήγησης (**Πίνακας 3**). Στο καθορισμό της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρουσία αιμοδιηθήσεως ή νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι σημαντική η αποφυγή υποθεραπείας λόγω χαμηλής δοσολογίας. Δεν συστήνεται ο συνδυασμός των νεοτέρων β-λακταμών με αναστολείς β-λακταμασών (π.χ. κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη) με αμινογλυκοσίδη κυρίως λόγω παρενεργειών και μη απόδειξης υπεροχής έναντι της μονοθεραπείας με τα νεότερα β-λακταμικά. Οι παρατεταμένες εγχύσεις π.χ 3-4 ώρες έγχυση β-λακταμικών αντιμικροβιακών (π.χ. μεροπενέμης) μπορεί να βελτιστοποιήσουν τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα έναντι πολυανθεκτικών παθογόνων.
- Η χορήγηση αντιμικροβιακών σε εισπνεόμενη μορφή έχει επίσημη ένδειξη για τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Χρησιμοποιείται off label στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό εδώ και πολλά χρόνια χωρίς να υπάρχει «consensus» λόγω της απουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που να αποδεικνύουν το θεραπευτικό όφελος. Η παρουσία των πολυανθεκτικών παθογόνων στη VAP επικαιροποίησε την πιθανή ανάγκη χρήσης εισπνεόμενων αντιμικροβιακών. Βάσει περιορισμένου αριθμού μικρών μελετών με θετικά αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών, τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και τη μείωση στη συστηματική χρήση αντιμικροβιακών, η χορήγηση αντιμικροβιακών σε εισπνεόμενη μορφή μπορεί να εφαρμοσθεί ως ενισχυτική, συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση πνευμονίας από πολυανθεκτικό ή πανανθεκτικό μικροοργανισμό (σε κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες) και πάντοτε παράλληλα με τη χορήγηση κατάλληλης

αγωγής ενδοφλεβίως. Εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή στη χρήση της κατάλληλης συσκευής νεφελοποίησης (vibrating mesh nebulizer). Για την αμικασίνη, γενταμικίνη και αζτρεονάμη η έγκριση της εισπνεόμενης μορφής υπάρχει μαζί με τη συνιστώμενη συσκευή χορήγησης. Ειδικά για την κολιστίνη συνιστάται η δοσολογία των 6 MU ανά 8ωρο.

- Διάρκεια της θεραπείας: οι περισσότεροι ασθενείς με VAP θα πρέπει να λαμβάνουν αντιμικροβιακά για επτά έως δεκα ημέρες, αλλά μπορεί να ενδείκνυται μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια, με βάση τον ρυθμό βελτίωσης των κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών παραμέτρων και με την βοήθεια της προκαλσιτονίνης (PCT) (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 3. Δοσολογία συνήθως χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών

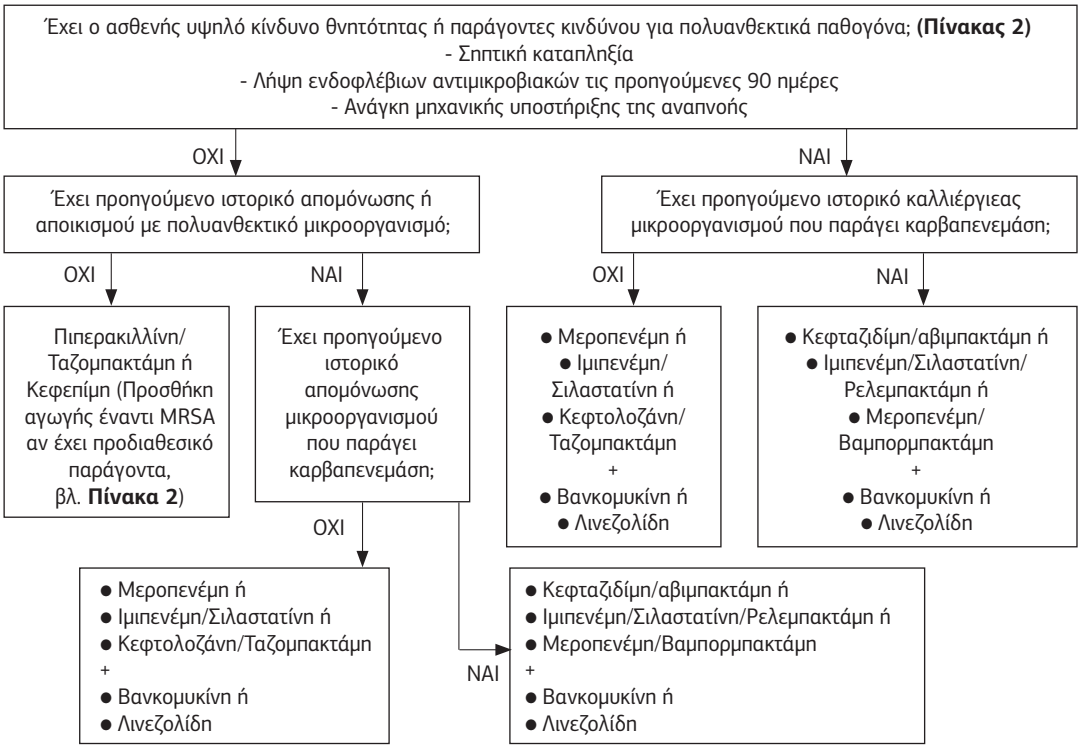
- Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4
- Κεφεπίμη: 2 g x 3
- Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη: 3 g x 3
- Μεροπενέμη 2 g x 3
- Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη: 2,5 g x 3
- Ιμιπενέμη/Σιλαστανη/Ρελεμπακτάμη: 1,25 g x 4
- Μεροπενέμη/Βαμπορμπακτάμη: 4 g x 3
- Λινεζολίδη 600 mg x 2
- Βανκομυκίνη* 15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες

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

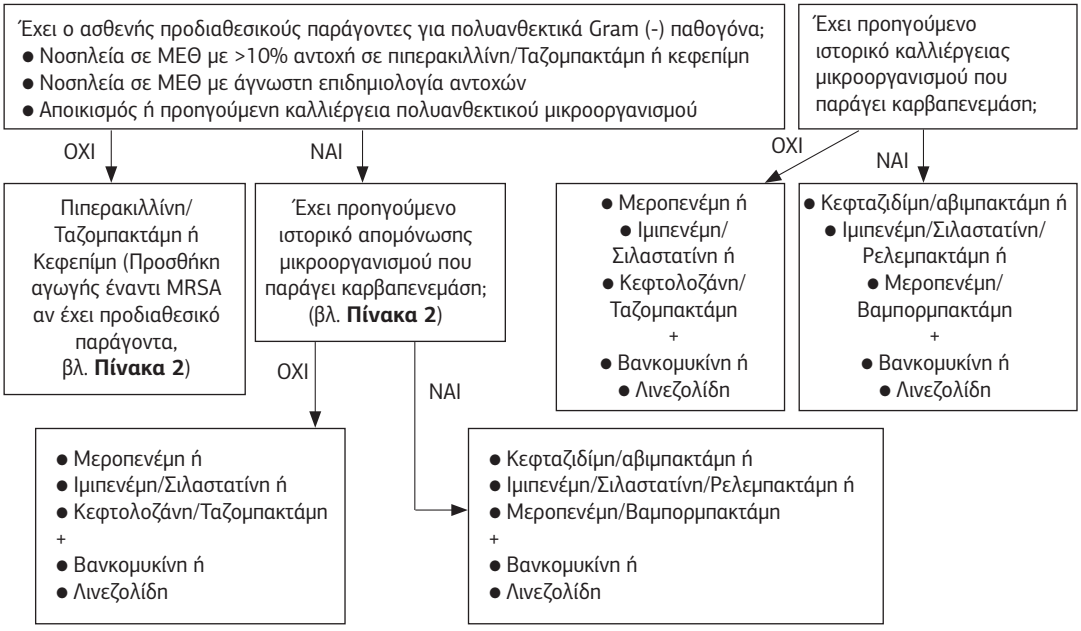
Πίνακας 4. Επανεκτίμηση σε 72 ώρες

Θετική καλλιέργεια + πτώση τιμής βιοδεικτών (PCT, CRP) + κλινική βελτίωση
Στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή για το απομονωθέν παθογόνο, από το παλιότερο στο νεότερο αντιβιοτικό
Αρνητική καλλιέργεια + φυσιολογική ή πτωτική τιμής βιοδεικτών (PCT, CRP) + κλινική βελτίωση ή εναλλακτική διάγνωση
Εξετάστε πιθανή διακοπή αντιμικροβιακών την 7η ημέρα
Μη ανταπόκριση στην αγωγή ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας
Έλεγχος για ακατάλληλη δόση ή τρόπο χορήγησης των αντιμικροβιακών
Έλεγχος για συλλογή (εμπύημα, απόστημα)
Επέκταση της κάλυψης για παθογόνα με εκτεταμένη αντοχή (XDR)
Συμπληρωματική θεραπεία με εισπνεόμενα αντιμικροβιακά
Αναθέωρηση της διάγνωσης

Σχήμα 2. Εμπειρική Θεραπεία NV-HAP σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία



Σχήμα 3. Εμπειρική Θεραπεία VAP σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία



4. ΠΡΟΛΗΨΗ

Με βάση τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες παρατίθενται οι κάτωθι παράγοντες, οι οποίοι έχουν ισχυρή βιβλιογραφική ένδειξη ότι μειώνουν τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τη θνητότητα, το κόστος και τη διάρκεια νοσηλείας.

- Εφαρμογή μέτρων όπως η εκπαίδευση του προσωπικού, η συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού και η απομόνωση (χωροταξικά και με λήψη προφυλακτικών μέτρων επαφής) των ασθενών με πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Συνεχής καταγραφή των λοιμώξεων στη ΜΕΘ, των υπεύθυνων παθογόνων και της παρουσίας πολυανθεκτικών παθογόνων με ενδημικό ή επιδημικό χαρακτήρα ώστε να καθορίζεται η πολιτική χρήσης αντιμικροβιακών και επιλογής εμπειρικής θεραπείας.
- Η διασωλήνωση και η επαναδιασωλήνωση πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν και όπου ενδείκνυται να εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός.
- Ελαχιστοποίηση καταστολής. Συστήνεται να αποφεύγονται οι βενζοδιαζεπίνες.
- Διατήρηση της θέσης του ασθενούς στις 30-45°, ειδικά όταν χορηγείται εντερική διατροφή.
- Διατήρηση της στοματικής υγιεινής μέ οδοντικό βούρτσισμα και όχι χρηση χλωρεξιδίνης.
- Προτίμηση πρώιμης εντερικής έναντι παρεντερικής σιτίσεως.
- Αλλαγή του κυκλώματος του αναπνευστήρα μόνο αν είναι εμφανώς ρυπαρό ή δυσλειτουργεί.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016,63,e61-e111.
2. Klompas M, Branson R, Cawcutt K. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43):687-713.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo *RA*. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales (ESBL- E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis* 2022;75:187-212.
4. Wicky PH, Martin-Loeches I, Timsit JF. HAP and VAP after guidelines. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43:248-254.
5. Vallecoccia MS, Dominedò C, Cutuli SL, Martin-Loeches I, Torres A, De Pascale G. Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia? *Eur Respir Rev* 2020;29(157):200023.
6. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Descriptive epidemiology and outcomes of nonventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med* 2022;50:460-68.
7. Saied W, Martin-Loeches I, Timsit JF. What is new in non-ventilated ICU-acquired pneumonia? Intensive Care Med 2020,46,488-491.
8. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator- associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3):1700582.
9. Keane S, Vallecoccia MS, Nseir S, Martin-Loeches I. How can we distinguish ventilator- associated tracheobronchitis from pneumonia? *Clin Chest Med* 2018;39:785-96.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. Available online: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf.
11. Renaud C, Kollef MH. Classical and molecular techniques to diagnose HAP/VAP. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43:219-28.
12. Leone M, Bouadma L, Bouhemad Bn et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:83-98.
13. Ranzani OT, Senussi T, Idone F et al. Invasive and non-invasive diagnostic approaches for microbiological diagnosis of hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* 2019;23:51.
14. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res* 2018;4(2):00028-2018.

Κεφάλαιο 6

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Συντονιστής:
Αντώνιος Παπαδόπουλος

Ομάδα Εργασίας:
Ηλίας Καραϊσκος, Ανδρέας Σκολαρίκος, Στυλιανός Ασημακόπουλος

1. Ταξινόμηση - Ορισμοί

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν συχνό είδος λοιμώξεων τόσο μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών όσο και μεταξύ των ασθενών της κοινότητας. Οι συστάσεις που ακολουθούν, αποσκοπούν στη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προσαρμοσμένες στα ελληνικά δεδομένα, καθώς και τη μικροβιακή αντοχή στα διάφορα αντιμικροβιακά.

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. Ταξινομούνται επίσης σε *επιπλεγμένες* ή *μη επιπλεγμένες*. Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις εμφανίζουν ασθενείς με συνύπαρξη ανατομικής διαταραχής (π.χ. απόφραξη ουροποιητικού συστήματος, νεφρολιθίαση, παλινδρόμηση ή κατακράτηση ούρων, ουρολογική επέμβαση ή χειρισμό, βλάβη νωτιαίου μυελού, νευρογενή κύστη, πολυκυστικούς νεφρούς, κυστεοκήλη, συρίγγιο) ή λειτουργικής διαταραχής (π.χ. ασπληνία, κακοήθεια, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, άλλη ανοσοκαταστολή, σοβαρή αναπνευστική ή ηπατική ή νεφρική νόσο ή αιμοκάθαρση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη με HbA1c > 8%). Θεωρείται, επίσης, ότι εμφανίζουν επιπλεγμένες λοιμώξεις οι άνδρες, οι έγκυες γυναίκες, τα παιδιά, οι νοσηλευόμενοι και οι ένοικοι μονάδων φροντίδας ηλικιωμένων, καθώς και οι φέροντες καθετήρα ουροδόχου κύστεως ή ουρητηρικό stent ή νεφροστομία. Οι επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις είναι πολλές φορές επίμονες ή υποτροπιάζουσες και συχνά δημιουργούνται από νοσοκομειακά ή πολυανθεκτικά παθογόνα.

Ιδιαίτερη οντότητα αποτελεί η *ασυμπτωματική μικροβιουρία*, καθ' όσον αυτή δεν αποτελεί πραγματική λοίμωξη, παρά μόνον υποδηλώνει την παρουσία μικροβίων στα ούρα.

Ουροσήψη παραδοσιακά ονομάζεται η σηπτική κατάσταση που συνοδεύει μία λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στο 10-20% των περιπτώσεων της οξείας πυελονεφρίτιδας. Είναι όμως προτιμότερο να χρησιμοποιείται ο σύγχρονος όρος *σήψη* και να αναφέρεται το κλινικό σύνδρομο που την προκάλεσε, π.χ. σήψη επί εδάφους οξείας πυελονεφρίτιδας.

Υποτροπιάζουσα λοίμωξη του ουροποιητικού, συνήθως κυστίτιδα, θεωρείται η λοίμωξη που επανεμφανίζεται μετά την πλήρη κλινική ή μικροβιολογική ανταπόκριση ενός προηγούμενου επεισοδίου και οφείλεται στο ίδιο,

με το προ της θεραπείας, μικροβιακό στέλεχος. Ως *επαναλοίμωξη* ορίζεται η επανεμφάνιση λοίμωξης από διαφορετικό μικροοργανισμό.
Τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση και τη διάκριση μεταξύ των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

2. Παθογένεια

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

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

Κατηγορία	**Κλινική διάγνωση**	**Εργαστηριακή διάγνωση**
Οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα σε υγιείς μη έγκυες γυναίκες	Δυσουρία, επιτακτική ούρηση, συχνουρία, νυκτουρία, υπερηβικός πόνος	≥10 πυοσφαίρια/κοπ. Συνήθης η μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία. $\geq 10^2$- $\geq 10^3$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης.
Οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα σε υγιείς μη έγκυες γυναίκες	Πυρετός, ρίγος, οσφυϊκός πόνος, ναυτία, έμετος, θετικό σημείο πλευροσπονδυ-λικής γωνίας, με ή χωρίς συμπτώματα κυστίτιδας. Αποκλεισμός άλλων διαγνώσεων ελλείψει ιστορικού ή κλινικής απόδειξης ανωμαλίας του ουροποιητικού.	≥10 πυοσφαίρια/κοπ. Ήπια λευκωματουρία και κυλινδρουρία ενισχύει τη διάγνωση. $\geq 10^4$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης.
Επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού - κυστίτιδα - πυελονεφρίτιδα	Οποιοσδήποτε συνδυασμός συμπτωμάτων από τις δύο προηγούμενες κατηγορίες, με ύπαρξη μίας ή περισσοτέρων λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού.	>10 πυοσφαίρια/κοπ. $>10^5$ αποικίες/ml σε γυναίκες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης. $>10^4$ αποικίες/ml σε άνδρες, σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης ή σε δείγμα ούρων που λήφθηκε με καθετήρα.
Ασυμπτωματική μικροβιουρία	Κανένα σύμπτωμα από το ουροποιητικό	$>10^5$ αποικίες/ml σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες ούρων με >24 ώρες διαφορά.
Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις	Τουλάχιστον 2 επεισόδια στη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών ή τουλάχιστον 3 επεισόδια τους τελευταίους 12 μήνες με μη επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, τεκμηριωμένη με καλλιέργεια ούρων, Αφορά γυναίκες, χωρίς ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες.	$>10^3$ αποικίες/ml σε δείγμα ούρων που λήφθηκε κατά το μέσο της ούρησης.

Το κυρίαρχο παθογόνο αίτιο των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, τόσο στις νοσοκομειακές όσο και στις εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις, είναι το *Escherichia coli* σε συχνότητα που κυμαίνεται από 75% μέχρι

95% των περιπτώσεων. Ακολουθούν οι *Proteus spp, Klebsiella spp* και *Enterococcus spp* και στις περιπτώσεις των νοσοκομειακών λοιμώξεων η *Pseudomonas spp,* τα *Enterobacterales* και η *Candida spp*.
Στον **Πίνακα 2** περιγράφονται τα ποσοστά αντοχής της *Escherichia coli* στη χώρα μας στα διάφορα αντιμικροβιακά, τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή εμπειρικής θεραπείας, αναμένοντας τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά τα αντιμικροβιακά εκείνα, στα οποία η αντοχή υπερβαίνει το 20%, ενώ για τις κινολόνες όταν η αντοχή υπερβαίνει το 10%. Σημειώνεται ότι, με βάση τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία που παρατίθενται στον **Πίνακα 2**, πέραν της κοτριμοξαζόλης, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην εμπειρική θεραπεία ούτε οι κινολόνες (αντοχή σε σιπροφλοξασίνη 20,3% και υψηλή αντοχή σε ναλιδιξικό οξύ 27%, που είναι ο προθάλαμος της αντοχής στις κινολόνες). Χρειάζεται συνεχής επιτήρηση της επιδημιολογίας της μικροβιακής αντοχής, με ιδιαίτερη έμφαση και επέκταση του ελέγχου για όλες τις από του στόματος επιλογές π.χ. νιτροφουραντοΐνη και φωσφομυκίνη.

Πίνακας 2. Αντοχή της *E. coli* στα διάφορα αντιμικροβιακά, σε καλλιέργειες ούρων εξωνοσοκομειακών ασθενών (WHONET GREECE, 2021)

Αντιμικροβιακό	**% αντοχή στην Ελλάδα**
Αμπικιλλίνη	45,7
Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	24,7
Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό	16,4
Τικαρκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ	8,2
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	3,5
Κεφαλοθίνη	13,5
Κεφοξιτίνη	1,1
Κεφοταξίμη	12,1
Κεφτριαξόνη	11,8
Κεφταζιδίμη	8,4
Κεφεπίμη	10,2
Αζτρεονάμη	10,7
Γενταμικίνη	6,7
Αμικασίνη	1,4
Τομπραμυκίνη	7,5
Ιμιπενέμη	0,4
Ναλιδιξικό οξύ	27
Σιπροφλοξασίνη	20,3
Κοτριμοξαζόλη	23,4

3. Οξεία μη επιλεγμένη κυστίτιδα σε προεμμηνοπαυσιακές μη εγκύους γυναίκες
Η οξεία κυστίτιδα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, αφού κάθε επεισόδιο σχετίζεται με 6,1 ημέρες διάρκεια συμπτωμάτων, 2,4 ημέρες περιορισμένης δραστηριότητας, 1,2 ημέρες χωρίς εργασία και περίπου 0,5 ημέρες κατάκλισης. Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

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

Αντιμικροβιακό	Δοσολογία	Διάρκεια (ημέρες)
Θεραπεία πρώτης επιλογής		
Νιτροφουραντοΐνη	100 mg q 8-12h	5-7
Κοτριμοξαζόλη	160/800 mg q12h	3
Πιβμεκιλλινάμη	400 mg q12h	5
Φωσφομυκίνη	3 g	εφάπαξ
Θεραπεία δεύτερης επιλογής		
Σιπροφλοξασίνη	250 mg q12h	3
Λεβοφλοξασίνη	250-500 mg q24h	3
Οφλοξασίνη	200 mg q12h	3
Νορφλοξασίνη	400 mg q12h	3
Προυλιφλοξασίνη	600 mg q24h	3
Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό οξύ	625 mg q8h ή 1 g q12h	5-7

Παρατηρήσεις:

1. Οι οξείες ανεπίπλεκτες κυστίτιδες σε νέες μη εγκύους γυναίκες με τυπική συμπτωματολογία, συνήθως οφείλονται σε προβλέψιμα παθογόνα (κυρίως πολυευαίσθητα στελέχη *E. coli*), δεν χρειάζονται απεικονιστικό έλεγχο ή καλλιέργεια ούρων και είναι δυνατόν να θεραπευθούν με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.
2. Η επιλογή των αντιμικροβιακών εξατομικεύεται με βάση το ιστορικό του ασθενούς (πρόσφατη χρήση του σκευάσματος ή νοσηλεία, συμμόρφωση, αλλεργίες), την τοπική επιδημιολογία, τη διαθεσιμότητα και το κόστος.
3. Δεν επιλέγεται αντιμικροβιακό με αντοχή στην κοινότητα > 20 % (βλ. **Πίνακα 2**) ή εάν έχει χορηγηθεί τους τελευταίους 3–6 μήνες, εκτός εάν έχει προηγηθεί καλλιέργεια ούρων με αντιβιόγραμμα, που επιτρέπει τη χρήση του.
4. Δεν απαιτείται καλλιέργεια ούρων μετά το πέρας της αντιμικροβιακής αγωγής, εκτός εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή υποτροπιάζουν εντός 2 εβδομάδων.
5. Τα δεδομένα για την ανεπίπλεκτη κυστίτιδα στους άνδρες είναι περιορισμένα. Χορηγείται αγωγή (κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη) επί 7–14 ημέρες. Απαιτείται απεικονιστικός έλεγχος του ουροποιητικού, καθώς είναι δυνατόν να υποκρύπτεται προστατίτιδα.
6. Τα περισσότερα από τα σκευάσματα πρώτης επιλογής (νιτροφουραντοΐνη, πιβμεκιλλινάμη και φωσφομυκίνη) δεν διαταράσσουν σημαντικά τη χλωρίδα του εντέρου και επάγουν δυσκολότερα μικροβιακή αντοχή (collateral damage).
7. Οι φθοριοκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως τελική επιλογή επί αποτυχίας ή αδυναμίας χρήσης άλλων σκευασμάτων και μόνο με τεκμηριωμένη ευαισθησία στο αντιβιόγραμμα, διότι εμφανίζουν υψηλή αντοχή στην κοινότητα ή επάγουν την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και παρουσιάζουν σπάνιες μεν αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. τενοντίτιδες, ρήξη αχιλλείου τένοντα, διαταραχές ΚΝΣ, μη αναστρέψιμη νευροπάθεια, διαχωρισμό αορτής).
8. Οι β-λακτάμες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται μόνο επί αποτυχίας ή αδυναμίας χρήσης άλλων σκευασμάτων, διότι εμφανίζουν μικρότερο βαθμό μικροβιακής εκρίζωσης και υψηλότερη συχνότητα υποτροπών και ανεπιθύμητων ενεργειών. Εφόσον χορηγηθούν β-λακτάμες (π.χ. αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, κεφαλοσπορίνες), η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον πενθήμερη.

4. Υποτροπιάζουσα μη επιλεγμένη κυστίτιδα σε γυναίκες

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. Σε νέες και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται η σεξουαλική δραστηριότητα, ο νέος σεξουαλικός σύντροφος, η χρήση ενδοτραχηλικού σπιράλ ή σπερματοκτόνων ως αντισυλληπτικών, καθώς και τα αντισυλληπτικά δισκία. Γενικά, φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση. Σε μεγαλύτερες ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται η παρουσία κυστεοκήλης, το αυξημένο υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση, η ακράτεια και η ατροφία του κόλπου. Απαιτείται καλλιέργεια ούρων, απεικονιστικός έλεγχος και γυναικολογική εξέταση.

Κάθε νέο επεισόδιο κυστίτιδας πρέπει να θεραπεύεται με βάση την καλλιέργεια ούρων και το αντιβιόγραμμα και για βραχύ χρονικό διάστημα ≤ 7 ημερών. Είναι αναγκαίο να διασφαλίζεται η εκρίζωση της ουρολοίμωξης με στείρα καλλιέργεια ούρων 1-2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Για την αποφυγή υποτροπών (και εφόσον αριθμούν ≥ 2 το 6μηνο ή ≥ 3 το 12μηνο), ο αποτελεσματικότερος τρόπος προφύλαξης έχει αποδειχθεί ότι είναι η χημειοπροφύλαξη με τη χορήγηση μικρών δόσεων αντιμικροβιακού για μεγάλο χρονικό διάστημα, προ της νυχτερινής κατάκλισης, με την προϋπόθεση ότι το αντιμικροβιακό που επιλέγεται είναι δραστικό σύμφωνα με το αντιβιόγραμμα.

Το συνηθέστερο σχήμα που προτείνεται είναι νιτροφουραντοΐνη 50-100 mg/24ωρο ή κοτριμοξαζόλη 40/200 mg/24ωρο ή 3 φορές την εβδομάδα ή φωσφομυκίνη 3 g κάθε 7–10 ημέρες. 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%. Επί νέας υποτροπής χορηγείται χημειοπροφύλαξη επί 1 έτος.

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

Σε γυναίκες στις οποίες η εμφάνιση της λοίμωξης σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα, προτείνεται η προληπτική χορήγηση μιας δόσης νιτροφουραντοΐνης 50-100mg ή κοτριμοξαζόλης 240 ή 480 mg αμέσως πριν ή μετά τη σεξουαλική επαφή. Σημειώνεται ότι σε περίπτωση λήψης κινολόνης, τυχόν εγκυμοσύνης που δεν ήταν γνωστή, ουδέποτε πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της κύησης, διότι δεν έχει αποδειχθεί κανένας κίνδυνος τερατογένεσης για το έμβρυο. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προτείνεται η ενδοκολπική χρήση οιστρογόνων. Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από τη χρήση cranberry, προβιοτικών, μαννόζης ή methenamine hippurate.

5. Οξεία πυελονεφρίτιδα

Η οξεία πυελονεφρίτιδα είναι το σοβαρότερο είδος λοίμωξης του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, συχνά συνοδεύεται από μικροβιαιμία (10–40%) και απαιτεί νοσοκομειακή θεραπεία. Η βακτηριαιμική οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock που συνοδεύονται από υψηλή θνητότητα (>20%).

Οι ασθενείς με οξεία πυελονεφρίτιδα παρουσιάζουν αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων με ρίγος, υψηλό πυρετό, ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο άλγος οσφύος και κυστικά ενοχλήματα όπως είναι συχνουρία, δυσουρία και έπειξη προς ούρηση. Αρκετοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση, αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, πυουρία, αιματουρία, μικροβιουρία και σε ποσοστό 10% αύξηση της κρεατινίνης του ορού.

Τα μικροβιακά αίτια της οξείας πυελονεφρίτιδας είναι τα ίδια που ανευρίσκονται σε όλες τις ουρολοιμώξεις,

με προεξάρχον την *Escherichia coli* και άλλα είδη των εντεροβακτηριακών (π.χ. *Klebsiella spp., Proteus spp*.). Η απομόνωση, γενικά, των *Proteus spp.* ή των *Enterococcus spp.* 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 αντιμικροβιακά (π.χ. *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter*). Οι συνήθεις επιπλοκές της οξείας πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν τη σήψη, τη δημιουργία νεφρικών και περινεφρικών αποστημάτων και επί απόφραξης, τη δημιουργία πυόνεφρου.

Η εμπειρική θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με οξεία πυελονεφρίτιδα παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**.

Οι ασθενείς της κοινότητας με ήπια ή μέτριας βαρύτητας κλινική εικόνα, χωρίς επηρεασμό των ζωτικών λειτουργιών, απορρύθμιση συννοσηροτήτων και αποφρακτική ουροπάθεια, μπορούν να λάβουν από του στόματος θεραπεία στο σπίτι. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική εικόνα και εμφανίζουν σημεία σήψης ή απορρύθμιση συννοσηροτήτων (π.χ. σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιακής ανεπάρκειας) ή στοιχεία αποφρακτικής ουροπάθειας, οι έγκυες γυναίκες και οι υπερήλικες πρέπει να νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, τουλάχιστον μέχρι ύφεσης των οξέων συμπτωμάτων για 48-72 ώρες **(Σχήμα 1)**.

Δεδομένης (α) της αυξημένης αντοχής των εντεροβακτηριακών στην Ελλάδα σε κινολόνες και κοτριμοξαζόλη, που αποτελούν αντιμικροβιακά εκλογής για την από του στόματος αντιμετώπιση της οξείας πυελονεφρίτιδας και (β) της μικρότερης κλινικής αποτελεσματικότητας των β-λακταμικών, στην εμπειρική θεραπεία του ασθενή που δύναται να λάβει από του στόματος αγωγή, είναι αναγκαία η αρχική χορήγηση ενός μακράς δράσης παρεντερικού αντιμικροβιακού όπως κεφτριαξόνης, αμινογλυκοσίδης (αμικασίνης ή γενταμικίνης) ή ερταπενέμης (αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για ESBL) εν αναμονή του αντιβιογράμματος και με εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε 48-72 ώρες. Μετά την απάντηση του αντιβιογράμματος, εφόσον τεκμηριώνεται η ευαισθησία σε κινολόνες και κοτριμοξαζόλη, οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται ως πρώτη επιλογή, ενώ τα β-λακταμικά όπως αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, κεφουροξίμη και κεφιξίμη χρησιμοποιούνται ως δεύτερη επιλογή επί αντοχής, δυσανεξίας ή αντενδείξεων σε κινολόνες και κοτριμοξαζόλη. Η νιτροφουραντοΐνη και η φωσφομυκίνη δεν επιτυγχάνουν επαρκείς συγκεντρώσεις στον νεφρικό ιστό και δεν ενδείκνυνται σε οξεία πυελονεφρίτιδα.

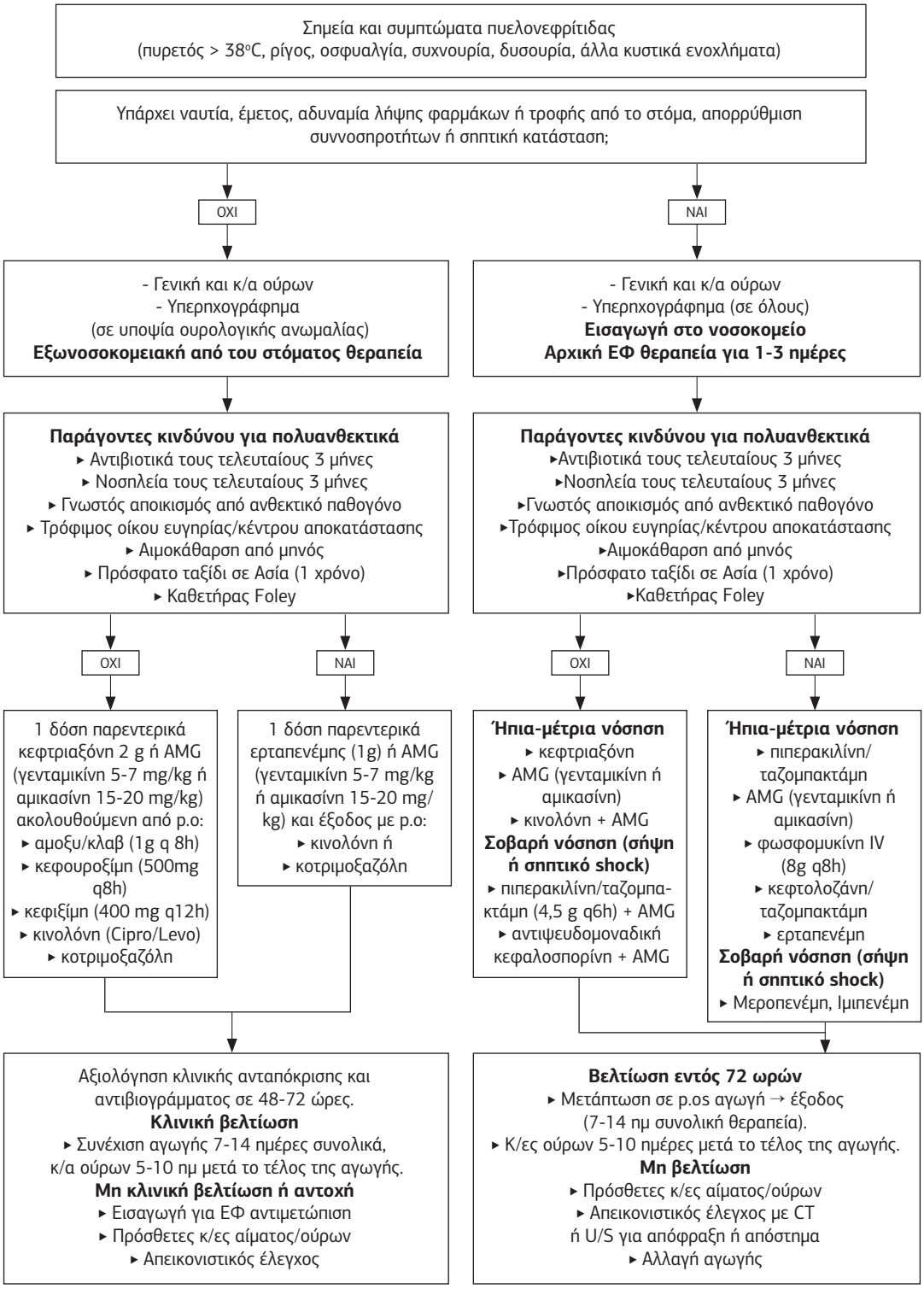
Η **διάρκεια της θεραπείας** σε ανεπίπλεκτη οξεία πυελονεφρίτιδα ή σε βακτηριαιμική (από Gram-αρνητικό παθογόνο) οξεία πυελονεφρίτιδα με ταχεία κλινική ανταπόκριση είναι 7 ημέρες με τη χρήση κινολονών (5 ημέρες με χρήση λεβοφλοξασίνης 750 mg q24h), 10 ημέρες με τη χρήση κοτριμοξαζόλης και 10–14 ημέρες με τη χρήση β-λακταμικών. Σε βραδύτερη κλινική ανταπόκριση τα διαστήματα αυτά μπορεί επιμηκυνθούν. Σε επιπλεγμένες περιπτώσεις, όπως σε εστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα ή σε νεφρικό απόστημα, απαιτούνται 3 ή 4-6 εβδομάδες θεραπείας, αντιστοίχως, με χρήση κινολονών. Το είδος της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας της νοσοκομειακής οξείας πυελονεφρίτιδας πρέπει να βασίζεται στην επιδημιολογία της αντοχής των μικροβίων του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και να αποκλιμακώνεται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών προς απλούστερα θεραπευτικά σχήματα.

6. Λοιμώξεις ουροποιητικού από πολυανθεκτικά παθογόνα

Στην εποχή των πολυανθεκτικών μικροβίων και στο επιδημιολογικό περιβάλλον της Ελλάδας, είναι αναγκαία η ταυτοποίηση του μηχανισμού αντοχής για την ορθολογική χρήση και τη διατήρηση της δραστικότητας των αντιμικροβιακών παραγόντων. Στη στοχευμένη θεραπεία της οξείας πυελονεφρίτιδας ή των επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL, αν ο ασθενής είναι βαρέως πάσχων (σηπτική καταπληξία), χρησιμοποιείται αποκλειστικά καρβαπενέμη (μεροπενέμη ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη), ενώ σε μη βαρέως πάσχοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν στενότερου φάσματος αντιμικροβιακά, εφόσον τεκμηριώνεται η ευαισθησία του παθογόνου σε αυτά με την σειρά που αναφέρεται στον **Πίνακα 4.**

Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνεχή ή παρατεταμένη έγχυση (3–4 ώρες) σε παθογόνα με MIC ≤ 8μg/mL (προσδιορισμός με broth microdilution). Επί μη ευαισθησίας στα στενότερου φά-

Σχήμα 1. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενούς με οξεία πυελονεφρίτιδα



σματος αντιμικροβιακά και προς αποφυγή χρήσης καρβαπενέμης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Σε περιπτώσεις κυστίτιδας, εφόσον τεκμηριώνεται ευαισθησία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν νιτροφουραντοΐνη, κοτριμοξαζόλη, κινολόνες, φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, ενώ επί μη ευαισθησίας σε αυτές τις επιλογές είτε πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (αν MIC ≤ 8 μg/mL) ή κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη (προτιμάται η ερταπενέμη, αν δεν έχει απομονωθεί ψευδομονάδα).

Σε λοιμώξεις από Gram-αρνητικά ανθεκτικά σε καρβαπενέμες, η ταυτοποίηση του μηχανισμού αντοχής καθοδηγεί τις επιλογές της στοχευμένης θεραπείας. Στον **Πίνακα 4** παρατίθενται οι επιλογές αντιμικροβιακών για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από τα κύρια παθογόνα με αντοχή στις καρβαπενέμες αναλόγως του μηχανισμού αντοχής. Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από το είδος της λοίμωξης ουροποιητικού που θεραπεύεται (π.χ. κυστίτιδα ή πυελονεφρίτιδα), τη βαρύτητα και την κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση και δεν παρατείνεται πέραν των προτεινόμενων διαστημάτων, επειδή απομονώθηκε ανθεκτικό παθογόνο.

Πίνακας 4. Θεραπεία λοιμώξεων ουροποιητικού από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα

Παθογόνο	**Οξεία πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις**	**Κυστίτιδα**
Α. Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν ESBL	**(α) Σοβαρές λοιμώξεις (σηπτικό shock)** ● καρβαπενέμες (ιμιπενέμη 0,5 g q 6h, έγχυση 30 min, μεροπενέμη 2 g q 8h, 3h έγχυση). **(β) Ήπια-μέτρια λοίμωξη** ● Κινολόνες (Cipro: 400 mg q 12h IV / 500mg q 12 h p.o. Levo: 750 mg q 24 h). ● Κοτριμοξαζόλη (8-12 mg/kg την ημέρα τριμεθοπρίμης, μοιρασμένο q 8-12h). ● Αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη 7 mg/kg q 24h ή αμικασίνη 15 mg/kg q 24h). ● Φωσφομυκίνη (σε πυελονεφρίτιδα IV 8g q 8h, σε 3h έγχυση, σε προστατίτιδα από *E. coli* βλ. προστατίτιδα). ● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (μη βακτηριαιμική λοίμωξη, με MIC≤8μg/mL, 4,5 g q 6h, σε 3h έγχυση). **Επί αντοχής στα ανωτέρω:** ● Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (1,5 g q 8h, για διάσωση καρβαπενεμών απουσία άλλων δραστικών επιλογών), ● Καρβαπενέμη (ερταπενέμη 1 g q 24h, ιμιπενέμη, μεροπενέμη ως ανωτέρω),	**Προτιμώμενα:** ● Νιτροφουραντοΐνη (100 mg q 6h, 5-7d). ● Κοτριμοξαζόλη (960 q 12h, 3-5d). **Εναλλακτικά:** ● Κινολόνες (Cipro/Levo). ● Φωσφομυκίνη (μόνο σε *E. coli*, 3g p.o άπαξ). ● Αμινογλυκοσίδη (μία δόση π.χ. γενταμικίνη 5 mg/kg ή αμικασίνη 15 mg/kg). **Επί αντοχής στα ανωτέρω:** ● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (MIC≤8 μg/mL, 4,5 g q 6h). ● Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (1,5 g q 8h, για διάσωση καρβαπενεμών). ● Καρβαπενέμη (ερταπενέμη 1 g q24h, ιμιπενέμη 0.5g q 6h, μεροπενέμη 1 g q8h, όλα σε έγχυση 30 min).
Β. Gram-αρνητικά βακτηρίδια με αντοχή σε καρβαπενέμες		
Εντερο-βακτηριακά **- KPC (+)**	**Προτιμώμενα:** ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη (2,5 g q 8h, 3h έγχυση). ● Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη (4 g q 8h, 3h έγχυση). ● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη (1,25 g q 6h, 30min έγχυση) ● Κεφιντεροκόλη (2 g q 8h, 3h έγχυση)	**Προτιμώμενα:** ● Νιτροφουραντοΐνη ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) **Εναλλακτικά:** ● Αμινογλυκοσίδη (μία δόση) ● Φωσφομυκίνη (*E. coli*, 3 g p.o άπαξ) ● Κολιστίνη **Επί αντοχής στα ανωτέρω:** ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ● Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη ● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη ● Κεφιντεροκόλη

- OXA-48 (+)	**Εναλλακτικά:** Αμινογλυκοσίδη **Προτιμώμενα:** ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ● Κεφιντεροκόλη (2 g q 8h, 3h έγχυση) **Εναλλακτικά:** Αμινογλυκοσίδη	**Προτιμώμενα:** ● Νιτροφουραντοΐνη ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) **Εναλλακτικά:** ● Αμινογλυκοσίδη (μία δόση) ● Φωσφομυκίνη (*E. coli*, 3 g p.o άπαξ) ● Κολιστίνη **Επί αντοχής στα ανωτέρω:** ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ● Κεφιντεροκόλη
- VIM ή NDM (+)	**Προτιμώμενα:** ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) ● Αζτρεονάμη/αβιμπακτάμη (2/0.67 g φόρτιση, 1.5/0.5 g q6h, 3h έγχυση) ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + Αζτρεονάμη (2 g q8h, 2h έγχυση) ● Κεφιντεροκόλη **Εναλλακτικά:** Αμινογλυκοσίδη	**Προτιμώμενα:** ● Νιτροφουραντοΐνη ● Κοτριμοξαζόλη ● Κινολόνες (Cipro/Levo) **Εναλλακτικά:** ● Αμινογλυκοσίδη (μία δόση) ● Φωσφομυκίνη (*E. coli*, 3 g p.o άπαξ) ● Κολιστίνη **Επί αντοχής στα ανωτέρω:** ● Αζτρεονάμη/αβιμπακτάμη ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + Αζτρεονάμη ● Κεφιντεροκόλη
Pseudomonas **(DTR)**	**Προτιμώμενα:** ● Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη ● Κεφιντεροκόλη (εκλογής σε MBL+) **Εναλλακτικά:** ● Αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, φωσφομυκίνη (σε συνδυασμό)	**Προτιμώμενα:** ● Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ● Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη ● Κεφιντεροκόλη (εκλογής σε MBL+) **Εναλλακτικά:** ● Αμινογλυκοσίδη (μία δόση) ● Κολιστίνη ● Φωσφομυκίνη
Acinetobacter	**Προτιμώμενα:** ● Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη (9 g q 8h, 4h έγχυση) ασχέτως ευαισθησίας + τουλάχιστον άλλον ένα δραστικό παράγοντα (π.χ. κολιστίνη ή αμινογλυκοσίδη ή κεφιντεροκόλη) **Σε αντοχή σε άλλες επιλογές:** ● Κεφιντεροκόλη (σε συνδυασμό με 2ο παράγοντα, προτιμάται η αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη) **Σε παν-ανθεκτικό στέλεχος:** Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη (9 g q 8h, 4h έγχυση) + Μεροπενέμη (2 g q 8h, 3h έγχυση) + Κολιστίνη	**Προτιμώμενα:** ● Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη (9 g q 8h, 4h έγχυση) ασχέτως ευαισθησίας + τουλάχιστον άλλον ένα δραστικό παράγοντα (π.χ. κολιστίνη ή αμινογλυκοσίδη ή κεφιντεροκόλη) **Σε αντοχή σε άλλες επιλογές:** ● Κεφιντεροκόλη (σε συνδυασμό με 2ο παράγοντα, προτιμάται η αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη) **Σε παν-ανθεκτικό στέλεχος:** Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη (9 g q 8h, 4h έγχυση) + Μεροπενέμη (2 g q 8h, 3h έγχυση) + Κολιστίνη

Stenotrophomonas	**Συνδυαστική θεραπεία με δύο δραστικούς παράγοντες από:** ● Κοτριμοξαζόλη (8-12 mg/kg TMP) ● Κεφιντεροκόλη ● Λεβοφλοξασίνη **Επί αντοχής ή σε βαρέως πάσχοντες:** Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη	**Συνδυαστική θεραπεία με δύο δραστικούς παράγοντες από:** ● Κοτριμοξαζόλη (8-12 mg/kg TMP) ● Κεφιντεροκόλη ● Λεβοφλοξασίνη **Επί αντοχής ή σε βαρέως πάσχοντες:** Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη

7. Ασυμπτωματική μικροβιουρία

Ως ασυμπτωματική μικροβιουρία ορίζεται η παρουσία σημαντικού αριθμού μικροβίων στα ούρα (>10^5 cfu/ml), σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης. Η συχνότητα εμφάνισής της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, το φύλο και την παρουσία ή όχι λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος.

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης είναι ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. 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 ≥10^5 cfu/ml θέτουν τη διάγνωση. Στους άνδρες, μια θετική καλλιέργεια ούρων με ανάπτυξη μικροβίου ≥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 αιματουρία, λαμβάνεται υπόψη, αλλά δεν θέτει υποχρεωτικά τη διάγνωση ενεργού λοίμωξης. Η ασυμπτωματική μικροβιουρία σε ασθενείς που φέρουν μόνιμο καθετήρα κύστεως δεν απαιτεί θεραπεία, παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου αναπτύσσεται συμπτωματική λοίμωξη του ουροποιητικού π.χ. κυστίτιδα ή πυελονεφρίτιδα. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποδειχθεί ότι η ασυμπτωματική μικροβιουρία συνδέεται με μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια πυελονεφρίτιδα ή με ελάττωση της επιβίωσης των υπερηλίκων. Η προσπάθεια αποστείρωσης των ούρων με χορήγηση αντιμικροβιακών 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:

Α. Έγκυες γυναίκες: μία αρχική καλλιέργεια ούρων πραγματοποιείται μεταξύ 12ης και 16ης εβδομάδας της κύησης, ενώ μετά τη θεραπεία ελέγχεται με νέα καλλιέργεια η αποστείρωση των ούρων. Η έγκυος παρακολουθείται με καλλιέργεια ούρων ανά μήνα στη συνέχεια, μέχρι τον τοκετό, αν και η αξία αυτής της στρατηγικής δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί.

Β. Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ουρολογική επέμβαση υψηλού κινδύνου για πρόκληση βακτηριαιμίας (βιοψία προστάτου, διουρηθρική προστατεκτομή, ενδοουρολογικές ή διαδερμικές επεμβάσεις για αντιμετώπιση ουρολιθίασης). Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση των αντιμικροβιακών γίνεται για βραχύ διάστημα πριν την επέμβαση (1 δόση, 30-60 λεπτά πριν την επέμβαση ή το πολύ 2 δόσεις) και παρατείνεται μόνο σε ασθενείς που φέρουν βραχείας διάρκειας ουρηθρικούς καθετήρες, μέχρι αυτοί να αφαιρεθούν. Το

είδος των αντιμικροβιακών καθορίζεται από τις ευαισθησίες του μικροβίου σε αυτά, όπως προκύπτει από το αντιβιόγραμμα.
Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ή άλλων συμπαγών οργάνων και σε ασθενείς με ουδετεροπενία, δεν ενδείκνυται ο έλεγχος και η θεραπεία της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. Ειδικότερα, για τους ασθενείς με βαθιά και παρατεταμένη ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός πολυμορφοπυρήνων < 100/mm^3 για ≥ 7 ημέρες μετά από χημειοθεραπεία) δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, ώστε να δοθεί σαφής σύσταση.
Για τους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως για μικρό ή μεγάλο διάστημα, σημασία για την αποφυγή λοιμώξεων του ουροποιητικού έχει μόνο η φροντίδα του καθετήρα, όπως αυτή περιγράφεται στον **Πίνακα 5.**

Πίνακας 5. Μέτρα πρόληψης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με καθετήρα κύστεως. Αποφυγή άσκοπου καθετηριασμού

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 αντιμικροβιακών για προφύλαξη, είτε τοπικά είτε συστηματικά, λόγω τοποθέτησης του καθετήρα.
6. Αφαίρεση του καθετήρα το συντομότερο δυνατό (κατά προτίμηση στις πρώτες πέντε ημέρες).

6. Ουρολοιμώξεις σε εγκύους

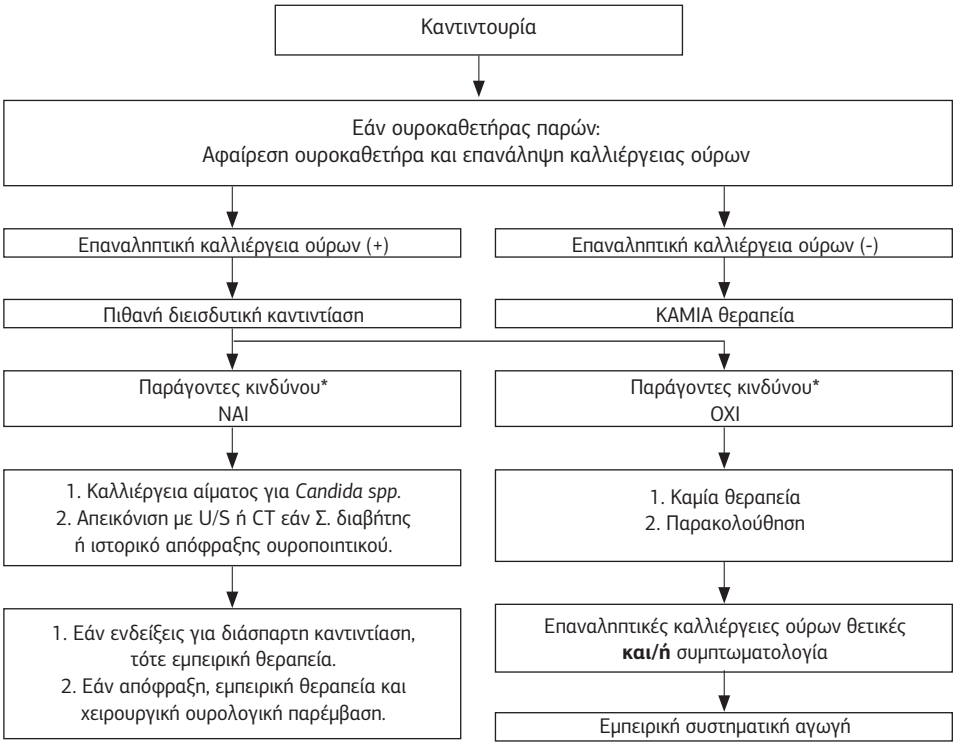
Στις έγκυες γυναίκες, σε ποσοστό 2-7% παρουσιάζεται ασυμπτωματική βακτηριουρία και 20-35% από αυτές θα αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, χαμηλού βάρους έμβρυο και για νεογνικό θάνατο. Η οξεία κυστίτιδα εμφανίζεται σε 1-2% των εγκύων γυναικών και η εκτιμώμενη επίπτωση της οξείας πυελονεφρίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι 0,5-2%. Οι ουρολοιμώξεις στις εγκύους εμφανίζονται συνήθως κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Συνιστάται σε όλες τις έγκυες να γίνεται έλεγχος για ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την 12η με 16η εβδομάδα εγκυμοσύνης. Τα κυριότερα παθογόνα που απομονώνονται συχνότερα είναι *Enterobacterales (Escherichia coli, Klebsiella spp, Proteus spp* και *Enterobacter spp*), και Gram-θετικά παθογόνα, όπως και ο *Streptococcus* group B. Η θεραπεία της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας μετά από καλλιέργεια ούρων και της οξείας κυστίτιδας, γίνεται με β-λακτάμες (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή κεφαλοσπορίνες β' γενεάς), καθώς και με νιτροφουραντοϊνη για χρονική διάρκεια 5-7 ημερών. Η φωσφομυκίνη αποτελεί επίσης θεραπευτική επιλογή για άπαξ χορήγηση. Η νιτροφουραντοϊνη και η κοτριμοξαζόλη συνιστάται να αποφεύγονται το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (ενώ η κοτριμοξαζόλη και στο τέλος της κύησης), αλλά αποτελούν εναλλακτική λύση (επί αλλεργιών στις άλλες κατηγορίες).
Για έγκυες με ασυμπτωματική βακτηριουρία ή κυστίτιδα από παθογόνο που παράγει ESBL, συνιστάται αγωγή με νιτροφουραντοϊνη ή φωσφομυκίνη.
Σε έγκυες με ασυμπτωματική βακτηριουρία ή κυστίτιδα που έχουν εξαλειφθεί τα συμπτώματα, η αξία των επαναληπτικών καλλιεργειών ούρων μετά το πέρας της θεραπείας δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί.
Για τη θεραπεία της οξείας πυελονεφρίτιδας κατά την εγκυμοσύνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι κεφαλοσπορίνες 2ης ή 3ης γενιάς, ο συνδυασμός αμινοπενικιλλίνης/αναστολέα (αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη). Σε απομόνωση στελέχους ESBL, η θεραπεία

εκλογής είναι οι καρβαπενέμες. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται η χορήγηση των κινολονών και των τετρακυκλινών, ενώ της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης κατά το πρώτο τρίμηνο και στο τέλος της κύησης. Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να χορηγηθούν αλλά με μεγάλη προσοχή, λόγω της γνωστής ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας (όχι όμως μεταξύ 5ου-7ου μηνός κύησης λόγω της οργανογένεσης του ωτός του εμβρύου).
Η προφυλακτική αγωγή επί συμπτωματικών υποτροπών των ουρολοιμώξεων είναι επιβεβλημένη, χορηγούμενη είτε συνεχώς είτε μετά από σεξουαλική επαφή και γίνεται με χορήγηση κεφαλεξίνης 250-500 mg ημερησίως ή νιτροφουραντοϊνης 50 mg (εάν δεν υπάρχει ανεπάρκεια G6PD) προ της νυκτερινής κατάκλισης.

9. Καντιντίαση του ουροποιητικού - καντιντουρία

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 spp.,* 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.* Η ανάδειξη της *Candida auris* αποτελεί ένα ανησυχητικό γεγονός, λόγω της πολυαντοχής και της δυσκολίας στην ταυτοποίηση και στην εκρίζωση.
Η κλινική εικόνα προσφέρει μικρή βοήθεια στον κλινικό ιατρό που αξιολογεί επεισόδιο καντιντουρίας. Ακόμη και ασθενείς με πιθανή, κλινικά σημαντική, καντιντουρία είναι πολλές φορές ασυμπτωματικοί. Συμπτώματα λοίμωξης του κατωτέρου ουροποιητικού όπως δυσουρία, συχνουρία και έπειξη προς ούρηση αναφέρονται μόνο σε ποσοστό 2-4% των ασθενών. Ασθενείς με χρόνιο ουροκαθετήρα σπανίως αναφέρουν παρόμοια συμπτώματα. Καντιντουρία με συνοδό στρογγυλή μυκητιακή 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 συστηματική προσέγγιση του ασθενούς με καντιντουρία. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι επί παρουσίας ουροκαθετήρα, συνιστάται να γίνεται αλλαγή αυτού (**Σχήμα 2**).
Οι γενικές οδηγίες αντιμετώπισης της καντιντουρίας και τα θεραπευτικά σχήματα που προτείνονται αναφέρονται στους **Πίνακες 6 και 7**. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη), η βορικοναζόλη και η ισουβοκοναζόλη, όπως και η λιποσωματική αμφοτερικίνη Β δεν αποβάλλονται από το ουροποιητικό και δεν αποτελούν φάρμακα επιλογής για λοιμώξεις ουροποιητικού από *Candida spp.* Βραχεία θεραπεία δεν συνιστάται. Σχήματα διαρκείας 7-14 ημερών είναι αποτελεσματικότερα. Η αφαίρεση ξένων σωμάτων από το ουροποιητικό υποβοηθά στην εξάλειψη της καντιντουρίας. Εάν είναι αδύνατη η αφαίρεση των ξένων σωμάτων, συνιστάται αλλαγή τους με νέα ξένα σώματα υπό σύγχρονη θεραπευτική αγωγή. Στον ουδετεροπενικό ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εχινοκανδίνη, καθώς η καντιντουρία μπορεί να αποτελεί ένδειξη συστηματικής λοίμωξης από *Candida.*

Σχήμα 2. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης καντιντουρίας



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

Πίνακας 6. Γενικές οδηγίες αντιμετώπισης καντιντουρίας

Ενδείξεις θεραπείας καντιντουρίας	
Α. Ασθενείς με συμπτωματολογία λοίμωξης του κατωτέρου ουροποιητικού	
Β. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με τις κάτωθι υποκείμενες καταστάσεις: ● Ασθενείς με ουδετεροπενία* ● Λιποβαρή νεογνά (νεογνό με σωματικό βάρος <1.500 g) ● Ασθενείς που θα υποστούν ουρολογικούς χειρισμούς	
Κυστίτιδα - πυελονεφρίτιδα	
Candida spp. με ευαισθησία στη φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη
Candida spp. με αντοχή στη φλουκοναζόλη	Αμφοτερικίνη δεοξυχολική ± φλουκυτοσίνη
Candida krusei	Αμφοτερικίνη Β δεοξυχολική
Candida auris	Εχινοκανδίνη + Αμφοτερικίνη Β δεοξυχολική *ή* Αμφοτερικίνη Β δεοξυχολική + φλουκυτοσίνη

Πίνακας 7. Τα δοσολογικά σχήματα για την αντιμετώπιση της καντιντουρίας

Αντιμυκητικό	**Δοσολογία**	**Οδός χορήγησης**	**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
Φλουκυτοσίνη	25 mg/kg κάθε 6 ώρες	Από του στόματος	7-14 ημέρες

10. Ουρηθρίτιδα

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πυώδες έκκριμα και πόνο στην ούρηση, ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Η πρωτοπαθής ουρηθρίτιδα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη δευτεροπαθή ουρηθρίτιδα, η οποία προσβάλει ασθενείς που φέρουν χρόνιο καθετήρα ή έχουν στενώματα ουρήθρας και προκαλείται συνήθως από ουροπαθογόνα μικρόβια. Στον **Πίνακα 8** δίνονται κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτοπαθή μικροβιακή ουρηθρίτιδα.

Πίνακας 8. Αλγόριθμος κλινικής και θεραπευτικής προσέγγισης της πρωτοπαθούς μικροβιακής ουρηθρίτιδας

Παθογόνα	**Διάγνωση**	**Θεραπεία**
Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα		
Neisseria gonorrhoeae	- Μικροσκοπική εξέταση εκκρίματος ή ουρηθρικού επιχρίσματος για αναζήτηση πολυμορφοπυρήνων. - Gram χρώση του εκκρίματος ή ουρηθρικού επιχρίσματος. - Απομόνωση του παθογόνου. - Μοριακός έλεγχος για σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα (STDs)	Κεφτριαξόνη 1 gr IM και αζιθρομυκίνη 2 g άπαξ per os **Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες:** - Γενταμικίνη 240 mg άπαξ IM και - Αζιθρομυκίνη 2 g άπαξ *per os*. **Επί αδυναμίας λήψης κεφτριαξόνης**: - Κεφιξίμη 800 mg άπαξ *per os* και αζιθρομυκίνη 2 g άπαξ per os
Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα		
Chlamydia trachomatis	Μοριακός έλεγχος για STDs	**Πρώτης επιλογής:** Δοξυκυκλίνη 100 mg q12h *per os* για 7 ημέρες. **Δεύτερης επιλογής:** Αζιθρομυκίνη 1 g άπαξ *per os* ή Αζιθρομυκίνη 500 mg q24h *per os* την πρώτη ημέρα και ακολούθως 250 mg q24h *per os* για 4 ημέρες *ή* Λεβοφλοξασίνη 500 mg q24h *per os* για 7 ημέρες.

Trichomonas vaginalis	Μοριακός έλεγχος για STDs	Μετρονιδαζόλη 2 g άπαξ *per os.*
Mycoplasma genitalium	Μοριακός έλεγχος για STDs	Δοξυκυκλίνη 100 mg *per os* q12h για 7 ήμερες και ακολούθως μοξιφλοξασίνη 400 mg q24h *per os* για 7 ημέρες
Ureaplasma urealyticum	Μοριακός έλεγχος για STDs	**Πρώτης επιλογής:** Δοξυκυκλίνη 100 mg q12h *per os* για 7 ημέρες **Δεύτερης επιλογής:** Αζιθρομυκίνη 1 g άπαξ *per os* *ή* Λεβοφλοξασίνη 500 mg q24h *per os* για 7 ημέρες

Σχόλια:

- Το *Mycoplasma hominis* δεν προκαλεί ουρηθρίτιδα.
- Το *Ureaplasma urealyticum* είναι σπάνια αιτία ουρηθρίτιδας.
- Η ανεύρεση των δύο ανωτέρω μικροβίων θεωρείται ασυμπτωματικός αποικισμός του ουροποιογεννητικού συστήματος και η θεραπεία θεωρείται αμφιλεγόμενη. Δεν συνιστάται θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.
- Θα πρέπει να δίδεται αγωγή και στους/στις σεξουαλικές συντρόφους των τελευταίων 60 ημέρων.
- Η αποχή από την σεξουαλική επαφή συνιστάται για διάστημα 7 ημερών, αφού έχουν υποχωρήσει τα συμπτώματα.
- Επανέλεγχος συνιστάται μετά από 3-μηνο με μοριακό έλεγχο για STD (Sexual Transmitted Disease) (πρώτα πρωινά ούρα ή ουρηθρικό έκκριμα).
- Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζουν ένα νέο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα πρέπει να ελέγχονται και για σύφιλη και HIV λοίμωξη.

Εκτός από τη μικροβιακή ουρηθρίτιδα, θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες άσηπτης ουρηθρίτιδας, όπως η επίδραση χημικών, μηχανικών και μη λοιμωδών φλεγμονωδών αιτίων, όπως η αντιδραστική αρθρίτιδα (σ. Reiter), η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet και η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (ν. Wegener). Η εμπειρική θεραπεία της ουρηθρίτιδας περιλαμβάνει κεφτριαξόνη ΙΜ 1000 mg άπαξ και δοξυκυκλίνη 100 mg κάθε 12 ώρες για 7ημέρες.

11. Προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα και ορχίτιδα

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 ούρων. Τα κυριότερα παθογόνα που απομονώνονται είναι τα εντεροβακτηριακά και κυρίως το *Escherichia coli*. 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. Απαιτείται παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων βακτηριοκτόνων αντιμικροβιακών όπως οι αμινογλυκοσίδες, οι κινολόνες και οι β-λακτάμες, μέχρι την απυρεξία και την επιστροφή στο φυσιολογικό των δεικτών της λοίμωξης, και συνέχιση της αγωγής με από του στόματος αντιμικροβιακά, όπως κινολόνες (σιπροφλοξασίνη,

Πίνακας 9. Ταξινόμηση και αίτια της προστατίτιδας με βάση τις οδηγίες του NIDDK/NIH

- Οξεία βακτηριακή προστατίτιδα: συνυπάρχει πυουρία και βακτηριουρία (εντεροβακτηριακά).
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα: χρόνια φλεγμονή με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις από τον ίδιο μικροοργανισμό (εντεροβακτηριακά).
- Σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους:

Α. Φλεγμονώδες σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους (Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia).
Λευκά αιμοσφαίρια στο σπέρμα, προστατικό υγρό/τρίτο δείγμα ούρων.
Β. Μη φλεγμονώδες σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους (προστάτωση).
Απουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα/σπερματικό υγρό/τρίτο δείγμα ούρων.
Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα (ιστολογική προστατίτιδα).

λεβοφλοξασίνη) ή κοτριμοξαζόλη (βάσει αντιβιογράμματος). Η συνολική διάρκεια θεραπείας ανέρχεται σε 2-4 εβδομάδες. Σε λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις χορηγείται από του στόματος κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, λεβοξασίνη) για 14 ημέρες.

Η **χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα** χαρακτηρίζεται από συμπτώματα, όπως άλγος περινέου, δυσουρικά ενοχλήματα, συχνοουρία ή άλγος υπογαστρίου, που επιμένουν για >3 μήνες. Τα κυριότερα παθογόνα που ανευρίσκονται είναι τα Gram-αρνητικά βακτήρια, με κυριότερο εκπρόσωπο το *Escherichia coli* (σε ποσοστό 75-80%), ο εντερόκοκκος και το *C. trachomatis.* Η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα διαγιγνώσκεται από τα συμπτώματα και την καλλιέργεια του προστατικού εκκρίματος και των τμηματικών δειγμάτων των ούρων – δοκιμασία Stamey Meares ή "δοκιμασία 4 ποτηριών" (**Πίνακας 10, Σχήμα 3**).

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, λήψη προστατικού εκκρίματος (EPS)
- Ούρηση και δείγμα ούρων μετά τη μάλαξη (VB3) (αντιπροσωπεύει έμμεσα προστατικό έκκριμα)

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

Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται η δοκιμασίων των "δύο ποτηριών", όπου η καλλιέργεια ούρων μετά τη μάλαξη (VB3) συγκρίνεται με την καλλιέργεια ούρων από το VB2. Η καλλιέργεια σπέρματος θεωρείται αναξιόπιστη και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Σε περιπτώσεις που υπάρχουν ενδείξεις χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες ούρων και προστατικού εκκρίματος, διαγνωστικός έλεγχος με μοριακό έλεγχο για STD θεωρείται επιβεβλημένος για τον αποκλεισμό λοίμωξης από *C. trachomatis*. Το διορθικό υπερηχογράφημα προστάτου και η μαγνητική τομογραφία προστάτου έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανεύρεση ευρημάτων συμβατών με χρόνια προστατίτιδα ή επιπλοκών, όπως προστατικό απόστημα (**Πίνακας 10).**

Πίνακας 10. Διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση σε προστατίτιδα

- Λήψη ιστορικού
- Φυσική εξέταση
- Υπερηχογράφημα νεφρών - ουροδόχου κύστης - διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη.
- Γενική εξέταση και καλλιέργεια δείγματος ούρων από το μέσο της ούρησης .
- Αποκλεισμός σεξουαλικώς 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. βίντεο-ουροδυναμική.

Στη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας χορηγούνται αντιμικροβιακά που έχουν καλή διείσδυση στον προστατικό ιστό (π.χ. κινολόνες, κοτριμοξαζόλη, τετρακυκλίνες, μακρολίδες και φωσφομυκίνη). Στη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, φάρμακα εκλογής θεωρούνται οι από του στόματος κινολόνες (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη). Εναλλακτική θεραπεία θεωρείται η κοτριμοξαζόλη. Άλλη θεραπευτική επιλογή επί αλλεργίας ή δυσανεξίας στις κινολόνες ή σε απομόνωση πολυανθεκτικού παθογόνου, προτείνεται η χορήγηση *per os* φωσφομυκίνης σε δοσολογία 3 g καθημερινά για μία εβδομάδα και ακολούθως μέρα παρά μέρα για 6-12 εβδομάδες. Σε περίπτωση θεραπείας χρόνιας προστατίτιδας από *Enterococcus* spp, θεραπευτικές επιλογές αποτελούν οι κινολόνες, η μινοκυκλίνη και η φωσφομυκίνη (βάσει αντιβιογράμματος). Εάν απομονωθεί *C. trachomatis*, η θεραπευτική αγωγή εκλογής είναι δοξυκυκλίνη 200 mg/ημέρα για χρονική διάρκεια 3 εβδομάδων, ενώ εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν οι μακρολίδες. Συνολικά, συνιστάται αγωγή τουλάχιστον 6 εβδομάδων έως και 3 μήνες. Οι θεραπευτικές επιλογές φαίνονται στον **Πίνακα 11**.

Πίνακας 11. Θεραπεία χρόνιας προστατίτιδας

Βακτηριακή	**Μη βακτηριακή**	**Σύνδρομο χρόνιου μη φλεγμονώδους πυελικού άλγους**
Σιπροφλοξασίνη 500 - 750 mg x 2 *per os* για 6-12 εβδομάδες	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 *per os* για 3 εβδομάδες	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ναπροξένη, ιβουπροφένη)
Λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 *per os* για 6-12 εβδομάδες	Αζιθρομυκίνη 500 mg x 1 *per os* για 3 ημέρες/εβδομάδα για 3 εβδομάδες	α-αναστολείς
Κοτριμοξαζόλη 960 mg x 2 *per os* για 6-12 εβδομάδες		Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
Μινοκυκλίνη 100 mg x 2 *per os* για 6-12 εβδομάδες		Φυτοθεραπεία (cernilton, quercetin)
Φωσφομυκίνη* 3 g x 1 *per os*, για 7 ημέρες και ακολούθως 3 g *per os* ημέρα παρά ημέρα, για 6-12 εβδομάδες συνολικά		Ψυχολογική υποστήριξη

** Να δίνεται το βράδυ πριν την κατάκλιση και αφού έχει αδειάσει η κύστη.*

Στο σύνδρομο του χρόνιου φλεγμονώδους πυελικού άλγους, τα συμπτώματα προσομοιάζουν με τη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, με τη μόνη διαφορά ότι στην πρώτη περίπτωση δεν απομονώνεται παθογόνος οργανισμός. Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών (όπως κινολόνες ή τετρακυκλίνες) δεν συνιστάται στο χρόνιο πυελικό άλγος, αλλά μπορούν να χορηγηθούν στην πρώτη επίσκεψη για 4 εβδομάδες. Ο ασθενής θα πρέπει να επανεξετάζεται και τα αντιμικροβιακά να συνεχίζονται, εάν ο ασθενής αναφέρει ότι ανακουφίζεται ο πόνος του με την αγωγή. Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι α-αναστολείς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η φυτοθεραπεία σε συνδυασμό με ψυχολογική υποστήριξη.

Η **επιδιδυμίτιδα** είναι συνήθως οξεία και ετερόπλευρη φλεγμονή της επιδιδυμίδας, χαρακτηρίζεται από πόνο και οίδημα της επιδιδυμίδας και πολλές φορές συνοδεύεται από φλεγμονή του σύστοιχου όρχεως, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως ορχεοεπιδιδυμίτιδα. Τόσο η επιδιδυμίτιδα όσο και η ορχίτιδα ή η ορχεοεπιδιδυμίτιδα εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς άνδρες, ηλικίας < 35 ετών με σεξουαλική δραστηριότητα. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, τα κυριότερα αίτια είναι *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis*, ενώ σε ηλικίες > 35 ετών, τα μικροβιακά αίτια είναι τα συνήθη μικρόβια των ουρολοιμώξεων (Gram αρνητικά), με πηγή προέλευσης την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη. Σε μερικές περιπτώσεις όμως, η ορχεοεπιδιδυμίτιδα μπορεί να εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς κατά τη διαδρομή συστηματικών λοιμώξεων, όπως είναι η φυματίωση, η κρυπτοκόκκωση, ο μελιταίος πυρετός ή μετά από παρωτίτιδα.
Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα, τη μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος ή εκκρίματος ουρήθρας, τις καλλιέργειες τόσο του ουρηθρικού εκκρίματος όσο και δείγματος ούρων (που λαμβάνονται κατά το μέσον της ούρησης), όπως επίσης και τον μοριακό έλεγχο για STD.
Μετά τη λήψη των δειγμάτων που απαιτούνται για τη μικροβιολογική τεκμηρίωση της νόσου, η θεραπεία επιλογής σε άντρες ≤35 ετών, περιλαμβάνει τη χορήγηση κεφτριαξόνης 0,5-1 g ενδομυϊκά άπαξ και ακολούθως δοξυκυκλίνη 100 mg δις ημερησίως για διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων. Εναλλακτική θεραπεία είναι η αζιθρομυκίνη 1 g άπαξ. Επί αλλεργίας, χορήγηση 240 mg γενταμικίνης ενδομυϊκά άπαξ και αζιθρομυκίνης 2 g *per os* άπαξ. Στην περίπτωση επιδιδυμίτιδας από *N. gonorrhoeae* ή/και *C. trachomatis* πρέπει να δίδεται θεραπεία και στους σεξουαλικούς συντρόφους. Σε άντρες >35 ετών, η θεραπεία εκλογής είναι η λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1, IV ή *per os*, λόγω του ευρέος αντιμικροβιακού τους φάσματος και της καλής ιστικής τους συγκέντρωσης. Σε MSM η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση κεφτριαξόνης 0,5-1 g ενδομυϊκά άπαξ, μαζί με λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 *per os* για διάστημα 10-14 ημερών. Παράλληλα με την αντιμικροβιακή θεραπεία, συστήνεται η υποστηρικτική αγωγή με αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ανόρθωση του όρχεως.

12. Αντιμικροβιακή προφύλαξη σε διάφορες ουρολογικές επεμβάσεις

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν απαιτείται σε όλες τους ουρολογικούς χειρισμούς. Σε επεμβάσεις όπως η ουροδυναμική, η κυστεοσκόπηση και η εξωσωματική λιθοτριψία δεν απαιτείται, καθώς η χρήση της δεν μειώνει την εμφάνιση συμπτωματικής ουρολοίμωξης. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία συνιστά αντιμικροβιακή προφύλαξη για τη μείωση εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης του ουροποιητικού πριν από την ουρητροσκόπηση, την διαδερμική νεφρολιθοτριψία (μία δόση αντιμικροβιακού), τη διουρηθρική προστατεκτομή και τη διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ουρολοίμωξης μετεγχειρητικά. Ισχυρή σύσταση δίδεται για τη διαπερινεϊκή βιοψία του προστάτη (με παράλληλο χειρουργικό καθαρισμό του περινέου), καθώς μειώνει την εμφάνιση λοίμωξης συγκριτικά με τη διορθική βιοψία του προστάτη. Με βάση οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EMEA/H/A-31/1452), δεν πρέπει να χορηγούνται φλουοροκινολόνες κατά τη βιοψία του προστάτη. Τα προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα φαίνονται στον **Πίνακα 12.**

Πίνακας 12. Προτεινόμενα σχήματα για αντιμικροβιακή προφύλαξη πριν από ουρολογικές επεμβάσεις. Η επιλογή συγκεκριμένου αντιμικροβιακού με βάση τη γνώση για τον επιπολασμό των τοπικών παθογόνων για κάθε τύπο επέμβασης, τα προφίλ ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και τη μολυσματικότητα τους

Τύπος επέμβασης	**Προτεινόμενη Προφύλαξη**	**Είδος αντιβιοτικού**
Ουροδυναμική	Όχι	Κανένα
Κυστεοσκόπηση	Όχι	
Εξωσωματική Λιθοτριψία	Όχι	
Ουρητηροσκόπηση	Ναι	Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη Κεφαλοσπορίνη 2ης ή 3ης γενιάς Αμινοπενικιλλίνη με αναστολέα β-λακταμάσης
Διαδερμική νεφρολιθοτριψία	Ναι (μία δόση)	
Διουρηθρική εκτομή του προστάτη αδένα	Ναι	
Διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης	Ναι, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη μετεγχειρητικής σήψης.	
Διορθική βιοψία του προστάτη	Ναι	1. Στοχευμένη προφύλαξη με βάση το ορθικό επίχρισμα ή την καλλιέργεια κοπράνων 2. Επαυξημένη προφύλαξη βάσει των τοπικών επιδημιολογικών δεδομένων [δύο αντιμικροβιακά διαφορετικών κλάσεων πχ κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς (κεφτριαξόνη) + αμινογλυκοσίδη] 3. Εναλλακτικά αντιμικροβιακά: ● Φωσφομυκίνη τρομεταμόλη (π.χ. 3 g πριν και 3 g 24-48 ώρες μετά τη βιοψία). ● Κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφτριαξόνη 1g i.m. ή κεφιξίμη 400 mg p.o. για 3 ημέρες, ξεκινώντας 24 ώρες πριν τη βιοψία). ● Αμινογλυκοσίδη (π.χ. γενταμικίνη 3 mg/kg i.v. ή αμικασίνη 15mg/kg i.v./i.m.)

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας. Ιατρικός Οδηγός: *Η προσέγγιση και η θεραπεία των λοιμώξεων στην πρωτοβάθμια περίθαλψη*. ΕΟΦ, Αθήνα 2018.
2. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol. 2019;202(2):282-289.
3. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. European Association of Urology guidelines on urologic infections. 2024. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/toc.htm
5. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314-20.
6. Griffith N, Danziger L. Candida auris Urinary Tract Infections and Possible Treatment. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(12):898.
7. Gupta K, Trautner B. Urinary tract infections, pyelonephritis and prostatitis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 21st ed., Mc Grow Hill, New York 2022, p.1070-1078.
8. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute pyelonephritis in adults: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2020;102:173-80.

9. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis,* 2019;68:1611-5.
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
11. Paul M, Carrara E, Retamar P et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:521-47.
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America antimicrobial-resistant treatment guidance: Gram-negative bacterial infections. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 3.0. Available at https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/

Κεφάλαιο 7

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΡΡΟΪΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Συντονιστής:
Διαμαντής Κοφτερίδης

Ομάδα Εργασίας:
Γεώργιος Χαμηλός, Δημήτριος Καραπιπέρης, Πέτρος Ιωάννου,
Σταμάτης Καρακωνσταντής, Γεώργιος Τσίμπρης

1. Ορισμοί

Διάρροια: Τρεις ή περισσότερες (ή αύξηση σε σχέση με το φυσιολογικό) μη σχηματισμένες, υδαρείς κενώσεις την ημέρα.
Ανάλογα με τη διάρκεια:
- **Οξεία** διάρροια: <14 ημέρες
- **Εμμένουσα** διάρροια: 14-30 ημέρες
- **Χρόνια** διάρροια: >30 ημέρες.

Νοσοκομειακή διάρροια: διάρροια που εμφανίζεται ≥72 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο.

2. Επιδημιολογία - Αιτιολογία

Η διάρροια αποτελεί μία από τις 10 συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά (<5 ετών) στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Σε ανεπτυγμένες χώρες η λοιμώδης διάρροια/γαστρεντερίτιδα προσβάλει μεγάλο αριθμό ασθενών και είναι συχνό αίτιο ιατρικών επισκέψεων και νοσηλειών.
Τα αίτια της διάρροιας διακρίνονται σε λοιμώδη και μη λοιμώδη. Τα κυριότερα λοιμώδη αίτια της διάρροιας συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**. Η οξεία διάρροια είναι συχνότερα λοιμώδους αιτιολογίας και αυτοπεριοριζόμενη. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για ιογενείς λοιμώξεις (κυρίως νοροϊοί, ενώ λοιποί εντερικοί ιοί αφορούν κυρίως παιδιά ή ανοσοκατεσταλμένους), για αυτό και τα ποσοστά θετικών καλλιεργειών κοπράνων είναι χαμηλά σε μη επιλεγμένους ασθενείς με οξεία διάρροια. Εντεροπαθογόνα βακτηρίδια είναι πιο συχνά σε ασθενείς με πιο σοβαρή οξεία διάρροια και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά (πυρετός, αίμα, βλέννη στα κόπρανα), στη διάρροια ταξιδιωτών και σε τροφιμογενή κρούσματα. Παρασιτικά αίτια είναι πιο συχνά σε ασθενείς με εμμένουσα διάρροια, αλλά γενικά σπάνια στην Ελλάδα. Η χρόνια διάρροια είναι συχνότερα μη λοιμώδους αιτιολογίας, με τα λοιμώδη αίτια χρόνιας διάρροιας να αφορούν συχνότερα ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.
Η επιδημιολογική επιτήρηση των εντεροπαθογόνων και της αντιμικροβιακής αντοχής είναι απαραίτητη για την

καθοδήγηση της εμπειρικής θεραπείας. Το συχνότερο βακτηριακό παθογόνο στην Ελλάδα είναι η *Salmonella*, με δεύτερο συχνότερο το *Campylobacter*. Λοιπά βακτηριακά παθογόνα (π.χ. *Shigella* spp., *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia enterocolitica*, εντεροαιμορραγικό *E. coli*) είναι λιγότερο συχνά, ενώ τα κρούσματα από παράσιτα είναι σπάνια, αν και πιθανά, σε κάποιο βαθμό, υποδιαγιγνώσκονται ή υποδηλώνονται. Το *C. difficile* συνήθως αφορά νοσηλευόμενους ασθενείς ή ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία ή λήψη αντιμικροβιακών, ωστόσο έχει περιγραφεί και σε υγιείς ασθενείς στην κοινότητα χωρίς παράγοντες κινδύνου. Ως προς τα ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά πρώτης γραμμής (κινολόνες/μακρολίδες) είναι σημαντικό να αναφερθεί η υψηλή αντοχή στις κινολόνες στα καμπουλοβακτηρίδια και σε μικρότερο βαθμό στη *Salmonella* (8% σύμφωνα το 2021, σύμφωνα με δεδομένα από το ECDC). Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δημοσιευμένων πρόσφατων τοπικών επιδημιολογικών δεδομένων.

3. Κλινική εικόνα - Ιστορικό

3.1. Πότε απαιτείται κλινική εκτίμηση

Κλινική εκτίμηση και περαιτέρω διερεύνηση ενδείκνυται σε:

Σοβαρή κλινική εικόνα: >6 διάρροιες/24ωρο, ευρήματα υπογκαιμίας, έντονο κοιλιακό άλγος,

- **Φλεγμονώδη διάρροια** (αίμα, βλέννη στα κόπρανα, υψηλός πυρετός),
- **Εμμένουσα/χρόνια διάρροια**
- **Ασθενείς αυξημένου κινδύνου για επιπλοκές ή για συγκεκριμένα παθογόνα**: ακραίες ηλικίες, πρόσφατη νοσηλεία, λήψη αντιμικροβιακών, ανοσοκαταστολή.

3.2. Κλινική εικόνα και ιστορικό

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση της διαγνωστικής προσέγγισης και της κατάλληλης αντιμετώπισης. Η κλινική εικόνα από μόνη της δεν επαρκεί για τη διάγνωση του υπεύθυνου παθογόνου, ωστόσο συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά και επιδημιολογικές εκθέσεις αυξάνουν την πιθανότητα για συγκεκριμένα παθογόνα (**Πίνακες 1 και 2**).

Συνοπτικά πρέπει να εξετάζονται τα παρακάτω:

Χαρακτηριστικά διάρροιας και εκτίμηση βαρύτητας:

- **Διάρκεια** συμπτωμάτων, **αριθμός** και **όγκος κενώσεων.**
- **Ευρήματα υπογκαιμίας** (ταχυκαρδία, ορθόσταση, υπόταση, λιποθυμικό επεισόδιο, ολιγουρία/σκούρα ούρα).
- **Στοιχεία φλεγμονώδους διάρροιας (πυρετός, αίμα, βλέννη στα κόπρανα)**: ενδεικτικά διεισδυτικών βακτηρίων (π.χ. *Salmonella*, *Shigella*, Campylobacter), συγκεκριμένων εντερικών ιών (π.χ. κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊός), *Entamoeba histolytica*, ή παθογόνων που παράγουν κυτταροτοξίνες (π.χ. *C. difficile*). Ορατά αιματηρές διάρροιες, ιδιαίτερα επί απουσίας πυρετού, αυξάνουν την πιθανότατα λοίμωξης από εντεροαιμορραγικό κολοβακτηρίδιο (ETEC), το οποίο μπορεί να προκαλέσει ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (κυρίως σε παιδιά <5 ετών).
- **Έμετοι**: όταν είναι το προεξάρχον σύμπτωμα είναι ενδεικτικό ιογενούς λοίμωξης ή προσχηματισμένης τοξίνης (π.χ. *Staphylococcus aureus* ή *Bacillus cereus*).
- **Δίακριση διάρροιας λεπτού vs παχέος εντέρου** (διαφορετικά παθογόνα, **Πίνακας 1**)**:**
  - **Διάρροια λεπτού εντέρου**: υδαρείς, ογκώδεις κενώσεις, κοιλιακό άλγος και μετεωρισμός. Σπάνια πυρετός και αίμα ή φλεγμονώδη κύτταρα στα κόπρανα.
  - **Διάρροιας παχέος εντέρου:** συχνές μικρές κενώσεις, με συνοδό τεινεσμό. Πυρετός, αίμα/βλέννη και φλεγμονώδη στοιχεία στα κόπρανα είναι συχνά ευρήματα.
- **Εκτιμώμενος χρόνος επώασης σε περιπτώσεις υποψίας τροφιμογενούς διάρροιας**:

- εντός 6 ωρών: ένδειξη προσχηματισμένης τοξίνης στα τρόφιμα (*S. aureus* ή *B. cereus*).
- μεταξύ 8 και 14 ωρών: *Clostridium perfringens.*
- >14 ώρες: ευρύτερη διαφορική διάγνωση. Μπορεί να είναι ιογενής, βακτηριακή (π.χ. εντεροτοξινογόνο/εντεροαιμορραγικό *E. coli*) ή παρασιτική λοίμωξη.

Εκθέσεις που αυξάνουν την πιθανότητα για συγκεκριμένα παθογόνα (**Πίνακας 2**):

● **Κατοικία**, **επαγγελματική έκθεση**, **επαφή με ζώα**, **άλλες δραστηριότητες** π.χ.:
- Εργασία σε βρεφονηπιακό σταθμό: *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella*, Rotavirus (λιγότερο συχνό πλέον σε χώρες που γίνεται εμβολιασμός των βρεφών).
- Ταξίδι σε αναπτυσσόμενες χώρες: κυρίως εντεροπαθογόνα βακτήρια (συχνότερα εντεροαιμορραγικό *E. coli* και *Campylobacter*), αλλά και ιοί και παράσιτα (π.χ. *Giardia*).
- Επαφή με πουλερικά, ερπετά: *Salmonella.*
- Έκθεση σε κατοικίδια με διάρροια: *Campylobacter*, *Yersinia.*
- Κολύμβηση ή και κατανάλωση νερού από ποτάμια, λίμνες, πισίνες, τζακούζι (*Cryptosporidum*, *Giardia*, *Shigella*, εντεροαιμαρραγικό *E. coli*, *Norovirus*).
- Πρωκτική επαφή: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* (+ άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα).

Το ιστορικό κατανάλωσης τροφίμων π.χ.
- Ωμά θαλασσινά (Norovirus, *Vibrio* spp, Hepatitis A).
- Ωμά αυγά (*Salmonella* spp).
- Ωμά ή ατελώς ψημένα κρέατα/πουλερικά (*Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, εντεροαιμορραγικό *E. coli*, *Clostridium perfrigens*).
- Μη παστεριωμένο γάλα ή χυμός (*Salmonela* spp, *Campylobacter* spp, εντεροαιμορραγικό *E. coli*, *Yersinia enterolitica).*
- Μη παστεριωμένα μαλακά τυριά: (*Salmonela* spp, *Campylobacter* spp, εντεροαιμορραγικό *E. coli*, *Yersinia enterolitica*, *Listeria monocytogenes*).
- Ωμά hot dogs, delitessen (*Listeria monocytogenes*).

● **Πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακών** ή **πρόσφατη νοσηλεία**: *C difficile*.

Συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα που αυξάνουν την πιθανότητα για συγκεκριμένα λοιμώδη αίτια ή αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών π.χ. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (παράσιτα, μυκοβακτηρίδια, κυτταρομεγαλοϊός), ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ακραίες ηλικίες, αιμοσφαιρινοπάθεια/αιμοσιδήρωση (*Yersinia*, *Salmonella*).

Πίνακας 1. Κυριότεροι* αιτιολογικοί παράγοντες λοιμώδους διάρροιας

Εντερικά παθογόνα	**Λεπτό έντερο** (υδαρείς ογκώδεις διάρροιες, συνήθως χωρίς πυρετό ή αίμα/φλεγμονώδη κύτταρα στα κόπρανα)	**Παχύ έντερο** (συχνές, μικρές κενώσεις με τεινεσμό, συχνά με πυρετό και αίμα/βλέννη και φλεγμονώδη στοιχεία στα κόπρανα)
Βακτήρια	*Salmonella*#, *Escherichia coli* (ειδικοί ορότυποι), *Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila* *Bacillus cereus, Vibrio cholera*	*Campylobacter*#, *Shigella,* *C. difficile, Yersinia,* *Vibrio parahaemolyticus,* Εντεροδιεισδυτικό *E. coli,* *Plesiomonas shigelloides, Klebsiella oxytoca* (σπάνια)

Ιοί (Συχνότερο αίτιο οξείας διάρροιας)	*Rotavirus, Norovirus, Astrovirus*	*Cytomegalovirus#, Adenovirus, Herpes simplex virus*
Πρωτόζωα (Σχετικά σπάνια στον ελληνικό πληθυσμό. Συχνότερο στους οικονομικούς μετανάστες. Αναζήτησή μόνο σε εμμένουσα διάρροια ή σε ειδικούς πληθυσμούς ή μετά από ειδική επιδημιολογική έκθεση)	*Cryptosporidium#, Microsporidium#, Cystoisospora, Giardia lamblia, Cyclospora* (σχεδόν αποκλειστικά σχετιζόμενο με ταξίδι σε ενδημικές περιοχές ή από εισαγόμενα μούρα/βότανα)	*Entamoeba histolytica*

** Ποικίλα άλλα παθογόνα (συμπεριλαμβανομένων μυκήτων, μυκοβακτηριδίων, ελμινθών), μπορούν να εκδηλωθούν με διάρροια είτε στα πλαίσια άμεσης προσβολής του γαστρεντερικού είτε ως εκδήλωση συστηματικής λοίμωξης.*

 # Μπορούν να προσβάλουν και το παχύ και το λεπτό έντερο. Το C. difficile εκδηλώνεται πιο συχνά ως υδαρής διάρροια.

Πίνακας 2. Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά

	Παθογόνο	**Μέση περίοδος επώασης**	**Συνήθεις τροφικές πηγές**	**Επιδημιολογικά στοιχεία**
Υδαρείς διάρροιες	Norovirus	24-48 ώρες	Οστρακοειδή, έτοιμα φαγητά, λαχανικά, φρούτα.	Επιδημίες σε εστιατόρια, σχολεία/παιδικούς σταθμούς, κρουαζιερόπλοια, στρατιωτικούς πληθυσμούς, δομές υγείας.
	*C. difficile**	N/A	-	Χρήση αντιβιοτικών, πρόσφατη νοσηλεία, χημειοθεραπεία, καταστολή γαστρικού οξέος, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.
	C. perfrigens	8-16 ώρες	Κρέας, πουλερικά, σάλτσα, σπιτικές κονσέρβες.	-
	Enterotoxinogenic *E. coli*	1-3 ημέρες	Τρόφιμα/νερό μολυσμένα με κόπρανα.	Ταξίδι σε χώρες με περιορισμένους πόρους.
	Άλλοι εντερικοί ιοί	10-72 ώρες	Τρόφιμα/νερό μολυσμένα με κόπρανα.	Παιδικοί σταθμοί, παιδιά, ανοσοκατεσταλμένοι ενήλικες.
	Giardia lamblia	7-14 ημέρες	Τρόφιμα/νερό μολυσμένα με κόπρανα.	Παιδικοί σταθμοί, υδατογενής μετάδοση (πισίνες, ταξίδια/ πεζοπορία/ κάμπινγκ)
	Cryptosporidium parvum	2-28 ημέρες	Λαχανικά, φρούτα, μη παστεριωμένο γάλα.	Παιδικοί σταθμοί, υδατογενής μετάδοση, έκθεση σε ζώα, χρόνια διάρροια σε προχωρημένη HIV.
	Listeria monocytogenes	1 ημέρα	Επεξεργασμένα κρέατα, delicatessen, hot dog, πατέ, μαλακό τυρί, φρούτα.	Εγκυμοσύνη, ακραίες ηλικίες, ανοσοκαταστολή.
	Cyclospora cayetanensis	1-11 ημέρες	Εισαγόμενα μούρα/βότανα.	Ταξίδι σε ενδημικές περιοχές. Χρόνια διάρροια σε προχωρημένη HIV λοίμωξη.

Φλεγμονώδης διάρροια (πυρετός, βλέννη, αίμα στα κοπράνα)#	Nontyphoidal *Salmonella*	1-3 ημέρες	Πουλερικά, αυγά και προϊόντα αυγών, φρέσκα φρούτα/λαχανικά, κρέας, ψάρι, μη παστεριωμένο γάλα ή χυμός, βούτυρο ξηρών καρπών, μπαχαρικά.	Επαφή με ζώα, ταξίδι σε χώρες με περιορισμένους πόρους.
	Campylobacter spp	1-3 ημέρες	Πουλερικά, κρέας, μη παστεριωμένο γάλα.	Επαφή με ζώα, ταξίδι σε χώρες με περιορισμένους πόρους.
	Shigella spp	1-3 ημέρες	Ωμά λαχανικά	Παιδικοί σταθμοί, συνωστισμένες συνθήκες διαβίωσης, άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες, ταξίδι σε χώρες με περιορισμένους πόρους.
	Enterohemorrhagic *E. coli*	1-8 ημέρες	Μοσχαρίσιος κιμάς, κρέας, φρέσκα φρούτα/λαχανικά, μη παστεριωμένο γάλα/χυμός.	Παιδικοί σταθμοί, γηροκομεία, ακραίες ηλικίες.
	Yersinia spp	4-6 ημέρες	Χοιρινό/ προϊόντα από χοιρινό, μη επεξεργασμένο νερό.	Διαταραχές μεταβολισμού του σιδήρου (π.χ. κίρρωση, αιμοχρωμάτωση, θαλασσαιμία), μετάγγιση αίματος.
	Vibrio parahemolyticus	1-3 ημέρες	Ωμά θαλασσινά και οστρακοειδή.	Κίρρωση
	Entamoeba histolytica	1-3 εβδομάδα	Τρόφιμα/νερό μολυσμένα με κόπρανα.	Ταξίδι σε χώρες με περιορισμένους πόρους, άντρες που κάνουν σεξ με άντρες.

** Μπορεί να κάνει και φλεγμονώδη διάρροια.*

 # Παθογόνα που σχετίζονται με φλεγμονώδη διάρροια μπορούν να εκδηλωθούν και με υδαρή διάρροια.

4. Αντιμετώπιση της λοιμώδους διάρροιας

Στην αντιμετώπιση της λοιμώδους διάρροιας κεφαλαιώδους σημασίας είναι η άμεση ενυδάτωση του ασθενούς. Σε ήπια διάρροια, η αφυδάτωση αντιμετωπίζεται απλά με αυξημένη πρόσληψη υγρών από το στόμα (νερό, αραιωμένοι χυμοί, ζωμοί, σούπες). Σε ασθενή με βαρύτερη αφυδάτωση απαιτείται χορήγηση ειδικών διαλυμάτων. Βαριά αφυδατωμένος ασθενής, εφόσον δεν είναι σε shock και χωρίς εμέτους, μπορεί κάλλιστα να ενυδατωθεί από το στόμα. Ένα τέτοιο διάλυμα χαμηλής ωσμωτικότητας, προτεινόμενο από τον Π.Ο.Υ., μπορεί να παρασκευασθεί με 2,6 g άλατος (NaCl), 2,9 g σόδας ($NaHCO^3$), 1,5 g χλωριούχου καλίου (KCl) και 13,5 g γλυκόζης, στα οποία προστίθεται νερό μέχρι τελικού όγκου 1L και χορηγείται σταδιακά. Συχνά υποχρησιμοποιούνται αυτά τα διαλύματα και γίνεται κατάχρηση ενδοφλέβιων ισότονων διαλυμάτων (Ringer's lactate, Normal saline), τα οποία θα πρέπει να επιφυλάσσονται σε περιπτώσεις σοβαρής αφυδάτωσης με συνοδό shock, ειλεό, ή διαταραγμένο επίπεδο επικοινωνίας. Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς, η ενυδάτωση με υγρά συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί από του στόματος.

Κατάλληλη διατροφή, για τη διευκόλυνση της ανάρρωσης των εντεροκυττάρων, αποτελούν οι βραστές αλατισμένες αμυλούχες τροφές και τα δημητριακά (π.χ. πατάτες, ζυμαρικά, ρύζι, σιτάρι και βρώμη) συνοδευόμενα από αλάτι, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί το όφελος αυτής έναντι της από του στόματος ενυδάτωσης σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε ασθενείς με υδαρή διάρροια συνιστώνται μπισκότα, μπανάνες, σούπες και βραστά λαχανικά.

Επειδή λόγω της φλεγμονής του εντέρου υπάρχει δευτερογενής δυσανεξία στη λακτόζη, που μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες έως μήνες, συνιστάται προσωρινά η αποφυγή γαλακτοκομικών, πλην γιαουρτιού. Το όφελος κατανάλωσης γιαουρτιού ή άλλων προβιοτικών στη συντήρηση ή ανασύσταση της χλωρίδας του εντέρου, δεν έχει αποδειχθεί σε ενήλικες παρά μόνο σε παιδιά.
Η κατανάλωση μόνο υγρών για βραχύ χρονικό διάστημα λόγω εμέτων ή ανορεξίας δεν είναι επιβλαβής.

4.1. Συμπτωματική αγωγή

Από τα διάφορα αντιδιαρροϊκά, κυρίως η λοπεραμίδη (Imodium) και η διφαινοξυλάτη (Lomotil) έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της έντασης ή της διάρκειας των συμπτωμάτων. Αντιμετωπίζοντας όμως το σύμπτωμα και όχι την αιτία μπορούν να κρύψουν τις πραγματικές εντερικές απώλειες υγρών. Η λοπεραμίδη είναι ισχυρότατος αντιπερισταλτικός παράγοντας και ανακουφίζει σημαντικά τους ασθενείς, ιδιαίτερα αυτούς με διάρροια των ταξιδιωτών. Σε σοβαρή υδαρή διάρροια, τα ανωτέρω θα πρέπει να χορηγούνται συνδυαστικά με αντιβιοτικά και αφού ο ασθενής έχει ενυδατωθεί επαρκώς. Επειδή, όμως, η χορήγησή τους σχετίζεται με παράταση ή επιδείνωση του πυρετού σε ασθενείς με δυσεντερία (π.χ. σιγκέλλωση), αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικού μεγάκολου σε ασθενείς με διάρροια από *C. difficile* καθώς και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου σε παιδιά με διάρροια από στελέχη *E. coli* που παράγουν τοξίνη Shiga, αντενδείκνυται η χρήση τους σε ασθενείς με αιματηρή διάρροια ή εικόνα φλεγμονώδους διάρροιας-δυσεντερίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το σαλικυλικό βισμούθιο αποτελεί μια αποδεκτή εναλλακτική λύση αν και λιγότερο αποτελεσματικό και με κίνδυνο εκδήλωσης τοξικότητας εκ σαλικυλικών, ειδικά σε νεφροπαθείς, ανοσοκατεσταλμένους και εγκύους. Αντιεμετικοί παράγοντες (π.χ. ondasentron) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διευκόλυνση της από του στόματος ενυδάτωσης σε ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών με οξεία γαστρεντερίτιδα συνοδευόμενη από εμέτους. Η χορήγηση σκευασμάτων ψευδαργύρου (Zn) είναι ωφέλιμη μόνο στα παιδιά ηλικίας 6 μηνών μέχρι 5 ετών, ιδίως σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες όπου συνυπάρχει συχνά ανεπάρκεια Zn.

4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Βάσει δεδομένων από το ECDC για την περίοδο 2020-2021, στην Ευρώπη η αντοχή ανθρώπινων στελεχών *Salmonella non-typhi* κυμαίνεται γύρω στο 15% για τις κινολόνες (μεγαλύτερα ποσοστά για τον ορότυπο *S. enteritidis* έναντι του ορότυπου *S. typhimurium*). Χαμηλά (γύρω στο 1%) είναι τα ποσοστά αντοχής στις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, καθώς και η εμφάνιση ESBL/AmpC/CR στελεχών, ενώ στο 22,6% ανέρχεται η επίπτωση για τα MDR στελέχη. Παρόμοια ποσοστά αντοχών, αν και κάπως χαμηλότερα εμφανίζονται στα αντίστοιχα στελέχη στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2004-2021 σύμφωνα με τα δεδομένα του ΕΟΔΥ, αν και η νόσος συχνά υποδιαγιγνώσκεται και ακόμα συχνότερα υποαναφέρεται. Όσον αφορά στο καμπυλοβακτηρίδιο, τα ποσοστά αντοχής του *C. jejuni* στις κινολόνες στην Ευρώπη κυμαίνονται γύρω στο 65%, με πολύ μικρά ποσοστά αντοχής (γύρω στο 1%) στις μακρολίδες ενώ η αντίστοιχη επίπτωση είναι λίγο μεγαλύτερη στα στελέχη *C. coli*.
Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή δεν φαίνεται να αλλάζει θεαματικά την πορεία της νόσου σε μη επιπλεγμένες περιπτώσεις. Λόγω της αυξανόμενης αντοχής των εντεροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά, της παράτασης του χρόνου εντερικής φορείας της *Salmonella* και πιθανά της *Shigella,* του κινδύνου επαγωγής φάγων προκαλούντων νόσο (π.χ. φάγος επάγων παραγωγή τοξίνης Shiga), του κόστους και των λοιπών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιμικροβιακών, συνιστάται να σταθμίζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής.
Ενδείξεις για την εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή αποτελούν η βαρύτητα (πυρετός, σοβαρή αφυδάτωση) και η διάρκεια της νόσου (μεγαλύτερη των 7 ημερών), οι κλινικές ενδείξεις δυσεντερίας (π.χ. βλεννοαιματηρή πρόσμιξη), με εξαίρεση τις περιπτώσεις που απουσιάζει πυρετός και υπάρχει συρροή κρουσμάτων (όπου εγείρεται υπόνοια για *STEC*), καθώς και η παρουσία παραγόντων κινδύνου του ξενιστή (ηλικία >70 ετών, ανοσοκαταστολή, ΙΦΝΕ, καρδιαγγειακή νόσος με παρουσία προσθετικών συσκευών). Η αγωγή εκλογής περιλαμβάνει από του στόματος αζιθρομυκίνη ή κινολόνη. Συγκεκριμένα, η αζιθρομυκίνη είναι προτιμητέα επί δυσεντερίας και σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε ανθεκτικό στις κινολόνες εντεροπαθογόνο (π.χ.

ταξίδι στη ΝΑ Ασία, έξαρση αντίστοιχων κρουσμάτων στην κοινότητα, υποψία λοίμωξης από *Campylobacter).* Η αζιθρομυκίνη χορηγείται σε μία δόση 1g άπαξ (σε ασθενείς χωρίς δυσεντερία) ή στο καλύτερα ανεκτό σχήμα των 500mg x 1 για 3 ημέρες. Από την κατηγορία των κινολονών χορηγούνται σιπροφλοξασίνη 750mg άπαξ ή 500mg x 2 για 3-5 ημέρες ή λεβοφλοξασίνη 500mg άπαξ ή 500mg x 1 για 3-5 ημέρες. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία βάσει συμβατού κλινικοεπιδημιολογικού ιστορικού για *C. difficile, Listeria monocytogenes, Vibrio cholerae* πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη με την περίσταση εμπειρική αγωγή.

5. Διάρροια ταξιδιωτών

Αν και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, η χορήγηση αντιμικροβιακών σε διάρροια ταξιδιωτών μειώνει σημαντικά τον χρόνο νόσησης, και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα ακόμη και μίας δόσης αντιμικροβιακού. Η χορήγηση, όμως, αντιμικροβιακών σε ήπια διάρροια των ταξιδιωτών αποθαρρύνεται λόγω της ήδη γνωστής σημαντικού βαθμού αντοχής (σε κινολόνες, μακρολίδες, κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς) σε πολλές χώρες του κόσμου και κυρίως στη Νοτιοανατολική Ασία. Σε περίπτωση που ενδείκνυται η αντιμικροβιακή θεραπεία (σοβαρή μορφή, δυσεντερία) προκρίνεται η επιλογή της αζιθρομυκίνης, ειδικά στις περιπτώσεις όπου η πιθανότητα αντοχής στις κινολόνες του *C. jejuni* και των συχνά ενοχοποιούμενων για τη διάρροια των ταξιδιωτών στελεχών *E. coli* (εντεροτοξινογόνου (ETEC), εντεροπροσκολλητικού (EAEC) και στελεχών που παράγουν ESBL) είναι υψηλή. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν ριφαξιμίνη ή ριφαμυκίνη, που δεν οδηγούν σε επιλογή ανθεκτικών στελεχών, αλλά όχι σε ασθενείς με διεισδυτική μορφή της νόσου.
Επί επιμονής συμπτωμάτων πάνω από 2 εβδομάδες (εμμένουσα διάρροια) απαιτείται ενδελεχέστερη διερεύνηση, που περιλαμβάνει παρασιτολογική κοπράνων, έλεγχο για *C. difficile* και ενδοσκοπικό έλεγχο. Δε συστήνεται χημειοπροφύλαξη, με εξαίρεση ειδικές ομάδες ανοσοκατεσταλμένων ασθενών και ασθενών με ΙΦΝΕ, αιμοχρωμάτωση, γαστρική αχλωρυδρία, που θα μπορούσαν να επηρεαστούν δυσμενώς από την αφυδάτωση, όπου και προτείνεται ριφαξιμίνη. Η αιτιολογική θεραπεία διάρροιας περιγράφεται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Αιτιολογική αντιμετώπιση των συχνότερων αιτιών λοιμωδών διαρροιών

Παθογόνο	**Ενδείξεις**	**Αιτιολογική θεραπεία**
Salmonella non-typhi spp.	Βρέφη <1 έτος Ηλικία >50 ετών Λεμφοϋπερπλαστική νόσος Καρκίνος AIDS ΙΦΝΕ Μεταμοσχευμένοι Εγκυμοσύνη Αιμοσφαιρινοπάθεια, Ασθενείς που φέρουν αγγειακά μοσχεύματα Ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, ανευρύσματα, σοβαρή αθηρωμάτωση, εκφυλιστική αρθροπάθεια και προσθετικές συσκευές αρθρώσεων, υπό αγωγή με κορτικοειδή, βακτηριαιμία, νοσηλευόμενοι με πυρετό και σοβαρή διάρροια.	**Κινολόνες PO (όχι σε βρέφη):** **Σιπροφλοξασίνη** 500 mg x 2 ή **Λεβοφλοξασίνη** 500 mg x 1, για 3-7 ημέρες <u>Εναλλακτικά:</u> **Αζιθρομυκίνη PO** 1g άπαξ ή 500 mg x 1, για 7 ημέρες, ή **κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς** ή **TMP-SMX DS** (και τα 2 τελευταία αποτελούν **1η επιλογή σε βρέφη).** Επί ανοσοκαταστολής, βακτηριαιμίας και εξωεντερικών εκδηλώσεων θεραπεία για τουλάχιστον 14 ημέρες και χειρουργικός καθαρισμός. Η βραχεία φορεία είναι συνήθης και δε χρήζει αγωγής, ενώ η χρόνια φορεία >1 έτους χρήζει αγωγής 4 εβδομάδων έως 3 μηνών ± χολοκυστεκτομή.

Shigella spp.	Συνιστάται σε όλους τους συμπτωματικούς για τον έλεγχο της μετάδοσης. Όχι σε ασυμπτωματικούς **Εξαιρούνται** όσοι έχουν κίνδυνο μετάδοσης (χειριστές τροφίμων, φροντιστές ευπαθών), ανοσοκατεσταλμένοι και HIV ασθενείς.	**Κινολόνες PO** (**Σιπροφλοξασίνη** 750 mg άπαξ ή 500 mg x 2, για 3 ημέρες). Εναλλακτικά: **Αζιθρομυκίνη PO** 500 mg x 1, για 3 ημέρες. **3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες** για 5 ημέρες επί MDR στελεχών. Αν υπάρχει λοίμωξη από *S. dysenteriae* type 1, βακτηριαιμία ή ανοσοκαταστολή, θεραπεία για 7-10 ημέρες.
Campylobacter spp.	Η θεραπεία έχει ένδειξη όταν αρχίζει εντός 4 ημερών από την έναρξη της νόσου, κυρίως σε σοβαρή μορφή, εξωεντερικές εκδηλώσεις, ηλικιωμένους, εγκύους και ανοσοκατεσταλμένους.	**Αζιθρομυκίνη PO** 500mg x 1 για 3 ημέρες ή 1g άπαξ *ή* **Σιπροφλοξασίνη PO** 500 mg x 2 *ή* **Λεβοφλοξασίνη PO** 750 mg x 1, για 3 ημέρες (υψηλή πιθανότητα αντοχής). Αν *C. fetus* **IV γενταμικίνη** *ή* **αμπικιλλίνη** *ή* **κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς.**
E. coli spp.	Σοβαρές μορφές, παιδιά, ανοσοκατεσταλμένοι. **ΟΧΙ** σε ασθενείς με διάρροια από *E. coli* O157:H7 (EHEC).	Σε ETEC και EIEC **κινολόνες PO:** **Σιπροφλοξασίνη** 500 mg x 2 *ή* **Λεβοφλοξασίνη** 500 mg x 1, για 3-5 ημέρες Εναλλακτικά: **Αζιθρομυκίνη PO. ΟΧΙ** αντιπεριισταλτικά και ΜΣΑΦ.
Yersinia Enterocolitica	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις (συννοσηρότητες).	Σε σηψαιμική σοβαρή μορφή IV **Κεφτριαξόνη** 2 g x 1 και **Γενταμικίνη** 5 mg/kg x 1 *ή* τομπραμυκίνη. Σε εντεροκολίτιδα **κινολόνες PO.** Δεύτερη επιλογή TMP-SMX (πρώτη στα παιδιά) PO *ή* δοξυκυκλίνη PO.
V. parahemolyticus	Μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις (συννοσηρότητες).	**PO Δοξυκυκλίνη, κινολόνες, μακρολίδες,** IV κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη) + PO τετρακυκλίνη (μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη).
E. histolytica	Σε ήπια-μέτρια εντερική νόσο. Σε σοβαρή εντερική μορφή (κεραυνοβόλος περιτονίτιδα, τοξικό μεγάκολο) ή εξωεντερική νόσο (ηπατικό απόστημα).	**Μετρονιδαζόλη PO** 500-750 mg x 3, για 7- 10 ημέρες *ή* **Τινιδαζόλη PO** 2 g ημερησίως, για 3 ημέρες. Απαιτείται επακόλουθη θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου **(ιωδοκινόλη** ή **παρομομυκίνη, φουροϊκή διλοξανίδη).** **Μετρονιδαζόλη IV** 500-750 mg x 3, ακολουθούμενη από PO για 10 ημέρες συνολικά ή **Τινιδαζόλη** 2 g ημερησίως για 5 ημέρες συνδυαστικά με κάλυψη για Gram (-) εντεροπαθογόνα σε σοβαρή εντερική μορφή. Απαιτείται επακόλουθη θεραπεία και με αμοιβαδοκτόνο του αυλού του εντέρου με **ιωδοκινόλη** ή **παρομομυκίνη.**

G. lamblia	Χρόνια διάρροια – Ανοσοκαταστολή	**Τινιδαζόλη** 2 g εφάπαξ ή **Νιταζοξανίδη PO** 500 mg x 2, για 3 ημέρες. Εναλλακτικά: **Μετρονιδαζόλη PO** 250 mg x 3, για 5 ημέρες.
Κρυπτοσπορίδια	Χρόνια διάρροια – Ανοσοκαταστολή	**Νιταζοξανίδη PO** 500 mg x 2, για 3 ημέρες. Αν AIDS, αντιρετροϊκή αγωγή.
Μικροσπορίδια	Χρόνια διάρροια – Ανοσοκαταστολή	**Αλβενδαζόλη PO** 400 mg x 2, για 2-4 εβδομάδες. Εναλλακτικά: **Fumagillin PO** 20 mg x 3, για 14 ημέρες (για *E. bieneusi*) ή συνδυαστικά σε οφθαλμική προσβολή.
Cyclospora cayetanensis	Χρόνια διάρροια – Ανοσοκαταστολή	**TMP-SMX-DS** 1 δισκίο x 2, για 7-10 ημέρες, εναλλακτικά **Νιταζοξανίδη**. **AIDS:** ART, **TMP-SMX-DS** 1 x 4, για 3-4 εβδομάδες, στη συνέχεια δευτερογενής προφύλαξη 1DS x 3, εβδομαδιαίως, αν CD4 <200.
Cystoisospora belli	Χρόνια διάρροια - Ανοσοκαταστολή	**TMP-SMX-DS** 1 δισκίο x 2, για 7-10 ημέρες. **AIDS:** ART, **TMP-SMX-DS** 1 x 4, για 3-4 εβδ., στη συνέχεια δευτερογενής προφύλαξη 1DS x 3, εβδομαδιαίως, αν CD4 <200. Εναλλακτικά**: Σιπροφλοξασίνη PO** 500 mg x 2, για 7 ημέρες, **Νιταζοξανίδη**, **Πυριμεθαμίνη** με **Λευκοβορίνη.**

Η οξεία ιογενής γαστρεντερίτιδα (συνηθέστερα από *norovirus, adenovirus, rotavirus*) καθ' ότι αυτοπεριοριζόμενη, δεν χρήζει αντιικής ή αντιμικροβιακής αγωγής, παρά επαρκή ενυδάτωση, συμπτωματική αντιμετώπιση με αντιεμετικά και αντιδιαρροϊκά, ενώ οι διαιτητικοί περιορισμοί είναι αμφίβολης αποτελεσματικότητας. Αυτοπεριοριζόμενες θεωρούνται και οι περισσότερες περιπτώσεις τροφιμογενούς λοίμωξης από προσχηματισμένη τοξίνη.

Δεν απαιτείται εργαστηριακό follow-up επί κλινικής βελτίωσης, παρά μόνο σε συγκεκριμένες λοιμώξεις *(Salmonella, Shigella, STEC*) για ειδικές ομάδες εργαζομένων (χειριστές τροφίμων, εργαζόμενοι σε μονάδες φροντίδας παιδιών-ηλικιωμένων και χώρους παροχής υγιεινομικών υπηρεσιών), σε συνεργασία με τους τοπικούς φορείς δημόσιας υγείας**.**

6. Νοσοκομειακή διάρροια

Η εμφάνιση διαρροϊκού συνδρόμου (τουλάχιστον 3 υδαρείς κενώσεις το 24ωρο) σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμικροβιακά, και ειδικά σε νοσηλευόμενους, θα πρέπει να εγείρει την υποψία λοίμωξης από *C. difficile* (CDI – *C. difficile* infection). Οι παράγοντες κινδύνου για CDI περιλαμβάνουν τη λήψη αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο (και πιο χαρακτηριστικά τη λήψη κινολονών, κλινδαμυκίνης, κεφαλοσπορινών και άλλων β-λακταμών), ηλικία άνω των 65 ετών, μακρά νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παραμονή σε κέντρο αποκατάστασης ή μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, προηγούμενη επέμβαση στο γαστρεντερικό, παρουσία σωλήνα σίτισης και ανοσοκαταστολή, φαρμακευτικής αρχής ή στα πλαίσια HIV λοίμωξης.

Η διάγνωση περιλαμβάνει τον έλεγχο των κοπράνων για το αντιγόνο GDH και τις τοξίνες Α και Β οπότε επί θετικού ελέγχου για GDH και τοξίνη ή επί θετικού ελέγχου για ένα από τα δύο, ακολουθούμενο από θετική PCR για ανίχνευση γονιδίων tcdB ή tcdC, διαγιγνώσκεται η CDI.
Η νόσος διακρίνεται σε ήπια ή μέτριας βαρύτητας, όταν τα λευκά αιμοσφαίρια είναι έως 15.000/mm3 και η κρεατινίνη του ορού είναι έως 1,5mg/dl (ή έως 50% αυξημένη από τη βασική τιμή του ασθενούς, αν αυτή είναι μεγαλύτερη) και μεγάλης βαρύτητας όταν τα λευκά αιμοσφαίρια είναι πάνω από 15.000/mm3 ή παρατηρείται αύξηση της κρεατινίνης του ορού πάνω από την τιμή 1,5mg/dl (ή πάνω από 50% αυξημένη από τη βασική τιμή του ασθενούς, αν αυτή είναι μεγαλύτερη). Τέλος, κεραυνοβόλος είναι η νόσος όπου υπάρχει υπόταση, καταπληξία, ειλεός ή τοξικό μεγάκολο, ενώ συχνά παρατηρούνται εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση (>40.000/mm^3), διαταραχή επιπέδου συνείδησης και περιτονίτιδα.
Σε ισχυρή υποψία ή τεκμηριωμένη διάγνωση CDI, ενθαρρύνεται ισχυρά να γίνεται διακοπή των χορηγούμενων αντιμικροβιακών φαρμάκων και να αποφεύγεται η χρήση φαρμάκων που έχουν αντιπερισταλτική δράση. Επιπλέον, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση, εφαρμογή μέτρων πρόληψης διασποράς της λοίμωξης κατά τη διάρκεια του διαρροϊκού επεισοδίου έως και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά την υποχώρηση της διάρροιας (απομόνωση επαφής με προσοχή στην υγιεινή των χεριών με σαπούνι, γιατί τα αντισηπτικά με βάση την αιθανόλη δεν είναι αποτελεσματικά έναντι των σπορίων του *C. difficile*), και δίαιτα αναλόγως της ανοχής του ασθενούς. Ο **Πίνακας 4** δείχνει την αντιμετώπιση της CDI με βάση τη βαρύτητα της νόσου και το εάν πρόκειται για πρώτο επεισόδιο ή υποτροπή.

Πίνακας 4. Αιτιολογική θεραπεία λοιμώδους διάρροιας από *C. difficile*

Ένδειξη	**Θεραπεία**	**Σχόλια**
Πρώτο επεισόδιο CDI	**Πρώτης γραμμής:** Φιδαξομικίνη από του στόματος, 200 mg x 2, για 10 ημέρες. ή Βανκομυκίνη από του στόματος, 125 mg x 4, για 10 ημέρες. **Εναλλακτικά** επί μη διαθεσιμότητας των ανωτέρω και μόνο για μη σοβαρή νόσο: Μετρονιδαζόλη από του στόματος, 500 mg x 3, για 10-14 ημέρες.	
Πρώτη υποτροπή CDI (νοείται εντός 2-8 εβδομάδων από το πρώτο επεισόδιο που θεραπεύτηκε επιτυχώς)	**Πρώτης γραμμής:** Φιδαξομικίνη από του στόματος, 200 mg x 2, για 10 ημέρες ή 200mg x 2, για 5 ημέρες και μετά 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα, για 20 ημέρες. ή Βανκομυκίνη σε σταδιακά μειούμενη δόση ή χορήγηση σε ώσεις. **Εναλλακτικά:** Βανκομυκίνη από του στόματος 125 mg x 4, για 10 ημέρες. **Επικουρική θεραπεία:** Bezlotoxumab 10 mg/kg άπαξ ενδοφλεβίως, επιπρόσθετα με την ως άνω αγωγή.	Περιορισμένα δεδομένα με τη φιδαξομικίνη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Δύναται να δοθεί π.χ. εάν είχε προηγηθεί αγωγή με μετρονιδαζόλη για πρώτο επεισόδιο CDI. Παράδειγμα σταδιακά μειούμενης δόσης 125 mg x 4 per os, για 10-14 ημέρες, μετά 125 mg x 2, για 7 ημέρες, μετά 125 mg x 1, για 7 ημέρες και μετά 125 mg κάθε 2-3 ημέρες για 2-8 εβδομάδες. Νοείται επί υποτροπής εντός 6 μηνών από το πρώτο επεισόδιο.

Δεύτερη ή επόμενη υποτροπή CDI	**Πρώτης γραμμής:** Φιδαξομικίνη από του στόματος 200 mg x 2, για 10 ημέρες, ή 200 mg x 2, για 5 ημέρες και μετά 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα, για 20 ημέρες. ή Βανκομυκίνη σε σταδιακά μειούμενη δόση ή χορήγηση σε ώσεις ή Βανκομυκίνη από του στόματος, 125 mg x 4, για 10 ημέρες, ακολουθούμενο από Ριφαξιμίνη από του στόματος 400 mg x 3, για 20 ημέρες. Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων **Επικουρική θεραπεία:** Bezlotoxumab 10 mg/kg άπαξ ενδοφλεβίως, επιπρόσθετα με την ως άνω αγωγή.	Περιορισμένα δεδομένα με τη φιδαξομικίνη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παράδειγμα σταδιακά μειούμενης δόσης 125 mg από του στόματος τέσσερις φορές ημερησίως για 10-14 μέρες, μετά δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, μετά μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες και μετά κάθε 2-3 ημέρες για 2-8 εβδομάδες. Θα πρέπει να συζητάται επί τουλάχιστον δύο υποτροπών (3 επεισόδια CDI) παρά τη δέουσα θεραπεία, με βάσει τις κατευθυντήριες οδηγίες.
Κεραυνοβόλος CDI	Βανκομυκίνη από του στόματος ή μέσω ρινογαστρικού καθετήρα 500 mg x 4 και Μετρονιδαζόλη ενδοφλεβίως 500 mg x 3. **Επί ειλεού:** Επιπλέον των ανωτέρω, υποκλυσμοί με διάλυμα βανκομυκίνης 500 mg σε 100 ml φυσιολογικού ορού, ανά εξάωρο. ή Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (χορήγηση με υποκλυσμούς)	Συνιστάται χειρουργική εκτίμηση σε κάθε σοβαρή περίπτωση CDI

CDI: λοίμωξη από *Clostridioides difficile*.

Η τυπική διάρκεια θεραπείας για το αρχικό επεισόδιο CDI είναι 10 ημέρες. Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με μετρονιδαζόλη ή εκείνοι με σοβαρή νόσο, μπορεί να έχουν καθυστερημένη ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να παραταθεί στις 14 ημέρες. Για ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, διάρκεια 14 ημερών είναι επίσης κατάλληλη. Εάν απαιτείται συνέχιση κλασικών αντιμικροβιακών για άλλη λοίμωξη, η θεραπεία της CDI συνεχίζεται για μία εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης αυτών.

Πρόσφατες μελέτες όπου συνέκριναν τη φιδαξομικίνη με την από του στόματος βανκομυκίνη έδειξαν ένα μικρό όφελος υπέρ της φιδαξομικίνης ως προς το ενδεχόμενο υποτροπής. Συνεπώς, ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής (ηλικία άνω των 65 ετών, ανοσοκατεσταλμένοι, σοβαρή CDI), πιθανόν να ωφεληθούν περισσότερο από τη φιδαξομικίνη, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση. Δεν συνιστάται η χρήση της μέγιστης δόσης βανκομυκίνης (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) σε μη κεραυνοβόλο νόσο, λόγω της ικανής δράσης της δόσης των 125 mg τέσσερις φορές ημερησίως, της πιθανότητας συστηματικής απορρόφησης όταν χρησιμοποιείται η μέγιστη δόση, καθώς και λόγω της πιθανότητας επιλογής ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στελεχών εντεροκόκκου (VRE).

Είναι αξιοσημείωτο πως η από του στόματος βανκομυκίνη στην Ελλάδα χορηγείται υπό τη μορφή διαλύματος, ενώ στο εξωτερικό διατίθεται σε μορφή κάψουλας, αν και υπάρχουν μελέτες που δε δείχνουν διαφορά μεταξύ των δύο αυτών διαφορετικών σκευασμάτων στην αντιμετώπιση της CDI.

Η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων μπορεί να γίνει με από του στόματος κάψουλες, μέσω κολονοσκόπησης, υποκλυσμού, ή ρινοδωδεκαδακτυλικού/ρινονηστιδικού καθετήρα. Αν και η εμπειρία είναι σχετικά

περιορισμένη, πιθανόν η χορήγηση μέσω κάψουλας, μέσω κολονοσκόπησης (η οποία ενέχει όμως κίνδυνο διάτρησης λόγω της CDI) ή μέσω υποκλυσμών να αποτελούν τις πιο ρεαλιστικές επιλογές και υπάρχουν σχετικές οδηγίες σχετικά με τη μέθοδο χορήγησης που φαίνονται να επιτυγχάνουν ίαση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% με μια εφαρμογή και μεγαλύτερο του 98% με δύο εφαρμογές. Είναι αξιοσημείωτο πως απαιτείται εκτεταμένος έλεγχος των υποψήφιων δοτών μικροβιώματος κοπράνων ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος μετάδοσης άλλης λοίμωξης.

Σχετικά με την πρόληψη της CDI, ο ρόλος των προβιοτικών είναι αμφιλεγόμενος, με ορισμένες μελέτες και ανασκοπήσεις να είναι υπέρ, και άλλες να είναι εναντίον. Με βάση αυτά, η ESCMID στις πρόσφατες οδηγίες του 2021 δεν συνιστά τη χρήση τους ως ρουτίνα σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμικροβιακά. Τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν την πρωτογενή προφύλαξη για CDI με αντιμικροβιακά δραστικά εναντίον αυτής της λοίμωξης. Η χορήγηση, όμως, αντιμικροβιακών, δραστικών για την CDI, ως δευτερογενή πρόληψη σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς οι οποίοι είναι πολύ υψηλού κινδύνου για υποτροπή θα μπορούσε να ωφελήσει μειώνοντας τον κίνδυνο. Παράδειγμα τέτοιων ασθενών θα μπορούσαν να αποτελούν ασθενείς άνω των 65 ετών ή ανοσοκατεσταλμένοι με σοβαρό επεισόδιο CDI εντός των προηγούμενων τριών μηνών, των οποίων ο κίνδυνος για υποτροπή όταν χρειαστεί να λάβουν κοινά αντιμικροβιακά μειώνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος βανκομυκίνης (125 mg μια φορά ημερησίως έως και για 7 ημέρες μετά τη λήξη της χρήσης των κοινών αντιμικροβιακών), όπως φάνηκε σε πρόσφατη μετα-ανάλυση.

7. Εργαστηριακή διάγνωση - Μικροβιολογικός έλεγχος

Καθώς η συντριπτική πλειονότητα των διαρροϊκών συνδρόμων λοιμώδους αιτιολογίας είναι αυτοπεριοριζόμενα και μικρής διάρκειας δεν είναι απαραίτητη η εργαστηριακή διερεύνηση και η μικροβιολογική τεκμηρίωση των περισσοτέρων από αυτά. Η λήψη και καταγραφή λεπτομερούς επιδημιολογικού ιστορικού (διαμονή, εργασία, ταξίδι, διατροφή, συσχέτιση με πιθανή συρροή, υποκείμενη νόσος) και η κλινική εικόνα (εκτιμώμενη επώαση, κλινικές εκδηλώσεις, βαρύτητα) παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιλογή των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε εργαστηριακή διερεύνηση. Στον **Πίνακα 5** αναφέρονται οι περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η εργαστηριακή διερεύνηση της λοιμώδους διάρροιας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA & ACG.

Η εργαστηριακή διερεύνηση μπορεί να βοηθήσει είτε στη διαπίστωση βαριάς λοίμωξης με επιπλοκές (ηπατική, νεφρική δυσπραγία, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, σηπτικό σύνδρομο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα) η οποία απαιτεί αυξημένο επίπεδο φροντίδας, είτε στην αιτιολογική τεκμηρίωση της λοιμώδους διάρροιας η οποία συχνά είναι απαραίτητη για την ορθή αντιμετώπιση και κυρίως για επιδημιολογικούς λόγους, ειδικά σε συρροές κρουσμάτων που εγείρουν θέματα δημόσιας υγείας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Περιπτώσεις όπου ενδείκνυται η εργαστηριακή διερεύνηση της λοιμώδους διάρροιας

ΠΟΤΕ ΘΑ ΓΙΝΕΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	
1	Σε ανοσοκαταστολή
2	Σε μέσης βαρύτητας ή σε σοβαρή κλινική συνδρομή
3	Σε υποψία δυσεντερίας όπου τα αντιμικροβιακά μπορούν να βοηθήσουν
4	Σε συρροή
5	Σε κλειστούς πληθυσμούς
6	Σε παρατεταμένη (>7ημέρες) κλινική συνδρομή

7	Σε εμμένουσα διάρροια ταξιδιώτη
8	Σε ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες
ΣΟΒΑΡΗ: πλήρης αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, τοξική κατάσταση**. ΜΕΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ:** ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης αλλά με προσπάθεια, μη πλήρης ανταπόκριση στις συνήθεις δραστηριότητες. **ΗΠΙΑ:** χωρίς καμιά επίδραση στις συνήθεις δραστηριότητες (προσαρμογή από ACG).	

Αξίζει να σημειωθεί ότι η δυνατότητα εργαστηριακής τεκμηρίωσης λοιμώδους διάρροιας στις δομές υγείας της χώρας εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια. Σε περίπτωση συρροής κρουσμάτων προτείνεται η διερεύνηση να γίνεται υπό την καθοδήγηση του ΕΟΔΥ.

Οι εξετάσεις που μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση λοιμώδους διάρροιας διακρίνονται αδρά στις καλλιεργητικές και τις μη-καλλιεργητικές μεθόδους (άμεση χρώση, ανίχνευση αντιγόνων, ανοσοφθορισμός, μοριακές). Οι συμβατικές μέθοδοι (καλλιέργειες, χρώσεις με ή χωρίς ανοσοφθορισμό και ανίχνευση αντιγόνων) επιτυγχάνουν αιτιολογική διάγνωση σε λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις οξείας λοιμώδους διάρροιας. Η ολοένα αυξανόμενη διαθεσιμότητα των πιστοποιημένων μη-καλλιεργητικών μεθόδων (κυρίως οι πολυπλεκτικές μοριακές μέθοδοι αλλά και οι νεότερες ταχείες αντιγονικές μέθοδοι) ως συμπληρωματικές των συμβατικών, βοηθούν στην αιτιολογική διάγνωση η οποία είναι ιδιαίτερης σημασίας σε συρροές. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των νεότερων μη-καλλιεργητικών μεθόδων θα πρέπει να γίνεται πάντα σε συνδυασμό με τις συμβατικές μεθόδους (οι μοριακές ανιχνεύουν DNA και όχι απαραίτητα ζώντες μικροοργανισμούς) και σε περίπτωση απομόνωσης του στελέχους αυτό πρέπει να αποστέλλεται σε κέντρα αναφοράς κατόπιν συντονισμού από τις αρχές δημόσιας υγείας (ΕΟΔΥ). Στον **Πίνακα 6** περιγράφονται οι συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις που βοηθούν στη διαχείριση της λοιμώδους διάρροιας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις στη λοιμώδη διάρροια

ΕΙΔΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ	**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**	**ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ**	**ΣΧΟΛΙΑ**
Άμεση μικροσκόπηση	Ανίχνευση φλεγμονής, ανίχνευση πυοσφαιρίων, σπανίως προσδιορισμός παθογόνου.	Άμεση εκτίμηση	Η βασική εξέταση. Επιπλέον ειδικές χρώσεις, ανοσοφθορισμός
Καλλιέργειες κοπράνων	Προσδιορισμός παθογόνου	Διάγνωση, επιδημιολογική επιτήρηση	Ειδικά υλικά. Αντιβιόγραμμα μόνο για επιδημιολογικούς λόγους.
Παρασιτολογική	Ανίχνευση παρασίτων	Διάγνωση παρασιτώσεων (*Giardia, Isospora belli,* Κρυπτοσπορίδιο, *Cyclospora*)	Ειδικές χρώσεις Συμπύκνωση
Αναζήτηση αντιγόνων	Αντιγόνα *C. difficile* και άλλων παθογόνων	Διάγνωση, ταχεία	Ταχεία POC
Ανίχνευση Τοξινών	Τοξίνη *A, B, C. difficile*	Διάγνωση, ταχεία	Ταχεία POC
Βιοδείκτες	Καλπροτεκτίνη, Λακτοφερρίνη	Χαμηλή ειδικότητα, Ένδειξη φλεγμονής	Δεν συστήνονται
Ορολογικές	HAV, HEV, CMV	Διάγνωση	Όχι Widal

Μοριακές	Πολυπλεκτικές & μη Ανίχνευση ιών και βακτηρίων	Διάγνωση, επιτήρηση, τεκμηρίωση συρροής Κλωνική συσχέτιση	Αυξανόμενη χρήση
Γενικές εξετάσεις	Δείκτες φλεγμονής, ηπατική, νεφρική λειτουργία, πήξη, επίχρισμα περιφ. αίματος	Επιπλοκές, βαρύτητα, παρακολούθηση	Απαραίτητες σε κάθε συνδρομή μέσης/μεγάλης βαρύτητας
Ενδοσκόπηση/Βιοψία	Άμεση εικόνα βλεννογόνου, ψευδομεμβράνες	Διάγνωση, ιστολογική CMV, MAC, *Cyclospora, Trichinella*, ΔΔ από ΙΦΝΕ	Παρατεταμένη κλινική εικόνα, ανοσοκαταστολή
Εξετάσεις τροφίμων/νερού	Προσδιορισμός παθογόνου	Διερεύνηση και τεκμηρίωση συρροών	Δομές δημόσιας υγείας
Απεικονιστικές	Ειλεός, μεγάκολο, διάτρηση, λεμφαδενίτιδα	Διάγνωση, Επιπλοκές, ΔΔ	

POC: Point Of Care, MAC: *Mycobacterium Avium Complex*. ΔΔ: Διαφορική Διάγνωση, ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου.

7.1. Έλεγχος κοπράνων: είδος δείγματος - καταλληλότητα – εξετάσεις

Όταν αποφασιστεί η αποστολή δείγματος για εξέταση (περιπτώσεις του **Πίνακα 5**) αυτό θα πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις. Κατάλληλο δείγμα είναι ρευστά κόπρανα που λαμβάνουν το σχήμα του δοχείου συλλογής. Κόπρανα 1-2g συλλέγονται σε ειδικό αποστειρωμένο δοχείο ή σε αποστειρωμένο συλλέκτη ούρων (αν υπάρχει η δυνατότητα επιλέγεται για έλεγχο το τμήμα του δείγματος των κοπράνων με βλέννα, αίμα ή πύο). Για ανίχνευση βακτηρίων αν δεν είναι δυνατή η έγκαιρη συλλογή δείγματος κοπράνων, αυτή μπορεί να αντικατασταθεί από λήψη δείγματος με στυλεό (σε υλικό μεταφοράς Stuart ή ανάλογο). Για την ανίχνευση ιών, παρασίτων και τοξίνης *C. difficile* απαιτείται πρόσφατο δείγμα κοπράνων. Οι μοριακές τεχνικές είναι πιο ευαίσθητες και δεν είναι τόσο απαιτητικές στην ποιότητα δείγματος.

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

Η μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων πρέπει να περιλαμβάνεται σε κάθε εξέταση δείγματος κοπράνων, καθώς μπορεί να θέσει ή να κατευθύνει τη διάγνωση. Η παρουσία αίματος και λευκοκυττάρων στα κόπρανα θέτει τη διάγνωση βακτηριακού αιτίου της διάρροιας, εκτός αν συνυπάρχει φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Η ευαισθησία και ειδικότητα της ανίχνευσής τους υπολογίζονται στο 70% και 50%, αντίστοιχα.

Στην καλλιέργεια θα αναζητηθούν τα βασικά παθογόνα. Η κλινική εικόνα μόνο σπάνια επιτρέπει τον ακριβή προσανατολισμό σε συγκεκριμένη μικροβιολογική διάγνωση. Η καλλιέργεια κοπράνων δεν ενδείκνυται σε ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο από τη κοινότητα.

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

Στη διαγνωστική διερεύνηση της λοιμώδους διάρροιας μπορούν να βοηθήσουν δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνων παθογόνων (GDH *C. difficile*, *Cryptosporidium* Ag, Rotavirus Ag, *E. histolytica* Ag κ.α) που απαιτούν, ιδανικά, πρόσφατο δείγμα κοπράνων.

Οι μοριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ολοένα και συχνότερα τέλος έχουν συμβάλλει τα μέγιστα στην αξιόπιστη και ταχεία αιτιολογική διάγνωση της λοιμώδους διάρροιας.

Συνιστάται, επίσης, το δείγμα να μην παραμένει περισσότερο από 2-3 ώρες πριν την εξέταση. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να προηγείται επικοινωνία με το εργαστήριο για τον ιδανικό τρόπο λήψης, συντήρησης και μεταφοράς του δείγματος (**Πίνακας 7**).

Η επαναποστολή δείγματος κοπράνων στους αναρρώσαντες δεν συστήνεται εκτός από τις περιπτώσεις συ-

γκεκριμένων παθογόνων (*Salmonella, Shigella*) και σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (εργαζόμενους σε βρεφονηπιακούς σταθμούς και στην αλυσίδα τροφίμων-εστίασης) σύμφωνα με τις εκάστοτε οδηγίες των αρμοδίων αρχών.

7.1.1.Περιπτώσεις στις οποίες η εργαστηριακή διάγνωση βοηθά.

α. Ανίχνευση σε ασθενείς με αιματηρή ή και βλεννώδη διάρροια, κοιλιακό άλγος και πυρετό ή σημεία σήψης και σε είδη *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, C. difficile*, STEC. Επίσης, αναζήτηση δονακίου χολέρας σε περίπτωση ασθενούς με πρόσφατο ταξίδι σε ενδημική περιοχή και ογκώδεις, ορυζόμορφες, υδαρείς κενώσεις. Η ανίχνευση μπορεί να γίνει είτε με κλασικές καλλιεργητικές μεθόδους σε ειδικά θρεπτικά υλικά είτε με μοριακές τεχνικές που πλέον είναι ευρύτερα διαδεδομένες. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ταυτοποίηση στελεχών *E. coli* O157:H7 και λοιπών STEC στελεχών όταν συνυπάρχει συμβατή κλινικοεργαστηριακή εικόνα είτε με συμβατικές (Sorbitol-McConkey agar, χρωμογόνο άγαρ) είτε με μοριακές τεχνικές.

β. Αιμοκαλλιέργειες θα πρέπει να διενεργούνται σε βρέφη <3 μηνών και σε κάθε ηλικίας ασθενείς με υποψία τυφοειδούς πυρετού, σε ασθενείς με συστηματική τοξικότητα, σηπτικούς, ανοσοκατεσταλμένους, με αιμολυτική αναιμία και σε κάθε ασθενή που επιστρέφει από ταξίδι σε ενδημικές περιοχές, με παρατεταμένα συμπτώματα και πυρετό.

γ. Ευρύτερη διαγνωστική προσπάθεια προς αναζήτηση βακτηρίων, ιών ή παρασίτων ενδείκνυται σε περιπτώσεις συρροής κρουσμάτων (πολλοί ασθενείς με διάρροια μετά από κατανάλωση συγκεκριμένου γεύματος, απότομη αύξηση επισκέψεων για διάρροια σε μια πόλη), καθώς και σε περιπτώσεις εμφάνισης περισσοτέρων από δύο κρουσμάτων σε κλειστές δομές (φοιτητικές εστίες, δομές μεταναστών, στρατόπεδα, μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας). Η επιλογή των παθογόνων που θα αναζητηθούν εξαρτάται από τον επιδημιολογικό κίνδυνο. Η υιοθέτηση στην καθημερινή πράξη των πολυπλεκτικών μοριακών τεχνικών με ταυτόχρονη αναζήτηση πολλαπλών στόχων μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ταυτοποίηση του παθογόνου και την αναζήτηση της πηγής της συρροής. Είναι σύνηθες το φαινόμενο να μην μπορεί να ταυτοποιηθεί το παθογόνο αίτιο από το ύποπτο τρόφιμο γιατί αυτό έχει πεταχτεί.

δ. Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή υπάρχει ισχυρή σύσταση για αναζήτηση και ταυτοποίηση του παθογόνου αιτίου με κάθε δυνατή μέθοδο (άμεση εξέταση, παρασιτολογική, καλλιέργεια, ορολογικές, μοριακές ή και ιστολογικές εξετάσεις). Για παράδειγμα οι ασθενείς με HIV θα πρέπει να διερευνηθούν για *Cyclospora, Cryptosporidium, Cystoisospora, Microsporidia, Mycobacterium Avium complex* και CMV, επιπλέον των συνήθων παθογόνων.

ε. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν διάρροια σχετιζόμενη με ταξίδι, χωρίς επιπλοκές, δεν συστήνεται γενικά η εργαστηριακή διερεύνηση, εκτός εάν ο ασθενής εμπίπτει στις περιπτώσεις του **Πίνακα 5**. Η επιμονή των συμπτωμάτων για περισσότερες από 14 ημέρες επιβάλει τη διερεύνηση, ειδικά για παρασιτικές λοιμώξεις.

στ. Ο προσδιορισμός λακτοφερρίνης και καλπροτεκτίνης σε δείγμα κοπράνων δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην αιτιολογική διάκριση της λοιμώδους διάρροιας.

ζ. Ασθενείς με διάρροια που εργάζονται σε παιδικούς σταθμούς, μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας υγείας, εστίαση, μονάδες επεξεργασίας και συντήρησης υδάτων πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να διερευνώνται γιατί μπορεί να προκαλέσουν συρροή ή να είναι μέρος αυτής.

η. Ασθενείς με πυρετό ή/και αιμορραγική διάρροια πρέπει να διερευνώνται για εντεροπαθογόνα για τα οποία η χορήγηση αντιμικροβιακών είναι δυνητικά ωφέλιμη (*Salmonella enterica, Shigella, Campylobacter*). Θα πρέπει να τίθεται υποψία εντερίτιδας σε ασθενείς με ταξίδι σε ενδημικές περιοχές που έχουν εκτεθεί σε μη ασφαλή τρόφιμα ή/και νερό. Σε ασθενείς με κλινική εικόνα ύποπτη για λοίμωξη από στέλεχος που παράγει Shiga toxin (αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, παρουσία σχιστοκυττάρων στο περιφερικό αίμα) επιβάλλεται η διερεύνηση για την ανεύρεση του παθογόνου αιτίου (*E. coli* O157:H7, έτερα Shiga toxin–producing *E. coli* - STEC).

θ. Η διάγνωση της λοίμωξης από *C. difficile* βασίζεται στην ανίχνευση της GDH και των τοξινών A & B στα κόπρανα και επιβεβαιώνεται με μοριακές μεθόδους που ανιχνεύουν γονίδια παραγωγής τοξίνης ή καλλιέργεια και δοκιμασία κυτταροτοξικότητας (περιορισμένη χρήση).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Ιδανικές συνθήκες συλλογής, διατήρησης και καταλληλότητας δειγμάτων

ΣΥΛΛΟΓΗ - ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ - ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ			
	ΒΑΚΤΗΡΙΑ	**ΠΑΡΑΣΙΤΑ**	**ΙΟΙ**
ΧΡΟΝΟΣ	Κατά τη διάρκεια του κλινικού συνδρόμου, το συντομότερο προς την έναρξη.	Οποιαδήποτε στιγμή ενεργού διάρροιας, αν είναι δυνατόν κοντά στην έναρξη	Αυστηρά εντός 48-72 ωρών από την έναρξη της διάρροιας.
ΠΟΣΟΤΗΤΑ - ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ	Πρόσφατο δείγμα κοπράνων 1-2 g. Εναλλακτικά, λήψη με στυλεό 2 δειγμάτων από πρόσφατα κόπρανα ή απευθείας από το ορθό (είσοδος νωτισμένου στυλεού 2-3 εκ., και εμβάπτιση στο υλικό μεταφοράς) Κατάλληλοι στυλεοί είναι οι Cary-Blair, Stuart, Amies	Πρόσφατο δείγμα ποσότητας >10 ml κοπράνων, σε καθαρό και στεγνό δοχείο (π.χ. Urobox). Ιδανικά, 3 δείγματα εντός τουλάχιστον 48ωρών, αυξάνουν την ευαισθησία.	Συλλογή μεγάλης ποσότητας κοπράνων (>10 ml) σε καθαρό και στεγνό δοχείο (π.χ. Urobox).
ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ - ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	Επεξεργασία εντός 2 ωρών. Συντήρηση: σε κοινό ψυγείο ως 48 ώρες. Κατάψυξη: <15°C, για περεταίρω διατήρηση προς μελέτη αντιγόνων ή PCR.	Μονιμοποίηση εντός 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, ειδάλλως κατάψυξη σε <15°C για περεταίρω διατήρηση προς μελέτη αντιγόνων ή PCR.	Άμεση ψύξη στους 4°C ειδάλλως κατάψυξη σε <15°C για περαιτέρω διατήρηση προς μελέτη αντιγόνων ή PCR.

Η **ενδοσκόπηση** κατωτέρου πεπτικού μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση παρατεταμένης κλινικής συνδρομής, ειδικά σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και όταν αναμένεται η βιοψία εντέρου να βοηθήσει στην αιτιολογική διάγνωση (π.χ. λοίμωξη από CMV, *Cyclospora, Trichinella*). Η γαστροσκόπηση με αναρρόφηση δωδεκαδακτυλικού υγρού μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση λοίμωξης από *Giardia, Strongyloides, Cystoisospora*, ή *Microsporidia.*

Απεικονιστικές εξετάσεις θα χρειαστούν για να διερευνηθούν επιπλοκές της λοιμώδους διάρροιας (ειλεός, μεγάκολο, ρήξη κοίλου σπλάγχνου, περιτονίτιδα) είτε για να αποκλειστούν άλλες αιτίες διάρροιας (π.χ. θρόμβωση μεσεντερίου).

8. Θέματα δημόσιας υγείας

Πολλά από τα αίτια λοιμώδους διάρροιας (*Salmonella spp., Shigella spp.* και εντεραιμορραγικής *E. coli*) καθώς και οι συρροές κρουσμάτων τροφιμογενούς-υδατογενούς νοσήματος περιλαμβάνονται στον επικαιροποιημένο (2022) κατάλογο των υποχρεωτικώς δηλουμένων νοσημάτων του ΕΟΔΥ. Στην ιστοσελίδα του ΕΟΔΥ παρέχονται οδηγίες και υλικό για τον τρόπο διερεύνησης συρροής κρουσμάτων διαρροϊκού συνδρόμου. Πρόσφατα αναφέρθηκε μεγάλη συρροή σε πρωτεύουσα νομού της Βορείου Ελλάδος η οποία διερευνήθηκε και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς. Οι συρροές μπορεί να είναι τροφιμογενείς (συνήθως μικρής κλίμακας, σχετιζόμενες με ένα κατάστημα ή ομαδικό γεύμα) είτε υδατογενείς (μεγάλης κλίμακας που αφορά μόλυνση συστήματος ύδρευσης).

Ως τροφιμογενής-υδατογενής συρροή χαρακτηρίζεται η εκδήλωση παρόμοιας κλινικής συνδρομής που οφείλεται σε κατανάλωση ίδιου τροφίμου ή ύδατος σε 2 ή περισσότερα άτομα. Οι τροφιμογενείς συρροές πρέπει να δηλώνονται στον ΕΟΔΥ. Υπάρχει συσχέτιση ορισμένων τροφίμων με το είδος που προκαλεί τη λοίμωξη, όπως έχει αναλυθεί στο εδάφιο της επιδημιολογίας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ). https://eody.gov.gr/ Πρόσβαση 6/4/2023.
2. Ιατρικός οδηγός: *Η Προσέγγιση και η Θεραπεία των Λοιμώξεων στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, Οξύ και χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο*, Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, 2018.
3. Bafeta A, Yavchitz A, Riveros C, Batista R, Ravaud P. Methods and reporting studies assessing fecal microbiota transplantation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167:3-9.
4. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044-9.
5. Bass SN, Lam SW, Bauer SR Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* Infection. *J Pharm Pract* 2015;28:183-8.
6. Bennett JE, Dolin E, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
7. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:693- 702.
8. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:835-43.
9. European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA J* 2023;21:e07867.
10. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:470-6.
11. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1029–e1044.
12. Kafetzis DA, Maltezou HC, Zafeiropoulou A, Attilakos A, Stavrinadis C, Foustoukou M. Epidemiology, clinical course and impact on hospitalization costs of acute diarrhea among hospitalized children in Athens, Greece. *Scand J Infect Dis* 2001;33:681-5.
13. Kansouzidou A, Charitidou C, Varnis T, Vavatsi N, Kamaria F. *Cyclospora cayetanensis* in a patient with travelers' diarrhea: case report and review. *J Travel Med* 2004;11:61-3.
14. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:500-8.
15. Kostopoulou D, Claerebout E, Arvanitis D, Ligda P, Casaert S, Sotiraki S. Identifying human enteric parasitic infections in Greece, with focus on Giardia and Cryptosporidium. *Exp Parasitol* 2020;211:107864.
16. LaRocque R, Harris JB. Causes of acute infectious diarrhea and other foodborne illnesses in resource-rich settings. In: UpToDate, Calderwood, LS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
17. Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *Eur J Epidemiol* 2003;18:85-90.
18. Maraki S, Ladomenou F, Samonis G, Galanakis E. Long-term trends in the epidemiology and resistance of childhood bacterial enteropathogens in Crete. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1889-94.
19. Maragkoudakis S, Poulidaki SR, Papadomanolaki E et al. Empiric antimicrobial therapy and infectious diarrhea. Do we need local guidelines? *Eur J Intern Med* 2011; 22:e60-62.
20. Matthaiou DK, Delga D, Daganou M et al. Characteristics, risk factors and outcomes of *Clostridium difficile* infections in Greek Intensive Care Units. *Intensive Crit Care Nurs* 2019;53:73-8.
21. Mellou K, Katsioulis A, Potamiti-Komi M et al. A large waterborne gastroenteritis outbreak in central Greece, March 2012: challenges for the investigation and management. *Epidemiol Infect* 2014;142:40-50.
22. Papavasileiou E, Voyatzi A, Papavasileiou K, Makri A, Andrianopoulou I, Chatzipanagiotou S. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from hospitalized children in Athens, Greece, collected during 2004-2005. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:77-8.
23. Raich TJ, Powell S. The changing landscape of diagnostic testing for diarrheal disease. *MLO Med Lab Obs* 2014;46:36-8.
24. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-22.

25. Samonis G, Vardakas KZ, Tansarli GS et al. *Clostridium difficile* in Crete, Greece: epidemiology, microbiology and clinical disease. *Epidemiol Infect* 2016;144:161-70.
26. Skoutelis A, Pefanis A, Tsiodras S et al. Point-prevalence survey of healthcare facility-onset healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in Greek hospitals outside the intensive care unit: The C. DEFINE study. *PLoS One* 2017;12:e0182799.
27. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65:e45–e80.
28. Tariq R, Laguio-Vila M, Tahir MW, Orenstein R, Pardi DS, Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:1756284821994046.
29. Tzani M, Mellou K, Kyritsi M et al. 'Evidence for waterborne origin of an extended mixed gastroenteritis outbreak in a town in Northern Greece, 2019. *Epidemiol Infect* 2020; 149:e83/
30. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:S1–S21.

Κεφάλαιο 8

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Συντονίστρια:
Μαρία Χίνη

Ομάδα Εργασίας:
Ουρανία Καλκούνη, Νικόλαος Κοσμάς, Μαρία Μπομπολή, Μαρία Πηρουνάκη

1. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

1.1. Εισαγωγή

Η μηνιγγίτιδα είναι φλεγμονή των μηνίγγων, η οποία ορίζεται από παθολογικό αριθμό λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ. Όταν είναι λοιμώδους αιτιολογίας διακρίνεται στην οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, όταν το παθογόνο αίτιο μπορεί να απομονωθεί με κοινές καλλιέργειες, και στην άσηπτη, όταν απαιτούνται ειδικές τεχνικές για την απομόνωσή του (π.χ. ιογενείς, από σπειροχαίτες κ.λπ.).

Επίσης, αναλόγως της προέλευσης της νόσου διακρίνεται στη μηνιγγίτιδα από την κοινότητα και στη νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα (π.χ. μετά από νευροχειρουργική επέμβαση).

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση που απαιτεί ταχεία διάγνωση και άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

1.2. Επιδημιολογία

1.2.1. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα (ΒΜ)

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο παγκοσμίως προσβάλλονται από μηνιγγίτιδα 2,5 εκατομμύρια άτομα, από τα οποία 250.000 πεθαίνουν.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιδημιολογία της νόσου είναι κοινωνικοοικονομικοί, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να σημειώνεται στις τάξεις με χαμηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο. Η ετήσια επίπτωση της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζεται στις 0,7-0,9 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ενώ είναι σημαντικά μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες και ιδιαίτερα στην υποσαχάρια Αφρική, όπου σε επιδημικές περιόδους ανέρχεται σε 1.000/100.000 κατοίκους.

Τα συνηθέστερα αίτια μικροβιακής μηνιγγίτιδας είναι ο *Streptococcus pneumoniae* και η *Neisseria meningitidis*. Σπανιότερα αίτια αποτελούν ο *Haemophilus influenzae* και η *Listeria monocytogenes*. Η τελευταία αποτελεί το δεύτερο συχνότερο αίτιο σε άτομα >50 ετών και ανοσοκατεσταλμένους. Η μηνιγγίτιδα από *Haemophilus influenzae* έχει σχεδόν εξαλειφθεί και αυτή από *Neisseria meningitides* έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία 10-20 χρόνια λόγω του εμβολιασμού.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), κατά το χρονικό διά-

στημα Ιανουάριος - Δεκέμβριος 2021 καταγράφηκαν 66 κρούσματα βακτηριακής μηνιγγίτιδας, αύξηση κατά 34,7% έναντι του 2020, τα περισσότερα εκ των οποίων στην Αττική και στην Κρήτη.

Haemophilus influenzae

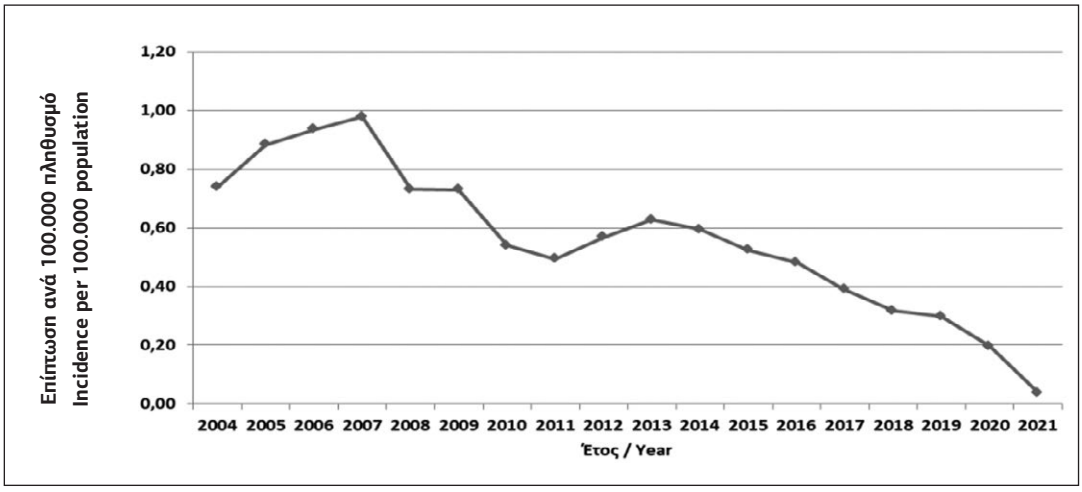
Πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού αποτελούσε το κύριο αίτιο μηνιγγίτιδας στη βρεφική και παιδική ηλικία. Με τη διάδοση του εμβολιασμού έναντι του αιμοφίλου η συνολική επίπτωση παρουσίασε θεαματική πτώση, κατά 50% την τελευταία 20ετία, κυρίως στα παιδιά. Η εφαρμογή όμως του εμβολιασμού οδήγησε σε αλλαγή στην ηλικιακή κατανομή με αύξηση των περιστατικών στους ενηλίκους. Η απομόνωση του αιμοφίλου σε μεγαλύτερα παιδιά και ενηλίκους προϋποθέτει συνήθως υποκείμενες νόσους (παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, επιγλωττίτιδα, πνευμονία, αλκοολισμό, σακχαρώδη διαβήτη, σπληνεκτομή, λειτουργική ασπληνία, υπογαμμασφαιριναιμία).

Neisseria meningitidis

Είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στα παιδιά και στους νεαρούς ενηλίκους, με συνολική θνητότητα 3 - 10%. Επιδημικές εξάρσεις συμβαίνουν συχνά στην περιοχή κάτωθεν της Σαχάρας (meningitis belt). Στον Δυτικό κόσμο οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, ενώ συρροή περιστατικών (clusters) έχει παρατηρηθεί σε ομάδες εφήβων και ενηλίκων με κύριο αίτιο τον ορότυπο C, γεγονός που οδήγησε στην εφαρμογή εμβολιασμού έναντι του συγκεκριμένου οροτύπου με επακόλουθη ελάττωση της συχνότητάς του.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), στη χρονική περίοδο 2004-2021 δηλώθηκαν συνολικά 1.105 κρούσματα μηνιγγιτιδικοκκικής νόσου, με τα κρούσματα να κυμαίνονται από 4 έως 108 ανά έτος, και η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση να ανέρχεται στα 0,56 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού. Η επίπτωση του νοσήματος παρουσίασε σημαντικά πτωτική πορεία από το 2013 έως σήμερα (**Γράφημα 1**).

Γράφημα 1. Διαχρονική εξέλιξη ετήσιας δηλούμενης επίπτωσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, Ελλάδα, 2004-2021



Μεταξύ των κρουσμάτων, η οροομάδα B ανιχνεύτηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα (77,4%) με δεύτερη την οροομάδα C (5%). Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι η λοίμωξη του αναπνευστικού από ιούς (π.χ. της γρίπης), η φορεία μηνιγγιτιδοκόκκου στον ρινοφάρυγγα, η ανεπάρκεια των τελικών συστατικών του συμπληρώματος (C5, C6, C7, C8, C9) και η δυσλειτουργία του συστήματος της προπερδίνης.

Streptococcus pneumoniae
Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας με θνητότητα 20-37%. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σπληνεκτομή, η λειτουργική ασπληνία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η υπογαμμασφαιριναιμία, ο αλκοολισμός, η χρόνια ηπατική και νεφρική νόσος, οι κακοήθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η HIV λοίμωξη και τα κατάγματα της βάσης του κρανίου με διαφυγή ΕΝΥ. Η επίπτωση της νόσου στα παιδιά έχει μειωθεί με τη χρήση του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, παρατηρείται όμως αύξηση κρουσμάτων από στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο (serotype replacement). Στα παιδιά που εμφανίζουν δεύτερο επεισόδιο πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας πρέπει να γίνεται έλεγχος για συγγενή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών. Παγκόσμιο πρόβλημα αποτελεί ο ανθεκτικός πνευμονιόκοκκος.

Listeria monocytogenes
Αποτελεί κυρίως τροφιμογενές νόσημα. Στις ΗΠΑ αποτελεί το 8% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας με θνητότητα 15-30%. Είναι συχνή σε νεογνά και σε ενηλίκους >50 ετών, όπου αποτελεί το δεύτερο συχνότερο αίτιο μετά τον πνευμονιόκοκκο. Είναι, επίσης, συχνή σε αλκοολικούς, καρκινοπαθείς, ανοσοκατεσταλμένους, διαβητικούς, ασθενείς πάσχοντες από χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, νοσήματα του συνδετικού ιστού, εγκύους και σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου. Έχουν σημειωθεί επιδημίες μετά από βρώση ωμών χορταρικών, γάλακτος και τυριού.

Streptococcus agalactiae
Είναι συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας στα νεογνά, ιδίως στο πρώτο τρίμηνο της ζωής, με θνητότητα 7-27%. Μεταδίδεται κατά τον τοκετό λόγω αποικισμού των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού ασυμπτωματικών εγκύων. Αναφέρονται κρούσματα και σε ενηλίκους με κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες με τη *Listeria monocytogenes*.

Gram θετικά βακτήρια
Σε αυτά περιλαμβάνονται το *Cutibacterium acnes* και το *Corynobacterium jeikeium*. Απομονώνονται στο ΕΝΥ μετά από τραυματισμό του κρανίου ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις με ή χωρίς τοποθέτηση ξένου σώματος.

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

Σπειροχαίτες
α. Treponema pallidum: Ανιχνεύεται στην πρώιμη σύφιλη σε ποσοστό 5-9% των ασθενών.
β. Borrelia burgdorferi: Το νευρικό σύστημα προσβάλλεται σε ποσοστό 11-15% των ασθενών με νόσο Lyme.

1.2.2. Λοιμώξεις σε εμφυτεύματα παροχέτευσης ΕΝΥ (shunt)
Διακρίνονται σε κοιλιοπεριτοναϊκά, κοιλιοκολπικά, κοιλιοσφαγιτιδικά, οσφυοπεριτοναϊκά και εξωτερικής παροχέτευσης. Η επίπτωση της λοίμωξης υπολογίζεται γενικά στο 2,7% των εμφυτεύσεων, ποικίλλει όμως ανάλογα με την ηλικία, τη θέση εκβολής και το υποκείμενο νόσημα. Μεγαλύτερη επίπτωση λοίμωξης καταγράφεται σε παιδιά (ιδίως <6 μηνών) και σε ενηλίκους >60 ετών. Όσον αφορά στο υποκείμενο νόσημα, η μυελομηνιγγοκήλη εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης. Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται στο πρώτο εξάμηνο από την τοποθέτηση του shunt και μετά την αρχική τοποθέτηση σε σχέση με την αλλαγή σε άλλη θέση (5,5% έναντι 1,1%).

1.3. Διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Προϋποθέσεις για τη βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενούς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι η υψηλή υποψία για την παρουσία της νόσου, η έγκαιρη διαγνωστική προσπέλαση και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα κλινικά ευρήματα δεν συσχετίζονται με ακρίβεια με τη διάγνωση της νόσου. Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με αποδεδειγμένη με καλλιέργεια ΒΜ, η κλασική τριάδα συμπτωμάτων (πυρετός, αυχενική δυσκαμψία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης) ήταν παρούσα μόνο στο 44% των περιπτώσεων. Ωστόσο, στο 95% των περιπτώσεων υπήρχαν τουλάχιστον δύο από τα εξής τέσσερα συμπτώματα: πυρετός, κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης. Σημειώνεται, επίσης, ότι η αυχενική δυσκαμψία και τα σημεία Kernig και Brudzinski, ιδιαίτερα στους ενηλίκους, έχουν χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια, ούτως ώστε η απουσία τους να μην μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση. Από τη στιγμή που θα τεθεί η κλινική υπόνοια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, πρέπει να λαμβάνονται άμεσα καλλιέργειες αίματος και να εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Επί αδυναμίας άμεσης εκτέλεσης ΟΝΠ, πρέπει να χορηγείται η πρώτη δόση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, αφού πρώτα ληφθούν καλλιέργειες αίματος και σε δεύτερο χρόνο, εφόσον κριθεί εφικτή, πραγματοποιείται η ΟΝΠ.

1.3.1. Προϋποθέσεις για την ασφαλή εκτέλεση ΟΝΠ

Οι επιπλοκές από την ΟΝΠ μπορεί να είναι από ήπιες έως πολύ σοβαρές, με κυριότερη τον εγκολεασμό του προμήκους σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση συνεπεία χωροκατακτητικής βλάβης ή διάχυτου εγκεφαλικού οιδήματος. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι πρόκειται για σπάνια επιπλοκή, ακόμη και σε ασθενείς με οίδημα οπτικής θηλής, ενώ εγκολεασμός μπορεί να συμβεί κατά τη διαδρομή της νόσου και χωρίς να προηγηθεί ΟΝΠ, καθιστώντας έτσι δυσχερή την τεκμηρίωση οποιασδήποτε αιτιολογικής συνάφειας.

Πλήθος μελετών έχει καταδείξει ότι η γενικευμένη, και εν πολλοίς αχρείαστη, πραγματοποίηση CT εγκεφάλου προ της ΟΝΠ αποτελεί τον κυριότερο λόγο καθυστέρησης έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής, γεγονός που επιδεινώνει την έκβαση του ασθενούς. Μία προοπτική μελέτη σε 301 ασθενείς με υποψία μηνιγγίτιδας έδειξε ότι η παρουσία συγκεκριμένων κλινικών ευρημάτων ή καταστάσεων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για αυξημένη ενδοκράνια πίεση και κατ' επέκταση να καθοριστεί η αναγκαιότητα ή όχι διενέργειας CT προ της ΟΝΠ. Επί τη βάσει αυτής της μελέτης, συνιστάται CT εγκεφάλου πριν την ΟΝΠ εάν υπάρχει μία από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Οίδημα οπτικών θηλών.
- Ιστορικό νόσου του ΚΝΣ (χωροκατακτητική εξεργασία, ΑΕΕ).
- Ανοσοκαταστολή (ειδικά η HIV λοίμωξη).
- Ιστορικό σπασμών την τελευταία εβδομάδα (δεν ισχύει για τα παιδιά).
- Εστιακή νευρολογική σημειολογία.
- Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.

Αναφορικά με το οίδημα οπτικής θηλής, η παρουσία του θα πρέπει να συνιστά λόγο αναβολής της ΟΝΠ. Ωστόσο, το οίδημα δεν εμφανίζεται πριν την παρέλευση 2-4 ημερών από την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, ενώ στην κλινική πράξη είναι συχνά δύσκολο να διενεργηθεί σωστά βυθοσκόπηση στο Τμήμα Επειγόντων. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με οξεία έναρξη και βραχεία διάρκεια συμπτωμάτων συμβατή με μηνιγγίτιδα δεν μπορεί να θεωρείται υποχρεωτική η βυθοσκόπηση πριν την ΟΝΠ προς αποκλεισμό οιδήματος θηλής.

Αντίθετα, σε ασθενείς με μακρά διάρκεια συμπτωμάτων (>4 ημέρες) ή άτυπη συμπτωματολογία συνιστάται CT προ της ΟΝΠ, καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα να υπάρχει κάποια χωροκατακτητική εξεργασία (π.χ. απόστημα) που θα μπορούσε να προκαλέσει μετατόπιση των εγκεφαλικών δομών και ενδεχόμενο εγκολεασμό.

Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι, επί παρουσίας των ανωτέρω κλινικών γνωρισμάτων, ακόμα και φυσιολογική CT δεν μπορεί να αποκλείσει αυξημένη ενδοκράνια πίεση και κατ' επέκταση το ενδεχόμενο εγκολεασμού. Τονίζεται ότι σε κάθε περίπτωση που αποφασίζεται η διενέργεια CT προ της ΟΝΠ, θα πρέπει να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες και να χορηγείται η πρώτη δόση αντιμικροβιακού/ών και δεξαμεθαζόνης προτού αποσταλεί ο ασθενής για αξονική.

Άλλες αντενδείξεις για τη διενέργεια ΟΝΠ είναι η διαταραχή της πήξης, που θα πρέπει να διορθωθεί πριν τη

διενέργεια της παρακέντησης, και η παρουσία λοίμωξης στο σημείο της παρακέντησης, ενώ αν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής ή σε αναπνευστική ανεπάρκεια θα πρέπει να προηγηθεί η σταθεροποίησή του.

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

1.3.2.1. Μη ειδικές εξετάσεις:

i. Πίεση ΕΝΥ: 200-500 mmH_2O (φ.τ. 50-200 mmH_2O): χαμηλότερες τιμές συναντώνται στα νεογνά, στα βρέφη και στα παιδιά.

ii. Εμφάνιση ΕΝΥ: θολερό ΕΝΥ συσχετίζεται με την παρουσία πολυμορφοπυρήνων, ερυθρών, βακτηριδίων ή/και πρωτεΐνης. Σημειώνεται ότι η εμφάνιση θολερού ΕΝΥ θα πρέπει να οδηγεί στην άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα από τη μέτρηση των κυττάρων.

iii. Λευκά αιμοσφαίρια: στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, τα λευκά αιμοσφαίρια στο ΕΝΥ κυμαίνονται συνήθως από 1.000-5.000/μl (ακραίες τιμές: <100 και >10.000). Συνήθως υπερτερούν τα πολυμορφοπύρηνα (80-95%) αλλά σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων ΒΜ μπορεί να υπάρχει λεμφοκυτταρική υπεροχή.

iv. Γλυκόζη: η γλυκόζη του ΕΝΥ στη ΒΜ είναι <40mg/dL στο 50-60% των περιπτώσεων. Ο λόγος γλυκόζης ΕΝΥ/ορού ≤0,4 έχει ευαισθησία 80% και ειδικότητα 98% για τη διάγνωση ΒΜ σε παιδιά >2 μηνών (σε νεογνά ο λόγος θεωρείται παθολογικός όταν είναι ≤0,6).

v. Πρωτεΐνη: η πρωτεΐνη του ΕΝΥ είναι σχεδόν πάντοτε αυξημένη στη ΒΜ.

1.3.2.2. Μικροβιολογικές εξετάσεις:

Καλλιέργεια ΕΝΥ: αποτελεί το gold standard για τη διάγνωση βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία πριν την ΟΝΠ, οι καλλιέργειες του ΕΝΥ είναι θετικές σε 70-80% των περιπτώσεων. Λόγω καθυστέρησης στη λήψη των αποτελεσμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί ταχύτερες μέθοδοι αιτιολογικής διάγνωσης, όπως:

i. Gram χρώση: είναι θετική σε 60-90%, με ειδικότητα >97%. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από το μικροβιακό φορτίο του ΕΝΥ (25% θετική σε $\leq 10^3$ cfu/ml-97% θετική σε $>10^5$ cfu/ml) και από το είδος του μικροοργανισμού. Η συνολική διαγνωστική απόδοση είναι 90% επί παρουσίας πνευμονιοκόκκου, 70-90% σε μηνιγγιτιδόκοκκο, 50% σε αιμόφιλο και 25-35% σε *Listeria*.

ii. PCR: πλεονεκτήματα η μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, η ταχύτητα (αποτελέσματα σε λίγες ώρες), η δυνατότητα ανίχνευσης πολλών παθογόνων (multiplex PCR) και το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από προηγηθείσα λήψη αντιμικροβιακών. Αποτελεί πλέον εξέταση εκλογής.

Καλλιέργειες αίματος: θα πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε πριν την έναρξη των αντιμικροβιακών, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν αυτά χορηγούνται πριν την ΟΝΠ (π.χ. όταν ενδείκνυται CT). Αποβαίνουν θετικές σε ποσοστό 50-80% των περιπτώσεων.

Εξετάσεις αίματος και ΕΝΥ χρήσιμες για τη διαφορική διάγνωση ιογενούς από βακτηριακή μηνιγγίτιδα: σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα και αρνητικές Gram χρώση, καλλιέργειες και PCR δεν υπάρχουν προς το παρόν ακριβείς μέθοδοι για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η προκαλσιτονίνη (PCT) του ορού αυξάνεται σημαντικά μόνο στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, και ιδίως στη σοβαρή νόσο, πλεονεκτώντας σε διαγνωστική ακρίβεια έναντι της CRP.

Επίσης, αν και δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας, φαίνεται ότι το αυξημένο γαλακτικό οξύ στο ΕΝΥ (που δεν σχετίζεται με αυτό στον ορό) έχει αρκετά μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια για τη διαφορική διάγνωση βακτηριακής από ιογενή μηνιγγίτιδα. Μειονεκτήματα αποτελούν η μικρότερη ευαισθησία επί προηγηθείσας λήψης αντιμικροβιακών και η αύξησή του και σε άλλες καταστάσεις που αφορούν το ΚΝΣ, π.χ. σπασμούς.

1.4. Θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας

1.4.1. Χρόνος έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα θεωρείται επείγουσα κατάσταση για το ΚΝΣ και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν, ακόμη και μόνον με την υποψία της νόσου. Αυτό είναι ακόμα πιο σημαντικό όταν υπάρχουν στοιχεία σήψης (π.χ. υπόταση), διαταραχή του επιπέδου συνείδησης ή σπασμοί. Σε κάθε περίπτωση,

ο χρόνος έναρξης των αντιμικροβιακών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την μία ώρα από τη στιγμή άφιξης του ασθενούς στο νοσοκομείο. Σε μία μελέτη είχε φανεί 30% αύξηση δυσμενών εκβάσεων, θάνατος ή νευρολογικές επιπλοκές, για κάθε ώρα καθυστέρησης χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής. Σε κάθε περίπτωση, η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την ΟΝΠ, ειδικά εάν το ΕΝΥ είναι θολερό. Σε περίπτωση αδυναμίας ή αντένδειξης για την εκτέλεση ΟΝΠ και επί υποψίας ΒΜ, είναι αναγκαία η άμεση χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας (π.χ. 2 g κεφτριαξόνης) προ της διακομιδής ή της διερεύνησης του ασθενούς με ειδικές εξετάσεις, όπως η CT εγκεφάλου, αφού πρώτα ληφθούν αιμοκαλλιέργειες.

1.4.2. 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 επιλογή της τελευταίας καθορίζεται από την ηλικία, τους προδιαθεσικούς παράγοντες και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς, καθώς, επίσης, και από επιδημιολογικά δεδομένα και δεδομένα αντοχής διαφόρων μικροβιακών στελεχών στην περιοχή. Μετά τα αποτελέσματα της ΟΝΠ (καλλιέργεια/αντιβιόγραμμα), η εμπειρική αγωγή τροποποιείται αναλόγως.

Λόγω της αυξανόμενης συχνότητας στελεχών πνευμονιοκόκκου ανθεκτικών στην πενικιλλίνη και τις κεφαλοσπορίνες, η εμπειρική κάλυψη του συγκεκριμένου παθογόνου έχει αλλάξει ριζικά τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνει συνδυασμένη αγωγή με κεφαλοσπορίνη τρίτης γενεάς (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) και βανκομυκίνη, μέχρις ότου πιστοποιηθεί η ευαισθησία του στελέχους στις β-λακτάμες.

Επιπλέον, σε άτομα ηλικίας >50 ετών καθώς και σε νεότερα άτομα με παράγοντες κινδύνου για *Listeria monocytogenes* (ανοσοκαταστολή, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, κίρρωση, κακοήθεια, εγκυμοσύνη κ.λπ.), θα πρέπει να καλύπτεται το συγκεκριμένο παθογόνο με την προσθήκη αμπικιλλίνης σε υψηλή δόση επειδή οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς δεν είναι δραστικές έναντι της *Listeria*.

Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα περιγράφεται στον **Πίνακα 1**.

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

Ηλικία	**Συνήθη παθογόνα**	**Αντιμικροβιακή θεραπεία**
<1 μηνός	*S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, Klebsiella spp.*	Αμπικιλλίνη + κεφοταξίμη **ή** Αμπικιλλίνη + αμινογλυκοσίδη
1-23 μηνών	*S. pneumoniae, N. meningitidis, S. agalactiae, H. influenzae, E. coli*	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς
2-50 ετών	*N. meningitidis, S. pneumoniae*	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς
>50 ετών ή παρουσία παράγοντα κινδύνου*	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes,* Gram (-) βάκιλλοι	Βανκομυκίνη + αμπικιλλίνη + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς

** Αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.*

1.4.3. Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή

Η στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία βασίζεται στα αποτελέσματα της Gram χρώσης, της PCR, της καλλιέργειας του ΕΝΥ και του αντιβιογράμματος και αντικαθιστά το αρχικό εμπειρικό αντιμικροβιακό σχήμα. Είναι

σημαντικό να τονιστεί, ότι επί ανεύρεσης στην καλλιέργεια του ΕΝΥ πνευμονιοκόκκου ανθεκτικού στην κεφτριαξόνη δε θα πρέπει η τελευταία να διακόπτεται, γιατί είναι πιθανό να έχει συνεργική δράση με τη βανκομυκίνη (η τελευταία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία). Σημειώνεται ότι στην περίπτωση πνευμονιοκόκκου ανθεκτικού στην πενικιλλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες ενδείκνυται η επανάληψη της ΟΝΠ 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας για εξακρίβωση της αποστείρωσης του ΕΝΥ. Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά, ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο, και η δοσολογία τους αναγράφονται στους **Πίνακες 2** και **3**, αντιστοίχως.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακή θεραπεία με βάση το απομονωθέν παθογόνο

Παθογόνο/ευαισθησία	**Συνιστώμενη αγωγή**	**Εναλλακτική αγωγή**
S. pneumoniae MIC Πενικιλλίνης ≤0,06	Πενικιλλίνη G ή Αμπικιλλίνη	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς, Χλωραμφενικόλη.
MIC Πενικιλλίνης >0,06 και - MIC 3ης γενιάς κεφαλοσπ ≤0,5 - MIC 3ης γενιάς κεφαλοσπ >0,5 (σύμφωνα με τα νέα όρια ευαισθησίας EUCAST - 2025)	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς Βανκομυκίνη + Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[1]	Κεφεπίμη, Μεροπενέμη Φθοριοκινολόνη (Μοξιφλοξασίνη)[2] + Βανκομυκίνη, Λινεζολίδη.
N. meningitidis[3] MIC Πενικιλλίνης <0,1 MIC Πενικιλλίνης 0,1-1,0	Πενικιλλίνη G ή Αμπικιλλίνη Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς, Χλωραμφενικόλη. Χλωραμφενικόλη, Κινολόνη, Μεροπενέμη, Κεφεπίμη.
L. monocytogenes	Αμπικιλλίνη ή Πενικιλλίνη G[4]	Κοτριμοξαζόλη, Μεροπενέμη, Λινεζολίδη, Μοξιφλοξασίνη.
S. agalactiae	Αμπικιλλίνη ή Πενικιλλίνη G	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς
Εντεροβακτηριακά (*E. coli* κ.λπ.)	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς	Αζτρεονάμη, Κινολόνη, Μεροπενέμη, Κοτριμοξαζόλη, Αμπικιλλίνη.
P. aeruginosa	Κεφεπίμη ή Κεφταζιδίμη	Αζτρεονάμη, Σιπροφλοξασίνη, Μεροπενέμη.
H. influenzae β-λακταμάση (-) β-λακταμάση (+)	Αμπικιλλίνη Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς, Κεφεπίμη, Χλωραμφενικόλη, Κινολόνη, Αζτρεονάμη. Κεφεπίμη, Χλωραμφενικόλη, Κινολόνη, Αζτρεονάμη.
S. aureus MSSA MRSA	Κλοξακιλλίνη, φλουκλοξακιλλίνη Βανκομυκίνη[5,6]	Βανκομυκίνη, Λινεζολίδη, Δαπτομυκίνη.[4] Κοτριμοξαζόλη, Λινεζολίδη, Δαπτομυκίνη.[4]
S. epidermidis	Βανκομυκίνη[6]	Λινεζολίδη
Enterococcus spp. - Ευαίσθ. στην Αμπικιλλίνη - Ανθεκτ. στην Αμπικιλλίνη - Ανθεκτικό σε Βανκομυκίνη και Αμπικιλλίνη	Αμπικιλλίνη + Γενταμικίνη. Βανκομυκίνη + Γενταμικίνη. Λινεζολίδη	Δαπτομυκίνη[7]

1. Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς: κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη.

2. Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα, η μοξιφλοξασίνη συνιστάται λόγω καλής διαπερατότητας στο ΕΝΥ και πολύ καλής δραστικότητας έναντι του S. pneumoniae. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βανκομυκίνη ή κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς.

3. Σύμφωνα με τα νέα όρια ευαισθησίας EUCAST - 2025 τα όρια ευαισθησίας καθορίζονται ως Ε <0,25μg/ml και Α >0,25μg/ml).
4. Ενδεχόμενη προσθήκη αμινογλυκοσίδης (γενταμικίνη).
5. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η MIC της βανκομυκίνης για τον S. aureus.
6. Ενδεχόμενη προσθήκη ριφαμπικίνης.
7. Η χρήση της βασίζεται σε case reports/series. Δεν έχει καλή διεισδυτικότητα στο ΚΝΣ, αλλά οι συγκεντρώσεις υπερβαίνουν τις MIC για τα συγκεκριμένα παθογόνα.

Πίνακας 3. Συνιστώμενα ημερήσια δοσολογικά σχήματα των συνήθως χορηγούμενων αντιμικροβιακών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Αντιμικροβιακό	**Παιδιά**	**Ενήλικες**
Αμπικιλλίνη	300 mg/kg	2 g κάθε 4 ώρες
Βανκομυκίνη	60 mg/kg	15 - 20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες[1]
Γενταμικίνη	7,5 mg/kg	1,7 mg/Kg κάθε 8 ώρες
Κεφεπίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφοταξίμη	225-300 mg/kg	2 g κάθε 4-6 ώρες
Κεφταζιδίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφτριαξόνη	80-100 mg/kg	2 g κάθε 12 ώρες
Μεροπενέμη	120 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη[2]	200 mg/kg	1,5 - 2 g κάθε 4 ώρες
Πενικιλλίνη G	300.000 IU/kg	4.000.000 IU κάθε 4 ώρες
Ριφαμπικίνη	10-20 mg/kg	600 mg κάθε 24 ώρες
Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθοξαζόλη	10-20 mg/kg	5 mg (TMP)/kg κάθε 6-12 ώρες

1. 15-20 mg/kg πραγματικού σωματικού βάρους κάθε 8-12 ώρες σε έγχυση 1 ώρας (max 2g ανά δόση, μέγιστη ημερήσια δόση 60 mg/kg) και μέτρηση επιπέδων πριν την 4η ή την 5η δόση, ώστε τα trough επίπεδα να είναι 15- 20 μg/ml. Μερικοί ειδικοί συνιστούν χορήγηση δόσης εφόδου 25mg/kg.
2. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν η Κλοξακιλλίνη και η Φλουκλοξακιλλίνη για i.v. χορήγηση.

1.4.4. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης

Το θεωρητικό υπόβαθρο για τη χορήγηση κορτικοειδών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα βασίζεται σε δεδομένα από πειραματικά ζωικά μοντέλα, που έδειξαν ότι η φλεγμονώδης απόκριση που λαμβάνει χώρα εντός του υπαραχνοειδούς χώρου κατά τη διαδρομή της μηνιγγίτιδας συνιστά μείζονα παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας. Κατά συνέπεια, η άμβλυνση αυτής της φλεγμονώδους διεργασίας μπορεί να συντελέσει στην ελάττωση πολλών από τις παθοφυσιολογικές συνέπειες της μηνιγγίτιδας, όπως εγκεφαλικό οίδημα, αυξημένη ενδοκράνια πίεση, νευρωνική βλάβη κ.λπ., που διαμεσολαβούνται από την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες με ετερογενείς πληθυσμούς και αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στην ευνοϊκή επίδραση των κορτικοειδών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Αρκετές μελέτες είχαν καταδείξει ελάττωση των νευρολογικών επιπλοκών, και δη της απώλειας ακοής σε παιδιά με μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο.

Μια ευρωπαϊκή προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη σε ενηλίκους με βακτηριακή μηνιγγίτιδα κατέδειξε ότι η προσθήκη δεξαμεθαζόνης (10 mg κάθε 6 ώρες για

4 ημέρες), με την πρώτη δόση να χορηγείται 15-20 min πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιβιοτικού, ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό δυσμενούς έκβασης (15% vs 25%, RR = 0,59, p = 0,03, NNT =10) και θανάτων (7% vs 15%, RR = 0,48, p = 0,04). Το όφελος ήταν μεγαλύτερο στην υποομάδα των ασθενών με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα (26% vs 52%, RR = 0,50, p = 0,006, NNT = 4 και 14% vs 34%, p = 0,02 αντίστοιχα) και σε αυτούς με μέτρια-σοβαρή νόσο βάσει της κλίμακας Γλασκώβης. Στις υποομάδες με μηνιγγίτιδα από άλλα παθογόνα δεν φάνηκε κάποιο όφελος, αν και ο αριθμός των ασθενών και των δυσμενών εκβάσεων ήταν μικρός και επομένως τα δεδομένα ανεπαρκή.

Σε μια πληθυσμιακή προοπτική μελέτη παρατήρησης, που δημοσιεύτηκε μετά την έκδοση των Ευρωπαϊκών Κατευθυντηρίων Οδηγιών, φάνηκε ότι η χορήγηση δεξαμεθαζόνης είχε όφελος και στην ομάδα των μηνιγγιτίδων από άλλα παθογόνα, ενώ δεν συσχετιζόταν με οποιαδήποτε βλαπτική επίδραση. Έτσι, αν και δεν υπάρχουν ισχυρά συνηγορητικά στοιχεία, αρκετοί ειδικοί συνιστούν να συνεχίζεται η χορήγησή της ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν πρόκειται για πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για τη *Listeria*, καθώς σε μια προοπτική γαλλική μελέτη (MONALISA), μεταξύ ασθενών με νευρολιστερίωση, διαπιστώθηκε αυξημένη θνητότητα στην ομάδα (n = 32) στην οποία χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη (48% vs 27%), γεγονός που οδήγησε στη σύσταση να μη χρησιμοποιείται δεξαμεθαζόνη επί υποψίας *Listeria* ή να διακόπτεται όταν ανιχνεύεται το συγκεκριμένο παθογόνο. Ωστόσο, σε μία μεγαλύτερη ολλανδική προοπτική μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς με νευρολιστερίωση, που έλαβαν αγωγή με δεξαμεθαζόνη επί 4 ημέρες (n = 83), αυτό συσχετίστηκε με ευνοϊκότερη έκβαση (OR = 0,40 με 95% CI 0,19-0,81 για δυσμενή έκβαση). Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς προτείνουν να μη διακόπτεται η δεξαμεθαζόνη επί ανίχνευσης *Listeria*.

Όσον αφορά στο χρόνο έναρξης της δεξαμεθαζόνης, στις περισσότερες μελέτες που ανέδειξαν όφελος, αυτή χορηγήθηκε πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιβιοτικού με σκοπό να αποτραπεί η φλεγμονώδης απόκριση που επάγεται από τη λύση των βακτηρίων, η οποία προκαλείται από τα αντιβιοτικά. Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση 22 μελετών από τη βάση δεδομένων Cochrane δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην έκβαση αναλόγως του χρόνου χορήγησης (πριν ή μετά τα αντιβιοτικά). Επίσης, σε πειραματική πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα σε ζωικά μοντέλα κατεδείχθη ότι η συγκέντρωση των βακτηρίων στο ΕΝΥ τη στιγμή έναρξης της θεραπείας ήταν πιο σημαντικός παράγοντας για τη φλεγμονώδη απόκριση απ' ότι ο χρόνος έναρξης δεξαμεθαζόνης. Φαίνεται ότι υπάρχει ένα σημείο, μετά την έναρξη χορήγησης της αντιμικροβιακής αγωγής, πέραν του οποίου η δεξαμεθαζόνη χάνει την αποτελεσματικότητά της αλλά, απουσία δεδομένων, αυτό το σημείο δεν είναι σαφώς καθορισμένο. Σημειώνεται ότι στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες (2016) συνιστάται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης έως και 4 ώρες μετά την έναρξη των αντιβιοτικών, ενώ στις βρετανικές αντίστοιχες (2016) το ανωτέρω διάστημα επεκτείνεται στις 12 ώρες.

Επί τη βάσει των ανωτέρω, συνιστάται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης (0,15 mg/kg ή 10 mg κάθε 6 ώρες για 2-4 ημέρες), με την πρώτη δόση να χορηγείται ιδανικά 10-20 min πριν ή τουλάχιστον ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιμικροβιακού. Ωστόσο, αν έχει ξεκινήσει ήδη η αγωγή, η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χορηγηθεί έως και λίγες ώρες μετά.

Αν και το όφελος όσον αφορά την ελάττωση της θνητότητας και των νευρολογικών επιπλοκών είναι καλύτερα τεκμηριωμένο στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, η χορήγησή της συνιστάται να συνεχίζεται ανεξαρτήτως παθογόνου.

Η ελάττωση της φλεγμονώδους απάντησης μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης μπορεί να μειώσει τη διείσδυση της βανκομυκίνης στο ΕΝΥ και να καθυστερήσει την αποστείρωσή του. Σε μια γαλλική ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα οι οποίοι νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ και ελάμβαναν αγωγή με κεφοταξίμη, βανκομυκίνη και δεξαμεθαζόνη, μετρήθηκαν τα επίπεδα βανκομυκίνης στον ορό και το ΕΝΥ την 2η ή 3η ημέρα της θεραπείας και ανευρέθηκαν επαρκή για την επιτυχή αντιμετώπιση της λοίμωξης (μέσες τιμές 25,2 και 7,2 mg/l στον ορό και το ΕΝΥ αντίστοιχα, θετικά συσχετιζόμενες, r = 0,6, P = 0,025). Επομένως, με την συνιστώμενη για τις λοιμώξεις του ΚΝΣ υψηλή δοσολογία επιτυγχάνονται επαρκείς συγκεντρώσεις βανκομυκίνης στο ΕΝΥ σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη.

Με αυτά τα δεδομένα, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς τροποποίηση της δόσης της βανκομυκίνης ούτε προσθήκη σε τακτική βάση επιπλέον αντιμικροβιακών, όπως ριφαμπικίνη ή φθοριοκινολόνη.

1.4.5. Χορήγηση ριφαμπικίνης

Η ριφαμπικίνη παρουσιάζει καλή διείσδυση στο ΚΝΣ και ικανοποιητική in vitro δραστικότητα έναντι πολλών παθογόνων που προκαλούν μηνιγγίτιδα. Δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία, γιατί αναπτύσσεται γρήγορα αντοχή. Υπάρχουν λιγοστά κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ριφαμπικίνης σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, αλλά ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγησή της σε συνδυασμό με την κλασική αγωγή, σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη με υψηλή αντοχή στην πενικιλλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες. Η ριφαμπικίνη θα πρέπει να προστίθεται στο αντιμικροβιακό σχήμα μόνον όταν ο υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος σε αυτήν και καθυστερεί η αναμενόμενη κλινική και βακτηριολογική ανταπόκριση. Μερικοί ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση ριφαμπικίνης σε συνδυασμό με τη βανκομυκίνη σε περίπτωση σταφυλοκοκκικής μηνιγγίτιδας, ιδιαίτερα από MRSA. Επιπλέον, η ριφαμπικίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με τη βανκομυκίνη σε ασθενείς με λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ από σταφυλοκόκκους, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η αφαίρεσή τους.

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

Για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών γίνεται εκτενής αναφορά στο εδάφιο 4.2 των Νευροχειρουργικών Λοιμώξεων.

1.4.7. Απομόνωση του ασθενούς - Χημειοπροφύλαξη

Απομόνωση για 24 ώρες, σύμφωνα με τις οδηγίες για αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Δεν χρειάζεται απομόνωση για ασθενείς με υποψία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ιστορικό ωτίτιδας ή πνευμονίας) ή εάν διαπιστώθηκε στην Gram χρώση ή την PCR άλλο παθογόνο, πλην της *N. meningitidis*.

Όταν πρόκειται για μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, τα άτομα που βρέθηκαν σε στενή επαφή με τον ασθενή χρήζουν χημειοπροφύλαξης για εκρίζωση της φορείας μηνιγγιτιδοκόκκου και την πρόληψη δευτερογενών νοσήσεων. Τα συνιστώμενα σχήματα είναι: α) Σιπροφλοξασίνη 500mg per os μία δόση εφάπαξ (όχι σε παιδιά και εγκύους), β) Κεφτριαξόνη 250 mg ενδομυικά εφάπαξ (προτιμάται σε εγκύους), γ) Ριφαμπικίνη 600 mg δύο φορές ημερησίως για 2 ημέρες.

1.4.8. Επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα που ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην αντιμικροβιακή θεραπεία δεν απαιτείται επανάληψη της ΟΝΠ. Επανάληψη της εξέτασης του ΕΝΥ επιβάλλεται σε κάθε ασθενή που δεν ανταποκρίνεται κλινικά μετά τις πρώτες 48 ώρες κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, αφού προηγηθεί απεικόνιση για να αποκλεισθεί εμπύημα ή κάποια άλλη ενδοκράνια επιπλοκή. Συνιστάται, επίσης, επανάληψη της ΟΝΠ σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη ανθεκτικά στην πενικιλλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες και ιδιαίτερα σε αυτούς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη. Σε ασθενείς με λοίμωξη εμφυτεύματος παροχέτευσης του ΕΝΥ (shunt), η παρουσία καθετήρα παροχέτευσης μετά την αφαίρεση του shunt επιτρέπει την παρακολούθηση των παραμέτρων του ΕΝΥ και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

1.4.9. Διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα βασίζεται κυρίως σε εμπειρικά δεδομένα (**Πίνακας 4**). Είναι, όμως, απαραίτητο να τονιστεί ότι η διάρκεια αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς και τις ευαισθησίες του παθογόνου μικροοργανισμού στα αντιμικροβιακά.

Πίνακας 4. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής

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

1.4.10. Νευρολογικά κατάλοιπα

Υπολογίζεται ότι το1/3 των ασθενών που επιβιώνουν από ένα επεισόδιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας θα έχουν νευρολογικά κατάλοιπα με συχνότερα την απώλεια ακοής, τους σπασμούς, τα κινητικά ελλείμματα, την έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών κ.ά. Η απώλεια ακοής μπορεί να υφίσταται από την εισαγωγή ή να εμφανιστεί κατά τη διαδρομή της νόσου, ενώ ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά είναι δυνατόν να περάσει απαρατήρητη για μεγάλο χρονικό διάστημα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του λόγου. Η έγκαιρη τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος, προτού επέλθει ίνωση και ασβεστοποίηση του κοχλία, μπορεί να αποτρέψει αυτή τη δυσμενή εξέλιξη. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος ακουστικής οξύτητας και επί παθολογικών ευρημάτων ο ασθενής να παραπέμπεται σε εξειδικευμένα κέντρα για αντιμετώπιση.

2. Άσηπτη Μηνιγγίτιδα

2.1. Ορισμός και αίτια

Ως άσηπτη μηνιγγίτιδα ορίζεται η ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών ενδείξεων φλεγμονής των μηνίγγων με αρνητικά αποτελέσματα στη Gram χρώση και τις καλλιέργειες του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια. Τα αίτια μπορεί να είναι λοιμώδη ή μη λοιμώδη (**Πίνακας 5**). Η άσηπτη μηνιγγίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ιούς (ιογενής μηνιγγίτιδα).

Πίνακας 5. Αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας

Λοιμώδη	
Ιοί	Εντεροϊοί (*Coxsackie, Echo, Poliovirus*), *Human Parechovirus*, ερπητοϊοί (HSV 1 και 2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7), HIV, ιός Δυτικού Νείλου, ιλαράς, ερυθράς, LCMV, παρωτίτιδας, γρίπης, αδενοϊοί, άλλοι αρμποϊοί (κροτωνογενής εγκεφαλίτιδα κ.ά).
Βακτήρια	Παραμηνιγγικές λοιμώξεις, ατελώς θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, *M. tuberculosis*, *Leptospira* spp., *B. burgdorferi*, *T. pallidum*, *M. pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Brucella* spp., *Chlamydia* spp., *M. hominis*, *Nocardia* spp., *Actinomyces* spp., *T. whipplei.*
Μύκητες	*C. neoformans, Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Coccidioides* spp., μυκητικές επιδημίες *(Fusarium* spp.*), Histoplasma capsulatum.*
Παράσιτα	*T. gondii, T. solium, T. spiralis, Angiostrongylus cantonensis, Acanthamoeba* spp.

Μη λοιμώδη	
Φάρμακα	ΜΣΑΦ, κοτριμοξαζόλη, β-λακτάμες, αλλοπουρινόλη, ισονιαζίδη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ενδορραχιαία, IVIG, OKT3 αντισώματα, μονοκλωνικά αντισώματα, ανοσοθεραπεία καρκίνου (Immune checkpoint inhibitors).
Κακοήθη νοσήματα	Λεμφώματα, λευχαιμίες, νεοπλασματική μηνιγγίτιδα, όγκοι ΚΝΣ, όγκοι ΑΜΣΣ.
Συστηματικά νοσήματα	Σαρκοείδωση, νόσος Αδαμαντιάδη-*Behçet*, ΣΕΛ, σύνδρομο Sjogren, αγγειίτιδες. Σπάνια: οικογενής μεσογειακός πυρετός, νόσος Vogt-Koyanagi-Harada, κρυοσφαιριναιμία, νόσος Still, νόσος Kikuchi, εγκεφαλοπάθεια Hashimoto.
Διάφορα	Επιδερμοειδής κύστη, μετά από εμβολιασμό.

Η νόσος COVID-19, η οφειλόμενη στις αρχικές παραλλαγές του ιού, εμφάνιζε συχνά στην οξεία φάση συμμετοχή του ΚΝΣ, η οποία σε βαρύτερα πάσχοντες έπαιρνε κυρίως τη μορφή εγκεφαλοπάθειας, νεκρωτικής εγκεφαλίτιδας ή/και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Περιπτώσεις αμιγούς μηνιγγικής συμμετοχής περιγράφονται σπάνια, με πλειοκύττωση και αυξημένους δείκτες φλεγμονής αλλά αρνητική RT-PCR για τον SARS-CoV-2 στο ΕΝΥ.

2.2. Κλινική εικόνα της άσηπτης μηνιγγίτιδας

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

2.3. Εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς με άσηπτη μηνιγγίτιδα

Στο ΕΝΥ υπάρχει αύξηση των κυττάρων, συνήθως 100-500/μL, υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις όπου τα λευκά υπερβαίνουν τα 1.000/μL. Ο τύπος είναι λεμφοκυτταρικός ενώ τις πρώτες 24-48 ώρες μπορεί να υπερτερούν τα πολυμορφοπύρηνα. Συνήθως, υπάρχει μικρή αύξηση του λευκώματος (50-100mg/dL) με την εξαίρεση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, όπου το λεύκωμα είναι πολύ αυξημένο. Το σάκχαρο είναι κατά κανόνα φυσιολογικό ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, ελαφρά μειωμένο (νευροσύφιλη, μηνιγγίτιδα από ιό παρωτίτιδας ή LCMV). Σημαντική υπογλυκορραχία παρατηρείται στη φυματιώδη και την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Η Gram χρώση και η καλλιέργεια του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια είναι αρνητικές. Η περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση μπορεί κατά περίπτωση να περιλαμβάνει αντιγόνο κρυπτοκόκκου στο ΕΝΥ, μοριακές μεθόδους (PCR για εντεροϊούς και ερπητοϊούς, TBC), ορολογικό έλεγχο (για σύφιλη, λοίμωξη από HIV, ιό Δυτικού Νείλου, νόσο Lyme κ.ά.), ADA, Ziehl-Nielsen και καλλιέργεια ΕΝΥ για β-Koch, κυτταρολογική του ΕΝΥ, απεικονιστικές εξετάσεις (CT, MRI) και έλεγχο για συστηματικά νοσήματα. Σε ισχυρή υπόνοια άσηπτης μηνιγγίτιδας σχετιζόμενης με HIV πρωτολοίμωξη, εάν ο ορολογικός έλεγχος είναι αρνητικός, συνιστάται η διενέργεια HIV RNA στο αίμα.

2.3.1 Συνδρομική διάγνωση μηνιγγίτιδας/εγκεφαλίτιδας: νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι

Πολλές φορές η διαφοροδιάγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας από την άσηπτη μηνιγγίτιδα και την εγκεφαλίτιδα δεν είναι σαφής (ατελώς θεραπευθείσα μικροβιακή μηνιγγίτιδα, συμπτώματα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας κ.ά.). Γι' αυτό έχουν αναπτυχθεί νεότερες μοριακές τεχνικές που παρέχουν ταχεία και αξιόπιστη συνδρομική διάγνωση πολλαπλών παθογόνων του ΚΝΣ με πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Συνηθέστερα χρησιμοποιούνται NAATs (Multiplex PCRs και RT-PCRs) για ειδικά πολλαπλά παθογόνα πού ταυτοποιούν όλα τα συνήθη αίτια της μικροβιακής μηνιγγίτιδας και πολλά της άσηπτης, όπως HSV-1, HSV-2, VZV, εντεροϊούς, CMV, EBV, *Cryptococcus* spp. Το Biofire film array ταυτοποιεί μέχρι 14 από τα πιο συχνά παθογόνα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας. Σε ειδικές περιπτώσεις, σε εξειδικευμένα κέντρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί πολλαπλασιασμός 16s rRNA αλλά και Next Generation Sequencing (NGS) για να αναζητηθούν και άγνωστα αίτια μηνιγγίτιδας.

2.4. Ιογενής μηνιγγίτιδα

Η ιογενής λοίμωξη αποτελεί το συχνότερο αίτιο άσηπτης μηνιγγίτιδας και οφείλεται συνήθως σε εντεροϊούς και *H. parechovirus* σπανιότερα, δε σε ερπητοϊούς (**Πίνακας 5**). Πολύ συχνά δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του υπεύθυνου ιού, αν και η PCR και οι τεχνικές συνδρομικής διάγνωσης (multiplex PCRs, film arrays) έχουν συμβάλει σημαντικά στην αιτιολογική διάγνωση. Κλινικά, η ιογενής μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό, φωτοφοβία και μηνιγγισμό ενώ μπορεί να συνυπάρχουν εξάνθημα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή το αναπνευστικό. Η ιογενής μηνιγγίτιδα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη νόσος εκτός των περιπτώσεων ερπητικής (HSV-2, HSV-1) ή οφειλόμενης στον VZV όπου επιβάλλεται ειδική αντιϊκή θεραπεία.

2.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας, ανάλογα με το αίτιο, παρουσιάζεται συνοπτικά στον **Πίνακα 6**. Σε δυσχέρεια διαφοροδιάγνωσης μεταξύ άσηπτης και μικροβιακής μηνιγγίτιδας ή ισχυρή υπόνοια ερπητικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, μπορεί να αρχίσει η σχετική εμπειρική αγωγή άμεσα και να διακοπεί 48 ώρες αργότερα εφόσον ο διαγνωστικός έλεγχος παραμείνει αρνητικός και η κλινική εικόνα καλή.

Πίνακας 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας

Αίτιο	**Αντιμετώπιση**
Εντεροϊοί (EV)	Συμπτωματική. Pleconaril, 5 mg/kg x 3, PO, για 7 ημέρες (δεν είναι εγκεκριμένο και δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα).
Ιός απλού έρπητα (HSV)	Ακυκλοβίρη, 10 mg/kg x 3, IV, για 14-21 ημέρες. Η διάρκεια καθορίζεται από την ύπαρξη εγκεφαλίτιδας και την PCR στο ΕΝΥ για HSV DNA. Στην καλοήθη υποτροπιάζουσα λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, που οφείλεται κατά κανόνα στον HSV-2, έχει χρησιμοποιηθεί αντιερπητική αγωγή τόσο για τα οξέα επεισόδια, όσο και για την πρόληψη των υποτροπών.
Ανθρώπειος ιός έρπητα 6 (HHV-6)	Αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη. Σε ανοσοκατεσταλμένους: Γανσικλοβίρη: 5 mg/kg x 2, IV, ή Foscarnet: 60 mg/kg x 3 ή 90 mg/kg x 2, IV, για 14-21 ημέρες.
Ανθρώπειος ιός έρπητα 7 (HHV-7)	Ανθεκτικός στην ακυκλοβίρη. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες. *In vitro* ευαισθησία στο Cidofovir και το Foscarnet.
Αρμποϊοί	Συμπτωματική. Προληπτικά μέτρα (εντομοκτόνα, κάλυψη με ρούχα, μείωση εστιών κουνουπιών).
Ιός έρπητα ζωστήρα (VZV)	Ακυκλοβίρη: 10 mg/kg x 3, IV, για 7-14 ημέρες. Εναλλακτικά: Γανσικλοβίρη: 5 mg/kg x 2, IV. Κορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη για την αγγειίτιδα χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα).
Ιός Epstein-Barr (EBV)	Συμπτωματική. *In vitro* ευαισθησία στην ακυκλοβίρη, ελάττωση ανοσοκαταστολής. Κορτικοειδή (χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα).
Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)	Γανσικλοβίρη: 5 mg/kg x 2, IV, σε συνδυασμό με Foscarnet: 90 mg/kg x 2, IV, για 14-21 ημέρες.
Borrelia burgdorferi	Κεφτριαξόνη: 2 g x 1, IV, ή Κεφοταξίμη: 2 g x 3, IV, ή Πενικιλλίνη G: 5-6.000.000 IU x 4, IV, για 14-28 ημέρες. Σε περίπτωση αλλεργίας: Δοξυκυκλίνη: 200-400 mg ημερησίως, PO.
Μηνιγγίτιδα νόσου Whipple	Κεφτριαξόνη: 2 g x 1, IV, ή Πενικιλλίνη G: 4.000.000 IU x 4, IV, για 28 ημέρες. Στη συνέχεια: TMP/SMX: 1 x 2, PO, για ένα έτος.

Οικογενής μεσογειακός πυρετός	Κολχικίνη για πρόληψη των κρίσεων.
Νοσήματα του συνδετικού ιστού	Κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη).
Σύνδρομα ραγοειδίτιδας - μηνιγγίτιδας	Κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, άλλα ανοσοκατασταλτικά.
Φάρμακα	Διακοπή εκλυτικού παράγοντα. Κορτικοειδή κατά περίπτωση.

3. Ιογενής εγκεφαλίτιδα σε ενήλικες

3.1. Ορισμός - Κλινική εικόνα

Ο όρος εγκεφαλίτιδα υποδηλώνει την φλεγμονή του εγκεφαλικού παρεγχύματος που συνοδεύεται από νευρολογική δυσλειτουργία. Αυτός ο ορισμός δεν χρησιμοποιείται συχνά διότι σπάνια πραγματοποιείται βιοψία εγκεφάλου για ιστολογική τεκμηρίωση της εγκεφαλίτιδας. Το κύριο κλινικό διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό της εγκεφαλίτιδας είναι η διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, που μπορεί να φθάσει έως το κώμα, είτε με την παρουσία ελλειμμάτων κινητικότητας ή αισθητικότητας, διαταραχή συμπεριφοράς, αλλαγή προσωπικότητας, διαταραχή ομιλίας και κινήσεων συνοδευόμενα συνήθως, αλλά όχι πάντα, από πυρετό.

Επιβεβαιωμένη θεωρείται η λοιμώδης εγκεφαλίτιδα όταν σε άτομο με συμβατή κλινική εικόνα τεκμηριώνεται, από το κατάλληλο βιολογικό δείγμα (συνήθως ΕΝΥ), η πρόσφατη λοίμωξη με λοιμώδη παράγοντα που ενοχοποιείται συνήθως για εγκεφαλίτιδα. Αιτιολογική διάγνωση επιτυγχάνεται μόνο στο 50% των περιπτώσεων, γι΄αυτό έχει αναπτυχθεί και συνδρομικός ορισμός από τη Διεθνή Σύμπραξη για την Εγκεφαλίτιδα (International Encephalitis Consortium) του 2013 (**Πίνακας 7**). Χρησιμοποιείται συνδυασμός του μείζονος κριτηρίου, που είναι μεταβολή του επιπέδου συνείδησης η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία, με ελάσσονα κριτήρια. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο ελάσσονα κριτήρια για την πιθανή εγκεφαλίτιδα και τουλάχιστον τρία ελάσσονα κριτήρια για την πολύ πιθανή ή επιβεβαιωμένη. Στη μηνιγγίτιδα ο ασθενής αναφέρει έντονη κεφαλαλγία και ενίοτε παρουσιάζει λήθαργο, αλλά συνήθως η εγκεφαλική λειτουργία δεν διαταράσσεται. Επιληπτικοί σπασμοί και μετακριτική φάση είναι συχνοί στην εγκεφαλίτιδα, αλλά μπορεί να παρουσιαστούν και σε μηνιγγίτιδα. Σε κάποιες περιπτώσεις, η εγκεφαλίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με ημιπάρεση, χαλαρή παράλυση και παραισθησίες. Όταν υπάρχει αλληλεπικάλυψη των δύο συνδρόμων, η κατάσταση χαρακτηρίζεται συνήθως από το επικρατούν σύνδρομο αλλά χρησιμοποιείται ενίοτε και ο όρος μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Η εγκεφαλίτιδα αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και απαιτεί άμεση διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Πολλά λοιμώδη αίτια προκαλούν εγκεφαλίτιδα αλλά τα συχνότερα είναι οι ιοί.

Πίνακας 7. Κριτήρια διάγνωσης εγκεφαλίτιδας

Μείζον κριτήριο	**(απαραίτητο)**
Διαταραχή επιπέδου συνείδησης χωρίς εναλλακτική διάγνωση που να δικαιολογεί την κατάσταση	Διαταραχή ή μεταβολή επιπέδου συνείδησης Λήθαργος Μεταβολή προσωπικότητας, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών
Ελάσσονα κριτήρια	**2 (πιθανή), ≥3 (πολύ πιθανή ή επιβεβαιωμένη)**
Πυρετός ≥38° C, εντός 72 ωρών πριν ή κατά την εκδήλωση της μεταβολής του επιπέδου συνείδησης	
Γενικευμένοι ή εστιακοί τονικοκλωνικοί σπασμοί	
Εστιακά νευρολογικά ελλείμματα προσφάτου έναρξης	

Λευκά ΕΝΥ ≥5/μl
Παθολογική απεικόνιση ΚΝΣ (MRI, CT)
Παθολογικό ΗΕΓ

3.2. Επιδημιολογία - Αίτια ιογενούς εγκεφαλίτιδας

Η ακριβής επίπτωση της ιογενούς εγκεφαλίτιδας δεν είναι γνωστή λόγω μεγάλου βαθμού υποδήλωσης, καθυστερημένης διάγνωσης και, ιδίως παλαιότερα, αδυναμίας αιτιολογικής διάγνωσης. Το συχνότερο αίτιο σποραδικής ιογενούς εγκεφαλίτιδας είναι ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1), αρκετά συχνό αίτιο είναι οι εντεροϊοί, άλλοι ερπητοϊοί (CMV, EBV, VZV, HSV-2, HSV-6, HSV-7, ιδίως επί ανοσοκαταστολής), ο HIV (ιδίως σε πρωτολοίμωξη), ο ανθρώπινος παρεχοϊός (*Human parechovirus*, HPeV, ιδίως σε νεογνά και βρέφη) και οι αρμποϊοί, που έχουν συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή γι΄αυτό και απαιτείται λήψη καλού ταξιδιωτικού ιστορικού. Η συνηθέστερη εγκεφαλίτιδα από αρμποϊό στην Ελλάδα είναι η εγκεφαλίτιδα από τον ιό του Δυτικού Νείλου. Άλλοι αρμποϊοί που παρουσιάζουν ενδιαφέρον είναι ο ιός της κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας (Tick borne encephalitis) διότι στις γειτονικές περιοχές των Βαλκανίων έχουν αναφερθεί περιπτώσεις, ο ιός Toscana σε γειτονικές χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, ο ιός του Δάγγειου πυρετού και ο Zika, που δεν απαντώνται μεν στη χώρα μας, αλλά έχουν μεγάλη διασπορά διεθνώς. Άλλες συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις που μπορεί να επιπλακούν σπανίως με εγκεφαλίτιδα είναι η ιλαρά, η ανεμευλογιά (VZV), η παρωτίτιδα και οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως η γρίπη. Ο SARS-CoV-2 σπανίως προσβάλλει το ΚΝΣ, ιδίως τα παλαιότερα στελέχη, και προκαλεί κυρίως εγκεφαλοπάθεια και σπανιότερα απευθείας προσβολή τύπου εγκεφαλίτιδας. Η ιλαρά επιπλέκεται σπανίως από την πολύ σοβαρή μεταλοιμώδη υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα. Επίσης, σπάνιο αίτιο πολύ σοβαρής εγκεφαλίτιδας αποτελεί ο ιός της λύσσας. Ειδική συνθήκη αποτελεί η παρουσία σοβαρής ανοσοκαταστολής οπότε υπεισέρχονται και άλλα αίτια εγκεφαλίτιδας ανάλογα με το είδος της (π.χ. ιός JC και θεραπεία με natalizumab).

3.3. Διαγνωστική προσέγγιση

Εξετάσεις ρουτίνας είναι η απεικόνιση του ΚΝΣ και η διαγνωστική οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Απεικονιστική εξέταση εκλογής είναι η Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου (MRI) με ή χωρίς σκιαγραφικό αλλά μπορεί να γίνει και Αξονική Τομογραφία (CT) για ανάδειξη εστιακών βλαβών και αυξημένης πρόσληψης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου καθώς και για αποκλεισμό άλλων νευρολογικών αιτίων, δεδομένου ότι έχουμε μεταβολή επιπέδου συνείδησης, εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις και/ή κώμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις ερπητικών εγκεφαλιτίδων προσλαμβάνουν, με χαρακτηριστική εικόνα, οι κροταφικοί λοβοί.

Με την ΟΝΠ πραγματοποιούνται οι γνωστές εξετάσεις ρουτίνας του ΕΝΥ, οι οποίες έχουν αναφερθεί στο κεφάλαιο των μηνιγγιτίδων (πίεση ΕΝΥ, μέτρηση κυττάρων, σάκχαρο, λεύκωμα, άμεση χρώση κατά Gram, καλλιέργεια ΕΝΥ για κοινά και ειδικά παθογόνα, ειδικός μοριακός και ορολογικός έλεγχος παθογόνων). Η πίεση εξόδου του ΕΝΥ μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη και τα κύτταρα είναι συνήθως ηπίως αυξημένα μεταξύ 5 και 100/μl με λεμφοκυτταρικό τύπο, αλλά μπορεί να είναι και φυσιολογικά. Το σάκχαρο ΕΝΥ είναι συνήθως φυσιολογικό αλλά υπάρχουν και ιοί, όπως της παρωτίτιδας και της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, που μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υπογλυκορραχία. Το λεύκωμα του ΕΝΥ είναι συνήθως μέτρια αυξημένο.

Για την επιβεβαίωση της ιογενούς εγκεφαλίτιδας συνιστάται ειδικός μοριακός έλεγχος (PCR ή RT-PCR) για τα κύρια ιογενή αίτια, δηλαδή ερπητοϊούς, εντεροϊούς και τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας. Συνδρομική μοριακή διάγνωση για έλεγχο πολλαπλών παθογόνων, ιογενών, μικροβιακών και μυκητικών (κρυπτόκοκκος) με χρήση multiplex PCR ή film arrays εφαρμόζεται πλέον και σε περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας. Για την ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο μοριακής συνδρομικής διάγνωσης film array (Biofire) αναφέρεται ευαισθησία 94,2% και ειδικότητα 99,8%. Επισημαίνεται ότι στη μοριακή συνδρομική διάγνωση δεν περιλαμβάνεται ο ιός του Δυτικού Νείλου.

Ειδικά για τον ιό του Δυτικού Νείλου, η εξέταση εκλογής είναι ο έλεγχος αντισωμάτων στο ΕΝΥ (IgM και IgG)

συγκριτικά με το αίμα. Μπορεί να διενεργηθεί PCR στο ΕΝΥ και στο αίμα αλλά η ιαιμία και η θετική PCR στο ΕΝΥ είναι βραχύβιες.
Για τον HIV διενεργείται καταρχήν ορολογικός έλεγχος και επί ισχυρής υπόνοιας πρωτολοίμωξης μετράται το HIV RNA στον ορό. Επίσης, επειδή η διαφοροδιάγνωση της ιογενούς εγκεφαλίτιδας είναι ευρεία, θα πρέπει να αναζητούνται ταυτόχρονα και τα άλλα αίτια εγκεφαλίτιδας (π.χ. ειδικός έλεγχος για TBC, ορολογικός έλεγχος για νόσο Lyme, VDRL για σύφιλη, Ag κρυπτοκόκκου, έλεγχος για ενδημικές μυκητιάσεις, PCR για νόσο Whipple, έλεγχος για παράσιτα, αντισώματα για αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες-αντισώματα anti-NMDAR, κυτταρολογική εξέταση για λεπτομηνιγγική διασπορά σε κακοήθειες ΚΝΣ κ.ά.). Εφόσον υπάρχει δυνατότητα, συνιστάται να φυλάσσεται δείγμα ΕΝΥ για περαιτέρω έλεγχο με sequencing 16s ριβοσώματος και Next Generation Sequencing ή άλλο συμπληρωματικό έλεγχο. Σπάνια, διενεργείται βιοψία εγκεφάλου ή νεκροτομική διάγνωση.
Επίσης, μπορεί να διενεργηθεί και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), το οποίο είναι συνήθως παθολογικό. Η εντόπιση στους κροταφικούς λοβούς είναι ενδεικτική ερπητικής εγκεφαλίτιδας.

3.4. Διαφορική διάγνωση

3.4.1. Μιμητές ιογενούς εγκεφαλίτιδας: λοιμώδη αίτια, όπως
φυματίωση,
Mycoplasma pneumoniae,
Legionella,
Listeria monocytogenes,
νόσος εξ ονύχων γαλής *(Bartonella henselae),*
ρικετσιώσεις,
νόσος Whipple's,
σπειροχαίτες: Σύφιλη, νόσος Lyme, λεπτοσπείρωση,
μυκητική λοίμωξη (κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα κ.ά.),
παραμηνιγγική λοίμωξη,
τοξοπλάσμωση,
ελονοσία ΚΝΣ *(Plasmodium falciparum).*

3.4.2. Μιμητές ιογενούς εγκεφαλίτιδας: μη λοιμώδη αίτια, όπως
νεόπλασμα (μηνιγγικό/παρεγχυματικό),
λεπτομηνιγγική διήθηση,
παρανεοπλασματική νόσος,
αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα (Anti-NMDA receptor εγκεφαλίτιδα κ.ά.),
αγγειίτιδα ΚΝΣ,
νόσος Behçet,
φαρμακευτική τοξικότητα (ΜΣΑΦ, σουλφοναμίδες, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη),
θρόμβωση φλεβωδών κόλπων,
σύνδρομα ημικρανίας με πλειοκύττωση ΕΝΥ.

3.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση - Πρόγνωση

Η θεραπευτική αγωγή είναι κατ΄αρχήν υποστηρικτική λόγω της βαρύτητας τη νόσου, αλλά και επειδή δεν υπάρχει διαθέσιμη στοχευμένη αγωγή για πολλές ιογενείς εγκεφαλίτιδες, όπως π.χ. για τους περισσότερους αρμποϊούς. Η στοχευμένη θεραπευτική αγωγή αναλόγως του αιτίου φαίνεται στον **Πίνακα 6** και αφορά κυρίως τους ερπητοϊούς, για τους περισσότερους των οποίων υπάρχουν διαθέσιμα αντιϊκά φάρμακα. Να σημειώσουμε, επίσης, την ριμπαβιρίνη που δρα ως αντιϊκό στον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας και υπάρχουν αναφορές για δράση της και σε άλλους ιούς όπως αυτός της ιλαράς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν χορηγηθεί επίσης ανοσοσφαιρίνη και/ή κορτικοειδή ενδοφλεβίως.

3.5.1. Εμπειρική αγωγή

Καταρχήν και μέχρι ολοκλήρωσης του διαγνωστικού ελέγχου, χορηγείται εμπειρική αγωγή έναντι του HSV-1 με ακυκλοβίρη IV, 10 mg/kg ανά 8ωρο. Αν υπάρχει και η παραμικρή υπόνοια μικροβιακής μηνιγγίτιδας, χορηγείται η αντίστοιχη αγωγή μέχρι η PCR για βακτήρια να δοθεί αρνητική ή αν δεν είναι διαθέσιμη η PCR μέχρι οι καλλιέργειες του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια να παραμείνουν αρνητικές για 72 ώρες, ιδίως αν το ΕΝΥ έχει αρκετά αυξημένα κύτταρα και λεύκωμα με υπογλυκορραχία. Αν υπάρχει επιδημιολογικός κίνδυνος για άτυπα παθογόνα που προσβάλλουν το ΚΝΣ, μπορεί να χορηγηθεί εμπειρικά και δοξυκυκλίνη μέχρι να ολοκληρωθεί ο διαγνωστικός έλεγχος.

Η πρόγνωση εξαρτάται από το είδος του ιού, με πολλές εγκεφαλίτιδες να είναι αυτοπεριοριζόμενες όπως συμβαίνει συνήθως με τους ιούς Toscana, Zika και Δάγγειο. Ενίοτε, όμως, παραμένουν σημαντικά νευρολογικά ελλείμματα. Στην εγκεφαλίτιδα από HSV-1 η πρόγνωση εξαρτάται απόλυτα από την έγκαιρη έναρξη ακυκλοβίρης. Άλλες εγκεφαλίτιδες από ερπητοϊούς, παρά την διαθεσιμότητα αντιϊκών, έχουν πολύ δυσμενή πρόγνωση (π.χ. από CMV) δεδομένου ότι συνήθως συνδυάζονται με σοβαρή ανοσοκαταστολή.

3.6. Ιδιαίτερη αναφορά στα πλέον συνήθη στην Ελλάδα παθογόνα

3.6.1. Εγκεφαλίτιδα από ανθρώπινο ερπητοϊό τύπου-1 (HSV-1)

Η εγκεφαλίτιδα από τον ανθρώπινο ερπητοϊό τύπου-1 (HSV-1) συνιστά το συχνότερο αίτιο σποραδικής εγκεφαλίτιδας παγκοσμίως και συχνό αίτιο εγκεφαλίτιδας σε έδαφος σοβαρής ανοσοκαταστολής. Αντιπροσωπεύει περίπου το ένα τρίτο των ετήσιων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας στις ΗΠΑ και δεν έχει εποχικότητα. Προσβάλλει συχνότερα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και ανοσοκατεσταλμένους. Μπορεί να προκαλέσει ταχέως τον θάνατο και η πρόγνωσή βελτιώνεται εντυπωσιακά με την έγκαιρη έναρξη αντιϊκής αγωγής με ακυκλοβίρη, η οποία αποτελεί και τον κύριο παράγοντα που τροποποιεί την εξέλιξη της νόσου. Προκαλείται συνήθως από την επανενεργοποίηση του ιού, που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση, και τη διασπορά του στο ΚΝΣ μέσω του οσφρητικού βολβού. Σπανιότερα, μπορεί να επισυμβεί σε πρωτολοίμωξη. Στη μειονότητα των περιπτώσεων συνυπάρχει επιχείλιος έρπης.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι αυτά της σοβαρής νεκρωτικής εγκεφαλίτιδας στους κροταφικούς λοβούς. Άτυπες εκδηλώσεις είναι το ισχαιμικό ΑΕΕ ή η εγκεφαλική αιμορραγία που είναι συχνότερες σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και παιδιά. Η **διάγνωση** επιτυγχάνεται πλέον με τις νεότερες μοριακές τεχνικές τύπου ΝΑΑΤ που ανιχνεύουν πολλαπλά παθογόνα του ΚΝΣ. Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθούν και άλλες μοριακές τεχνικές (PCR) είτε σε συνδυασμό είτε μεμονωμένες. Επειδή, αν γίνει πολύ νωρίς ο έλεγχος του ΕΝΥ, μπορεί σπανίως να είναι αρνητική η PCR για HSV-1, επί υψηλής κλινικής υποψίας μερικοί ερευνητές συνιστούν επανάληψη του μοριακού ελέγχου σε 3-7 ημέρες ενώ συνεχίζεται η εμπειρική αγωγή με ακυκλοβίρη.

Θεραπεία: Ακυκλοβίρη 10 mg/kg IV, ανά 8ωρο, για 14-21 ημέρες.

Επαναληπτική ΟΝΠ: Πολλοί συνιστούν επαναληπτική ΟΝΠ και τεκμηρίωση της αρνητικοποίησης της PCR στο ΕΝΥ, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και ασθενείς με εμμένοντα νευρολογικά ελλείμματα. Αν η επαναληπτική PCR είναι θετική, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι συμπλήρωσης 21 ημερών. Η αντοχή στην ακυκλοβίρη είναι σπάνια και παρατηρείται συχνότερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε αυτή την περίπτωση χορηγείται εναλλακτικά Foscarnet. **Η πρόγνωση** της εγκεφαλίτιδας από HSV-1 παραμένει σοβαρή. Παρά την έγκαιρη χορήγηση ακυκλοβίρης, η θνητότητα παραμένει 5-10% με σημαντικό ποσοστό των επιβιωσάντων να παρουσιάζει νευρολογικά και γνωσιακά ελλείμματα (έως 70%).

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 2 (HSV-2) προκαλεί συνήθως άσηπτη μηνιγγίτιδα και το σύνδρομο της καλοήθους υποτροπιάζουσας μηνιγγίτιδας. Όμως, ο HSV-2 όπως και όλοι οι άλλοι προαναφερθέντες ερπητοϊοί (CMV, EBV, VZV, HSV-6, HSV-7) μπορούν να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα, με την εγκεφαλίτιδα συχνότερα σε έδαφος σοβαρής ανοσοκαταστολής.

3.6.2. Εγκεφαλίτιδα από τον ιό Δυτικού Νείλου

Στην Ελλάδα, η συχνότερη εγκεφαλίτιδα από αρμποϊό είναι η εγκεφαλίτιδα από τον ιό του Δυτικού Νείλου

(WNV) η οποία έχει γίνει ενδημική στη χώρα μας. Ο ιός του Δυτικού Νείλου είναι RNA φλαβοϊός. Η κύρια δεξαμενή του είναι τα πτηνά από τα οποία μολύνεται ο ενδιάμεσος ξενιστής που είναι το οικιακό κουνούπι (*Culex* species). Από το κουνούπι μεταδίδεται στον άνθρωπο και σε πολλά άλλα ζώα. Μπορεί, επίσης, να μεταδοθεί με μετάγγιση αίματος, παραγώγων αίματος, ιστούς κ.ά. Τα τελευταία έτη, με βάση τα στοιχεία του ΕΟΔΥ, καταγράφονται στην Ελλάδα περίπου 100-200 περιπτώσεις με προσβολή ΚΝΣ ανά έτος. **Η επώαση** είναι 2-14 ημέρες με κατανομή, κυρίως, κατά τους θερινούς μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ασυμπτωματική λοίμωξη. Περίπου το 20% θα παρουσιάσει πυρετό με χαρακτήρες ιογενούς συνδρομής, αυτοπεριοριζόμενο σε 3-10 ημέρες, ο οποίος ενδεχομένως συνοδεύεται από κεφαλαλγία, οπισθοβολβικό άλγος και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Σοβαρή νόσο με προσβολή του ΚΝΣ παρουσιάζει μόλις το 1%. Η **προσβολή ΚΝΣ** συνίσταται συνήθως σε εγκεφαλίτιδα, με χαρακτηριστική σταδιακή επιδείνωση του επιπέδου συνείδησης, παρουσία εξωπυραμιδικών σημείων και/ή επιληπτικών κρίσεων, μηνιγγίτιδα και οξεία χαλαρή παράλυση. Παράγοντες κινδύνου για προσβολή του ΚΝΣ αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η υποκείμενη κακοήθεια (κυρίως αιματολογική), η μεταμόσχευση, άλλη ανοσοκαταστολή (Rituximab), η γενετική προδιάθεση (chemokine receptor CCR5 deficiency neuroinvasive disease), το άρρεν φύλο και τα χρόνια νοσήματα (ΣΔ, αλκοολισμός, ΧΝΝ). Επίσης, είναι συχνότερη σε αγρότες, εκτροφείς πτηνών, κτηνιάτρους και ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές. Χαρακτηριστική σε σοβαρή νόσο είναι η συνύπαρξη πολυεστιακής χοριοαμφιβληστροειδίτιδας. **Το ΕΝΥ** παρουσιάζει συνήθως λεμφοκυτταρικό τύπο με αυξημένο λεύκωμα και σάκχαρο φυσιολογικό ή ελαφρώς ελαττωμένο. Επειδή η παρουσία του ιού στο αίμα και στο ΕΝΥ είναι βραχύβια, η PCR στο ΕΝΥ έχει χαμηλή ευαισθησία (55%) και η **διάγνωση** είναι κυρίως ορολογική με αναζήτηση των IgM αντισωμάτων στο ΕΝΥ (ευαισθησία 95%, ειδικότητα 92% εντός 8 ημερών) και στο αίμα (ευαισθησία 95%, ειδικότητα 90%). Μπορεί να αναζητηθούν και τα IgG αντισώματα και να ελεγχθεί ο τετραπλασιασμός του τίτλου εντός 3-4 εβδομάδων ή η ορομετατροπή.

Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι μη ειδικά με παρουσία στην MRI αυξημένου σήματος σε διάφορα σημεία του ΚΝΣ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νευροδιεισδυτικής νόσου από WNV είναι κυρίως υποστηρικτική, με θνητότητα 10 - 17% και παραμονή συχνά νευρολογικών ελλειμμάτων. Έχουν δοκιμαστεί γ-σφαιρίνη, ιντερφερόνη, κορτικοειδή, ακυκλοβίρη και ριμπαβιρίνη (εκτός ενδείξεων). Δεν υπάρχει ανθρώπινο εμβόλιο.

Πρόληψη: συνιστώνται τα γενικά μέτρα προστασίας από δήγματα κουνουπιών, ιδίως στα άτομα υψηλού κινδύνου, και εφαρμόζονται μέτρα αιμοεπαγρύπνησης.

4. Αντιμετώπιση λοιμώξεων στη νευροχειρουργική

4.1. Κοιλιίτιδα και μηνιγγίτιδα σχετιζόμενη με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (HCAVM)

Η μηνιγγίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς διαγιγνώσκονται εντός του Νοσοκομείου, αλλά αρκετοί μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα μετά την έξοδό τους έως και έτη αργότερα. Τελευταία, προτιμάται ο όρος «κοιλιίτιδα και μηνιγγίτιδα σχετιζόμενη με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας» (Health Care Associated Ventriculitis and Meningitis–HCAVM), σε αντιδιαστολή με τη μηνιγγίτιδα της κοινότητας, λόγω του διαφορετικού φάσματος μικροοργανισμών που συνήθως ενοχοποιούνται για την εμφάνισή της και είναι συχνότερα Gram θετικοί κόκκοι (*S.aureus*, CNS, εντερόκοκκοι) και λιγότερο συχνά Gram αρνητικοί βάκιλλοι (*Pseudomonas* spp., *E. coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.). Αποτελεί νόσο νευροχειρουργικών ασθενών με ειδικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μηνιγγίτιδας όπως κρανιοτομία, τοποθέτηση ενδοκοιλιακών ή οσφυϊκών καθετήρων, κρανιοεγκεφαλική κάκωση και πολύ σπάνια προηγηθείσα οσφυονωτιαία παρακέντηση. Σημειώνεται ότι η μετατραυματική μηνιγγίτιδα περιλαμβάνεται καταχρηστικά στον όρο HCAVM, γιατί συνήθως διαγιγνώσκεται μετά από μια περίοδο νοσηλείας.

Η επίπτωση κοιλιίτιδας και μηνιγγίτιδας σχετιζόμενης με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας μετά κρανιοτομία υπολογίζεται σε 0,8-1,5%, μετά τοποθέτηση εσωτερικών ή εξωτερικών συστημάτων παροχέτευσης ΕΝΥ σε 5-15% και 0-22% αντίστοιχα, εξωτερικών οσφυϊκών καθετήρων σε 5% και μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε 1,4%. Η μηνιγγίτιδα μετά οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) αποτελεί ιδιαίτερα σπάνιο γεγονός (1 στις 50.000 περιπτώσεις).
Η πρόγνωση των ασθενών με HCAVM είναι συνήθως πτωχή, ιδιαίτερα αυτών με μηνιγγίτιδα από Gram αρνητικά παθογόνα.
Για την πρόληψη των HCAVM ιδιαίτερα σημαντική είναι η χορήγηση περιεγχειρητικής προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής, η υιοθέτηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου για την τοποθέτηση και τη διαχείριση καθετήρων κοιλιακής παροχέτευσης ΕΝΥ και η χρήση καθετήρων ή άλλων συσκευών εμποτισμένων με αντιμικροβιακά.
Εκτός από τα τυπικά σημεία μηνιγγίτιδας, οι ασθενείς με HCAVM εμφανίζουν ενίοτε αβλητρή συμπτωματολογία με κεφαλαλγία, κακουχία, ναυτία, έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και υδροκέφαλο ή σημεία τοπικής φλεγμονής κατά την υποδόρια διαδρομή του συστήματος παροχέτευσης. Ανάλογα με το σημείο όπου καταλήγει το περιφερικό άκρο του συστήματος παροχέτευσης, η λοίμωξη του shunt μπορεί να εκδηλωθεί ως περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, βακτηριαιμία, ενδοκαρδίτιδα ή σπειραματονεφρίτιδα.
Οι γενικές αρχές διάγνωσης και θεραπείας της HCAVM είναι ίδιες με αυτές της μηνιγγίτιδας της κοινότητας. Όμως, παθολογικές τιμές κυττάρων, γλυκόζης και πρωτεΐνης στο ΕΝΥ μπορεί να μην είναι αξιόπιστοι δείκτες παρουσίας λοίμωξης σε ασθενείς με HCAVM καθώς μπορεί να αποτελούν ευρήματα μετεγχειρητικής άσηπτης μηνιγγίτιδας.
Η διάγνωση της HCAVM τίθεται με την καλλιέργεια ΕΝΥ, με τουλάχιστον 10ήμερη διάρκεια επώασης, ώστε να είναι δυνατή η απομόνωση παθογόνων όπως το *Cutibacterium acnes*. Σε υποψία λοίμωξης συστήματος κοιλιακής παροχέτευσης, πρέπει να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες και να αποστέλλονται για καλλιέργεια καθετήρες και συστήματα παροχέτευσης ΕΝΥ μετά την αφαίρεσή τους. Οι καλλιέργειες πρέπει να λαμβάνονται πριν τη χορήγηση αντιμικροβιακών, ενώ αρνητική καλλιέργεια ΕΝΥ στο πλαίσιο προηγηθείσας αντιμικροβιακής θεραπείας δεν αποκλείει την ύπαρξη HCAVM.
Μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν απομονώνονται από το ΕΝΥ, αξιολογούνται πάντα ως παθογόνοι είναι ο *Staphylococcus aureus*, τα αερόβια Gram αρνητικά βακτήρια και οι μύκητες, ενώ η απομόνωση μικροοργανισμών που συχνά επιμολύνουν καλλιέργειες (π.χ. CNS), ιδιαίτερα από ασθενείς χωρίς συμβατά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, δεν είναι διαγνωστική.

4.1.1. Εμπειρική θεραπεία

Κριτήρια επιλογής των κατάλληλων αντιμικροβιακών για την εμπειρική θεραπεία, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος, είναι η καλή διαπερατότητα στο ΚΝΣ, η επίτευξη επαρκούς στάθμης στο ΕΝΥ και η βακτηριοκτόνος δράση έναντι των μικροβιακών παθογόνων. Η δημιουργία βιομεμβρανών από ορισμένα μικρόβια σε ασθενείς με προσθετικές συσκευές μπορεί να καταστήσει αναποτελεσματική τη θεραπεία χωρίς την απομάκρυνση του ξένου σώματος. Στον **Πίνακα 8** παρατίθενται τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά φάρμακα για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ανάλογα με την παθογένεση της λοίμωξης. Μετά τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παράγοντα, η αντιμικροβιακή θεραπεία τροποποιείται με βάση το test ευαισθησίας.

4.1.2. Κατευθυνόμενη θεραπεία

Υπολογίζεται ότι 66% των ασθενών με HCAVM έχουν λάβει αντιμικροβιακή αγωγή πριν την οσφυονωτιαία παρακέντηση με αποτέλεσμα οι θετικές καλλιέργειες ΕΝΥ σε ασθενείς με HCAVM να μην υπερβαίνουν το 50%. Κατευθυνόμενη θεραπεία μπορεί να δοθεί όταν απομονωθεί συγκεκριμένο παθογόνο από την καλλιέργεια του ΕΝΥ, με βάση τον **Πίνακα 9**, σε δοσολογία όπως αυτή αναφέρεται στον **Πίνακα 10**, επί φυσιολογικής ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Πίνακας 8. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για μηνιγγίτιδα μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση

Παθογένεση	Συνήθη παθογόνα	Αντιμικροβιακή αγωγή
Κάταγμα βάσης κρανίου	● *S. pneumoniae* ● *H. influenzae* ● β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας Α ● *N. meningitidis*	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη[1]) + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς (π.χ. κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) + δεξαμεθαζόνη για 2-4 ημέρες.
Διατιτραίνον τραύμα	● *S.aureus* ● CNS (ιδίως *S.epidermidis)* ● Αερόβιοι Gram αρνητικοί βάκιλλοι (και *P. aeruginosa*)	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη[1]) + κεφεπίμη[2] ή κεφταζιδίμη[2] ή μεροπενέμη[2].
Μετά Ν/Χ επέμβαση	● Αερόβιοι Gram αρνητικοί βάκιλλοι (και *P. aeruginosa*) ● *S. aureus* ● CNS (ιδίως *S. epidermidis*)	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη[1]) + κεφεπίμη[2] ή κεφταζιδίμη[2] ή μεροπενέμη[2].
Σύστημα παροχέτευσης ΕΝΥ	● Αερόβιοι Gram αρνητικοί βάκιλλοι (και *P. aeruginosa*) ● *S. aureus* ● CNS (ιδίως *S. epidermidis*) *Cutibacterium acnes*	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη[1]) + κεφεπίμη[2] ή κεφταζιδίμη[2] ή μεροπενέμη[2]

1. *Παρότι η λινεζολίδη δεν έχει έγκριση για τη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ, αναφέρονται στη βιβλιογραφία καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα. Θα πρέπει βέβαια να λαμβάνονται υπόψιν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.*
2. *Επειδή σε πολλά νοσοκομεία στην Ελλάδα επικρατούν στελέχη Acinetobacter spp., τα οποία στη συντριπτική πλειονότητά τους είναι ανθεκτικά στα εν λόγω αντιμικροβιακά, το εμπειρικό σχήμα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του κάθε νοσοκομείου σε συνεννόηση με την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.*

Δοσολογία: **Βανκομυκίνη**: 15-20 mg/kg ΣΒ ανά 8-12 ώρες, όχι πάνω από 2g ανά δόση και συνολικά όχι πάνω από 60 mg/kg ΣΒ ημερησίως, με στόχο συγκέντρωση του φαρμάκου πριν τη χορήγηση της 4ης ή 5ης δόσης 15-20μg/ml. **Λινεζολίδη**: 600 mg κάθε 12 ώρες. **Κεφεπίμη**: 2g κάθε 8 ώρες. **Κεφταζιδίμη**: 2 g κάθε 8 ώρες. **Μεροπενέμη**: 2 g κάθε 8 ώρες. **Κεφτριαξόνη**: 2 g κάθε 12 ώρες. **Κεφοταξίμη**: 2 g κάθε 4-6 ώρες. Σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες και λοιμώξεις από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς, στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί μεροπενέμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά **Αζτρεονάμη** (2 g κάθε 6-8 ώρες) ή **Σιπροφλοξασίνη** (400 mg κάθε 8-12 ώρες).

Πίνακας 9. Στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με HCAVM

Μικροοργανισμός	Θεραπεία εκλογής	Εναλλακτική θεραπεία
Σταφυλόκοκκοι[1]		
● *MSSA*	Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη[2,3]	Βανκομυκίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.
● *MRSA*	Βανκομυκίνη[4]	Λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.
● Coagulase (-) σταφυλόκοκκοι (CNS)[5]	Βανκομυκίνη[4]	Λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.

Cutibacterium acnes	Πενικιλλίνη G	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6].
Streptococcus pneumoniae		
● Πενικιλλίνη MIC ≤0,06 μg/ml	Πενικιλλίνη G	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6].
● Πενικιλλίνη MIC >0,06 μg/ml	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6]	
● Κεφοταξίμη/Κεφτριαξόνη MIC ≤0,5 μg/ml	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6]	
● Κεφοταξίμη/Κεφτριαξόνη MIC >0,5 μg/ml	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6, 7]	Κεφεπίμη ή μεροπενέμη + μοξιφλοξασίνη[8].
Haemophilus influenzae		
● β-λακταμάση (-)	Αμπικιλλίνη	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6], κεφεπίμη ή φλουοροκινολόνη.
● β-λακταμάση (+)	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6]	
Εντεροβακτηριακά[9]	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς[6]	Μεροπενέμη, αζτρεονάμη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή σιπροφλοξασίνη.
***Pseudomonas aeruginosa*[10]**	Κεφεπίμη, κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη[11]	Αζτρεονάμη ή σιπροφλοξασίνη.
ESBL(+) Gram-αρνητικοί βάκιλλοι[10]	Μεροπενέμη[11]	Κεφεπίμη ή φλουοροκινολόνη.
***Acinetobacter baumanii*[10]**	Μεροπενέμη[11]	Κολιστίνη[12]
***Candida spp.*[13]**	Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ± Flucytosine	Φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη.
***Aspergillus*[14]**	Βορικοναζόλη	Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή ποσακοναζόλη.

1. *Προσθήκη ριφαμπικίνης, εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο, ιδιαίτερα αν υπάρχει προσθετικό υλικό.*
2. *Στην Ελλάδα κυκλοφορούν η Κλοξακιλλίνη και η Φλουκλοξασιλλίνη, για i.v. χορήγηση. Η κεφαζολίνη ΔΕΝ θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας από MSSA δεδομένης της ανεπαρκούς διείσδυσης του φαρμάκου στο ΚΝΣ.*
3. *Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη, συνιστάται απευαισθητοποίηση ή χορήγηση εναλλακτικού αντιμικροβιακού με αντισταφυλοκοκκική δράση.*
4. *Πιθανότητα επιλογής εναλλακτικού αντιμικροβιακού με αντισταφυλοκοκκική δράση εάν MIC βανκομυκίνης ≥1 μg/ml.*
5. *Συνιστώμενη θεραπεία παρόμοια με αυτή για HCAVM από S. aureus, με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ευαισθησίας. Οι CNS σταφυλόκοκκοι αποτελούν συχνό αίτιο σε λοιμώξεις προσθετικών υλικών, η αφαίρεση των οποίων θεωρείται απαραίτητη για τη θεραπεία.*
6. *Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη.*
7. *Πιθανότητα προσθήκης ριφαμπικίνης αν MIC στην κεφτριαξόνη >2 μg/ml.*
8. *Μερικοί συνιστούν συνδυασμό μοξιφλοξασίνης με βανκομυκίνη ή κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς.*
9. *Επιλογή αντιμικροβιακού βάσει τεστ ευαισθησίας. Για μικρόβια που υπερπαράγουν β-λακταμάσες (π.χ. Enterobacter, Citrobacter, Serratia), προτιμώνται μεροπενέμη ή κοτριμοξαζόλη.*
10. *Δεδομένης της δυσκολίας επιτυχούς αντιμετώπισης ορισμένων HCAVM από Gram αρνητικά βακτήρια, συστήνεται επανάληψη ΟΝΠ 2-3 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής για αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της.*
11. *Παρατεταμένη έγχυση μεροπενέμης (3ωρη έγχυση κάθε δόσης) επί αντιμετώπισης HCAVM από ανθεκτικούς gram αρνητικούς βακίλλους.*
12. *Συνδυασμός ενδοφλέβιας με ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία χορήγηση επί αποτυχίας αποστείρωσης του ΕΝΥ, μετά από 5-7 ημέρες παρεντερικής θεραπείας.*
13. *Συστήνεται συνδυασμός λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β με 5-Flucytosine. Αποκλιμάκωση της αγωγής με*

φλουκοναζόλη μπορεί να γίνει μετά την κλινική βελτίωση του ασθενούς, πάντα σύμφωνα με το τεστ ευαισθησίας.

14. Θεραπεία επιλογής είναι η βορικοναζόλη, με στόχο την επίτευξη στάθμης trough στο αίμα 2-5μg/ml. Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν ποσακοναζόλη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη Β.

Πίνακας 10. Δοσολογία αντιμικροβιακών παραγόντων σε παιδιά και ενηλίκους με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Αντιμικροβιακός παράγοντας	**Ολική ημερήσια δόση (μεσοδιάστημα χορήγησης σε ώρες)**	
	Παιδιά	**Ενήλικες**
Αμικασίνη[1]	22,5 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Αμφοτερικίνη Β lipid complex	5 mg/kg (24)	5 mg/kg (24)
Αμφοτερικίνη Β λιποσωμική	3–5 mg/kg (24)	3–5 mg/kg (24)[2]
Αμπικιλλίνη	300–400 mg/kg (6)	12 g (4)
Αζτρεονάμη	120 mg/kg (6–8)	6–8 g (6–8)
Βανκομυκίνη[3]	60 mg/kg (6)	30–60 mg/kg (8–12)
Βορικοναζόλη	16 mg/kg (12)[4,5,6]	8 mg/kg (12)[4,5]
Γενταμικίνη[1]	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Δαπτομυκίνη	δεν έχει καθοριστεί[7]	6–10 mg/kg (24)
Κεφεπίμη	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Κεφοταξίμη	300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Κεφταζιδίμη	200 mg/kg (8)	6 g (8)
Κεφτριαξόνη	100 mg/kg (12–24)	4 g (12)
Λινεζολίδη	Ηλικία <12 ετών: 30 mg/kg (8)[8] Ηλικία ≥12 ετών: 20 mg/kg (12)[8]	1200 mg (12)
Μεροπενέμη	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Μοξιφλοξασίνη[9]	Δεν έχει καθοριστεί	400 mg (24)
Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη[10]	200 mg/kg (6)	12 g (4)
Πενικιλλίνη G	300.000 IU/kg (4–6)	24.000.000 IU (4)
Ποσακοναζόλη	-	800 mg (6–12)[11]
Ριφαμπικίνη	20 mg/kg (24)[12]	600 mg (24)
Σιπροφλοξασίνη	30 mg/kg (8–12)	800–1200 mg (8–12)
Τομπραμυκίνη[1]	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθοξαζόλη[13]	10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Φλουκοναζόλη	12 mg/kg (24)	400–800 mg (24)

1. Ανάγκη παρακολούθησης επιπέδων ορού πριν και μετά τη χορήγηση.

2. Δοσολογία 5-7,5 mg/kg κάθε 24 ώρες σε ασθενείς με λοίμωξη από Aspergillus.

3. Διατήρηση επιπέδων ορού προ της χορήγησης (trough) μεταξύ 15 και 20 μg/mL στους ενηλίκους που λαμβάνουν βανκομυκίνη διαλειπόντως. Ορισμένοι κλινικοί χορηγούν τη βανκομυκίνη αρχικά σε δόση εφόδου 15 mg/kg και μετά σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 60 mg/kg/ημέρα.

4. Δόση εφόδου με 6 mg/kg iv κάθε 12 ώρες για δύο δόσεις, σε ενηλίκους, και 9mg/kg κάθε 12 ώρες για δύο δόσεις σε παιδιά ηλικίας 2-12 ετών.
5. Διατήρηση επιπέδων ορού προ της χορήγησης (trough): 2-5 μg/mL
6. Μέγιστη δόση συντήρησης σε παιδιά: 350 mg κάθε 12 ώρες.
7. Δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε παιδιά. Δοσολογία με βάση κλινικές μελέτες (clinical trials.gov NTC01522105 και NTC01728376) ως εξής: 2-6 ετών: 12 mg/kg, 7-11 ετών: 9 mg/kg, 12-17 ετών: 7 mg/kg.
8. Να μην ξεπερνά τη δοσολογία των ενηλίκων.
9. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη βέλτιστη δοσολογία σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα.
10. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν η Κλοξακιλλίνη και η Φλουκλοξασιλλίνη, για i.v. χορήγηση.
11. Αρχικά 200 mg ρο κάθε 6 ώρες και μετά 400 mg p.o. κάθε 12 ώρες. Οι νεότερες φαρμακοτεχνικές μορφές ποσακοναζόλης (π.χ. για i.v. χορήγηση και δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης) φαίνεται να έχουν βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση τους στη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων του ΚΝΣ.
12. Μέγιστη δόση 600mg. Υπολογισμός δόσης με βάση την τριμεθοπρίμη.

4.1.3. Ειδικά προβλήματα στη θεραπεία των νοσοκομειακών μηνιγγιτίδων

4.1.3.1. Βανκομυκίνη και διαπερατότητα στο ΕΝΥ, εναλλακτικά φάρμακα

Η βανκομυκίνη, αν και συνιστάται ως πρώτης επιλογής θεραπεία για μηνιγγίτιδα από Gram θετικά βακτηριακά παθογόνα, εμφανίζει πτωχή διαπερατότητα στο ΕΝΥ (μέχρι 5% επί φλεγμαινουσών μηνίγγων), ενώ η αντοχή των σταφυλοκόκκων στο φάρμακο βαίνει αυξανόμενη. Σημειώνεται ότι σε στελέχη MRSA με MIC στη βανκομυκίνη ≥1μg/ml θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση άλλων φαρμάκων, για τα οποία πρέπει να σημειωθεί ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με μηνιγγίτιδα από MRSA αποτελούν η λινεζολίδη (διαπερατότητα ΚΝΣ 66%), η δαπτομυκίνη (διαπερατότητα 5 - 6%), η κοτριμοξαζόλη (διαπερατότητα TMP 17 - 53%, SMX 17 - 63%) και προσφάτως η κεφταρολίνη (600 mg x 3). Η ριφαμπικίνη, εφόσον υπάρχει ευαισθησία, μπορεί να προστεθεί στην αγωγή με βανκομυκίνη ή δαπτομυκίνη δεδομένου ότι επιτυγχάνει βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ, ασχέτως φλεγμονής των μηνίγγων.

4.1.3.2. Ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών

Μπορεί να απαιτηθεί σε λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα ή σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την παρουσία καθετήρων παροχέτευσης ΕΝΥ (shunts), ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν καλή κλινική ανταπόκριση στην ενδοφλέβια αντιμικροβιακή θεραπεία (αδυναμία αποστείρωσης ΕΝΥ μετά από 5-7 ημέρες IV αγωγής). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενδοκοιλιακής χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων δεν έχει επαρκή βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Η ενδοκοιλιακή χορήγηση θα πρέπει πάντα να συνδυάζεται με ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων. Τα φάρμακα και οι δοσολογίες που συνήθως χρησιμοποιούνται αναγράφονται στον **Πίνακα 11.** Συνιστάται σύγκλειση της παροχέτευσης για 15-60 λεπτά μετά την ενδοκοιλιακή χορήγηση. Οι επόμενες δόσεις μπορούν να καθοριστούν με τη μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου πριν τη χορήγηση σε δείγμα ΕΝΥ (trough levels). Το πηλίκο trough levels/MIC του αντιμικροβιακού για το συγκεκριμένο παθογόνο θα πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 10 και 20, προκειμένου να επιτευχθεί αποστείρωση του ΕΝΥ. Επιπλέον παράγοντες που παίζουν ρόλο στον καθορισμό της χορηγούμενης δοσολογίας είναι το μέγεθος της κοιλίας καθώς και η ημερήσια παροχή ΕΝΥ από την κοιλιοστομία. Σημειώνεται ότι η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία στην ενδοκοιλιακή χορήγηση αφορά τη βανκομυκίνη και τη γενταμικίνη.

4.1.4. Διάρκεια αγωγής

Η διάρκεια αγωγής δεν είναι επαρκώς καθορισμένη και εξαρτάται από παράγοντες όπως το είδος του μικροβίου, η έκταση της λοίμωξης και ενίοτε τα ευρήματα του ΕΝΥ.

***Cutibacterium acnes* ή CNS σταφυλόκοκκοι:** 10 έως 14 ημέρες, ανάλογα με την παρουσία ή όχι κλινικών συμπτωμάτων ή ευρημάτων από το ΕΝΥ (πυρετός, πλειοκύττωση ΕΝΥ, υπογλυκορραχία).
Staphylococcus aureus: 10 έως 14 ημέρες θεραπεία, ασχέτως κλινικών συμπτωμάτων ή ευρημάτων ΕΝΥ.
Μηνιγγίτιδα από Gram-αρνητικά μικρόβια: Συνιστάται αγωγή τριών εβδομάδων, ασχέτως κλινικών συμπτωμάτων ή ευρημάτων ΕΝΥ. Σημειώνεται ότι σε ασθενείς με εμμένουσες θετικές καλλιέργειες ΕΝΥ συνιστάται συνέχιση της αντιμικροβιακής αγωγής για 10-14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

Πίνακας 11. Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ενδοκοιλιακά ή ενδορραχιαία

Αντιμικροβιακός παράγοντας	**Ημερήσια ενδοκοιλιακή δοσολογία**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες**	**Παθογόνα στόχος**
Αμικασίνη	5–50 mg[1]	Παροδική κώφωση, σπασμοί, χημική μηνιγγίτιδα, ριζοπάθεια (ΙΤ)	Πολυανθεκτικά Gram (-)
Κολιστίνη	10mg CMS (ισοδύναμο με 125.000 IU CMS)[2]	Χημική μηνιγγίτιδα, σπασμοί	Πολυανθεκτικά Gram (-)
Δαπτομυκίνη	2-5mg[3]	Περιορισμένα δεδομένα	Gram (+) που δεν απαντούν στη συστηματική αγωγή
Γενταμικίνη	1-2 mg (παιδιά)[4] 4-8 mg (ενήλικες)[4, 5]	Όπως στην αμικασίνη	Πολυανθεκτικά Gram (-)
Quinupristin /dalfopristin[6]	2-5 mg		Gram(+), μη ανταπόκριση στη συστηματική αγωγή
Τιγεκυκλίνη	4-8 mg	Καμία που να αποδίδεται στο φάρμακο	Πολυανθεκτικά Gram (-), ιδίως εάν είναι ανθεκτικά και στην κολιστίνη, πιθανώς σε VRE
Τομπραμυκίνη	5-20 mg	Όπως στην αμικασίνη	Πολυανθεκτικά Gram (-)
Βανκομυκίνη	5-20 mg[4, 5, 7]	Πλειοκύττωση ΕΝΥ, κεφαλαλγία	Gram (+) που δεν απαντούν στη συστηματική αγωγή

IT: Ενδοραχιαία, **CMS**: Colistimethate sodium, **VRE**: Vancomycin Resistant Enterococcus.

1. *Συνήθως 30mg.*
2. *Σε μία ή δύο ημερήσιες δόσεις. Ενδεχομένως, σε λοίμωξη από XDR* Acinetobacter spp *να απαιτηθεί δόση φόρτισης με έως και 40 mg κολιστίνης* (Karaiskos I, Giamarellou H. Expert Opin Pharmacother 2014;15:1351-70.
3. *Δεδομένα από μεμονωμένες αναφορές περιστατικών, στις οποίες έχουν περιγραφεί δόσεις 50-100 mg και μεσοδιαστήματα χορήγησης από 24 έως 72 ώρες.*
4. *Οι συστάσεις για το μεσοδιάστημα χορήγησης, βάσει της ημερήσιας παροχής της κοιλιοστομίας, είναι: <50 mL/24ωρο: ανά 3 ημέρες, 50-100 mL/24ωρο: ανά 2 ημέρες, 100-150 mL/24ωρο: ανά 24ωρο, 150-200 mL/24ωρο: αύξηση της δόσης κατά 5 mg για τη βανκομυκίνη και κατά 1mg για την γενταμικίνη (χορήγηση ανά 24ωρο), 200-250 mL/24ωρο: αύξηση της δόσης κατά 10 mg για τη βανκομυκίνη και κατά 2 mg για τη γενταμικίνη, (χορήγηση ανά 24ωρο).*
5. *Οδηγίες για τροποποίηση της δόσης βάσει του μεγέθους/όγκου των κοιλιών:*
 - *Κοιλίες σε σύμπτωση: 5 mg βανκομυκίνη και 2mg γενταμικίνη.*

- *Φυσιολογικό μέγεθος: 10 mg βανκομυκίνη και 3mg γενταμικίνη.*
- *Διατεταμένες κοιλίες: 15-20 mg βανκομυκίνη και 4-5 mg γενταμικίνη.*

6. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

7. Στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί δοσολογία 10-20 mg.

4.2. Λοίμωξη του ΚΝΣ σε ασθενείς με συσκευές παροχέτευσης ΕΝΥ (shunts)

Τα shunts χρησιμοποιούνται επί εμφάνισης υδροκεφάλου με σκοπό να παροχετεύσουν το ΕΝΥ σε περιοχή του σώματος προκειμένου αυτό να απορροφηθεί. Το εγγύς τμήμα του καθετήρα shunt τίθεται σε μια από τις κοιλίες του εγκεφάλου, σε ενδοκράνια κύστη ή στον οσφυϊκό υπαραχνοειδή χώρο, ενώ το άλλο άκρο παροχετεύει το ΕΝΥ είτε εσωτερικά (περιτόναιο, υπεζωκότας ή ενδαγγειακά) ή εξωτερικά (εξωτερική κοιλιοστομία). Τέλος, ορισμένες συσκευές (π.χ. Ommaya) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

Η αφαίρεση όλων των υλικών του επιμολυσμένου shunt, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και τη χρήση υλικών εξωτερικής παροχέτευσης, φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση για τη λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ. Τα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας είναι σημαντικά χαμηλότερα (μόλις 34-36%) και η θνητότητα υψηλότερη όταν γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης της λοίμωξης χωρίς να αφαιρεθεί το shunt, λόγω της ικανότητας πολλών βακτηριδίων να προσκολλώνται στις προθέσεις και να επιβιώνουν παρά την αντιμικροβιακή αγωγή. Τα παραπάνω αφορούν συχνότερα ασθενείς με λοίμωξη από μικρόβια με μεγάλη λοιμογόνο δύναμη όπως *S.aureus*. Αν η απομάκρυνση της προσθετικής συσκευής δεν είναι εφικτή, συνιστάται συμπληρωματική ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Οι μικροοργανισμοί που είναι συνήθως υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις αυτές απεικονίζονται στον **Πίνακα 12**.

Πίνακας 12. Μικροβιακοί παράγοντες υπεύθυνοι για λοιμώξεις των εμφυτευμάτων παροχέτευσης

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

**Στην πλειονότητα CNS. **Συμπεριλαμβανομένου και του Cutibacterium acnes.*

Η συνιστώμενη **εμπειρική αγωγή** δεν διαφέρει από τις άλλες περιπτώσεις HCAVM (βλ. **Πίνακες 8 και 10**). Για τη **στοχευμένη θεραπεία βλ. Πίνακες 9 και 10**. Σε περίπτωση λοίμωξης από ***Staphylococcus aureus,*** κρίνεται σκόπιμη η **προσθήκη στην αγωγή ριφαμπικίνης** για βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους είναι δύσκολη η αφαίρεση της προσθετικής συσκευής.

Για την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να χρειασθεί απευθείας έγχυση αντιμικροβιακών στις **κοιλίες** του εγκεφάλου, μέσω εξωτερικής κοιλιοστομίας ή μέσω της ειδικής δεξαμενής (reservoir) του shunt (βλ. Ειδικά προβλήματα και **Πίνακα 11**).

Ο χρόνος επανατοποθέτησης του shunt εξαρτάται από τον υπεύθυνο μικροοργανισμό, από την έκταση της λοίμωξης όπως αυτή καθορίζεται από τις καλλιέργειες του ΕΝΥ μετά την αφαίρεση των υλικών και από τα ευρήματα του ΕΝΥ.

Σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη **CNS σταφυλοκόκκου** ή ***C. acnes*** και φυσιολογικά ευρήματα στο

ΕΝΥ, η αρνητική καλλιέργεια του ΕΝΥ μετά την αφαίρεση του shunt επιβεβαιώνει ότι η αφαίρεση των ξένων σωμάτων ήταν αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και μπορεί να τοποθετηθεί νέο shunt την 3η ημέρα μετά την αφαίρεση. Εάν το ΕΝΥ είναι παθολογικό (πλειοκύττωση, παθολογικά βιοχημικά ευρήματα) και απομονώνεται στέλεχος CNS ή *C. acnes* στο ΕΝΥ κατά την τοποθέτηση του εξωτερικού shunt, τότε συνεχίζεται η αντιμικροβιακή θεραπεία για 7 ημέρες και, εφόσον στο διάστημα των 7 ημερών συνεχείς καλλιέργειες ΕΝΥ αποβαίνουν στείρες, μπορεί να τοποθετηθεί νέα εσωτερική παροχέτευση. Στην περίπτωση που στις καλλιέργειες του ΕΝΥ εξακολουθεί να απομονώνεται CNS ή *C. acnes*, συνεχίζεται η αγωγή μέχρι οι καλλιέργειες του ΕΝΥ να παραμείνουν στείρες για 7-10 συνεχόμενες ημέρες πριν την τοποθέτηση του νέου shunt.
Για λοίμωξη από ***S. aureus*** ή **Gram αρνητικά** βακτηρίδια συνιστάται θεραπεία, έτσι ώστε να εξασφαλιστούν 10 ημέρες με στείρες καλλιέργειες ΕΝΥ πριν να επανατοποθετηθεί το shunt, αν και μερικοί ειδικοί συνιστούν 21 ημέρες αγωγής σε περίπτωση λοίμωξης από Gram αρνητικά βακτηρίδια. Τέλος, μερικοί ειδικοί συνιστούν τη διακοπή επί 3 ημέρες της αντιμικροβιακής αγωγής πριν την τοποθέτηση του νέου shunt, για να επιβεβαιωθεί η αποστείρωση του ΕΝΥ, χωρίς αυτό να αποτελεί γενική σύσταση. Η συνέχιση ή όχι της αντιμικροβιακής αγωγής για μερικές ημέρες μετά την επανεμφύτευση του νέου shunt αποτελεί θέμα αμφιλεγόμενο.

4.3. Ενδοκρανιακό απόστημα

Το ενδοκρανιακό απόστημα είναι σχετικά ασυνήθης αλλά σοβαρή λοίμωξη. Ανάλογα με την εντόπιση τα ενδοκρανιακά αποστήματα διακρίνονται σε εγκεφαλικά και επισκληρίδια αποστήματα και υποσκληρίδια εμπυήματα.
Τα ενδοκρανιακά αποστήματα προκαλούνται με τους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Επέκταση λοίμωξης από γειτονικές περιοχές: οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα, μαστοειδίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντογενείς λοιμώξεις.
- Επέκταση λοίμωξης αιματογενώς από απομακρυσμένη εστία: βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, εμπύημα υπεζωκότος ή απόστημα πνεύμονα, συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες.
- Μετά από τραύμα ή νευροχειρουργική επέμβαση.
- Σπάνια, μπορεί να ακολουθούν μηνιγγίτιδα.
- Σε ποσοστό 15% μπορεί να μην ανευρίσκεται πρωτοπαθής εστία λοίμωξης (κρυψιγενή αποστήματα).

4.3.1. Εγκεφαλικό απόστημα

Πρόκειται για φλεγμονώδη συλλογή εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ως επιπλοκή λοίμωξης σε άλλη θέση ή μετά από χειρουργική επέμβαση ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

4.3.1.1. Παθογόνα αίτια

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ποικίλουν ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία λοίμωξης, την εντόπιση, την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων και ανοσοκαταστολής. Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- Αερόβιοι, αναερόβιοι και μικροαερόφιλοι στρεπτόκοκκοι, μεταξύ των οποίων α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, *S. anginosus* (milleri) group (*S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*)
- *Staphylococcus aureus*
- *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp.
- Εντεροβακτηριακά και άλλα Gram (-) παθογόνα (*K. pneumoniae, E. coli, P. aeruginosa*)
- Άλλα αναερόβια (*Veillonella, Eubacterium, Cutibacterium*)

Λιγότερο συχνά αίτια: *H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis*, άλλα εντεροβακτηριακά (*Enterobacter* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Salmonella* spp.), *Haemophilus aphrophilus, Nocardia asteroides, Mycobacterium* spp., Μύκητες (*Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Mucorales*), Πρωτόζωα (*Toxoplasma, Entamoeba histolytica*) κ.ά. Σε πολλές περιπτώσεις η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή.

4.3.1.2. Κλινικά συμπτώματα και σημεία

- Πυρετός
- Κεφαλαλγία
- Εστιακά νευρολογικά σημεία

Τα παραπάνω αποτελούν την κλασική τριάδα, η οποία όμως απαντάται μόνο στο 50% των περιπτώσεων. Άλλα συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνουν: μηνιγγιτιδικά σημεία, αυχενική δυσκαμψία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, οίδημα οπτικής θηλής και σημειολογία ενδοκράνιας υπέρτασης.

4.3.1.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Περιλαμβάνει:

- αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος, εάν υπάρχει, και υποστηρικτική θεραπεία
- χειρουργική εξαίρεση ή παροχέτευση του αποστήματος
- αντιμικροβιακή αγωγή

Καθώς η αιτιολογία ποικίλει και συχνά η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, η προσπάθεια μικροβιολογικής διάγνωσης είναι σημαντική.

4.3.1.3.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Πρέπει οπωσδήποτε να στοχεύει στους στρεπτοκόκκους της στοματικής κοιλότητας, τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, τα εντεροβακτηριακά και τα αναερόβια και περιλαμβάνει συνδυασμό κεφτριαξόνης ή κεφοταξίμης με μετρονιδαζόλη και βανκομυκίνη. Ικανοποιητική κάλυψη έναντι των στρεπτοκόκκων και πολλών αναερομβίων επιτυγχάνεται με υψηλή δόση πενικιλλίνης G (24.000.000 IU/ημέρα), με προσθήκη μετρονιδαζόλης για την κάλυψη των ανθεκτικών αναερομβίων.

Σε αιματογενή προέλευση ή μετά από τραύμα ή νευροχειρουργική επέμβαση, όπου υπάρχει υψηλή υποψία λοίμωξης από *S. aureus*, απαιτείται κάλυψη από βανκομυκίνη ή λινεζολίδη. Σε αντιμετώπιση εγκεφαλικού αποστήματος επί ενδοκαρδίτιδας, η θεραπεία στοχεύει το αίτιο της ενδοκαρδίτιδας. Σε έδαφος ωτίτιδας ή μαστοειδίτιδας ή όπου υπάρχει υποψία λοίμωξης από *P. aeruginosa* αντί κεφοταξίμης ή κεφτριαξόνης, μπορεί να χορηγηθεί κεφταζιδίμη.

Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 3 έως 8 εβδομάδες και εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση, τη διενέργεια ή όχι χειρουργικής παρέμβασης, τα ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο (CT ή MRI), τα μικροβιολογικά ευρήματα, την ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος και τη φαρμακοκινητική των χορηγούμενων αντιβιοτικών.

Η επιτυχής θεραπεία των εγκεφαλικών αποστημάτων περιλαμβάνει συνδυασμό παροχέτευσης και χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής. Η παροχέτευση είναι προτιμότερο να γίνεται δια βελόνης υπό CT ή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Ενίοτε, μπορεί να απαιτηθεί ανοιχτή χειρουργική επέμβαση, όπως σε μερικές περιπτώσεις μετατραυματικών, πολύχωρων ή μυκητικών αποστημάτων με παχιά κάψα. Το υλικό από την παροχέτευση θα πρέπει να καλλιεργείται για αερόβια και αναερόβια παθογόνα, μύκητες και *Mycobacterium tuberculosis*. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να καθυστερήσει ή να μη χρειαστεί να γίνει παροχέτευση του αποστήματος. Αυτές περιλαμβάνουν:

Βακτηριαιμία, όπου η θεραπεία βασίζεται σε θετική αιμοκαλλιέργεια.

Φάση πρώιμης εγκεφαλίτιδας (cerebritis) χωρίς ενδείξεις νέκρωσης εγκεφαλικού ιστού.

Αποστήματα σε ζωτικές περιοχές του εγκεφάλου ή δύσκολες στην πρόσβαση.

Βλάβες <2,5 cm και CGS του ασθενούς >12 (ενίοτε παροχέτευση για διαγνωστικούς λόγους).

Στις παραπάνω περιπτώσεις συνιστάται χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής βάσει των πιθανών παθογόνων, ανάλογα με την πιθανολογούμενη πηγή της λοίμωξης αλλά και το επίπεδο ανοσοκαταστολής του ασθενούς (βλ. **Πίνακα 13**). Παράλληλα, ο ασθενής παρακολουθείται στενά απεικονιστικά με διαδοχικές CT ή MRI. Συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη με δόση φόρτισης 10 mg και ακολούθως 4 mg x 4) μπορεί να χορηγηθεί επί παρουσίας οιδήματος και νευρολογικής σημειολογίας.

Πίνακας 13. Θέση πρωτοπαθούς λοίμωξης, πιθανά βακτηριακά αίτια εγκεφαλικών αποστημάτων και προτεινόμενη εμπειρική θεραπεία

Θέση πρωτοπαθούς λοίμωξης	Πιθανοί μικροοργανισμοί	Αγωγή
Παραρρίνιοι κόλποι	*Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.	Μετρονιδαζόλη + κεφ/νη 3ης γενιάς ή κεφεπίμη ή μεροπενέμη[1] (επί υποψίας *Pseudomonas*).
Οδοντογενής λοίμωξη	*Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp.	
Ωτογενής λοίμωξη	Εντεροβακτηριακά, *Streptococcus* spp.	
Διατιτραίνον εγκεφαλικό τραύμα	*S. aureus*, *Enterobacter* spp., *Clostridium* spp.	Βανκομυκίνη + κεφ/νη 3ης γενιάς ή κεφεπίμη ή μεροπενέμη (επί υποψίας *Pseudomonas*).
Ν/Χ επεμβάσεις	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa, Enterobacter* spp.	Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη[2] ή κεφεπίμη[2] ή μεροπενέμη[2].
Βακτηριαιμία ή ενδοκαρδίτιδα	*Streptococcus viridans*, *S. aureus*	Βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη + κεφ/νη 3ης γενιάς ή κεφεπίμη[2] (επί υποψίας *Pseudomonas*)
Άγνωστη	*Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Enterobacteriaceae, S. aureus*	Βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη + κεφ/νη 3ης γενιάς ή κεφεπίμη[2] (επί υποψίας *Pseudomonas*)

1. Αν χορηγηθεί μεροπενέμη δεν απαιτείται χορήγηση μετρονιδαζόλης.
2. Επειδή στην Ελλάδα επικρατούν στελέχη Pseudomonas aeruginosa τα οποία στη πλειονότητά τους είναι ανθεκτικά στα εν λόγω αντιμικροβιακά, το εμπειρικό σχήμα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του κάθε νοσοκομείου σε συνεννόηση με ειδικό λοιμωξιολόγο.

Με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας η αγωγή γίνεται **κατευθυνόμενη**. Τα σχήματα που χρησιμοποιούνται συμπίπτουν με αυτά που χορηγούνται στην HCAVM (βλ. **Πίνακα 9**).
Σε ασθενείς με εγκεφαλικά αποστήματα από *Nocardia* spp. θεραπεία εκλογής είναι η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη σε συνδυασμό με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη και προσθήκη αμικασίνης σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λινεζολίδη σε συνδυασμό με μεροπενέμη.
Τυπικά, η αγωγή χορηγείται για 6-8 εβδομάδες. Βραχύτερη είναι η θεραπεία σε αποστήματα που διαγιγνώσκονται στη φάση της εγκεφαλίτιδας και σε αυτά που παροχετεύονται και μακρότερη σε μη παροχετευθέντα αποστήματα με κάψα, πολλαπλά ή πολύχωρα. Η αγωγή θα πρέπει γενικά να συνεχίζεται μέχρι να υπάρξει καλή κλινική ανταπόκριση και εξάλειψη των ευρημάτων σε CT και MRI (μέγεθος βλαβών <1cm). Απλή πρόσληψη του σκιαγραφικού στη θέση του αποστήματος μπορεί να παραμείνει για μήνες και δεν αποτελεί ένδειξη συνέχισης της αντιμικροβιακής αγωγής. Μεγαλύτερο γενικά είναι το διάστημα αγωγής σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και μικροβιακά παθογόνα όπως *S. aureus* και *Nocardia* spp., για την οποία η διάρκεια αγωγής φθάνει τους 3 μήνες για ανοσοεπαρκείς και το 1 έτος για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

4.3.2. Επισκληρίδιο απόστημα
Πρόκειται για συλλογή πύου που εντοπίζεται μεταξύ σκληράς μήνιγγας και οστού του κρανίου ή της σπονδυλικής στήλης. Τα επισκληρίδια αποστήματα της σπονδυλικής στήλης εμφανίζουν εννεαπλάσια συχνότητα σε σχέση με αυτά του κρανίου και παρουσιάζουν πιο κεραυνοβόλο κλινική πορεία.
Τα επισκληρίδια εμπυήματα του κρανίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα νευροχειρουργικών επεμβάσεων ή να σχετίζονται με παρακείμενες λοιμώξεις όπως παραρρινοκολπίτιδα, ωτίτιδα ή μαστοειδίτιδα. Η αντιμετώπισή

τους περιλαμβάνει συνδυασμό παροχέτευσης με κρανιοανάτρηση ή κρανιοτομία και χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής.
Στα επισκληρίδια εμπυήματα της σπονδυλικής στήλης η διαγνωστική παρακέντηση υπό CT θα πρέπει να συνδυάζεται με την αντιμικροβιακή θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμη χειρουργική αποσυμφόρηση και παροχέτευση, κατά προτίμηση το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Συντηρητικά μπορεί να αντιμετωπιστούν ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα ή προχωρημένες νευρολογικές βλάβες που δεν αναμένεται να βελτιωθούν με το χειρουργείο.
Η έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής μπορεί να καθυστερήσει σε μη βαρέως πάσχοντες ανοσοεπαρκείς ασθενείς μέχρι την παροχέτευση της συλλογής και τη λήψη υλικού για καλλιέργεια. Αντίθετα, σε βαρέως πάσχοντες και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς θεωρείται αναγκαία η εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών. Η επιλογή των αντιβιοτικών βασίζεται στα πιθανά παθογόνα και δεν διαφέρει από την χορηγούμενη σε ασθενείς με εγκεφαλικά αποστήματα (βλ. **Πίνακα 13**).
Συνιστάται αγωγή για 6-8 εβδομάδες ή μέχρι την εξάλειψη των βλαβών στην MRI. Η πρώτη MRI για σύγκριση συνιστάται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αν ο ασθενής βελτιώνεται ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ο ασθενής εμφανίσει κλινική επιδείνωση.

4.3.3. Υποσκληρίδιο εμπύημα
Πρόκειται για συλλογή πύου μεταξύ σκληράς και αραχνοειδούς μήνιγγας. Αν και η παθογένεια των υποσκληριδίων εμπυημάτων (ΥΕ) δεν διαφέρει εκείνης των εγκεφαλικών και επισκληριδίων αποστημάτων, η κλινική εικόνα είναι περισσότερο θορυβώδης καθώς προκαλούν ταχέως εγκεφαλικό οίδημα. Τα ΥΕ του νωτιαίου σωλήνα είναι συνήθως αιματογενή. Η ΟΝΠ αντενδείκνυται και η διάγνωση τίθεται με MRI. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό παροχέτευσης και αντιμικροβιακής αγωγής, που δεν διαφέρει από εκείνη που χορηγείται στο εγκεφαλικό και επισκληρίδιο απόστημα (βλ. **Πίνακα 12**). Η διάρκεια αγωγής είναι τουλάχιστον 3 εβδομάδες. Κορτικοειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος και των σπασμών.

4.4. Πρόληψη λοιμώξεων στη Νευροχειρουργική

4.4.1. Προφύλαξη πριν από νευροχειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
Η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη πριν από νευροχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να μειώσει την επίπτωση των λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος, ενώ δεν έχει φανεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής μηνιγγίτιδας ή της μηνιγγίτιδας μετά την τοποθέτηση shunt.
Για την προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων των χειρουργικών τραυμάτων του κρανίου συνιστάται χορήγηση του αντιμικροβιακού εντός μιας ώρας πριν το χειρουργείο, ενώ θα πρέπει να διακόπτεται εντός των πρώτων 24 ωρών μετά το χειρουργείο.
Σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση και κάταγμα βάσης κρανίου, η διαφυγή ΕΝΥ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση μηνιγγίτιδας. Σημειώνεται ότι οι πιο πολλές διαφυγές ΕΝΥ υποχωρούν αυτόματα μετά επταήμερο αλλά είναι πιθανό να απαιτηθεί χειρουργική αντιμετώπιση αν η διαφυγή παραμένει. Στους παραπάνω ασθενείς συστήνεται αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός δεδομένου ότι ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί βασικό αιτιολογικό παράγοντα των μηνιγγιτίδων που αυτοί εμφανίζουν.
Τα βασικά παθογόνα στις λοιμώξεις των χειρουργικών τραυμάτων μετά νευροχειρουργικές επεμβάσεις είναι *S. aureus* και CNS, ενώ σπανιότερα ενοχοποιούνται το *Cutibacterium acnes* και Gram αρνητικοί βάκιλλοι.
Μία δόση κεφαζολίνης 2 g IV (3 g επί ΣΒ ≥120 kg) θεωρείται επαρκής προφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθαρές κρανιοτομές και επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη, τοποθέτηση shunts ή ενδορραχιαίων συσκευών χορήγησης φαρμάκων. Συνιστάται επανάληψη της χορήγησης κεφαζολίνης, ανά 4ωρα διαστήματα, καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης μέχρι αυτή να ολοκληρωθεί. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί βανκομυκίνη 1g IV (1,5 g επί ΣΒ > 90 kg), η χορήγηση της οποίας θα πρέπει να ξεκινά 2 ώρες πριν την έναρξη της

χειρουργικής επέμβασης. Ενδείξεις για τη χορήγηση βανκομυκίνης αποτελούν ο αποικισμός του ασθενούς με MRSA, νοσοκομεία όπου το ποσοστό λοιμώξεων από MRSA και CNS είναι υψηλό (>15%), καθώς και η αλλεργία σε πενικιλλίνες και κεφαλοσπορίνες. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες μπορεί να χορηγηθεί βανκομυκίνη ή κλινδαμυκίνη (900 mg εφάπαξ). Σημειώνεται ότι η βανκομυκίνη φαίνεται να είναι προτιμότερη στους ασθενείς των ελληνικών νοσοκομείων βάσει των επιδημιολογικών δεδομένων της χώρας μας.
Μέτρα για την πρόληψη εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τοποθέτηση shunts ή άλλων νευροχειρουργικών συσκευών περιλαμβάνουν την τήρηση ορθών χειρουργικών πρακτικών με αυστηρή τήρηση κανόνων αντισηψίας, τους κατά το δυνατόν βραχείς χειρουργικούς χρόνους, την περιεπεμβατική αντιμικροβιακή προφύλαξη και τη χρήση καθετήρων εμποτισμένων με αντιμικροβιακά. Τέλος, μέτρα όπως η προληπτική αντικατάσταση των συστημάτων παροχέτευσης και η παράταση της αντιμικροβιακής προφύλαξης για το χρονικό διάστημα χρήσης συστημάτων εξωτερικής παροχέτευσης του ΕΝΥ δεν φαίνεται να βοηθούν.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Επιδημιολογικά δεδομένα για την μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο στην Ελλάδα, 2004-2021
2. Adriani KS, Brouwer MC, van de Beek D. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults. *Neth J Med* 2015;73:53-60.
3. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:339-47.
4. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012; 380:1684-92.
5. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD004405
6. Brouwer MC and van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:78-84.
7. Brouwer MC and van de Beek D. Adjunctive dexamethasone treatment in adults with listeria monocytogenes meningitis: a prospective nationwide cohort study. *EClinicalMedicine* 2023;58:101922
8. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:510-9.
9. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG et al; EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15:649-59.
10. De Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549-56.
11. Fitch MT and van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:191-200.
12. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15; 44(2):250-5. doi: 10.1086/510390. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17173226.
13. GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:1061-82.
14. Glimåker M, Johansson B, Bell M et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis – rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis* 2013;45:657-63.
15. Glimacker M, Sjölin J, Åkesson S, Naucler P. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis* 2018; 66:321-8.
16. Hasbun R. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727-33.
17. Hasbun R. Update and advances in community acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:233-8.
18. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, et al. Management of acute community-acquired meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect* 2019; 49:405-41.
19. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* 2008;57:449-54.

20. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016;388:3036-47
21. McGill F, Heyderman RS, Michael BD. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72:405-38.
22. Salazar L and Hasbun R. Cranial imaging before lumbar puncture in adults with community-acquired meningitis: clinical utility and adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines. *Clin Infect Dis* 2017;64:1657-62.
23. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-84.
24. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849-59.
25. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:S37-S62.
26. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16074.
27. Van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2021; 398:1171-83.
28. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:e34-e65.
29. Karvouniaris M, Brotis A, Tsiakos K, Palli E, Koulenti D. Current perspectives on the diagnosis and management of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Infect Drug Resist.* 2022; 15:697-721.
30. Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43:449-55.
31. Nau R, Prange HW, Menck S, Kolenda H, Visser K, Seydel JK. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 29:719-24.
32. Yilmaz A, Dalgic N, Müslüman M, Sancar M, Colak I, Aydin Y. Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 5:443-8.
33. Wang JH, Lin PC, Chou CH et al. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014; 47:204-10.
34. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant Acinetobacter species. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9:245-55.
35. Karvouniaris M, Brotis AG, Tsiamalou P, Fountas KN. The role of intraventricular antibiotics in the treatment of nosocomial ventriculitis/meningitis from Gram-negative pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018; 120:e637-e650.
36. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014; 371:447-56.
37. Gundamraja V and Hasbunb R. Viral meningitis and encephalitis: an update *Curr Opin Infect Dis* 2023; 36:177-85.
38. Tattevin P, Tchamgoue S, Belem A, Benezit F, Pronier C, Revest M. Aseptic meningitis. *Rev Neurol* (Paris). 2019; 175:475-80.
39. Thouvenin L, Olivier T, Banna G, Addeo A, Friedlaender A. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and narrative review. *Ther Adv Drug Saf* 2021; 12:1-23.
40. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med* 2020; 14:459-79.
41. Leuci S, Coppola N, Cantile T, Calabria E, Mihai LL, Mignogna MD. Aseptic meningitis in oral medicine: exploring the key elements for a challenging diagnosis: A review of the literature and two case reports. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:3919-36.
42. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ et al; UK Meningitis Study Investigators. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:992-1003.
43. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *J Neurol Sci* 2019; 398:176-83.
44. Εγρήγορση για περιστατικά κροτωγενούς εγκεφαλίτιδας ΕΟΔΥ ΚΠ 7841/2023-24/04/2023.
45. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1114-28.
46. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2013; 255:197-209.
47. Bloch Karen C., Carol Glaser, David Gaston, and Arun Venkatesan. State of the art: Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 2023; 77:e14-33.

Κεφάλαιο 9

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Συντονιστής:
Μάρκος Μαραγκός

Ομάδα Εργασίας:
Μαρία Λαγκαδινού, Αλεξάνδρα Λέκκου, Λυδία Λεωνίδου

1. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων που ποικίλλουν από επιφανειακές μη επιπλεγμένες μέχρι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Διακρίνονται σε πυώδεις (δοθιήνας, ψευδάνθρακας, απόστημα, λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος) και μη πυώδεις (ερυσίπελας, κυτταρίτιδα, νεκρωτικές λοιμώξεις). Επίσης, ανάλογα με την βαρύτητα διακρίνονται σε: ήπιας βαρύτητας, μέτριας βαρύτητας και σοβαρές λοιμώξεις. Το FDA (Η.Π.Α.) εισήγαγε τον όρο «Οξείες Βακτηριακές Λοιμώξεις Δέρματος και Μαλακών Δομών» (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - ABSSSI), που περιλαμβάνει το ερυσίπελας, την κυτταρίτιδα, τις λοιμώξεις των τραυμάτων και τα μεγάλα δερματικά αποστήματα που καταλαμβάνουν ελάχιστη επιφάνεια δέρματος 75 cm^2. Οι ηπιότερες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από την κοινότητα αντιμετωπίζονται εκτός νοσοκομείου, ενώ οι πιο σοβαρές απαιτούν ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση.
Το είδος της αντιμικροβιακής θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο και τη βαρύτητα της λοίμωξης, την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για MRSA, Gram-αρνητικά και/ή πολυανθεκτικά βακτήρια, τις υποκείμενες συννοσηρότητες και τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα αντοχής.

2. Δερματικό απόστημα

Σε μικρά αποστήματα (<2 εκ.) συνήθως επαρκεί η χειρουργική παροχέτευση.
Μετά από διάνοιξη, παροχέτευση αποστήματος και λήψη καλλιεργειών, χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή (συνήθως για 5 ημέρες, μέχρι 7-14 ημέρες επί σοβαρής λοίμωξης), εφόσον συνυπάρχει τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες καταστάσεις:
- βαρειά ή εκτεταμένη ή πολλαπλή αποστηματική νόσος,
- ταχέως επιδεινούμενη συνοδός κυτταρίτιδα ή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα,
- σημεία σήψης ή σηπτικής καταπληξίας,
- σημαντική συννοσηρότητα (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) ή ανοσοκαταστολή,

- μη επαρκής κλινική ανταπόκριση μετά τη διάνοιξη/παροχέτευση,
- παρουσία μόνιμης ιατρικής συσκευής (π.χ. βηματοδότης, προσθετική άρθρωση),
- δύσκολα προσπελάσιμες περιοχές προς παροχέτευση (π.χ. πρόσωπο, άκρα χείρα, γεννητικά όργανα).

Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή έναντι *S. aureus* (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g x 3) ή επί κινδύνου MRSA δοξυκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. ή μινοκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. ή κλινδαμυκίνη 300 mg x 3, p.o. ή κοτριμοξαζόλη 960 mg x 2, p.o.

Επί υποτροπιαζόντων δερματικών αποστημάτων ή δοθιήνων απαιτούνται: α) έλεγχος για υποκείμενα νοσήματα (όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπογαμμασφαιριναιμία, πυώδης ιδρωταδενίτιδα ή ξένο σώμα), β) παροχέτευση και λήψη καλλιεργειών, γ) στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή 5-10 ημερών και δ) έλεγχος ρινικού αποικισμού για *S. aureus* και, επί θετικού αποικισμού, προσπάθεια εξάλειψης του με: i) ενδορρινική εφαρμογή γέλης μουπιροσίνης ανά 12ωρο επί 5 ημέρες, ii) καθημερινό πλύσιμο με αλκοολούχο χλωρεξιδίνη, iii) προσεκτική υγιεινή των χεριών και iv) καθημερινό πλύσιμο εσωρούχων, πετσετών, κ.ά.

3. Ερυσίπελας

Οξεία φλεγμονή του δέρματος που φθάνει μέχρι τον επιπολής υποδόριο ιστό με λεμφαγγειακή συμμετοχή. Η βλάβη είναι επώδυνη, οιδηματώδης, σκληρή, έντονα ερυθρή, με σαφή όρια και πυρετό. Πύλες εισόδου αποτελούν τα έλκη, τα τραύματα και οι δερματικές βλάβες. Στο πρόσωπο παρουσιάζεται στο 5-20% των περιστατικών.

Υπεύθυνο παθογόνο είναι συνήθως ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Α και σπανιότερα των ομάδων Β, C, G ή ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι φλεβική στάση, λεμφική απόφραξη ή οίδημα (ριζική μαστεκτομή), σακχαρώδης διαβήτης, παραπάρεση, αλκοολισμός, νεφρωσικό σύνδρομο. Μπορεί να εξελιχθεί σε κυτταρίτιδα, απόστημα ή νεκρωτική απονευρωσίτιδα. Στο 30% των περιπτώσεων παρατηρούνται υποτροπές εντός τριετίας (επί φλεβικής απόφραξης ή λεμφοιδήματος).

Η διάγνωση είναι κλινική. Καλλιέργεια με αναρρόφηση ή τμηματική δερματική βιοψία βλάβης (punch biopsy) δεν συνιστώνται. Βακτηριαιμία ανευρίσκεται σε ποσοστό <5% και συχνά υπάρχει λευκοκυττάρωση.

3.1 Θεραπεία ερυσιπέλατος

Σε ήπιες περιπτώσεις συνιστώνται: πενικιλλίνη V 1.500.000 IU x 4, p.o. ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g x 3, p.o., κλινδαμυκίνη 300 mg x 3-4, p.o. ή νεότερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1, λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1), p.o. Οι μακρολίδες δεν συνιστώνται ως εμπειρική αγωγή, λόγω συχνής ύπαρξης αντοχής (25-30%). Η διάρκεια αγωγής είναι 5 ημέρες, μπορεί όμως να επεκταθεί μέχρι τις 10 ημέρες επί μη ύφεσης της συμπτωματολογίας.

Σε βαρύτερες περιπτώσεις ή σε βαρέως πάσχοντες συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικής πενικιλλίνης G 2-4.000.000 IU x 4-6 ή αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης 3 g x 4, ή κλοξακιλλίνης 2 g x 6 ή 3 g x 4 (εάν MSSA) ή κεφαζολίνης 2 g x 3 ή δαπτομυκίνης 6-8 mg/kg x 1 ή λινεζολίδης 600 mg x 2.

4. Κυτταρίτιδα

Όταν η φλεγμονή του δέρματος επεκτείνεται στον εν τω βάθει υποδόριο ιστό, τότε πρόκειται για κυτταρίτιδα. Τα κύρια υπεύθυνα παθογόνα είναι ο *S. aureus* και ο στρεπτόκοκκος ομάδας Α (σπανιότερα στρεπτόκοκκοι των ομάδων C, G, B). Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μπορεί να είναι υπεύθυνα Gram αρνητικά βακτήρια. Κλινικά παρατηρείται επώδυνη, οιδηματώδης, θερμή, έντονα ερυθρή βλάβη, χωρίς όχθο, καθώς και πυρετός. Είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε απόστημα και νεκρωτική απονευρωσίτιδα. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι τραύμα, δερματικές βλάβες (δοθιήνες, έλκη, μυκητιάσεις δέρματος), φλεβική στάση, λεμφική απόφραξη ή

οίδημα (ριζική μαστεκτομή), σαφηνεκτομή, εκτεταμένη επέμβαση στην πυελική χώρα, ακτινοθεραπεία και νεοπλασματική διήθηση των λεμφαδένων της πυέλου.
Η απομόνωση παθογόνου μπορεί να επιτευχθεί με FNA από κλειστές βλάβες (ευαισθησία 30%). Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή επί συστηματικών συμπτωμάτων ή επί μη ανταπόκρισης στην πρώτης γραμμής θεραπεία συνιστώνται καλλιέργειες αίματος και βιοψία δέρματος.

4.1. Θεραπεία κυτταρίτιδας

4.1.1. Απλή κυτταρίτιδα (χωρίς πυώδες εξίδρωμα ή αποστήματα)

Συνιστάται χορήγηση εμπειρικής θεραπείας για β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο επί 5-10 ημέρες από του στόματος ως επί ερυσιπέλατος. Σε σοβαρότερες μορφές (πυρετός, εντόπιση στο πρόσωπο) χορηγείται ενδοφλεβίως κρυσταλλική πενικιλλίνη G 2-4.000.000 IU x 4-6 ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4 ή κλοξακιλλίνη 2 g x 6 (εάν MSSA). Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη συνιστάται κλινδαμυκίνη 600 mg x 3-4, i.v. ή λινεζολίδη 600 mg x 2 ή δαπτομυκίνη 6-8 mg/kg x 1.

4.1.2. Ήπια *εξιδρωματική πυώδης κυτταρίτιδα (χωρίς αποστήματα) ή επί ύπαρξης παραγόντων κίνδυνου για MRSA κοινότητας (CA-MRSA).**

Συνιστάται συγχορήγηση β-λακτάμης (για στρεπτόκοκκο ομάδας Α) και εμπειρικής θεραπείας για MRSA της κοινότητας (CA-MRSA) επί 5-14 ημέρες, από του στόματος, με δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 ή μινοκυκλίνη 100 mg x 2 ή κοτριμοξαζόλη 960 mg x 2.
***** Υπάρχει **αυξημένος κίνδυνος για MRSA της κοινότητας** σε άτομα με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μαλακών μορίων ή με ιστορικό διαπιστωμένης λοίμωξης από CA-MRSA ή άτομα του άμεσου περιβάλλοντος τους, χρήση αντιμικροβιακής αγωγής τους προηγούμενους 3 μήνες, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, στρατιώτες, χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών, τρόφιμους ιδρυμάτων/φυλακών, άστεγους και παιδιά σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας.

4.1.3. Βαρειά κυτταρίτιδα και άλλες ενδείξεις ενδονοσοκομειακής θεραπείας

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται ασθενείς με σοβαρή εξιδρωματική πυώδη κυτταρίτιδα, μεγάλα αποστήματα, εκτεταμένη ή βαθύτερη προσβολή των ιστών, εντόπιση στο πρόσωπο ή κοντά σε ξένα σώματα, εγκαύματα, μολυσμένα έλκη, συστηματική τοξικότητα, μη ανταπόκριση ή και επιδείνωση μετά την από του στόματος αγωγή, ακραίες ηλικίες, συννοσηρότητες (όπως σακχαρώδη διαβήτη, ανοσοκαταστολή), καθώς και ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από MRSA (ασθενείς μετά από πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακών ή νοσηλεία ή χειρουργική επέμβαση, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, ασθενείς που φέρουν κεντρικούς καθετήρες, αιμοκαθαιρόμενοι και επί επίπτωσης MRSA στην κοινότητα σε ποσοστό >15-20%).
Συνιστάται χορήγηση εμπειρικής αγωγής για Gram θετικά ενδοφλεβίως επί 7-14 ημέρες (ενδεχομένως με συνοδό χειρουργικό καθαρισμό) με βανκομυκίνη 15 mg/kg ΒΣ x 2 ή τεϊκοπλανίνη 6-12 mg/kg x 1 ή δαπτομυκίνη 8 mg/kg x 1 ή λινεζολίδη 600 mg x 2 (δυνατόν να χορηγηθεί και από του στόματος) ή τεντιζολίδη 200 mg x 1 (i.v. ή p.o. για 6 ημέρες) ή κεφταρολίνη 600 mg x 2 ή νταλμπαβανσίνη 1500 mg άπαξ IV (ή 1000 mg και στη συνέχεια 500 mg μετά από 7 ημέρες) ή αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη σε συνδυασμό με δαπτομυκίνη ή βανκομυκίνη, ή οριταβανκίνη 1.200 mg, άπαξ i.v.
Εάν πρόκειται **για MSSA προτείνεται κλοξακιλλίνη** 2 g x 6 ή 3g x 4 ως φάρμακο εκλογής. Για ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλλίνη, προτείνεται κλινδαμυκίνη 600 mg x 3-4 (i.v.).
Στα πλαίσια ευρέος φάσματος εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, απαιτείται συγχορήγηση αντιμικροβιακών με δράση έναντι Gram αρνητικών βακτηρίων, όπως πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 4 ή επί κινδύνου λοίμωξης από βακτήρια που παράγουν ESBL καρβαπενέμη (ερταπενέμη 1 g x 1 ή μεροπενέμη 2 g x 3 ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 1 g x 4). Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης από Gram αρνητικά που παράγουν ESBL υπάρχει σε άτομα με πρόσφατη (<1 μήνα) νοσηλεία σε νοσοκομείο, διαμονή σε οίκους ευγηρίας/κέντρα αποκατάστασης, πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακής αγωγής (≤6 μήνες), παρουσία κεντρικού ενδαγγειακού καθετήρα, αιμοκάθαρση, πρόσφατο ταξίδι στην Ασία.

Σχόλια:

- Καλλιέργειες αίματος, βιοψίες ή επιχρίσματα γενικά δεν συνιστώνται
- Συνιστώνται καλλιέργειες αίματος και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο οι καλλιέργειες όσο και η μικροσκοπική εξέταση δερματικών αναρροφήσεων, βιοψιών ή επιχρισμάτων σε ασθενείς με κακοήθεια που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.
- **Σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντος ερυσιπέλατος ή κυτταρίτιδας** (>2 υποτροπές εντός 12 μηνών) απαιτούνται:
  - Αυστηρή τήρηση κανόνων υγιεινής (προσωπικής και περιβάλλοντος)
  - Αντιμετώπιση προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. οίδημα, παχυσαρκία, φλεβική ανεπάρκεια κ.α.)
  - Θεραπεία οξείας φλεγμονής και ακολούθως προληπτική θεραπεία με βενζαθινική πενικιλλίνη 2.400.000 - 3.600.000 IU, i.m. (1,2-1,8 x 10^6 IU ταυτόχρονα σε κάθε γλουτό) κάθε 3 εβδομάδες και για 12-18 μήνες. Εναλλακτικά, χορηγείται πενικιλλίνη V 1.500.000 IU x 2, p.o. Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη, χορήγηση κλαριθρομυκίνης 500 mg x 1, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή ύπαρξη αντοχής.
- Ιδιαίτερη σημασία έχει ο καθορισμός της βαρύτητας και του βάθους της λοίμωξης και ο **αποκλεισμός νεκρωτικής φλεγμονής των μαλακών μορίων,** καθώς μπορεί να απαιτηθεί άμεση χειρουργική επέμβαση. Ύποπτα σημεία αποτελούν η συστηματική τοξικότητα (π.χ. πυρετός, ρίγος, υποθερμία, οξέωση, λευκοκυττάρωση, αύξηση κρεατινίνης, CK και CRP), οι ενδείξεις προσβολής των εν τω βάθει ιστών, όπως το δυσανάλογο με την κλινική εικόνα έντονο άλγος, οι ιώδεις ή αιμορραγικές φυσαλίδες ή φλύκταινες, οι περιοχές αναισθητοποιημένου δέρματος, η έντονη σκληρία ή η γάγγραινα, η απόπτωση του δέρματος, η ύπαρξη κριγμού και η ταχεία επιδείνωση παρά την κατάλληλη αγωγή.
- Σε περιπτώσεις ευαισθησίας του *S. aureus* στην κλινδαμυκίνη και αντοχής στην ερυθρομυκίνη, η κλινδαμυκίνη χορηγείται μόνον εφόσον προηγηθεί το D-test και αποκλεισθεί επαγώγιμη αντοχή στην κλινδαμυκίνη.
- Η χρήση των νεοτέρων κινολονών δεν συνιστάται στις περιπτώσεις λοιμώξεων από CA- MRSA και MRSA, διότι αναπτύσσεται ταχέως αντοχή.

Λιγότερο συχνά αίτια κυτταρίτιδας (σημαντικό το επιδημιολογικό ιστορικό) είναι: *Erysipelothrix rhusiopathiae* (σε άτομα που χειρίζονται ιχθείς, οστρακοειδή, πουλερικά), *Mycobacterium marinum* (έκθεση σε δεξαμενές ιχθύων), *Aeromonas hydrophila* (σε άτομα που κολυμπούν σε λίμνες και ποτάμια), *Vibrio* spp. (κυρίως *Vibrio vulnificus*) (σε τραύματα που εκτίθενται σε αλμυρά ύδατα ή έκθεση σε απόπλυμα ωμών ιχθύων, βακτηριαιμία και κυτταρίτιδα μετά από κατανάλωση ωμών στρειδιών σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, μεσογειακή αναιμία και αλκοολική κίρρωση), *Pseudomonas auruginosa* (σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, ουδετεροπενικούς, μετά από έκθεση σε hot tube/loofah sponge), *Pasteurella multocida, Capnocytophaga canimorsus, Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella spp., Porphyromonas* (μετά από δήγματα ζώων και ανθρώπων). Θεραπεία χορηγείται ανάλογα με το παθογόνο.

Η κλινική εικόνα και η θεραπεία της γαγγραινώδους κυτταρίτιδας σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (προδιαθεσικοί παράγοντες: σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΑ, σοβαρά εγκαύματα, αιματολογικές κακοήθειες, ανοσοκατασταλτική αγωγή) παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Γαγγραινώδης κυτταρίτιδα επί ανοσοκατασταλμένων ασθενών

Αίτιο	**Ζυγομύκητες *(Mucor, Rhizopus, Lichtheimia)***	***Candida sp.***	***Pseudomonas aeruginosa***
Κλινική εικόνα	Νέκρωση δέρματος και υποδορίου χωρίς δυσοσμία	Αποτελεί εκδήλωση συστηματικής καντιντίασης. Εμφανίζεται υπό τη μορφή ερυθρών κηλίδων ή υποδόριων αποστηματίων	Γαγγραινώδες έκθυμα, το οποίο εμφανίζεται κυρίως στο περίνεο. Αποτελεί εκδήλωση βακτηριαιμίας. Χαρακτηριστικό της βλάβης είναι η κεντρική νέκρωση που περιβάλλεται από κυκλοτερή ερυθρότητα του δέρματος

Θεραπεία	Αλλεπάλληλοι ευρείς χειρουργικοί καθαρισμοί **Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β** (5-7 mg/kg/24ωρο) Επί αντένδειξης **Ισαβουκοναζόλη** 200 mg x 1 (φόρτιση με 200 mg x 3 για 6 δόσεις) *ή* **Ποσακοναζόλη** 300 mg x 1 (φόρτιση την 1η ημέρα με 300 mg x 2)	**Εχινοκανδίνη** Κασποφουγκίνη 70 mg την 1η ημέρα και στη συνέχεια 50 mg x 1 *ή* Ανιντουλαφουγκίνη 200 mg την 1η ημέρα και στη συνέχεια 100 mg x 1 *ή* Μικαφουγκίνη 100-200 mg x 1 την 1η ημέρα και στη συνέχεια 100 mg x 1). *ή* **Φλουκοναζόλη** (για ευαίσθητα στελέχη *Candida*) 400 mg x 1 IV (δόση φόρτισης 800 mg)	**Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη** Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 4 *ή* Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη 1,5 g x 3 *ή* **Κεφταζιδίμη** 2 g x 3 *ή* **Σιπροφλοξασίνη** 400 mg x 2-3 **±** **Αμινογλυκοσίδη**

5. Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος - μαλακών μορίων (ΝΛΔΜΜ)

Αποτελούν σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή, διηθητικές λοιμώξεις με ταχέως εξελισσόμενη νέκρωση του υποδορίου ιστού, κατά μήκος των επιπολής και εν τω βάθει περιτονιών-μυών. Υποκείμενες καταστάσεις που σχετίζονται με ΝΛΔΜΜ: σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΑ, αλκοολισμός, κίρρωση, περιφερική αγγειοπάθεια, ανοσοκαταστολή, BMI >30kg/m², επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, χρήση ενδοφλεβίως ναρκωτικών ουσιών (IVDU), τραύματα ή μικρές βλάβες του δέρματος.

5.1. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα

Κλινική εικόνα: Αρχικά εμφανίζεται ως κυτταρίτιδα (90%) μετά από δερματική βλάβη, αλλά με υπερβολικά έντονο άλγος σε σχέση με τη δερματική βλάβη (48%) και άλγος πέραν του ερυθήματος. Στη συνέχεια εμφανίζονται φυσαλίδες, φλύκταινες, πομφόλυγες, σκληρία, δύσοσμο χαρακτηριστικό υγρό, νεκρωτικές εσχάρες (δερματική γάγγραινα), γάγγραινα οσχέου-περινέου (γάγγραινα Fournier), υψηλός πυρετός (40%), σύγχυση, υπαισθησία (21%), υπόταση και λευκοκυττάρωση. Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας, γιατί η καθυστέρηση στη διάγνωση αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.

Διάγνωση: Απαιτούνται καλλιέργειες εξιδρωμάτων και αίματος (θετικές στο 60% στην τύπου ΙΙ απονευρωσίτιδα και στο 20% στην τύπου Ι). Υπερηχογράφημα του πάσχοντος ιστού μπορεί να βοηθήσει ταχέως στη διαφοροδιάγνωση από την απλή κυτταρίτιδα. Στον ακτινολογικό έλεγχο μπορεί να αποκαλυφθεί αέρας στα μαλακά μόρια (ευαισθησία 48%, ειδικότητα 94%). Η CT (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 93%) και η MRI (ευαισθησία 93%, ειδικότητα 50-85%), προσδιορίζουν την έκταση της βλάβης και αυξάνουν την πιθανότητα ανίχνευσης αέρα. Όμως, η πρώιμη χειρουργική διερεύνηση αποτελεί gold standard για τη διάγνωση των ΝΛΔΜΜ, όπως και για τη λήψη καλλιεργειών ιστικών δειγμάτων.

Ο έγκαιρος, ευρύς χειρουργικός καθαρισμός όλων των νεκρωτικών ιστών μέχρι υγιούς βιώσιμου ιστού, σε συνδυασμό με την κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, αποτελεί βασικό παράγοντα μείωσης της θνητότητας.

5.1.2. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου Ι

Πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη που οφείλεται σε αερόβια και αναερόβια παθογόνα, η οποία συνήθως σχετίζεται με διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου ή του δέρματος. Συχνά συνδέεται με παρουσία αέρα στους ιστούς. Παραλλαγές της απονευρωσίτιδας τύπου Ι αποτελούν η μη κλωστηριδιακή αναερόβια κυτταρίτιδα και η συνεργιστική νεκρωτική κυτταρίτιδα. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι διαβητικά έλκη ή έλκη κατάκλισης, αιμορροΐδες, ραγάδες του ορθού, χειρουργικές επεμβάσεις παχέος εντέρου ή ουρολογικές και γυναικολογικές επεμβάσεις.

Η γάγγραινα του οσχέου (**γάγγραινα Fournier**) είναι νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου Ι με νέκρωση του οσχέου που επεκτείνεται στους μυς του περινέου, της κοιλίας και στο πέος (δεν προσβάλλονται οι όρχεις). Είναι πολυμικροβιακή λοίμωξη, με συνηθέστερα παθογόνα τα: *E. coli, Klebsiella, Enterococci* και αναερόβια (*Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium,* αναερόβιοι και μικροαερόφιλοι στρεπτόκοκκοι). Απαιτείται **άμεση χειρουργική αντιμετώπιση** (δεν είναι απαραίτητη η ορχεκτομή) και **χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής** με πολυμικροβιακή κάλυψη, δηλαδή για Gram αρνητικά με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 4 ή επί κινδύνου λοίμωξης από *Enterobacterales* που παράγουν ESBL καρβαπενέμη (μεροπενέμη 2 g x 3 ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 1 g x 3-4). Επί αλλεργίας σε β-λακτάμες: σιπροφλοξασίνη 400 mg x 2 και μετρονιδαζόλη 500 mg x 3. Σε σηπτική καταπληξία, προσθήκη γενταμικίνης 5-7 mg/kg/d ή Αμικασίνης 25-30 mg/kg/d. Επίσης, για την κάλυψη Gram θετικών προσθήκη βανκομυκίνης 15 mg/kg x 2 ή τεϊκοπλανίνης 10 mg/kg x 1 ή δαπτομυκίνης 8-10 mg/kg x 1 ή λινεζολίδης 600 mg x 2 ή νταλμπαβανσίνης 1000 mg και στη συνέχεια 500 mg ανά 7 ημέρες ή τιγεκυκλίνης 100 mg άπαξ και στη συνέχεια 50 mg x 2 και κλινδαμυκίνης 600-900 mg x 3. Η προσθήκη κλινδαμυκίνης (ανεξαρτήτως ευαισθησίας) κρίνεται σκόπιμη για την αναστολή σταφυλοκοκκικής ή στρεπτοκοκκικής εξωτοξίνης (εκτός από την περίπτωση χρήσης λινεζολίδης, η οποία έχει ανάλογη δράση).
Αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής, μετά την ταυτοποίηση των παθογόνων και το test ευαισθησίας. Η διάρκεια της αγωγής εξατομικεύεται και συνεχίζεται μέχρι κλινικής βελτίωσης και για τουλάχιστον 48-72 ώρες μετά τον τελευταίο χειρουργικό καθαρισμό και την αποκατάσταση υγιών επιθηλιοποιημένων ιστών.

5.1.3. Νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου ΙΙ

Πρόκειται για μονομικροβιακή λοίμωξη με ταχεία επέκταση που προκαλεί νέκρωση του υποδορίου και των ελύτρων/μυών. Το πιο συχνό αίτιο είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α με παραγωγή υπεραντιγόνων (super antigens). Πιο σπάνια αίτια τύπου ΙΙ νεκρωτικής απονευρωσίτιδας είναι ο *S. aureus* και η *Aeromonas hydrophila.* Στο 50% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται σαφής πύλη εισόδου ή τραύμα στο δέρμα.

Κλινική εικόνα: αρχικά εμφανίζεται τοπικά πόνος, χωρίς άλλα εμφανή κλινικά σημεία και πυρετός. Ακολουθεί οίδημα των μυών, χωρίς παραγωγή αέρος. Μπορεί να ακολουθήσει ταχέως εξελισσόμενο σηπτικό shock με θνητότητα 80-100%. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και της CK.

Θεραπεία: ο άμεσος και επαρκής χειρουργικός καθαρισμός βελτιώνει την έκβαση. Χρειάζεται συχνή χειρουργική επανεκτίμηση ή επανεπέμβαση εντός 24 ωρών.

Σε νεκρωτική απονευρωσίτιδα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, θεραπεία επιλογής είναι η πενικιλλίνη G (3-4.000.000 IU x 6, i.v.) και η κλινδαμυκίνη (600-900 mg x 3, i.v.) (η προσθήκη της κλινδαμυκίνης, ανεξαρτήτως ευαισθησίας, αναστέλλει την παραγωγή εξωτοξινών). Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη, μπορούν να χορηγηθούν γλυκοπεπτίδια, λινεζολίδη, τεντιζολίδη, δαπτομυκίνη, τιγεκυκλίνη ή νταμπαλβασίνη.

Η χρήση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως είναι αμφιλεγόμενη. Χορηγείται λόγω δυνητικής ωφέλειας, όσον αφορά στη σύνδεση με τις εξωτοξίνες των Gram θετικών μικροοργανισμών, σε δόση 400 mg/kg/24ωρο, για 5 ημέρες.

Η συνιστώμενη αγωγή για τα πιο σπάνια αίτια τύπου ΙΙ νεκρωτικής απονευρωσίτιδας (*S. aureus, Aeromonas hydrophila*) είναι: δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 και σιπροφλοξασίνη 400 mg x 2 ή κεφτριαξόνη 2 g x 1, i.v.). Για το *Vibrio vulnificus*: δοξυκυκλίνη και κεφτριαξόνη.

5.2. Αεριογόνος γάγγραινα ή κλωστηριδιακή μυονέκρωση

Συνθήκες υψηλού κινδύνου για αεριογόνο γάγγραινα αποτελούν τα ανοικτά κατάγματα, οι συνθλίψεις μυικών μαζών και η ισχαιμία των άκρων. Τέτοια τραύματα ευθύνονται για ποσοστό 70% των περιπτώσεων αεριογόνου γάγγραινας. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις εντέρου και χοληφόρων και οι μαιευτικές επιπλοκές. Το *Clostridium perfringens* είναι το αίτιο στο 80% των λοιμώξεων αυτών και ακολουθούν τα *C. septicum, C. novyi* και *C. histolyticum.* Αυτόματη (μη τραυματική) αεριογόνος γάγγραινα συνήθως προκαλείται από το *C. septicum* και οι πλείστες λοιμώξεις παρουσιάζονται σε ασθενείς με πύλη

εισόδου από το γαστρεντερικό, όπως αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου και σε ασθενείς με συγγενή ή κυκλική ουδετεροπενία. Λοιμώξεις από *C. sordellii* παρατηρούνται σε γυναίκες μετά από φυσιολογικό τοκετό ή γυναικολογικές επεμβάσεις ή χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών. Η λοίμωξη έχει υψηλή θνητότητα και ταχύτατη κλινική επιδείνωση. Απαιτείται υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας.
Κλινική εικόνα: υψηλός πυρετός, οίδημα με άλγος δυσανάλογο σε σχέση με την κλινική εικόνα, κριγμός, αιμορραγικές φυσαλλίδες, στη συνέχεια συστηματική τοξικότητα με αιμοδυναμική αστάθεια και πολυοργανική ανεπάρκεια. Σε λοίμωξη από *C. sordellii* μπορεί να μην αναφέρεται πυρετός.
Διάγνωση: ανεύρεση Gram θετικών βακίλλων στη Gram χρώση. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές στο 15% των περιπτώσεων. Απεικονιστικά (ακτινογραφία, CT, MRI) διαπιστώνεται η παρουσία αέρα στους ιστούς.
Θεραπεία: υποστηρικτική αγωγή και άμεση χειρουργική αντιμετώπιση. Απαιτούνται ευρείες και επανειλημμένες διανοίξεις, σχάσεις, αποσυμπίεση, αφαίρεση νεκρωμάτων, έως ακρωτηριασμός ή υστερεκτομή. Αντιμικροβιακή θεραπεία με κρυσταλλική πενικιλλίνη G (3-4.000.000 IU x 6) + κλινδαμυκίνη (600-900 mg x 3, i.v.) για 10-14 ημέρες. Ο ρόλος του υπερβαρικού οξυγόνου είναι αμφιλεγόμενος.

6. Πυομυοσίτιδα

Οξεία βακτηριακή λοίμωξη σκελετικού μυ, που συχνά προκύπτει από αιματογενή διασπορά και καταλήγει σε σχηματισμό εντοπισμένων αποστημάτων. Πιο συχνή σε τροπικές χώρες. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι σακχαρώδης διαβήτης, κίρρωση, αλκοολισμός, χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, ανοσοκαταστολή, HIV λοίμωξη, συνυπάρχουσες λοιμώξεις (π.χ. ανεμευλογιά), τραυματικές κακώσεις.
Πιο συχνό αίτιο ο *S. aureus* (90% στις τροπικές περιοχές, 70% στις εύκρατες), ακολούθως ο *Streptococcus* ομάδας Α. Λιγότερο συχνά παθογόνα είναι ο *Streptococcus pneumoniae* και οι Gram αρνητικοί βάκιλλοι σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Σπάνιες περιπτώσεις από μυκοβακτηρίδια.
Κλινική εικόνα: *Στάδιο Ι*: 2% των ασθενών εντοπίζονται στο στάδιο αυτό. Εκδηλώνεται με ήπιο άλγος σαν κράμπα, δεκατική πυρετική κίνηση, εντοπισμένο οίδημα χωρίς απόστημα σε ένα μυ, συνήθως των κάτω άκρων αλλά και στον ψοΐτη, στην πύελο ή τα άνω άκρα. *Στάδιο ΙΙ*: στο 90% των περιπτώσεων πυρετός, σχηματισμός αποστήματος στον μυ, έντονο άλγος ενώ το υπερκείμενο δέρμα φαίνεται φυσιολογικό ή υπό τάση.
Στάδιο ΙΙΙ: Υψηλός πυρετός, σοβαρός πόνος, τοπικά σημεία φλεγμονής, συστηματικά σημεία σήψης, μεταστατικά αποστήματα, πολυοργανική ανεπάρκεια.
Διάγνωση: η MRI αποτελεί την πιο κατάλληλη απεικόνιση για την ανάδειξη φλεγμονής των μυών. Η CT και το υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσουν. Για μικροβιολογική τεκμηρίωση συνιστάται παροχέτευση υπό απεικονιστικό έλεγχο. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές σε 10-35% των περιπτώσεων. Συνυπάρχει λευκοκυττάρωση και αυξημένες τιμές ΤΚΕ και CRP.
Θεραπεία: στο **στάδιο Ι** η χορήγηση μόνο αντιμικροβιακής αγωγής είναι επαρκής**.** Συνιστάται εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή με κάλυψη και για MRSA: βανκομυκίνη 15 mg/kg x 2 ή τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg x 1 ή δαπτομυκίνη 8-10 mg/kg x 1 ή λινεζολίδη 600 mg x 2, ή κεφταρολίνη 600 mg x 2 ή νταλμπαβανσίνη 1000 mg και στη συνέχεια 500 mg ανά 7 ημέρες ή τιγεκυκλίνη 100 mg άπαξ και στη συνέχεια 50 mg x 2 ή αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη σε συνδυασμό με δαπτομυκίνη ή βανκομυκίνη. Μπορεί να προστεθεί κλινδαμυκίνη 600-900 mg x 3, i.v. (για την αναστολή σταφυλοκοκκικής εξωτοξίνης). Εάν απομονωθεί MSSA αποκλιμάκωση σε κλοξακιλλίνη 2 g x 6 ή 3 g x 4, i.v. ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη 160/800 mg x 2, i.v.
Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς απαιτείται και κάλυψη για Gram αρνητικά και αναερόβια με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 4 ή καρβαπενέμη (μεροπενέμη 2 g x 3 ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη 1 g x 3-4). Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι τουλάχιστον 2-3 βδομάδες.
Στα **στάδια ΙΙ και ΙΙΙ** προτείνεται αντιμικροβιακή αγωγή και παροχέτευση του αποστήματος υπό CT ή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Χειρουργική παροχέτευση ίσως χρειασθεί επί ανεπαρκούς διαδερμικής παροχέτευσης ή μυικής νέκρωσης.

Σχόλια:

- Η θεραπεία αρχικά χορηγείται ενδοφλέβια. Μετά τη σημαντική υποχώρηση του αποστήματος απεικονιστικά, η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα μέχρι να εξαλειφθεί πλήρως η συλλογή.
- Σε ασθενείς με βαρειά κλινική εικόνα ή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων βανκομυκίνης ορού, με στόχο 15-20 μg/ml αμέσως προ της χορήγησης (trough).
- Προσοχή, διότι η λινεζολίδη, μετά το 10ήμερο θεραπείας και ιδιαιτέρως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, προκαλεί αναιμία και θρομβοπενία, η οποία αυτοανατάσσεται μετά τη διακοπή του φαρμάκου.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαπτομυκίνη απαιτείται η μέτρηση της CK τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα ή και κάθε 2-3 ημέρες, όπως επί νεφρικής ανεπάρκειας, σε περίπτωση συγχορήγησης άλλων φαρμάκων (π.χ. φιμπράτης, κυκλοσπορίνης). Εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός και η CK υπερβεί το πενταπλάσιο του ανωτέρου ορίου των φυσιολογικών τιμών, τότε πρέπει να διακοπεί η δαπτομυκίνη.

7. Λοιμώξεις από δήγματα ζώων και ανθρώπων

Τα **δήγματα ζώων** προέρχονται συνήθως από σκύλους, λιγότερο από γάτες και σπανιότερα από άλλα ζώα. Περίπου 5% των δηγμάτων σκύλου και έως 80% των δηγμάτων γάτας επιμολύνονται.

Τα **δήγματα σκύλων** εκδηλώνονται συνήθως ως κυτταρίτιδα, συχνά με γκριζωπό και δύσοσμο έκκριμα. Τα **δήγματα γάτας** προκαλούν συχνότερα σηπτική αρθρίτιδα (ιδιαίτερα στα χέρια) και οστεομυελίτιδα, διότι τα δόντια της είναι πιο κοφτερά και διεισδύουν στα οστά και τις αρθρώσεις.

Η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, από μικρόβια προερχόμενα από τη χλωρίδα του στόματος του ζώου αλλά και από το δέρμα του θύματος. Τα συχνότερα παθογόνα είναι η *Pasteurella multocida* (75% από τα δήγματα γάτας και 50% των δηγμάτων σκύλου), η *P. septica*, και ο *Staphylococcus aureus* (20% των δηγμάτων σκύλου και 5% της γάτας, προερχόμενος από το δέρμα του θύματος). Άλλα παθογόνα είναι οι *Streptococcus* sp., *Coagulase (-) Staphylococcus* προερχόμενοι από το δέρμα, *Neisseria* sp., *Corynebacterium,* και το *Capnocytophaga canimorsus* (24% από δήγματα σκύλου, 17% από δήγματα γάτας), το οποίο συχνά προκαλεί σήψη, μηνιγγίτιδα και ενδοκαρδίτιδα σε ανοσοκατασταλμένους και σε ασθενείς με σπληνεκτομή ή κατάχρηση αλκοόλ). Επίσης, ενοχοποιούνται διάφορα αναερόβια, όπως Gram θετικοί αναερόβιοι κόκκοι, *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. και άλλα Gram αρνητικά αναερόβια βακτήρια.

Θεραπεία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση τραυμάτων και εκδορών και έλεγχος της εγγύτητας σε αγγεία, νεύρα, τένοντες, οστά, αρθρώσεις. Αν έχουν περάσει 8-12 ώρες από τον τραυματισμό, έχει ήδη εγκατασταθεί λοίμωξη.

Πρέπει να γίνεται πολύ καλός μηχανικός καθαρισμός με φυσιολογικό ορό, H_2O_2 και αντισηπτικά το ταχύτερο δυνατό και χειρουργικός καθαρισμός, όταν απαιτείται. Αν υπάρχει οίδημα, χρειάζεται ανάρροπη θέση. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στο πρόσωπο, λόγω αυξημένου κινδύνου διασποράς της λοίμωξης στο ΚΝΣ.

Απαραίτητη είναι η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, ιδίως επί ασπληνίας, ανοσοκαταστολής, ηπατικής νόσου ή βαθέος τραύματος. Συνιστάται αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ 1 g x 3, p.o. για 5-7 ημέρες. Επί αλλεργίας στις πενικιλλίνες, χορηγείται μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1, p.o. ή δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 μαζί με μετρονιδαζόλη 500 mg x 3, p.o. ή κλινδαμυκίνη (300 mg x 4) + σιπροφλοξασίνη (500 mg x 2) ή λεβοφλοξασίνη (750 mg x 1), p.o.

Τα **δήγματα ανθρώπων** συνήθως έχουν μεγαλύτερη τάση για λοιμώξεις και επιπλοκές από εκείνα των ζώων. Τα κύρια παθογόνα μικρόβια είναι Viridans group streptococci 100%, *Staphylococcus epidermidis* 50%, *Corynebacterium* 40%, *Staphylococcus aureus* 30%, *Eikenella corrodens* 15%, *Bacteroides* sp. 80%, *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* και *Porphyromonas* sp. Θεραπευτικά, συνιστάται άμεση έναρξη αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος 1 g x 3, p.o. για 5 ημέρες. Επί εγκατεστημένης λοίμωξης, χορηγείται ενδοφλεβίως αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3 g x 4 ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5 g x 4. Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη,

χορηγείται κλινδαμυκίνη (600 mg x 4) + (είτε σιπροφλοξασίνη (400 mg x 2) ή τριμεθοπρίμη/σουφλαμεθοξαζόλη (160/800 mg x 2), όλα i.v.
Σε κάθε περίπτωση δήγματος συγχορηγείται ανοσοποίηση για τέτανο (βλ. παρακάτω).
Σχόλια:
Να αποφεύγεται η μονοθεραπεία με κλινδαμυκίνη, λόγω αντοχής της *Pasteurella multocida* και της *Eikenella*. Η χρήση μακρολιδών να αποφεύγεται, λόγω ποικίλης δραστικότητας έναντι της *P. multocida* και του *Fusobacterium* sp.

8. Ανοσοποίηση για τέτανο μετά από τραυματισμό

Ιστορικό αντιτετανικού εμβολίου	**Τραύμα ρυπαρό †**		**Τραύμα καθαρό**	
	DTaP ή Tdap/Td[1]	**TIG*** **	**DTaP ή Tdap/Td[1]**	**TIG*** **
Άγνωστο ή <3 δόσεις	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
>3 δόσεις (η τελευταία δόση σε <5 έτη)	ΟΧΙ[2]	ΟΧΙ	ΟΧΙ[3]	ΟΧΙ

1. Σε παιδιά <7 ετών, συνιστάται το DTaP. Σε παιδιά 7-10 ετών που δεν είναι πλήρως εμβολιασμένα, συνιστάται η χορήγηση μίας δόσης Tdap ή Tdap-IPV. Σε εφήβους και ενήλικες χορηγείται μια δόση Tdap ή Tdap-IPV.
2. Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 5 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση.
3. Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 10 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση.
† Περιλαμβάνονται και τα θλαστικά ή διατριτραίνοντα τραύματα, τα εγκαύματα, τα κρυοπαγήματα καθώς και εκείνα από δήγματα ζώων.
** Άτομα με HIV λοίμωξη ή σοβαρή ανοσοανεπάρκεια που έχουν επιμολυσμένα τραύματα (συμπεριλαμβανομένων των μικρών τραυμάτων) θα πρέπει να λάβουν TIG, ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού έναντι του τετάνου.*

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

9. Δήγμα από ζώο με πιθανή έκθεση στον ιό της λύσσας

Η Ελλάδα, επί 25 έτη, ήταν χώρα ελεύθερη από λύσσα, αλλά από τον Οκτώβριο του 2012 μέχρι και τον Μάϊο του 2014 έχουν καταγραφεί 48 επιβεβαιωμένα περιστατικά λύσσας σε άγρια ζώα, κυρίως στη Μακεδονία (κόκκινη αλεπού) και σπανιότερα (10%) σε οικόσιτα ζώα (σκύλοι, γάτα, βοοειδή). Στην Ελλάδα δεν έχουν παρουσιαστεί περιστατικά λύσσας σε ανθρώπους, επειδή όμως η λύσσα έχει σχεδόν 100% θανατηφόρο έκβαση, είναι πλέον αναγκαίο μετά από κάθε δήγμα ζώου να εκτιμάται ο κίνδυνος έκθεσης στον ιό της λύσσας και να λαμβάνονται μέτρα πρόληψης. Σε κάθε ύποπτη έκθεση απαιτείται:
α) καλή περιποίηση του τραύματος,
β) λεπτομερής λήψη ιστορικού του συμβάντος,
γ) παρακολούθηση της συμπεριφοράς του ζώου, και
δ) επικοινωνία με κτηνίατρους, φορείς δημόσιας υγείας και δήμους.
Τοπικά μέτρα: Πρέπει άμεσα να αναζητηθούν και να εντοπισθούν όλα τα τραύματα από δήγμα καθώς και

οι λύσεις συνέχειας του δέρματος. Ακολουθεί καλή πλύση του τραύματος **με άφθονο νερό και σαπούνι επί 15 λεπτά** και κατόπιν τοπική εφαρμογή αλκοολούχου διαλύματος 70% ή ιωδιούχου αντισηπτικού (ποβιδόνης). Αποφεύγεται, κατά το δυνατόν, άμεση συρραφή των θλαστικών τραυμάτων και εξασφαλίζεται η παροχέτευση του τραύματος εφόσον κρίνεται αναγκαία η συρραφή.

Η **εκτίμηση του κινδύνου έκθεσης** και η χορήγηση μετεκθεσιακής προφυλακτικής αγωγής εξαρτάται:

α) από την πιθανότητα (βαθμό επικινδυνότητας) κυκλοφορίας του ιού της λύσσας στην περιοχή που ζει το ζώο ή εάν ένα ανεμβολίαστο οικόσιτο ζώο έχει επισκεφθεί μία επικίνδυνη περιοχή τους προηγούμενους 6 μήνες. Στην Ελλάδα, κατά την επικαιροποίηση επικινδυνότητας του 2022, περιοχές υψηλής επικινδυνότητας ήταν οι νομοί Έβρου, Θεσπρωτίας, Ιωαννίνων, Καστοριάς, Κιλκίς, Πέλλας, Σερρών, Φλώρινας, ενώ ενδιάμεσης επικινδυνότητας ήταν οι νομοί Δράμας, Ξάνθης, Ροδόπης. Όλες οι υπόλοιπες περιοχές ήταν χαμηλής επικινδυνότητας.

β) από τον βαθμό (κατηγορία) της έκθεσης. Η έκθεση ταξινομείται ως:

- *Κατηγορία έκθεσης Ι (μη έκθεση):* χάϊδεμα, κράτημα του ζώου, επαφή ακέραιου δέρματος με σάλιο, αίμα, νευρικό ιστό, ούρα ή κόπρανα του ζώου.
- *Κατηγορία έκθεσης ΙΙ:* μικρής έντασης δήγματα, π.χ. εκδορές, αμυχές ή κακώσεις που δεν διαπερνούν την επιδερμίδα και χωρίς εκροή αίματος.
- *Κατηγορία έκθεσης ΙΙΙ*: δήγματα ή εκδορές που διαπερνούν το δέρμα με ταυτόχρονη εκροή αίματος. Μεγαλύτερο κίνδυνο ενέχουν πολλαπλά δήγματα, ιδίως στην κεφαλή, στον τράχηλο ή στα χέρια. Στην ίδια κατηγορία ανήκει η επαφή του σίελου του ζώου με ανοιχτά τραύματα ή λύσεις συνέχειας του δέρματος ή με βλεννογόνο.

γ) Από την κατηγορία του ζώου: άγριο ζώο, σκύλος, γάτα, παραγωγικό ζώο, νυχτερίδα και την εικόνα του ζώου κατά το συμβάν

δ) από τη δυνατότητα εντοπισμού, παρακολούθησης, κτηνιατρικής κλινικής εξέτασης και εργαστηριακού ελέγχου του ζώου. Εάν το ζώο εντοπισθεί, εξετάζεται και, εάν δεν είναι ύποπτο για λύσσα, παρακολουθείται επί 15 ημέρες από την ημέρα της έκθεσης. Εάν στο διάστημα αυτό δεν εκδηλώσει ύποπτα συμπτώματα, θεωρείται ότι δεν πάσχει από τη νόσο. Εάν το ζώο είναι λυσσύποπτο, ελέγχεται εργαστηριακά. Συμπτώματα ύποπτα για λύσσα αποτελούν η αλλαγή της συνηθισμένης συμπεριφοράς, η υπερβολική επιθετικότητα και το απρόκλητο δάγκωμα, η παράδοξη οικειότητα, η άρνηση φαγητού ή νερού, η σιελόρροια ή η δυσκολία κατάποσης, η αλλαγή της φωνής, η αστάθεια, οι σπασμοί, η παράλυση ή ο αιφνίδιος θάνατος.

Ο ΕΟΔΥ (www.eody.gov.gr) έχει εκδώσει **αλγόριθμους διαχείρισης περιστατικού** με πιθανή έκθεση στον ιό της λύσσας. Σύμφωνα με τους αλγόριθμους:

Ι) στις περιοχές υψηλής επικινδυνότητας χορηγείται προληπτική αγωγή:

α) κατόπιν έκθεσης σε άγριο ζώο (π.χ. αλεπού, λύκος, κουνάβι, ασβός, νυχτερίδα).

β) κατόπιν έκθεσης σε οικόσιτο ζώο (σκύλος, γάτα, κουνάβι, άλογο, βοοειδές, αίγα, πρόβατο, χοίρος), εφόσον το ζώο είναι λυσσύποπτο ή πάσχει από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λύσσα ή εάν δεν είναι δυνατή η ανεύρεση, η παρακολούθηση και ο εργαστηριακός έλεγχος του ζώου. Εάν το ζώο εντοπισθεί και είναι υγιές, δεν απαιτείται προληπτική αγωγή. Επίσης, επί αρνητικού εργαστηριακού ελέγχου η χορηγούμενη αγωγή διακόπτεται.

ΙΙ) στις περιοχές ενδιάμεσης επικινδυνότητας ισχύουν τα ανωτέρω, όμως εάν το οικόσιτο ζώο δεν είναι δυνατόν να εντοπισθεί και να εξετασθεί, τότε λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η μαρτυρία του παθόντος. Επί ισχυρής υποψίας λύσσας (απρόκλητη επίθεση, λυσσύποπτη ή άγνωστη συμπεριφορά του ζώου) χορηγείται προληπτική αγωγή.

ΙΙΙ) στις περιοχές χαμηλής επικινδυνότητας ισχύει ό,τι και στην ενδιάμεση, γίνεται όμως προσπάθεια εντοπισμού και ελέγχου του άγριου ζώου. Εάν αυτό είναι υγιές δεν απαιτείται αγωγή, ενώ εάν δεν ανευρεθεί ή είναι λυσσύποπτο χορηγείται προληπτική αγωγή.

Η έναρξη της μετεκθεσιακής αγωγής πρέπει να γίνεται α) το συντομότερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός 24 ωρών, εάν το ζώο έχει άγνωστη ή λυσσύποπτη συμπεριφορά ή επί έκθεσης κατηγορίας ΙΙΙ, και β) εντός 72

ωρών επί έκθεσης κατηγορίας ΙΙ ή μη λυσσύποπτης συμπεριφοράς. Επί δήγματος σε κεφαλή ή τράχηλο από λυσσύποπτο ζώο, προτιμάται η έναρξη αγωγής εντός 12 ωρών.
Στις περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαία η μετεκθεσιακή αγωγή, σε ανεμβολίαστα άτομα χορηγείται εμβόλιο μαζί με τον αντιλυσσικό όρο. Σε άτομα με ιστορικό εμβολιασμού κατά της λύσσας δεν χορηγείται αντιλυσσική ανοσοσφαιρίνη παρά μόνο δύο επαναληπτικές δόσεις εμβολίου (ημέρες 0 και 3). Δεν χορηγείται εμβόλιο, αν το περιστατικό συνέβη εντός τριμήνου από το πέρας του προηγούμενου εμβολιασμού. Παρόμοια αντιμετώπιση με εμβόλιο και ανοσοσφαιρίνη απαιτείται και μετά την έκθεση ανεμβολίαστου ατόμου σε εμβόλιο-δόλωμα κατά της λύσσας των άγριων ζώων.

9.1. Εμβολιασμός για τη λύσσα

Τα τελευταία έτη χρησιμοποιούνται εμβόλια από ανθρώπινα διπλοειδή κύτταρα (HDCV), κεκαθαρμένα κυτταρικά εμβόλια εμβρύου όρνιθας (PCECV) και κεκαθαρμένα εμβόλια σε κυτταροκαλλιέργειες Vero (PVRV). Στην Ελλάδα διατίθεται εμβόλιο που εμπεριέχει αδρανοποιημένο στέλεχος Pitman-Moore Strain 3218 σε κυτταροκαλλιέργειες Vero. Το συνιστώμενο κλασικό σχήμα σε ανεμβολίαστα άτομα είναι 4 δόσεις των 1 ml, ενδομυϊκά στον δελτοειδή μυ στους ενήλικες ή στο προσθιοπλάγιο τμήμα του μηρού στα παιδιά, κατά τις ημέρες 0, 3, 7, 14 ή 28 μετά την έκθεση. Το CDC (ΗΠΑ) προτείνει 5η δόση την 28η ημέρα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Σε ήδη εμβολιασθέντα άτομα το εμβόλιο χορηγείται σε 2 δόσεις, την αρχική και την 3η ημέρα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες συνιστώνται και ενδοδερμικά σχήματα.
Επίσης προφυλακτική χορήγηση του εμβολίου (πριν την έκθεση) συστήνεται, σε δυό δόσεις (ημέρες 0 και 7), σε ειδικές ομάδες πληθυσμού (δασοφύλακες, κτηνίατροι κ.α.). Το εμβόλιο προκαλεί συνήθως ελάχιστες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, σπανιότερα γριππώδη συνδρομή ή εξάνθημα.

9.2. Αντιλυσσική ανοσοσφαιρίνη

Η **αντιλυσσική ανοσοσφαιρίνη (αντιλυσσικός ορός, RIG)** χορηγείται, εφόσον είναι δυνατόν, μαζί με το εμβόλιο και είναι ιδιαιτέρως πολύτιμη σε περιπτώσεις πολλαπλών ή βαθέων σοβαρών δηγμάτων και ιδίως στην κεφαλή, τον τράχηλο και τα χέρια. Χορηγούνται 20 IU/kg ΣΒ (ανθρώπειος ορός) ή 40 IU/kg ΣΒ (ίππειος ορός που χρησιμοποιείται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες). Στην Ελλάδα κυκλοφορεί η ανθρώπεια ανοσοσφαιρίνη. Ο ορός ενίεται, όσο είναι δυνατόν, στην περιοχή του τραύματος και γύρω από αυτό, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα χορηγείται ενδομυϊκά στον μηρό. Εάν ο ορός χορηγηθεί ώρες ή ημέρες μετά τον εμβολιασμό, η αντισωματική απόκριση στο εμβόλιο είναι μειωμένη. Η ανοσοσφαιρίνη δεν πρέπει να χορηγείται στο ίδιο ανατομικό σημείο με το εμβόλιο. Στην περίπτωση που η ανοσοσφαιρίνη δεν είναι άμεσα διαθέσιμη, τότε μπορεί να χορηγηθεί μόνο ως την ημέρα 7 από την έναρξη του εμβολιαστικού σχήματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις και ορονοσία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 20 λεπτά μετά την χορήγησή της.
Η πιθανή έκθεση στον ιό της λύσσας πρέπει να δηλώνεται στον ΕΟΔΥ.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stevens DL, Bryant AE, Goldstein EJC. Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(1):135-55.
2. Urbina T, Razazi K, Ourghanlian C et al. Antibiotics in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1104.
3. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):3.
4. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2253-65.
5. Russo A, Vena A, Bassetti M. Antibiotic treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):120-7.
6. Bouza E, Burillo A. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2022;35(2):61-71.
7. Stevens DL, Bisno A, Chambers H et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
8. Ungaro R, Mikulska M. The skin and soft tissue infections in hematological patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(2):101-9.
9. Saeed K, Esposito S, Gould I et al. Hot topics in necrotizing skin and soft tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(1):1-10.
10. Shah S and Shelburne S. Skin and Soft Tissue infections in non-human immunodeficiency virus immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(1): 199-217.
11. Leong HN, Kurup A, Tan MY et al. Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics. *Infect Drug Resist* 2018;11:1959-74.
12. Stieferman AE, Mazi P, Burnham JP. Severe Skin and Soft Tissue Infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(1):3-9.
13. Εγκύκλιος με επικαιροποιημένες οδηγίες σχετικά με την επαγρύπνηση και την ετοιμότητα για αντιμετώπιση περιστατικών δυνητικής έκθεσης στον ιό της λύσσας. *https://eody.gov.gr*
14. Rabies vaccines-WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, No 16. 20 April 2018. *http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1*
15. CDC. Rabies Postexposure Prophylaxis (PEP) *https://www.cdc.gov/rabies/medical_care/index.html*

Κεφάλαιο 10

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ, ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Συντονιστής:
Περικλής Παναγόπουλος

Ομάδα Εργασίας:
Κυριακή Κανελλακοπούλου, Πέτρος Ραφαηλίδης, Κωνσταντίνος Μαλίζος, ΕιρήνηΤερζή

1. Ορισμός

Η οστεομυελίτιδα είναι μία φλεγμονώδης εξεργασία του οστού που προκαλείται από παθογόνο μικροοργανισμό και συνοδεύεται από οίδημα, αγγειακή συμφόρηση, θρόμβωση των μικρών αγγείων και, τελικά, οστική νέκρωση. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης (π.χ. Cierny-Mader, Waldvogel) ανάλογα με την παθογένεια (αιματογενής, κατά συνέχεια ιστού, μετατραυματική), τη διάρκεια (οξεία, υποξεία, χρόνια), τον ξενιστή (ανοσοεπαρκής, ανοσοκατασταλμένος).
Τα συχνότερα παθογόνα αίτια είναι οι σταφυλόκοκκοι (60-80%) και ακολουθούν άλλα Gram θετικά μικρόβια (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) καθώς και Gram αρνητικά, ενώ λιγότερο συχνά ανευρίσκονται αναερόβια, και σπανιότερα μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Η οξεία οστεομυελίτιδα στον ενήλικα εντοπίζεται συχνότερα στα πλατέα οστά και ιδίως στη σπονδυλική στήλη. Τα συχνότερα αίτια είναι σταφυλόκοκκοι και Gram αρνητικά παθογόνα. Η χρόνια οστεομυελίτιδα συνήθως προκαλείται από βλάβη που επινέμεται το περιόστεο (δήγμα, νήσουσα βλάβη μαλακών μορίων), ανοιχτά κατάγματα, χειρουργικές επεμβάσεις πλησίον του οστού, καθώς και προσβολή οστού κατά συνέχεια ιστών από γειτνιάζουσα σηπτική εστία μαλακών μορίων. Η ύπαρξη νεκρωμένου οστού είναι χαρακτηριστικό της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

2. Μικροβιολογία

Πίνακας 1. Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας

Βακτήριο	**Επιδημιολογικά στοιχεία**
Staphylococcus aureus	50-70% το συνηθέστερο παθογόνο

Coagulase-negative Staphylococci Gram αρνητικά αερόβια (π.χ. *Escherichia coli*) *Pseudomonas aeruginosa*	30-50% σε παρουσία ξένων σωμάτων 25% σε νοσοκομειακή λοίμωξη ή επιμολυσμένο, επιπλεγμένο κάταγμα, 50%, σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα, σε χρήστες IV ουσιών
Salmonella sp. *Streptococcus pneumoniae* Αναερόβια	20% σε δρεπανοκυτταρική νόσο 20% σε δρεπανοκυτταρική νόσο >5% του συνόλου, μεικτές λοιμώξεις

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά παθογόνα αίτια οστεομυελίτιδας σε ειδικούς πληθυσμούς

Δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	*Salmonella spp., Streptococcus pneumoniae*
Ασθενείς HIV (+)	*Bartonella henselae, Bartonella quintana*
Μετά από δήγματα ζώων	*Pasteurella multocida, Eikenella corrodens*
Ανοσοκατασταλμένοι	*Aspergillus spp., Candida albicans, Mycobacterium spp.*
Πληθυσμοί σε ενδημικές περιοχές	*Brucella melitensis, Coxiella burnetii*
Χρήστες IV ουσιών	*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Eikenella spp., Candida spp., Mycobacterium tuberculosis*

3. Διαγνωστική προσέγγιση οστεομυελίτιδας **(Σχήμα 1)**

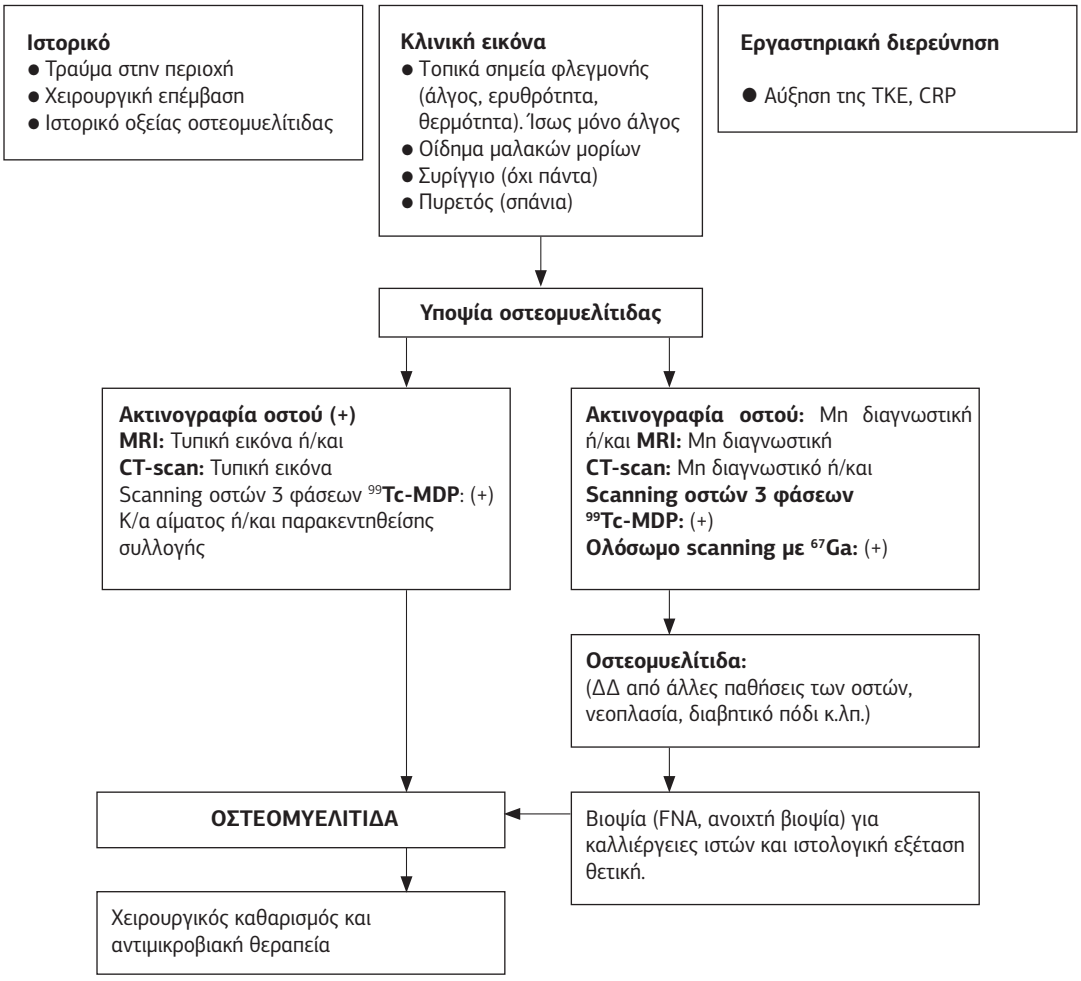
α) Δείκτες φλεγμονής: ποσοτική CRP, ΤΚΕ. Είναι χρήσιμοι και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου.
β) Καλλιέργειες:
- Καλλιέργεια αίματος: είναι θετική στο 50% των περιπτώσεων της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας.
- Καλλιέργειες οστού μετά από ανοικτή ή κλειστή βιοψία (FNA) μέσα από υγιές δέρμα.
- Στη χρόνια οστεομυελίτιδα συνιστάται διακοπή τυχόν χορηγουμένων αντιμικροβιακών για >2 εβδομάδες, διότι έτσι αυξάνεται η ευαισθησία των διεγχειρητικών καλλιεργειών.
- Διεγχειρητικές καλλιέργειες: χρειάζονται >6 για την τεκμηρίωση του παθογόνου αίτιου.
- Καλλιέργεια συριγγίου: αναξιόπιστη. Ίσως αντανακλά το παθογόνο, μόνο όταν απομονώνεται *S. aureus*.

γ) Παθολογοανατομική εξέταση διεγχειρητικών δειγμάτων: είναι υποχρεωτική. Η παρουσία >5-10 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε περισσότερες από 2 ιστολογικές τομές είναι ενδεικτική λοίμωξης (ευαισθησία 43-84%, ειδικότητα 93-97%).
δ) Πολυπλεγματική αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης οστικού δείγματος: μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση γενετικού υλικού μικροοργανισμών που ενέχονται στην παθογένεια, σε συντομότερο χρόνο. Μπορεί, όμως, να ανιχνεύει μικροοργανισμούς λόγω επιμόλυνσης του δείγματος.
ε) Απεικονιστικές μέθοδοι:
- *Ψηφιακή ακτινογραφία*: καθυστέρηση στην απεικόνιση ευρημάτων όπως τοπική οστεοπενία, πάχυνση και σκλήρυνση του οστικού φλοιού και υπέγερση του περιοστέου τις πρώτες 10-14 ημέρες της νόσου. Οστεόλυση και δημιουργία νέου οστού δεν παρατηρούνται, παρά μόνο αν έχει προσβληθεί >50% της οστικής εξωκυττάριας ουσίας. Συνεπώς, αρνητική ακτινογραφία δεν αποκλείει την οστεομυελίτιδα.

- *U/S*: Χρήσιμο για τη διάγνωση σε πραγματικό χρόνο μιας εξελισσόμενης συλλογής στα μαλακά μόρια καθώς και για καθοδηγούμενη παρακέντηση της συλλογής.
- *CT-scan*: Απεικόνιση της έκτασης της βλάβης. Ζητείται και όταν υπάρχει αντένδειξη MRI (βηματοδότης, προσθετική βαλβίδα, μη συμβατά ορθοπαιδικά εμφυτεύματα.
- *MRI*: Μέθοδος εκλογής. Ευαισθησία 95-100%, ειδικότητα 90%. Ωστόσο, δεν συνιστάται στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά από θεραπεία. Με την προσθήκη σκιαγραφικού και ειδικούς αλγορίθμους αυξάνεται η ειδικότητα. Πλεονεκτεί στην ανάδειξη επισκληρίδιου αποστήματος.
- *Πυρηνική ιατρική* (σπινθηρογραφήματα):

α) Scanning οστών 3 φάσεων με τεχνήτιο ^{99m}Tc-MDP: Ευαισθησία >90%, ειδικότητα ~33%. Θετικό για οστική φλεγμονή, όταν και οι 3 φάσεις είναι θετικές. Το αρνητικό αποτέλεσμα ουσιαστικά αποκλείει την ενεργό νόσο. Μετά από χειρουργική επέμβαση, παραμένει θετικό επί 1-1,5 έτος. Επί υποψίας οστεομυελίτιδας, ενδείκνυνται επίσης το ^{99m}Tc-Sulfur Colloid ή το Leukoscan.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος χρόνιας οστεομυελίτιδας



β) Scanning με 67Ga: ευαισθησία 70%, ειδικότητα ως 100%. Ο συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων με τεχνήτιο και γάλλιο αυξάνει τη διαγνωστική αξία των μεθόδων αυτών.
γ) FDG-PET CT scan (Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography CT): υψηλή ευαισθησία (>95%). Η μέχρι τώρα εμπειρία αφορά τη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι και στη σπονδυλική στήλη, όπου διαφαίνεται θετική προγνωστική αξία έως 94% και αρνητική προγνωστική αξία 90%. Η εξέταση αποβαίνει θετική τόσο σε οστεομυελίτιδα με θετική καλλιέργεια όσο και σε οστεομυελίτιδα με αρνητική καλλιέργεια. Μπορεί να βοηθήσει στα σπάνια περιστατικά που η MRI είναι αρνητική ή δεν δύναται να διενεργηθεί λόγω αντένδειξης.

4. Θεραπεία

Δεν συνιστάται μακροχρόνια αντιμικροβιακή αγωγή πριν τον χειρουργικό καθαρισμό. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας είναι πρωτίστως χειρουργική. Συνιστάται συνδυασμός *εκτεταμένου* χειρουργικού καθαρισμού επί υγιών ιστών και αντιμικροβιακής αγωγής.

4.1. Χειρουργική θεραπεία

- Χειρουργικός καθαρισμός (Bone debridement),
- Κάλυψη νεκρού χώρου (Reconstruction & dead space management),
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization),
- Οστική αποκατάσταση με αυτόλογα οστικά μοσχεύματα ή/και διατατική οστεογένεση,
- Κάλυψη μαλακών μορίων (Soft tissue coverage). Σε αδυναμία κάλυψης σε πρώτο χρόνο το τραύμα παραμένει ανοικτό, γίνεται πλήρωση του κενού χώρου με ακρυλικό τσιμέντο προσμεμειγμένο με σκόνη αντιμικροβιακών (βανκομυκίνη, ιμιπενέμη κ.λπ.) και κάλυψη με αποστειρωμένη αυτοκόλλητη μεμβράνη για 3-4 ημέρες. Αλλαγή και επανάληψη του καθαρισμού, εάν ο κενός χώρος δεν είναι καθαρός.

4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Ως χρόνος έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής θεωρείται η ημερομηνία του χειρουργικού καθαρισμού. Αρχικά, χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και στη συνέχεια per os θεραπεία.

4.1.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μέχρι το αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιεργειών.

Α. Ασθενείς από την κοινότητα χωρίς προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο:

- Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη) ή κινολόνη ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή φουσιδικό Na ή μινοκυκλίνη. Ο συνδυασμός ενός από τα παραπάνω αντιμικροβιακά με ριφαμπικίνη είναι δυνατός. Άλλοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών: α) κλινδαμυκίνη + κινολόνη ή κοτριμοξαζόλη, β) φουσιδικό Na + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη και δ) μινοκυκλίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη.
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από MRSA κοινότητας, χορηγείται βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη, σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.
- Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια συνιστάται αντισταφυλοκοκκική αγωγή σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαξόνη.
- Σε χρήστες IV ουσιών συνιστάται συνδυασμένη αντισταφυλοκοκκική και αντιψευδομοναδική αγωγή (ενδεικτικά: σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη). Επί υποψίας MRSA επιβάλλεται τροποποίηση της αγωγής.

Β. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για νοσοκομειακό στέλεχος MRSA ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (μετεγχειρητική οστεομυελίτιδα).

- Συνιστώνται γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) σε συνδυασμό με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη - εξαιρούμενης της ερταπενέμης που δεν είναι δραστική στην ψευδομονάδα).

- Σε σηπτικό νοσοκομειακό ασθενή ή ασθενή ΜΕΘ εξετάζεται η προσθήκη κολιμυκίνης.
- Εναλλακτικά στα γλυκοπεπτίδια, χορηγείται δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

4.1.2. Αιτιολογική θεραπεία βάσει του αποτελέσματος των διεγχειρητικών καλλιεργειών **(Πίνακας 3)**

Πίνακας 3. Αιτιολογική αντιμικροβιακή θεραπεία οστεομυελίτιδας

Μικροοργανισμός	**Επιλογές αντιμικροβιακών***
S. aureus (ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη - MSSA)	● Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη) i.v. ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **ή** τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη **ή** σιπροφλοξασίνη **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na. ● Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη (τα ανωτέρω μπορούν να συνδυασθούν μεταξύ τους ανάλογα με τις ευαισθησίες του στελέχους. Η αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη συνιστάται στην αρχική ενδοφλέβια αγωγή). ● Νταλμπαβανσίνη**
S. aureus (ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη - MRSA)	● Βανκομυκίνη **ή** τεϊκοπλανίνη (εναλλακτικά δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη). Αν MIC στη βανκομυκίνη >1 μg/ml) ή δεν συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης, προτείνεται δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη βάσει των ευαισθησιών του αντιβιογράμματος. ● Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **ή** νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη αλλά και λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη) **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na. ● Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη. ● Νταλμπαβανσίνη**
Coagulase-negative Staphylococci (CNS)	Όπως σε MR *S. aureus*. Προσοχή στη MIC της βανκομυκίνης/τεϊκοπλανίνης. Συνήθως οι CNS έχουν αυξημένη MIC στην τεϊκοπλανίνη και ενίοτε και στη βανκομυκίνη.
Streptococcus sp.	Πενικιλλίνη G **ή** αμπικιλλίνη **ή** κλινδαμυκίνη **ή** κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) **ή** κεφτριαξόνη.
Enterococcus sp.	Αμπικιλλίνη **ή** αμοξυκιλλίνη ± γενταμικίνη **Επί αντοχής στην αμπικιλλίνη:** Βανκομυκίνη. Αν **VRE** (ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος): λινεζολίδη **ή** δαπτομυκίνη σε υψηλή δοσολογία (βλ. ανωτέρω)
Gram αρνητικά βακτηρίδια πλην *P. aeruginosa*	Νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) **ή** αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **ή** αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό i.v. **ή** πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη i.v. **ή** κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (κεφτριαξόνη, ή κεφταζιδίμη, ή κεφοταξίμη ή κεφεπίμη) i.v. **ή** αζτρεονάμη **ή** καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη) i.v.
Pseudomonas aeruginosa	Σιπροφλοξασίνη (iv/po) **ή** κεφταζιδίμη **ή** κεφεπίμη **ή** αζτρεονάμη **ή** καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, πλην ερταπενέμης) **ή** κολιμυκίνη **ή** κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη** **ή** κεφτολαζόνη/ταζομπακτάμη**

** Για τα δοσολογικά σχήματα βλ. σχόλια στη διάρκεια θεραπείας (4.1.3.).*
*** Off-label χρήση σε επιλεγμένα περιστατικά.*

4.1.3. Διάρκεια θεραπείας
Οξεία οστεομυελίτιδα: 4-6 εβδομάδες.
Η διάρκεια θεραπείας της **χρόνιας οστεομυελίτιδας** είναι >6 εβδομάδες, συνήθως 3 μήνες, δυνατόν μέχρι και 6 μήνες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή πορεία του ασθενούς. Η θεραπεία εξατομικεύεται. Μακρύτερος χρόνος θεραπείας απαιτείται σε οστεομυελίτιδα ποδοκνημικής (>3 μήνες) ή σε τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων (έως 6 μήνες).
Δοσολογικά σχήματα:
- Πενικιλλίνη G: 3-4.000.000 IU x 6, i.v.
- Αμπικιλλίνη: 2g x 4, i.v.
- Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g x 6, i.v. ή 1 g x 4, p.o.
- Αμπικιλλίνη ή αμοξυκιλλίνη: 3 g x 4, i.v. ή 1 g x 3, p.o
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4, i.v.
- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό: 1,2 g x 3, i.v.
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4, i.v.
- Κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς: κεφτριαξόνη 2 g x 1 i.v. ή i.m., κεφταζιδίμη 2 g x 3 i.v., κεφοταξίμη 2 g x 3 i.v., κεφεπίμη 2 g x 3 i.v.
- Αζτρεονάμη: 2 g x 3, i.v.
- Κλινδαμυκίνη: 600 mg x 3, i.v. ή 300 mg x 4, p.o.
- Κοτριμοξαζόλη: 960 mg x 3 ή x 2, i.v. ή p.o.
- Φουσιδικό Na: 500 mg x 3, i.v. ή p.o.
- Ριφαμπικίνη: 600 mg + 300 mg, i.v. ή p.o. (δεν χρησιμοποιείται ποτέ ως μονοθεραπεία αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό, λόγω ταχείας ανάπτυξης αντοχής).
- Σιπροφλοξασίνη: 600 mg x 2 (ή 400 mg x 3), i.v. ή 750 mg x 2 (1g x 2 σε ψευδομονάδα), p.o.
- Οφλοξασίνη: 400 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Λεβοφλοξασίνη: 750 mg x 1 ή 500 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1, i.v. ή p.o.
- Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη: 2,5 g x 3, i.v. (off-label χρήση)
- Κεφτολαζόνη/ταζομπακτάμη: 3 g x 3, i.v. (off-label χρήση)
- Γενταμικίνη: 1 mg/kg x 3, i.v.
- Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg x 2, i.v.
- Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg x 1, i.v.
- Τεϊκοπλανίνη: 10-12 mg/kg, i.v. ή i.m. (μετά από φόρτιση με 400 mg ανά 12ωρο κατά το πρώτο 24ωρο της αγωγής).
- Λινεζολίδη: 600 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Νταλμπαβανσίνη: 1500 mg τις ημέρες 1 και 8 (off-label χρήση)

5. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική

Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την επιδημιολογία και τη μικροβιακή αντοχή σε κάθε νοσοκομείο (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης	**Δοσολογία (i.v.)**	**Αριθμός δόσεων**
Ολική αρθροπλαστική	Βανκομυκίνη 1 g **ή** Τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg **ή** Κεφαζολίνη 1 - 2 g **ή** Κεφουροξίμη 1,5 g	1-2 1 1-2 1-2
Εσωτερική οστεοσύνθεση κλειστού κατάγματος	Ως επί αρθροπλαστικών	1-2
Ανοικτά κατάγματα (ταξινόμηση Gustilo)	**Ημερήσια δοσολογία**	**Διάρκεια αγωγής**
Τύπου I & II	Κεφουροξίμη 1,5 g x 3 **ή** Κλινδαμυκίνη 600 mg x 3	1 ημέρα
Τύπου III	Κεφουροξίμη 1,5 g x 3 + μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 **ή** Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάνη 3 g x 4 **ή** Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g x 3	3-5 ημέρες

Σχόλια:

1. Η πρώτη δόση των αντιμικροβιακών 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 ή της τεϊκοπλανίνης συνιστάται: α) σε νοσοκομεία με επιπολασμό σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη (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 συμβεί μεγάλη αιμορραγία (>1,5 l αίματος) ή αν η χειρουργική επέμβαση παραταθεί, χορηγείται επιπλέον δόση βανκομυκίνης (σε παράταση >6 ωρών) ή κεφαζολίνης (σε παράταση >3 ωρών).
4. 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, σύγκλειση τραύματος), χορηγούνται εκ νέου αντιμικροβιακά το πολύ για άλλες 3 ημέρες και με βάση τα αποτελέσματα των ενδοεγχειρητικών καλλιεργειών. Οι τοπικές πλύσεις με αντιμικροβιακά δεν συνιστώνται.
5. Αν χρησιμοποιηθεί εγγύς περιχειρίδα (tourniquet), η έγχυση του αντιμικροβιακού πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 20 min πριν την τοποθέτησή της.
6. Δεν συνιστάται η συνεχιζόμενη χορήγηση αντιμικροβιακών πέραν της ενδεδειγμένης διάρκειας, παρά τις διάφορες αιτιάσεις (π.χ. αντιμικροβιακά έως ότου αφαιρεθούν οι παροχετεύσεις μετά την επέμβαση).
7. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πρόσφατη (<2 έτη) τοποθέτηση αρθροπλαστικής, συνιστάται χημειοπροφύλαξη, όπως για τις αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις και τους ουρολογικούς χειρισμούς.

6. Σηπτική αρθρίτιδα

6.1. Ορισμός - Επιδημιολογία

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μία κατά κανόνα αιματογενής μικροβιακή φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που απειλεί την ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Η νοσοκομειακή θνητότητα είναι ~2,6%. Οι συνηθέστερες εντοπίσεις είναι το γόνατο (45%) και το ισχίο (15%). Οι προδιαθεσικοί παράγοντες (στο 88% των περιπτώσεων) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5** και τα κυριότερα παθογόνα στον **Πίνακα 6.**

Πίνακας 5. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη σηπτικής αρθριτίδας

Πρωτεύοντες	**Δευτερεύοντες**
Ρευματοειδής αρθρίτιδα Ερυθηματώδης λύκος Οστεοαρθρίτιδα Ουρική - ψευδοουρική αρθρίτιδα Τραύμα Χειρουργική επέμβαση	Αρθροσκόπηση Ενδαρθρική έγχυση φαρμάκων Ψωρίαση Έκζεμα Άτονα έλκη Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών Σακχαρώδης διαβήτης Νεφρική ανεπάρκεια Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα Χρήση anti-TNF παραγόντων Ηλικία άνω των 80 ετών

Πίνακας 6. Κυριότερα παθογόνα σηπτικής αρθρίτιδας

Gram θετικοί μικροοργανισμοί (90%)	**Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί**	**Ειδικά παθογόνα**
Staphylococcus aureus (44%) *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus pneumoniae*	*Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pseudomonas aeruginosa* (χρήστες iv ουσιών) Άλλα Gram αρνητικά βακτηρίδια	*Mycobacterium tuberculosis και non tuberculosis* *Brucella* spp. *Streptobacillus moniliformis* Άλλα σπανιότερα

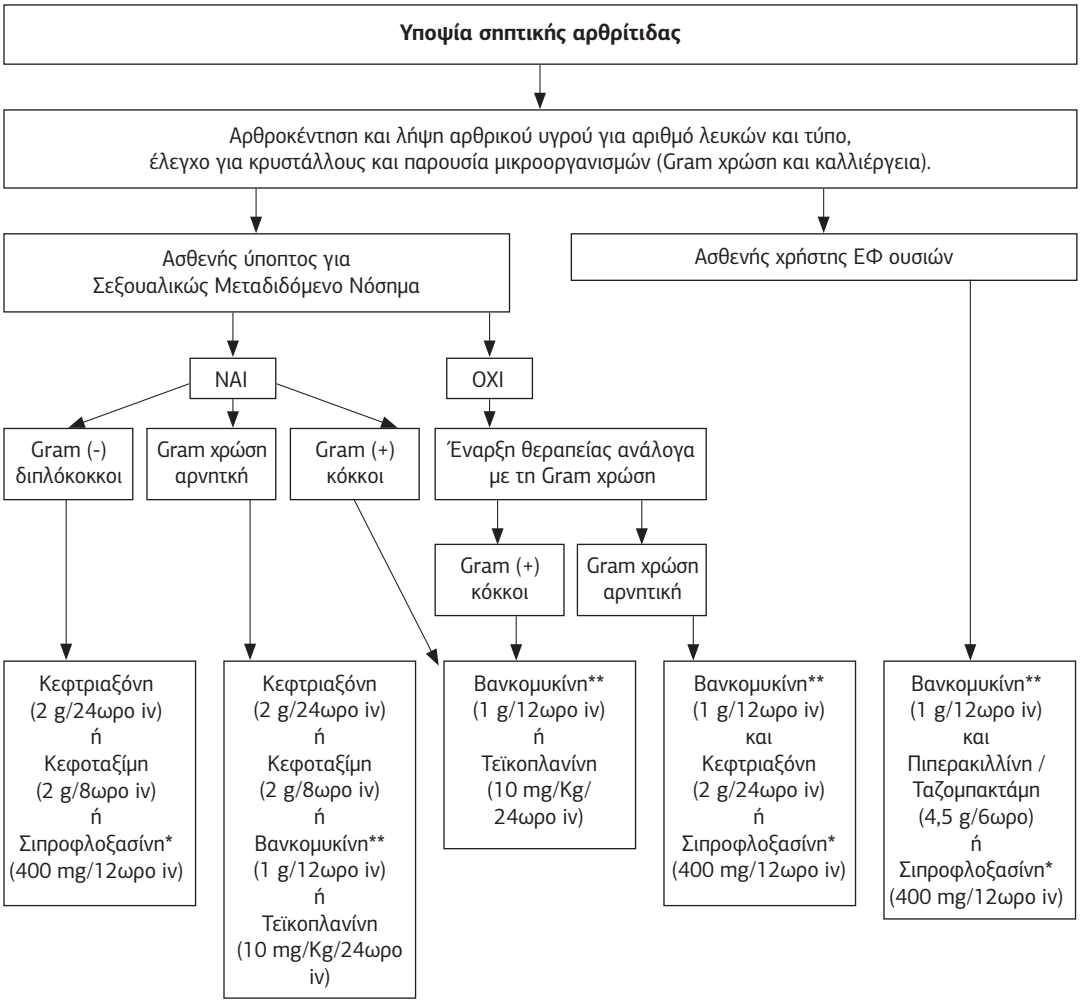
Διαγνωστική προσέγγιση

- Αρθροκέντηση και λήψη αρθρικού υγρού: λευκά αιμοσφαίρια >50.000/mm^3, με υπεροχή των πολυμορφοπυρήνων (στο 65%).
- Άμεσος κατά Gram χρώση: 71% θετική αν το παθογόνο είναι Gram θετικό.
- Καλλιέργεια αρθρικού υγρού: σε γονοκοκκική αρθρίτιδα είναι θετική σε <50%. Σε μη γονοκοκκική αρθρίτιδα είναι θετική σε >90%.
- Το αρθρικό υγρό πρέπει να ενοφθαλμίζεται σε θρεπτικό υλικό καλλιεργειών αίματος.
- Η χρήση πολυπλεγματικής PCR μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση γενετικού υλικού μικροοργανισμών που ενέχονται στην παθογένεια σε συντομότερο χρόνο.

Απεικονιστικός έλεγχος:

- Ακτινογραφίες: μη βοηθητικές σε πρώιμη φάση.
- Υπερηχογράφημα: ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διάγνωση συλλογής υγρού στο ισχίο και στον ώμο και για την καθοδήγηση της αρθροκέντησης.
- MRI: πρώιμη διάγνωση ενδαρθρικής συλλογής και διαβρώσεων χόνδρων και οστών.
- CT: χαμηλή διαγνωστική αξία σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να αναδείξει τις οστικές αλλοιώσεις σε παραμελημένες περιπτώσεις.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας σηπτικής αρθρίτιδας



**Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά. **Εναλλακτικά: δαπτομυκίνη, λινεζολίδη.*

Σχόλια:

- Το εμπειρικό σχήμα τροποποιείται ανάλογα με το αποτέλεσμα των καλλιεργειών.
- Διάρκεια θεραπείας: 14 ημέρες i.v. και στη συνέχεια 14 ημέρες από του στόματος.
- Θεραπεία γονοκοκκικής αρθρίτιδας: 7-10 ημέρες.
- Απαραίτητη η παροχέτευση με αρθροκέντηση, μέχρι την εξαφάνιση της συλλογής και την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών. Η αρθροκέντηση που αποδίδει πύο απαιτεί **αρθροσκόπηση** για παροχέτευση της άρθρωσης, **έκπλυση** του πύου και επί ανεύρεσης σηπτικού «πάνου» εκτελείται **αρθροτομή** για ανοικτό καθαρισμό της άρθρωσης, προκειμένου να αποφευχθεί η χονδρόλυση και η ανεπιστρεπτί απώλεια της λειτουργικότητας.
- Δεν συνιστάται η ενδαρθρική έγχυση διαλυμάτων αντιμικροβιακών.
- Στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, σε περίπτωση ανεπιτυχούς ανταπόκρισης μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία με συνοδό αρθροκέντηση, επιβάλλεται άμεση χειρουργική παροχέτευση.

7. Σπονδυλοδισκίτιδα

7.1. Ορισμοί - Επιδημιολογία

- Σηπτική δισκίτιδα: προσβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου από λοιμώδη αίτια.
- Σπονδυλοδισκίτιδα: εγκατεστημένη λοίμωξη με διαβρώσεις παρακειμένων σπονδύλων–πλακών.
- Είναι δυνατόν να επιπλακούν από επισκληρίδια ή παρασπονδυλική συλλογή και σπανιότερα από μηνιγγίτιδα.
- Αποτελούν το 2-7% των οστεομυελίτιδων
- Προσβολή αυχενικής μοίρας (15-20%), θωρακικής (35%), οσφυϊκής (50%).

7.2. Παράγοντες κινδύνου (>25%)

- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Χρήση ενδοφλεβίων ουσιών.
- Λοιμώξεις ουροποιητικού.
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων.
- Ηλικιωμένοι.
- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Άρρεν φύλο.
- Ρευματολογικά νοσήματα.
- Ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων).

7.3. Παθογόνοι μικροοργανισμοί (Πίνακας 7)

Παθογόνο	**Χαρακτηριστικά**
S. aureus	Το συχνότερο παθογόνο (60% επί του συνόλου)
CNS[1]	Συνήθως μετεγχειρητικά
Streptococcus spp[2]	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
Enterococcus spp	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
Enterobacter spp	Μετεγχειρητικά
Pseudomonas aeruginosa	Χρήστες iv ουσιών
Salmonella spp.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Fungi[3]	Χρήστες iv ουσιών, ανοσοκατασταλμένοι
Mycobacterium tuberculosis	Αυξημένη συχνότητα σε ενδημικές περιοχές
Brucella spp., *Coxiella burnetii*	Ανευρίσκονται στις Μεσογειακές χώρες

1. Coagulase-negative Staphylococci.
2. β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδα Β και G, S. pneumoniae.
3. Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus spp.

Η σπονδυλοδισκίτιδα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αποτελεί δευτεροπαθή εντόπιση άλλης λοίμωξης (π.χ. ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαιμίας από κεντρικό αγγειακό καθετήρα, ενδοκοιλιακής λοίμωξης), γι' αυτό και πρέπει πάντα να διερευνάται η τυχόν ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας λοίμωξης.

7.4. Διαγνωστική προσέγγιση (Πίνακας 8)

Κλινική εικόνα	**Συχνότητα**	**Εργαστηριακός έλεγχος**	**Συχνότητα**
Τοπικό άλγος - μυϊκός σπασμός	>90%	ΤΚΕ ↑	>90%
Πυρετός	30%	WBC ↑	<50%
Συρίγγιο κυρίως επί υλικών σπονδυλοδεσίας	Σπάνια	CRP ↑	>90%
Επισκληρίδιο απόστημα	20 - 50%	Αιμοκαλλιέργειες θετικές	50 - 70%
Παρασπονδυλικό απόστημα	20 - 50%	Έλεγχος βρουκέλλωσης*	
Νευρολογική σημειολογία συμπίεσης νωτιαίου μυελού. Απαιτεί κατεπείγουσα παροχέτευση.		Βιοψία διά βελόνης υπό απεικονιστικό έλεγχο ή ανοιχτή βιοψία οστού/δίσκου.	
		Καλλιέργεια ιστού και άμεση αναζήτηση κοινών μικροβίων, μυκήτων και μυκοβακτηριδίων.	
		Φυματινοαντίδραση Mantoux.	
		PCR ιστού βιοψίας για: *M. tuberculosis, Brucella spp., Coxiella burnetii**.	

** Οι μοριακές μέθοδοι σε εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς.*

Απεικονιστικός έλεγχος:

- Ακτινογραφία (σε όρθια στάση): χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη βλάβης λοιμώδους αιτιολογίας. Απαραίτητη για την απεικόνιση της στατικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).
- Μαγνητική τομογραφία (MRI) με χορήγηση γαδολινίου: εξέταση εκλογής. Αναδεικνύει οστικές αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων και την ύπαρξη παρασπονδυλικού ή επισκληριδίου αποστήματος. Δυνατή και σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα (π.χ. τιτάνιο, ταντάλιο).
- Αξονική τομογραφία (CT): χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης και βιοψίας σπονδύλων/παρασπονδυλικών μαζών. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multi-slice CT) είναι χρήσιμη στον ακριβή προσδιορισμό της οστικής βλάβης και στον προγραμματισμό της χειρουργικής αποκατάστασης της ΣΣ.
- Υπερηχογράφημα μαλακών μορίων: πρακτικά είναι χρήσιμο για την ανάδειξη βλαβών της αυχενικής μοίρας της ΣΣ.

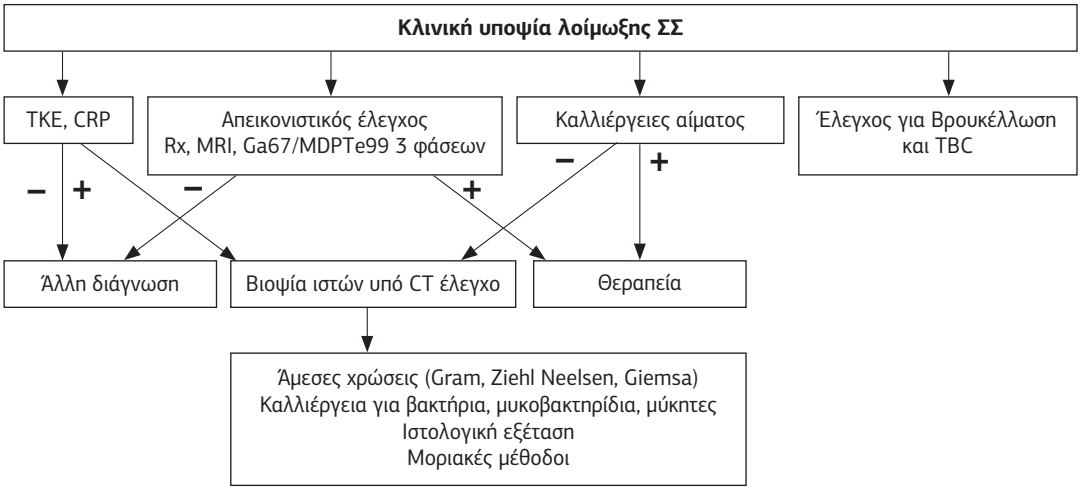
Ο συνδυασμός ακτινογραφίας, multi-slice CT και MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση σπονδυλοδισκίτιδας παρουσία εμφυτευμάτων.

7.5. Θεραπεία ασθενών με οξεία σπονδυλοδισκίτιδα

Συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή με βάση τις ευαισθησίες του παθογόνου που απομονώθηκε σε καλλιέργεια υλικού παρακέντησης ή/και από αιμοκαλλιέργειες (βλ. θεραπεία οστεομυελίτιδας). Συνιστάται αρχικά παρεντερική αγωγή για τουλάχιστον 15 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος αγωγή. Επί μη ανίχνευσης παθογόνου, εμπειρικά προτείνεται συνδυασμός αντισταφυλοκοκκικής αγωγής για MRSA (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη και εναλλακτικά δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη), σε συνδυασμό με αγωγή για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς με βάση την τοπική επιδημιολογία αντοχής (κοινότητας ή νοσοκομείου). Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής είναι 6-8 εβδομάδες και δύναται να παραταθεί μέχρι 3-6 μήνες σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ή επί ύπαρξης εμφυτευμάτων. Το είδος και η συνολική διάρκεια της αγωγής εξατομικεύονται. Πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται μέτρα στήριξης της σπονδυλικής στήλης (κηδεμόνας, ακινησία).

Κριτήρια για διακοπή της αγωγής είναι η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP).
Ο αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με σπονδυλοδισκίτιδα παρουσιάζεται στο **Σχήμα 3.**

Σχήμα 3



7.5.1. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της οξείας σπονδυλοδισκίτιδας

- Σημαντική νευρολογική επιβάρυνση με σημειολογία αισθητικού και κινητικού νευρώνα.
- Αστάθεια σπονδυλικής στήλης.
- Ευμεγέθες απόστημα.
- Ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη υπό συντηρητική θεραπεία.
- Για την τεκμηρίωση της μικροβιολογίας της λοίμωξης της ΣΣ, συνοδευόμενη από χειρουργικό καθαρισμό επί υγιών ιστών και αποκατάσταση της ΣΣ.

7.5.2. Αντιμετώπιση μετεγχειρητικής σπονδυλοδισκίτιδας

Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου χωρίς εμφυτεύματα (διαδερμική μικροδισκεκτομή, ablation) η αντιμετώπιση είναι ως επί οξείας σπονδυλοδισκίτιδας (βλ. ανωτέρω).
Μετά από σπονδυλοδεσία με εμφυτεύματα, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παροχέτευση, χειρουργικό καθαρισμό και χορήγηση αντιμικροβιακών επί μακρόν ή/και χειρουργική αποκατάσταση, αναλόγως του βαθμού επιβάρυνσης της εμβιομηχανικής της σπονδυλικής στήλης. Επί επανεμφάνισης αστάθειας ΣΣ, συνιστάται αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων και αποκατάσταση της ΣΣ σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή επί μακρόν. Σημειώνεται ότι όλα τα αφαιρεθέντα υλικά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια με επιθυμητές τις νέες τεχνικές (sonication)

7.5.3. Θεραπεία ειδικών λοιμώξεων σπονδυλικής στήλης

Α. Φυματιώδης σπονδυλοδισκίτιδα

Τα θεραπευτικά σχήματα φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας αναφέρονται στον **Πίνακα 9**. Συνοπτικά, η αρχική θεραπεία είναι 4πλή (ισονιαζίδη + ριφαμπικίνη + πυραζιναμίδη + εθαμβουτόλη) για 2 τουλάχιστον μήνες ακολουθούμενη από 10μηνη χορήγηση συνδυασμού ισονιαζίδης + ριφαμπικίνης. Επί δυσανεξίας στην αγωγή αυτή ή επί ανθεκτικής νόσου (MDR) συνιστάται η συμβουλή ειδικού.

Πίνακας 9. Θεραπευτική αγωγή φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας

Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Διάρκεια αγωγής**	**Έλεγχος τοξικότητας**
Ριφαμπικίνη	600 mg, q24 h	12 μήνες	ALT, AST, γGT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
Ισονιαζίδη	300 mg, q24h	12 μήνες	
Εθαμβουτόλη	15-20 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος οπτικής νευρίτιδας μηνιαίως
Πυραζιναμίδη	20-25 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος υπερουριχαιμίας
Κινολόνη	Συνήθης δοσολογία	Επί MDR	

Β. Βρουκελλική σπονδυλοδισκίτιδα

Δεν υπάρχουν συντεταγμένες οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της αντιβρουκελλικής αγωγής. Προτείνεται αγωγή για 3 μήνες και σε υποτροπή ή ατελή αρχική θεραπεία, παράτασή της έως 6 μήνες. Στα κλασικά σχήματα της οξείας βρουκελλώσεως (δοξυκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. για 45 ημέρες + στρεπτομυκίνη 1g x 1, i.m., για 21 ημέρες, ή εναλλακτικά δοξυκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. + ριφαμπικίνη 900 mg x 1, p.o. για 45 ημέρες, προτείνεται η συγχορήγηση 3ου φαρμάκου, είτε κινολόνης (σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης) ή κοτριμοξαζόλης.

7. Λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

7.1. Επιδημιολογία

Η επίπτωση των λοιμώξεων στα περισσότερα κέντρα διεθνώς κυμαίνεται μεταξύ 0,5-1% σε αρθροπλαστικές ισχίου, 0,5-2% σε αρθροπλαστικές γόνατος, <1 % σε αρθροπλαστικές ώμου και 5% στα υπόλοιπα εμφυτεύματα. Γενικά, η επίπτωση είναι υψηλότερη κατά τα πρώτα δύο μετεγχειρητικά έτη. Η επίπτωση υπερτριπλασιάζεται σε αναθεωρήσεις αρθροπλαστικών (5-6% σε αναθεώρηση αρθροπλαστικής γόνατος έναντι 3-4% σε ισχίου). Στο μακροβιότερο μητρώο (Swedish Arthroplasty Register) με τη μακροχρόνια συστηματική παρακολούθηση εμφυτευμάτων, οι λοιμώξεις παρουσιάζουν μια αυξητική τάση σε συνδυασμό με τη μακροχρόνια επιβίωση των αρθροπλαστικών.

Οι λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ταξινομούνται με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισής τους από τη χειρουργική επέμβαση (**Πίνακας 10**). Η προτεινόμενη από 10ετίας και πλέον ταξινόμηση αυτή συχνά αμφισβητείται, καθώς τα όρια των ορισμών δεν είναι σαφή και υπάρχει σημαντική επικάλυψη.

Ο χρόνος έναρξης της λοίμωξης μπορεί να αποτελεί ένα στοιχείο στον καθορισμό το λοιμογόνου παράγοντα (**Πίνακας 10**). Αρκετοί είναι οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη λοιμώξεων στα ορθοπαιδικά εμφυτεύματα (**Πίνακας 11**). Οι καλλιέργειες είναι συχνά θετικές σε πρώιμης έναρξης λοίμωξη και αρνητικές σε ασθενείς με χαλαρές, επώδυνες προθέσεις. Σε μικρό ποσοστό, αρνητική καλλιέργεια μπορεί να οφείλεται σε παραλλαγές μικρών αποικιών (small colony variants) σταφυλοκόκκων, λόγω της αργής τους ανάπτυξης, ή σε σπάνια παθογόνα που σχετίζονται με αρνητικές καλλιέργειες όπως *Coxiella burnetii*, *Brucella* sp., *Bartonella* sp., *Mycoplasma* sp., *Mycobacterium* sp. και μύκητες (**Πίνακας 12**).

Πίνακας 10. Ταξινόμηση λοιμώξεων παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης

Κατηγορία λοιμώξεως	**Παθογένεια**	**Χρονική έναρξη μετά την επέμβαση**	**Κύρια παθογόνα αίτια**	**Κλινική εικόνα**
Πρώιμη μετεγχειρητική (early)	Αποκτάται κατά τη στιγμή της εμφύτευσης ή λιγότερο συχνά στα πλαίσια μετεγχειρητικής επιπλοκής (αιμάτωμα, διάσπαση τραύματος, επιπολής νέκρωση τομής) με κατά συνέχεια ιστού διασπορά των μικρο-οργανισμών, από επιφανειακά στρώματα σε βαθύτερες δομές.	**<2-4 εβδομάδες** (οξεία) ή από 2 εβδομάδες έως 3 μήνες, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως (υποξεία).	*S. aureus* Gram αρνητικά βακτήρια Αναερόβια Πολυμικροβιακή λοίμωξη	Συνήθως, συμπτώματα/σημεία οξείας φλεγμονής: πυρετός, ρίγος, τοπικά σημεία φλεγμονής στο δέρμα ή την περιοχή της τομής (πόνος θερμότητα, ερύθημα, οίδημα ή σκληρία ή νέκρωση στην χειρουργική τομή, διάσπαση τομής ή εκροή υγρού) ή συλλογή στην άρθρωση. Πιθανώς συρίγγιο.
Όψιμη χρονία (delayed)	Συχνά αποκτάται κατά τη στιγμή της εμφύτευσης*.	**>4 εβδομάδες – 12 μήνες** (ή από 3 μήνες έως 2 έτη, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως).	Coagulase negative *Staphylococci* (CNS) *Cutibacterium* spp. Εντερόκοκκοι	Αμβλυχρότερη εικόνα σε προηγουμένως καλά λειτουργούσα αρθροπλαστική, με επίμονο ή επιδεινούμενο άλγος, δυσκαμψία, οίδημα, πυρετό (<30%), πιθανώς συρίγγιο, με ή χωρίς χαλάρωση υλικού.
Όψιμη αιματογενής (late)	Στο πλαίσιο αιματογενούς διασποράς από λοίμωξη σε μία άλλη θέση (ενδοαγγειακός καθετήρας, λοίμωξη μαλακών ιστών ουρολοίμωξη, bowel leakage).	**>12 μήνες**	*Streptococcus* spp. *S. aureus* Gram αρνητικά βακτήρια	Οξείας ή υποξείας ενάρξεως φλεγμονή, δυσλειτουργία μιας άρθρωσης που προηγουμένως λειτουργούσε καλώς, συνοδός ή απομεμακρυσμένη άλλη πηγή λοίμωξης (π.χ. από δέρμα, ουροποιητικό ή αναπνευστικό σύστημα, οδόντες ή μετά από σήψη).

** Δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί αυτό και συχνά επισύρει και ιατρονομικές εμπλοκές.*

Πίνακας 11. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

Παρουσία συννοσυροτήτων (π.χ. φλεγμονώδης αρθροπάθεια, ΧΝΑ, ΣΔ, κακοήθεια, υποθρεψία)
Φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή, βιολογικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες)
Προηγούμενη αρθροπλαστική ή λοίμωξη στην ίδια χειρουργική θέση
Παρατεταμένη διάρκεια χειρουργείου
Μετεγχειρητικές επιπλοκές (π.χ. αιμάτωμα, διάσπαση τραύματος)
Βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus*
Κακοήθης παχυσαρκία
Κάπνισμα
Αλκοολισμός
Χρήση ενδοφλέβιων εθιστικών ουσιών
Κακή υγιεινή στόματος

Πίνακας 12. Παθογόνα αίτια και συχνότητα αυτών σε ορθοπαιδικές λοιμώξεις με εμφυτεύματα

Παθογόνος μικροοργανισμός	**Συχνότητα**
Coagulase-negative *Staphylococci* (CNS)	20-43%
Staphylococcus aureus	12-25%
Πολυμικροβιακές	10-19%
Gram αρνητικά βακτηρίδια	3-11%
Streptococcus spp.	8-10%
Αναερόβια βακτήρια	2-10%
Enterococcus spp.	3-7%
Candida sp., *Brucella* sp., *Mycobacterium* sp., *Cutibacterium acnes*	Σπάνια
Μη ανίχνευση παθογόνου	7-39%

7.2. Διαγνωστική προσέγγιση λοιμώξεων σε ορθοπαιδικά εμφυτεύματα

7.2.1. Κλινική εικόνα (βλ. ***Πίνακα 10****)*

Η διαφορική διάγνωση της όψιμης χρονίας λοίμωξης από άσηπτη χαλάρωση είναι συχνά δύσκολη. Ασυμπτωματική λοίμωξη μπορεί να ανιχνευθεί στο πλαίσιο χειρουργείου αναθεώρησης της αρθροπλαστικής για άλλες ενδείξεις.

7.2.2. Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής

Αύξηση λευκών: μικρή ειδικότητα και χρησιμότητα.

Δείκτες φλεγμονής (CRP - ΤΚΕ): υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα. Χρήσιμες οι διαδοχικές μετρήσεις τους (ιδίως της CRP). Η φυσιολογική τιμή και των δύο δεικτών αποτελεί ισχυρό, αλλά όχι απόλυτο, δείκτη απουσίας της φλεγμονής.

7.2.3. Απεικονιστικός έλεγχος

Ακτινογραφίες (με εστίαση στην πρόθεση και υψηλής ευκρίνειας): χαμηλή ευαισθησία (<50%). Οι βλάβες εμφανίζονται σε 3-6 μήνες. Η παρουσία χαλάρωσης ή ταχέως εξελισσόμενων ακτινοδιαυγάσεων (>2mm πέριξ της προθέσεως) εγείρουν ιδιαίτερη υποψία για πιθανότητα λοίμωξης. Η περιοστική αντίδραση στην περιοχή του μηριαίου στελέχους αποτελεί δείκτη ενδεικτικό λοίμωξης και χαλάρωσης στις αρθροπλαστικές του ισχίου.

Υπερηχογράφημα: συμβάλλει: α) στην απεικόνιση της παρουσίας και έκτασης συλλογής στο ισχίο και β) υποβοηθά την αρθροκέντηση.

Υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT): είναι χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης στο ισχίο. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice CT) παρέχει τη δυνατότητα καλύτερης απεικόνισης των διεπιφανειών, χωρίς όμως απόλυτη ευκρίνεια λόγω παραθλάσεων από τα μέταλλα της αρθροπλαστικής.

Μαγνητική τομογραφία (MRI): μεγάλη ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους πέριξ ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη. Είναι ακίνδυνη σε εμφυτεύματα τιτανίου ή ταντάλιου.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (Πίνακας 13): ευαίσθητες τεχνικές με σχετικά μικρή ειδικότητα – δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

7.2.4. Μικροβιολογικές και ιστολογικές εξετάσεις

Η λήψη των αντιμικροβιακών συνιστάται να διακόπτεται 14 ημέρες πριν την αρθροκέντηση και 14-28 ημέρες πριν την ανοιχτή βιοψία. Η διεγχειρητική προφύλαξη με αντιμικροβιακά πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά τη λήψη δειγμάτων.

Καλλιέργεια συριγγίου: γενικά αναξιόπιστη. Πιθανώς αξιολογείται μόνο η απομόνωση *S. aureus* από βαθεία λήψη.

Αρθροκέντηση: ταχεία και ακριβής εξέταση. Η ανεύρεση στο υγρό της αρθροκέντησης >3.000 λευκοκυττάρων/μl και/ή >80% πολυμορφοπυρήνων είναι συμβατή με λοίμωξη της αρθροπλαστικής. Η χρώση Gram του υγρού έχει χαμηλή ευαισθησία (26-32%), αλλά υψηλή ειδικότητα (>97%). Η καλλιέργεια έχει ευαισθησία 45-100% και ειδικότητα 82-97%. Το υγρό της παρακέντησης πρέπει να ενοφθαλμισθεί σε φιαλίδιο καλλιέργειας αίματος.

Διεγχειρητικά περιπροσθετικά δείγματα: απαραίτητη η λήψη τουλάχιστον 6-10 κατάλληλα σημασμένων διεγχειρητικών δειγμάτων περιπροθετικού πύου, ιστού και μεμβρανών και ταχεία αποστολή αυτών στο εργαστήριο (εντός 2 ωρών). Η χρώση Gram των υλικών αυτών παρουσιάζει μικρή ευαισθησία (6-19%), αλλά μεγάλη ειδικότητα (97-99,5%). Οι καλλιέργειες των υλικών παρουσιάζουν για το γόνατο και το ισχίο ευαισθησία 67% και 100% και ειδικότητα 93% και 96%, αντίστοιχα. Για την πιστοποίηση της λοίμωξης απαιτούνται τουλάχιστον 2 θετικά δείγματα καλλιεργειών με τον ίδιο μικροοργανισμό. Δεν συνιστώνται διεγχειρητικές λήψεις καλλιεργειών με στυλεό.

Ταχεία βιοψία των ιστών πέριξ των εμφυτευμάτων: ιστολογική απόδειξη της φλεγμονής ορίζεται η ανεύρεση ≥5 ουδετερόφιλων ανά οπτικό πεδίο σε μεγέθυνση x400 και το κριτήριο αυτό πρέπει να πληρούν ≥50% των 10 ελεγμένων οπτικών πεδίων (ευαισθησία 50-93%, ειδικότητα 77-100%).

Μετεγχειρητική καλλιέργεια εμφυτευμάτων: προς αποφυγή επιμολύνσεων, πρέπει να τα χειριζόμαστε με καθαρά εργαλεία ή γάντια. Η χρήση υπερήχων (sonication) αυξάνει την ευαισθησία από 60% σε 78,5% και διατηρεί υψηλή ειδικότητα (99%), ενώ είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη, εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιμικροβιακών (αύξηση ευαισθησίας από 45% σε 75%).

Μοριακές μέθοδοι: βρίσκονται υπό αξιολόγηση (multiplex PCR, PlexID).

Πίνακας 13. Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος στη διάγνωση λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων

Σπινθηρογράφημα με διφωσφονικό Τεχνήτιο (99mTc-MDP) 3 φάσεων	**Σπινθηρογράφημα με Γάλλιο (Ga 67)**	**Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά (Ινδιο-111, Τεχνήτιο HMPAO)**
● Ευαισθησία έως 100%, ειδικότητα 40%. ● Παραμένει θετικό έως 1-2 έτη μετά την επέμβαση. ● Το αρνητικό αποτέλεσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας λοίμωξης	● Ευαισθησία 40%, ειδικότητα έως 100%. ● Απαιτεί 48 ώρες και η προσθήκη του στο σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο ωφελεί περιορισμένα.	● Ευαισθησία 60%, ειδικότητα 73%. ● **Ο συνδυασμός με σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc-sulfur-colloid αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε 95%.** ● Εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολα διαθέσιμο, υψηλό κόστος.

Σπινθηρογράφημα με Τεχνήτιο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (99mTc-anti-NCA 90, 99mTcSulesomab, Leukoscan)	**Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου με ^{18}F φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan)**
● Ευαισθησία 67-91%, ειδικότητα 81-99% ● Εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο ● Χρήσιμο κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης	● Ευαισθησία 82-95%, ειδικότητα 50-97% ● Συνδυάζεται και με CT (PET-CT) ● Υπό αξιολόγηση, πιθανή εναλλακτική επιλογή

7.2.5. Κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης αρθροπλαστικής

Η διάγνωση της λοίμωξης ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων μπορεί να αποτελεί πρόκληση, καθώς ο ορισμός δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια. Έχει προταθεί ένας αριθμός διαγνωστικών κριτηρίων, με τα κριτήρια της Musculoskeletal Infection Society (MSIS) του 2011 (**Πίνακας 14**) να είναι σχετικά ξεκάθαρα και ευρέως χρησιμοποιούμενα, ενώ τα πλέον πρόσφατα κριτήρια του 2021 της European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) (**Πίνακας 15**) αναμένεται, πιθανώς, να υιοθετηθούν ευρέως στην Ευρώπη. Γενικά, η διάγνω-

ση βασίζεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων (ιστορικό, κλινική εξέταση, ανάλυση υγρού άρθρωσης, δείκτες φλεγμονής ορού, δεδομένα καλλιεργειών, διεγχειρητικά ευρήματα).

Πίνακας 14. Κριτήρια της Musculoskeletal Infection Society (MSIS) (2011)

Μείζονα κριτήρια
Δύο θετικές περιπροσθετικές καλλιέργειες με φαινοτυπικά όμοιους οργανισμούς Παρουσία συριγγίου που επικοινωνεί με την άρθρωση
Ελάσσονα κριτήρια
Αύξηση CRP/TKE Αύξηση λευκών στο αρθρικό υγρό Αύξηση πολυμορφοπυρήνων στο αρθρικό υγρό Παρουσία πύου στην προσβεβλημένη άρθρωση Θετική ιστολογική εξέταση του περιπροθετικού ιστού Μία θετική καλλιέργεια
Παρουσία λοίμωξης όταν υπάρχει ένα μείζον κριτήριο ή 4 από τα 6 ελάσσονα κριτήρια.

Πίνακας 15. Κριτήρια της European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) (2021)

	Λοίμωξη απίθανη (όλα τα ευρήματα αρνητικά)	**Λοίμωξη πιθανή (δύο θετικά ευρήματα)[a]**	**Λοίμωξη επιβεβαιωμένη (οποιοδήποτε θετικό εύρημα)**
Κλινική και αιματολογική διερεύνηση			
Κλινικά ευρήματα	Σαφής εναλλακτικός λόγος δυσλειτουργίας εμφυτεύματος (π.χ. κάταγμα, θραύση εμφυτεύματος, παρεκτόπιση εμφυτεύματος, όγκος).	1) Ακτινολογικά ευρήματα χαλάρωσης εντός των πρώτων 5 ετών από την εμφύτευση. 2) Προηγούμενα προβλήματα επούλωσης του τραύματος. 3) Ιστορικό πρόσφατου εμπύρετου ή βακτηριαιμίας. 4) Παρουσία πύου γύρω από την πρόθεση[b].	Παρουσία συριγγίου με σημεία επικοινωνίας με την άρθρωση ή εξωτερίκευση της πρόθεσης.
CRP		>10 mg/l (1 ml/dl)[c]	
Κυτταρολογική εξέταση αρθρικού υγρού[d]			
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων[c] (κύτταρα/μl)	≤1.500	>1.500	>3.000
Πολυμορφο-πύρηνα[c] (%)	≤65%	>65%	>80%
Βιοδείκτες αρθρικού υγρού			
Άλφα-ντεφενσίνη[e]			Θετικός ανοσοπροσδιορισμός ή ανοσοχρωματογραφία
Μικροβιολογία[f]			
Αναρρόφηση υγρού		Θετική καλλιέργεια	
Διεγχειρητική λήψη (υγρό και ιστός)	Όλες οι καλλιέργειες αρνητικές	Μία καλλιέργεια θετική[g]	≥δύο θετικά δείγματα με τον ίδιο μικροοργανισμό

Λήψη με τη χρήση υπερήχων (CFU/ml)[h]	Καμία ανάπτυξη	>1CFU/ml οποιουδήποτε μικροοργανισμού[g]	>50 CFU/ml οποιουδήποτε μικροοργανισμού
Ιστολογία[c, i]			
Εξέταση σε μεγάλη μεγέθυνση (x400)	Αρνητική	≥5 ουδετερόφιλα ανά απλό πεδίο	≥5 ουδετερόφιλα σε ≥5 πεδία
			Παρουσία ορατών μικροοργανισμών
Άλλα			
Εξετάσεις Πυρηνικής Ιατρικής	Αρνητικό σπινθηρογράφημα οστών, τριών φάσεων[c]	Θετικό σπινθηρογράφημα λευκών[j]	

Σχόλια

a. Η λοίμωξη είναι μόνο πιθανή, εάν υπάρχει ένα θετικό κλινικό σημείο ή αυξημένη CRP μαζί με άλλη μία θετική εξέταση (αρθρικό υγρό, μικροβιολογία, ιστολογία ή εξετάσεις πυρηνικής).

b. Εκτός από τις περιπτώσεις ανεπιθύμητης τοπικής αντίδρασης των ιστών (adverse local tissue reaction, ALTR) και των κρυσταλλογενών αρθροπαθειών.

c. Πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή όταν υπάρχουν άλλες πιθανές αιτίες φλεγμονής: ουρική ή άλλες κρυσταλλογενείς αρθροπάθειες, μετάλλωση, ενεργός φλεγμονώδης νόσος της άρθρωσης (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα), περιπροσθετικό κάταγμα ή πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος.

d. Αυτές οι τιμές ισχύουν για περιπροσθετικές λοιμώξεις γόνατος και ισχίου. Οι παράμετροι ισχύουν όταν λαμβάνεται καθαρό υγρό από την άρθρωση και όχι μετά τη διενέργεια έκπλυσης της άρθρωσης. Ο όγκος του υγρού της ανάλυσης πρέπει να είναι >250 μL, ιδανικά 1 ml, που συλλέγεται σε σωληνάριο που περιέχει EDTA και αναλύεται εντός <1 ώρας, ιδανικά με τη χρήση αυτοματοποιημένων τεχνικών. Για δείγματα μεγάλου ιξώδους, η προθεραπεία με υαλουρονιδάση βελτιώνει την ακρίβεια των οπτικών ή αυτοματοποιημένων τεχνικών. Στην περίπτωση αιματηρού δείγματος, για τον προσδιορισμό των λευκών αιμοσφαιρίων πρέπει να χρησιμοποιείται ο τύπος: WBC= WBC αρθρικού υγρού παρατηρούμενα – [WBC αίματος /RBC αίματος x RBC αρθρικού υγρού].

e. Χωρίς αξία σε περιπτώσεις ALTR, αιματώματος ή οξείας φλεγμονώδους αρθρίτιδας ή ουρικής αρθρίτιδας.

f. Εάν έχει δοθεί αντιμικροβιακή αγωγή (όχι απλή προφύλαξη), τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών αναλύσεων μπορεί να είναι επισφαλή. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να έχουν θέση οι μοριακές τεχνικές. Τα αποτελέσματα των καλλιεργειών μπορεί να λαμβάνονται από προεγχειρητική αναρρόφηση αρθρικού υγρού, προεγχειρητική βιοψία αρθρικού ιστού ή (προτιμότερο) από διεγχειρητικά δείγματα ιστού.

g. Η ερμηνεία μίας μόνο θετικής καλλιέργειας (ή <50 CFU/ml στο υγρό μετά την χρήση υπερήχων) πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή και να λαμβάνεται υπόψη μαζί με άλλα δεδομένα. Εάν η προεγχειρητική αναρρόφηση αναγνωρίσει τον ίδιο μικροοργανισμό, θα πρέπει να θεωρείται ως δεύτερο επιβεβαιωτικά θετικό δείγμα. Ασυνήθεις επιμολύνσεις ή υψηλής λοιμογονικότητας οργανισμοί (π.χ. *Staphylococcus aureus* ή Gram αρνητικοί βάκιλλοι) είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύουν λοίμωξη από ό,τι συνήθεις επιμολύνσεις (όπως CNS, *Micrococci, Cutibacterium acnes*).

h. Εάν εφαρμοστεί φυγοκέντρηση, τότε η προτεινόμενη τιμή όριο είναι 200 CFU/ml για την επιβεβαίωση της λοίμωξης. Εάν χρησιμοποιηθούν άλλες τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο, πρέπει να εφαρμόζονται τα δημοσιευμένα όρια αναφοράς (cut-offs) για κάθε πρωτόκολλο.

i. Η ιστολογική εξέταση μπορεί να αφορά προεγχειρητική βιοψία, διεγχειρητικά δείγματα ιστών με προετοιμασία σε παραφίνη ή σε κρυοτόμο.

j. Το σπινθηρογράφημα με λευκά θεωρείται θετικό εάν η πρόσληψη αυξάνεται στη λήψη των 20 ωρών, σε σύγκριση με προηγούμενες λήψεις (ειδικά όταν συνδυάζεται με συμπληρωματικό σπινθηρογράφημα του μυελού των οστών).

7.3. Θεραπεία λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων

7.3.1. Βασικές αρχές

1. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και αντιμικροβιακής θεραπείας. Η προσέγγιση εξαρτάται από τον χρόνο της λοίμωξης, τα μικροβιολογικά δεδομένα, την κατάσταση της άρθρωσης και του εμφυτεύματος, την ποιότητα του «φακέλου» των μαλακών ιστών και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς (βλ. **Αλγόριθμος Σχήμα 4**).
2. Η εκρίζωση της λοίμωξης παρουσία εμφυτεύματος πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη έως αδύνατη, γι' αυτό και στις περισσότερες των περιπτώσεων απαιτείται η αφαίρεση του εμφυτεύματος.
3. Δεν υπάρχουν κριτήρια πλήρους ίασης. Συστήνεται η παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης με κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και διαδοχικές μετρήσεις των δεικτών φλεγμονής (CRP, ΤΚΕ) καθώς και ο τακτικός παρακλινικός έλεγχος για πιθανή φαρμακευτική τοξικότητα. Επί ανταποκρίσεως (υποχώρηση των κλινικών ευρημάτων και φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής) συνιστάται τακτική παρακολούθηση επί 2 έτη μετά το πέρας της αγωγής (στους 1, 3, 6, 12, 24 μήνες), κλινικώς και με τους δείκτες φλεγμονής.

7.3.2. Χειρουργικές επιλογές

I. Καθαρισμός και διατήρηση της αρθροπλαστικής (Debridement, antibiotics and implant retention - DIAR): η μέθοδος αυτή παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά διάσωσης της πρόθεσης (50-55%) και υψηλά ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης και μπορεί να εφαρμοστεί σε οξεία πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη ή όψιμη αιματογενή λοίμωξη (διάγνωση της λοίμωξης εντός περίπου 30 ημερών από την εμφύτευση της πρόθεσης ή εντός περίπου τριών εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων) εφόσον η πρόθεση είναι σταθερή, χωρίς την παρουσία συριγγίου ή αποστήματος, και μόνον εφόσον έχει τεκμηριωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός και η ευαισθησία σε αντιμικροβιακά που μπορούν να δοθούν *per os* για μεγάλο χρονικό διάστημα. Περιλαμβάνει τον άμεσο επιθετικό χειρουργικό καθαρισμό μέσω ανοιχτής αρθροτομής, με αφαίρεση των αρθρουμένων επιφανειών (π.χ. κεραμικού – πλαστικού) και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και λήψη δειγμάτων για καλλιέργειες. Ακολουθεί σχήμα συνδυασμού αντιμικροβιακών και τακτική παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης. Επί αποτυχίας ή υποτροπής, η αντιμετώπιση συνεχίζεται με χειρουργική αφαίρεση της προθέσεως (βλ. **Αλγόριθμος Σχήμα 4**).

II. Αντικατάσταση αρθροπλαστικής:

α) Άμεση αντικατάσταση σηπτικής αρθροπλαστικής σε έναν χειρουργικό χρόνο: Δύναται να αποτελεί επιλογή σε φυσιολογικό ξενιστή (host A) και σε γνωστό εκ των προτέρων παθογόνο μικροοργανισμό με χαμηλή λοιμογονικότητα (π.χ. MSSA, MSSE, στρεπτόκοκκοι), και όταν μετά τον χειρουργικό καθαρισμό οστού, μαλακών μορίων και αυλού των οστών εξασφαλίζεται ιστικό περίβλημα του εμφυτεύματος με φυσιολογική αιμάτωση. Πλεονεκτήματα αποτελούν το χαμηλό κόστος, η διαδικασία ενός σταδίου και η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς, ενώ μειονέκτημα είναι ο υψηλότερος κίνδυνος συνέχισης της λοίμωξης από υπολειμματικούς μικροοργανισμούς (ποσοστό επιτυχίας 75-100%).

β) Αντικατάσταση αρθροπλαστικής σε δύο χειρουργικούς χρόνους: αποτελεί χειρουργική μέθοδο εκλογής για λοιμώξεις >4 εβδομάδων μετά την αρθροπλαστική (χρόνια φλεγμονή/ όψιμη περίοδος) και σε ασταθείς αρθρώσεις ή σε παρουσία συριγγίου, εφόσον οι ασθενείς είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε πολλαπλά χειρουργεία. Η χειρουργική τεχνική αφορά δύο στάδια.

Στο **πρώτο στάδιο** γίνεται αφαίρεση των εμφυτευμάτων, επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός του οστού και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και κάλυψη του «κενού χώρου» με PMMA (πολυμεθυλμεθακρυλικό οξύ), στο οποίο έχουν ενσωματωθεί κατάλληλα αντιμικροβιακά (spacer). Ακολουθεί η συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για 4-6 εβδομάδες.

Το **δεύτερο στάδιο** απαιτεί την επιβεβαίωση της εκρίζωσης της λοίμωξης και αφορά την τοποθέτηση νέας πρόθεσης με ή χωρίς την τοποθέτηση μυϊκού κρημνού. Ακολουθεί, επιπλέον αντιμικροβιακά αγωγή, αναλόγως των καλλιεργειών που ελήφθησαν κατά το χρόνο της επανεμφύτευσης. Το ακριβές χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ της αφαίρεσης της μολυσμένης αρθροπλαστικής και της τελικής αναθεώρησης δεν είναι απόλυτα

τεκμηριωμένο και εξαρτάται κυρίως από το είδος του παθογόνου. Η εκρίζωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται σε άνω του 85% των ασθενών, ειδικά στις περιπτώσεις καθυστερημένης (>6 εβδομάδων) επανεμφύτευσης της πρόθεσης.

III. Αφαίρεση αρθροπλαστικής με ή χωρίς αρθρόδεση: μπορεί να αποτελεί κατάλληλη θεραπεία για τους ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε αφαίρεση της πρόθεσης για τον έλεγχο της λοίμωξης, αλλά που δεν πληρούν τα κριτήρια για την επανεμφύτευση, ή σε αυτούς που η επανεμφύτευση δεν προσφέρει σημαντική λειτουργική βελτίωση (όπως οι ασθενείς που είναι χρονίως κατακεκλιμένοι για διάφορους λόγους). Στην κατηγορία αυτή μπορεί να εντάσσονται και ασθενείς με λοίμωξη από μικροοργανισμούς υψηλής αντοχής ή αποτυχία μετά από αλλαγή της αρθροπλαστικής (αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της λοίμωξης). Συνιστάται η αφαίρεση της πρόθεσης και η τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης στηριζομένης σε υγιές τμήμα του οστού, σε συνδυασμό με αφαίρεση όλων των εφαπτόμενων σε αυτή ιστών και του προσβεβλημένου και νεκρωμένου οστού μέχρις αιμάσσοντος (Paprika sign). Στο έλλειμμα τοποθετούνται, προσωρινά, βόλοι ακρυλικού τσιμέντου με πρόσμιξη αντιμικροβιακών (2 g βανκομυκίνης και 500 mg γενταμικίνης ή 2 g δαπτομυκίνης ή/και 2 g ιμιπενέμης ανά 40 g τσιμέντου). Μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων και τον χειρουργικό καθαρισμό, η αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται στις διεγχειρητικές καλλιέργειες και ακολουθεί τις οδηγίες της χρονίας οστεομυελίτιδας (βλ. χρόνια οστεομυελίτιδα). Το τσιμέντο αποδίδει τοπικά πολύ υψηλές πυκνότητες αντιμικροβιακών μέχρι την 7η μετεγχειρητική ημέρα. Οι ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου μπορούν να υποβληθούν σε αφαίρεση της αρθροπλαστικής χωρίς αρθρόδεση (διαδικασία Girdlestone). Εκρίζωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται στο 60-100% των ασθενών. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η βραχυσκελία και η κακή λειτουργικότητα.

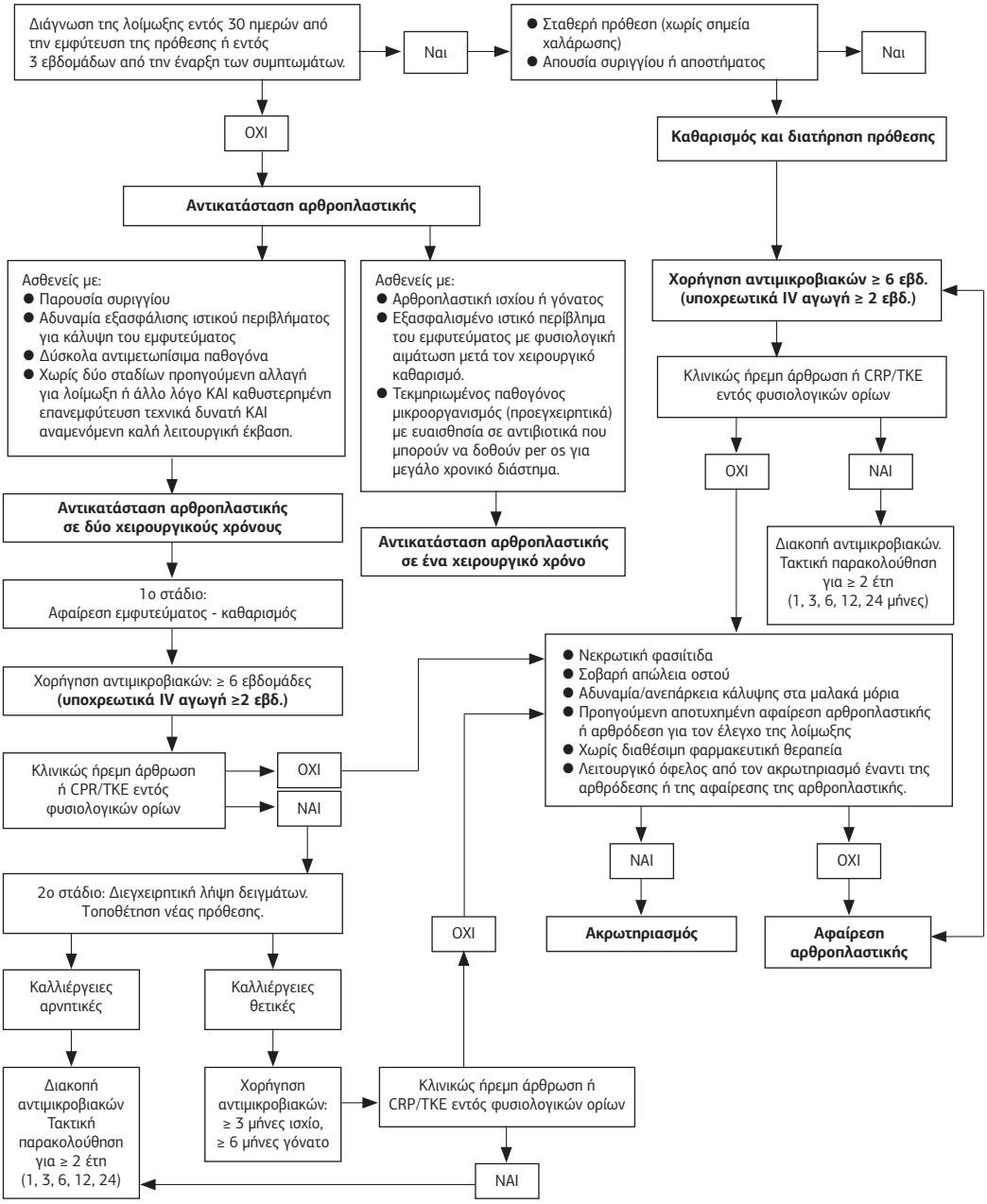
IV. Ακρωτηριασμός: ενδείκνυται, όταν η τοπική κατάσταση των ιστών δεν επιδέχεται περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις, και σε συνδυασμό με τη βεβαρυμμένη κατάσταση του ασθενούς και τη βαρύτητα της λοίμωξης, θέτει σε περαιτέρω κίνδυνο την ακεραιότητα και τη ζωή του ασθενούς. Παραδείγματα τέτοιων ασθενών είναι: ασθενείς με νεκρωτική φασιίτιδα, σοβαρή απώλεια οστίτη ιστού, ανεπάρκεια μαλακών μορίων για κάλυψη, αποτυχία προηγούμενης προσπάθειας αλλαγής αρθροπλαστικής ή αρθρόδεσης για να ελέγξει την λοίμωξη, λειτουργικό όφελος του ασθενούς από τον ακρωτηριασμό έναντι της αλλαγής αρθροπλαστικής ή της αρθρόδεσης.

7.3.3 Αντιμικροβιακή θεραπεία

Η αντιμικροβιακή αγωγή ακολουθεί τη χειρουργική επέμβαση. Συνιστάται η κατά το δυνατόν αποφυγή της εμπειρικής αγωγής και η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών, ειδικών προς το παθογόνο (βάση των καλλιεργειών που λαμβάνονται προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά). Τα αντιμικροβιακά που επιλέγονται πρέπει να έχουν καλή φαρμακοκινητική στον οστίτη ιστό και δραστικότητα έναντι μικροοργανισμών που αναπτύσσονται αργά και παράγουν βιομεμβράνη. Το σύνηθες σχήμα αφορά τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον τις πρώτες δύο εβδομάδες και, ακολούθως από του στόματος, υψηλής βιοδιαθεσιμότητας αντιμικροβιακή αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (συνήθως 3 μήνες για αρθροπλαστική ισχίου και 6 μήνες για αρθροπλαστική γόνατος). Για ανθεκτικά σε αντιμικροβιακά ή δύσκολα στην εκρίζωσή τους παθογόνα (π.χ. MRSA, Gram αρνητικά βακτήρια, *Enterococcus* spp, μύκητες), συνιστώνται μεγαλύτερα διαστήματα (>2-4 εβδομάδων) κατά τα οποία ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει συστηματικά αντιμικροβιακή αγωγή. Στην περίπτωση ακρωτηριασμού χωρίς υπολειπόμενο μολυσμένο οστικό ιστό ή ιστό μαλακών μορίων, εφόσον απουσιάζει βακτηριαιμία ή σήψη, προτείνεται η χορήγηση ειδικής προς το παθογόνο αντιμικροβιακής αγωγής για 24-48 ώρες μετά τον ακρωτηριασμό. Σε στείρες καλλιέργειες η εμπειρική πλέον χορήγηση αντιμικροβιακών μπορεί να βασιστεί στο ιστορικό πρόσφατης προηγούμενης λήψης αντιμικροβιακών, νοσηλείας ή χειρουργικής επεμβάσεως, καθώς και στην επικρατούσα αντοχή των σταφυλόκοκκων στο νοσοκομείο. Η τοπική θεραπεία, όπως και οι εκπλύσεις με αντιμικροβιακά, δεν συνιστώνται. Για τοπική συμπληρωματική θεραπεία, θέση έχουν μόνο τα τοπικά συστήματα απελευθέρωσης αντιμικροβιακών, στα οποία έχουν ενσωματωθεί αντιμικροβιακά. Για το είδος και τη δοσολογία των αντιμικροβιακών βλ. **Πίνακα 16**.

Στις περιπτώσεις οψίμου χρονίας λοίμωξης (>1 μήνα - 2 έτη μετά την επέμβαση) με αντένδειξη χειρουργικής

Σχήμα 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης λοιμώξεων ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων



επεμβάσεως λόγω κακής υγείας του ασθενούς (π.χ. υπερήλικες, υποκείμενα νοσήματα κ.ά.), όταν προκύπτει μεγάλη χειρουργική επιβάρυνση από την αφαίρεση της πρόθεσης, όταν ο ασθενής αρνείται να χειρουργηθεί μετά από ενημέρωσή του ότι συνιστάται η χειρουργική επέμβαση, όταν υπάρχουν ενδείξεις ότι συντηρείται εκτεταμένη οστική καταστροφή και εφόσον ο ασθενής έχει την δυνατότητα να λάβει φάρμακα από του στό-

ματος επί μακρόν, μπορεί να εφαρμοστεί **αντιμικροβιακή χημειοκαταστολή**. Το ποσοστό επιτυχίας ποικίλλει ανάλογα με το διάστημα παρακολούθησης με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Η διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας εξατομικεύεται και διαρκεί από 1 έως και >4 έτη. Η επιλογή των αντιμικροβιακών γίνεται, όπως και στη θεραπεία ολικής αρθροπλαστικής, με διατήρηση της προθέσεως. Τις πρώτες 2 εβδομάδες τα αντιμικροβιακά συνιστάται να χορηγούνται ενδοφλεβίως. Προτεινόμενα σχήματα *per os* καταστολής: Μινοκυκλίνη ± κοτριμοξαζόλη, κινολόνη + ριφαμπικίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη ή κοτριμοξαζόλη ή κλινδαμυκίνη ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη.

Πίνακας 16. Προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα στη θεραπεία λοιμώξεων ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

Μικροοργανισμός	**Προτεινόμενο αντιμικροβιακό σχήμα**	
	Αρχική ενδοφλέβια αγωγή (≥ 2 εβδομάδες)	**Θεραπεία συντήρησης (≥ 3 μήνες ισχίο, ≥ 6 μήνες γόνατο)**
Εμπειρική θεραπεία	Βανκομυκίνη + 3ης ή 4ης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη, κεφεπίμη)	Αναλόγως του παθογόνου (βλ. παρακάτω)
Ειδική για το παθογόνο θεραπεία		
Σταφυλόκοκκοι (*S.aureus* και CNS)		
Ευαίσθητοι στη μεθικιλλίνη	Κλοξακιλλίνη + Ριφαμπικίνη p.o./i.v.	Ριφαμπικίνη p.o. + Σιπροφλοξασίνη p.o. **ή** Λεβοφλοξασίνη p.o.
Ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη	Βανκομυκίνη **ή** Δαπτομυκίνη **ή** Τεϊκοπλανίνη + Ριφαμπικίνη p.o./i.v.	Ριφαμπικίνη p.o. + Σιπροφλοξασίνη p.o. **ή** Λεβοφλοξασίνη p.o. **ή** Τεϊκοπλανίνη i.m. **ή** TMP/SMX p.o.
Στρεπτόκοκκοι (εκτός *S. agalactiae*)	Πενικιλλίνη G **ή** Κεφτριαξόνη, για 4 εβδομάδες	Αμοξυκιλλίνη p.o.
Enterococcus sp (ευαίσθητοι στην πενικιλλίνη) και *S. agalactiae*	Πενικιλλίνη G **ή** Αμπικιλλίνη **ή** Αμοξυκιλλίνη + Γενταμικίνη, για 2-4 εβδομάδες	Αμοξυκιλλίνη p.o.
Εντεροβακτηριακά (ευαίσθητα στις κινολόνες)	Σιπροφλοξασίνη	Σιπροφλοξασίνη p.o.
Pseudomonas aeruginosa	Κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη + Αμινογλυκοσίδη, για 2 εβδομάδες	Σιπροφλοξασίνη p.o.
Cutibacterium acnes	Πενικιλλίνη G ή Κεφτριαξόνη	
Αναερόβια	Κλινδαμυκίνη, για 2-4 εβδομάδες	Κλινδαμυκίνη p.o.
Μικτές λοιμώξεις (χωρίς ανθεκτικούς στην μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους)	Αμοξυκιλλίνη κλαβουλανικό **ή** Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **ή** Καρβαπενέμη, για 2-4 εβδομάδες	p.o. αγωγή αναλόγως της ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά

Σχόλια

Ασθενείς με λοιμώξεις από ευαίσθητους στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους και ιστορικό τύπου Ι αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα β-λακταμικά μπορούν να αντιμετωπισθούν με βανκομυκίνη ή δαπτομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη. Η χρήση της λινεζολίδης περιορίζεται λόγω του κινδύνου των παρενεργειών της (μυελοκαταστολή, περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα). Επιπλέον, μελέτες για τη χρήση τους στη θεραπεία σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων σε ορθοπαιδικά εμφυτεύματα απαιτεί η χρήση νεότερων αντισταφυλοκοκκικών, όπως η κεφταρολίνη, η τελαβανσίνη και η νταλμπαβανσίνη. Στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις πρέπει να αποφεύγεται η μονοθεραπεία με κινολόνες, φουσιδικό οξύ και ειδικά η ριφαμπικίνη, διότι επάγεται ταχέως αντοχή. Τα αντιβιοτικά

είναι σκόπιμο να συνδυάζονται με ριφαμπικίνη, η οποία προτιμάται στο τελικό στάδιο των επεμβάσεων, διότι είναι αποδεδειγμένα δραστική στη βιομεμβράνη. Αν όμως χορηγηθεί στην αρχική φάση και μετά την πρώτη επέμβαση, υπάρχει ο κίνδυνος επαγωγής αντοχής σε αυτήν.

Για τους ευαίσθητους στην πενικιλλίνη εντεροκόκκους δεν είναι σαφές εάν πλεονεκτεί η συνδυασμένη αγωγή έναντι της μονοθεραπείας. Ωστόσο, συστήνεται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης και κεφτριαξόνης στις περιπτώσεις *E. faecalis*, εφόσον διατηρούνται τα υλικά. Στην περίπτωση εμφύτευσης συστημάτων τοπικής χορήγησης γενταμικίνης, πιθανώς να επαρκεί η μονοθεραπεία. Η βανκομυκίνη και δαπτομυκίνη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές σε ανθεκτικούς στην πενικιλλίνη εντεροκόκκους ή σε υπερευαισθησία στα β-λακταμικά.

Για *Cutibacterium acnes* και υπερευαισθησία στα β-λακταμικά εναλλακτικές επιλογές αποτελούν η βανκομυκίνη, η δοξυκυκλίνη ή η μοξιφλοξασίνη.

Δοσολογικά σχήματα αντιμικροβιακών: αμοξυκιλλίνη 750-1000 mg x 3 p.o. ή 2 g x 4-6 i.v., αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό 1,2 g x 3 i.v., αμπικιλλίνη 2 g x 4-6 i.v., αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3 g x 4 i.v., βανκομυκίνη 1 g x 2 i.v. (Δόση φόρτισης: 20 mg/kg ή 35 mg/kg σε βαρέως πάσχοντες ή σοβαρές MRSA λοιμώξεις), τυπικά 15-20 mg/kg ανά 8-12ωρο. Παρακολούθηση επιπέδων (επίπεδα trough τουλάχιστον 10 mcg/ml)], δαπτομυκίνη 6-10 mg/kg i.v. άπαξ ημερησίως, κεφιπίμη 2 g x 3 i.v., κεφταζιδίμη 2 g x 3 i.v., κεφτριαξόνη 2 g x 1 i.v., κλινδαμυκίνη 600 mg x 3-4 i.v. ή 300 mg x 4 p.o., κλοξακιλλίνη 2 g x 4 i.v., λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 έως 500 mg x 2 p.o., πενικιλλίνη G 5.000.000 IU x 4 i.v., ριφαμπικίνη 450 mg x 2 p.o. ή i.v., σιπροφλοξασίνη 750 mg x 2 p.o., τεϊκοπλανίνη 12 mg/kg x 2, για 3-5 δόσεις και ακολούθως 12 mg/kg άπαξ ημερησίως i.m. (σύσταση για επίπεδα trough >20 mcg/ml), TMP/SMX 960 mg x 3 p.o.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανάκης Ν. Βρουκέλλωση. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία». Αθήνα 2009: σ. 909-915.
2. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Πασχαλίδης; 2010: σ. 613-646.
3. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των Λοιμώξεων. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Αθήνα 2007: σ. 228-256.
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee, guideline and evidence report, 2010. www.aaos.org.
5. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-7.
6. Berbari EF, Kani SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61(6):e26-46
7. Cain AR, Bremmer DN, Carr DR et al. Effectiveness of dalbavancin compared with standard of care for the treatment of osteomyelitis: a real-world analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021;9(2):ofab589.
8. Del Pozo J.L., Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8):787-94.
9. Esposito S, Leone S, Bassetti M et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection.* 2009;37(6):478-96.
10. García-De La Torre I, Nava-Zavala A. Gonococcal and nongonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):63-73
11. Giannitsioti E, Papadopoulos A, Nikou P et al. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):91-3.
12. Johnson LB, Ramani A,Guervil DJ. Ceftaroline Fosamil in Osteomyelitis: CAPTURE Study Experience. *BMC Infect Dis.*2019;19(1):183.
13. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(9):1127-33.
14. Kouijzer IJE, Scheper H, de Rooy JWJ et al. The diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT and MRI in suspected vertebral osteomyelitis - a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018:45(5):798-805.

15. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011;53:319.
16. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375(9717):846-55.
17. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):457-62.
18. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1342-50.
19. Morita K, Smith KM. Antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2005;28(8):749-51.
20. Osmon D, Hanssen A, Patel R. Prosthetic joint infection: criteria for future definitions. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;437:89-90.
21. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-25.
22. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, et al. Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):309-20.
23. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients. a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis* 2018;6(1):ofy331.
24. Rempenault C, Pagis V, Noussair L, et al. Treatment of bone and joint infections by ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: a cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:282-6.
25. Rice DA, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(11):1495-1504.
26. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):723-34.
27. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):885-914.
28. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT); Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP); Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect*. 2010;40(4):185-211.
29. Spellberg B, Aggrey G, Brennan MB et al. use of novel strategies to develop guidelines for management of pyogenic osteomyelitis in adults: A WikiGuidelines group consensus statement. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2211321.
30. Swanson AN, Pappou IP, Cammisa FP, Girardi FP. Chronic infections of the spine: surgical indications and treatments. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:100-6.
31. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51.
32. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
33. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1022-9.
34. Abad CL, Haleem A. Prosthetic Joint Infections: an Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(7):15.
35. American Academy of orthopaedic surgeons evidence-based clinical practice guideline for diagnosis and prevention of periprosthetic joint infections, 2019. https://www.aaos.org/pjicpg.
36. Anemüller R, Belden K, Brause B et al. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019; 34(2S):S463-S475.
37. Beam E, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(4):843-859.
38. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61(6):e26-e46.
39. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of prosthetic joint infection: cultures, biomarker and criteria. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(2):219-235.
40. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD; INFORM Team. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150866.
41. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):18-25.
42. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AT, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1-25.
43. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(11):2992-2994.

44. Tande AJ, Gomez-Urena EO, Berbari EF, Osmon DR. Management of Prosthetic Joint Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):237-252.
45. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):302-345.

Κεφάλαιο 11

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Συντονιστής:
Σωτήριος Τσιόδρας

Ομάδα Εργασίας:
Δημήτριος Χατζηγεωργίου, Κωνσταντίνος Πρωτοπαπάς, Χαράλαμπος Μοσχόπουλος, Σοφία Κουρκουντή, Ελένη Κακάλου, Θωμάς Νιτσοτόλης, Δήμητρα Παρασκευά, Βασίλειος Παπαρίζος

1. Σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα

Τα Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ) αποτελούν ένα διαχρονικά σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ο όρος Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις είναι ο πλέον δόκιμος, ώστε να συμπεριληφθούν και οι ασυμπτωματικές μορφές. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 30 νοσήματα που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Λοιμώξεις που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή

Βακτήρια	**Ιοί**	**Πρωτόζωα / Παράσιτα**
Neisseria gonorrhoeae	HIV 1, 2	*Trichomonas vaginalis*
Treponema pallidum	Herpes Simplex Virus 1, 2	Pthirus pubis
Chlamydia trachomatis	HPV (Human Papillomavirus)	Sarcoptes scabiei
Mycoplasma genitalium	HBV / HAV / HCV	
Ureaplasma urealyticum[1]	MCV (Molluscum Contagiosum Virus)	
Ureaplasma parvum[1]	Mpox	
Haemophilus ducreyi		
Calymmatobacterium granulomatis		

1. Το *Ureaplasma urealyticum*, το *Ureaplasma parvum,* και το *Mycoplasma hominis* θεωρούνται συμβιωτικά βακτήρια. Οι λοιμώξεις από αυτά τα βακτήρια δεν χρειάζονται θεραπεία, εκτός αν υπάρχει υποψία ότι στο συγκεκριμένο περιστατικό ευθύνονται για υπογονιμότητα.

1.1. Προσέγγιση στη λήψη σεξουαλικού ιστορικού

Σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC, 2021 συστήνεται η χρήση της μεθόδου των 5Ps (Partners, Practices, Protection, Past history, Pregnancy) κατά τη λήψη του σεξουαλικού ιστορικού (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Προσέγγιση των 5Ps κατά τη λήψη σεξουαλικού ιστορικού

5Ps	**Ερωτήσεις**
Σύντροφοι	«Είστε σεξουαλικά δραστήριος/α;» «Οι επαφές σας είναι με άνδρες ή/και με γυναίκες;»
Πρακτικές	«Τι είδους σεξουαλικές επαφές είχατε το τελευταίο διάστημα;» (κολπική, πρωκτική, στοματική)
Μέτρα προφύλαξης	«Χρησιμοποιείτε κάποια μέθοδο προφύλαξης, και αν ναι ποια;»
Προηγούμενο ιστορικό ΣΜΝ	«Έχετε εξετασθεί ποτέ για ΣΜΝ;» «Έχετε διαγνωσθεί ποτέ με κάποιο ΣΜΝ;» «Έχει διαγνωσθεί κάποιος σύντροφός σας με κάποιο ΣΜΝ;» «Έχετε εσείς ή κάποιος σεξουαλικός σύντροφος κάνει χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών;»
Επιθυμία για εγκυμοσύνη	«Σκοπεύετε να αποκτήσετε (περισσότερα) παιδιά στο μέλλον;» «Χρησιμοποιείτε εσείς ή σύντροφος σας κάποια μέθοδο αντισύλληψης, και ποια;»

Μετά τη λήψη ιστορικού κατά την οποία αξιολογείται η πιθανότητα έκθεσης σε κάποιο ΣΜΝ, ο επαγγελματίας υγείας οφείλει να ενθαρρύνει το άτομο στη λήψη μέτρων για τη μείωση του κινδύνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- εμβόλια (HAV, HBV, HPV, Mpox),
- συστηματική χρήση προφυλακτικού,
- προφύλαξη πριν και μετά την έκθεση στον HIV (PreP/PEP),
- περιορισμός αριθμού σεξουαλικών συντρόφων.

2. Κλινικά σύνδρομα και διαγνωστικός έλεγχος

Οι Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις εκδηλώνονται συνήθως ως εξής:

2.1. Γεννητικά, πρωκτικά και περιπρωκτικά έλκη

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

Όλοι οι ασθενείς που έχουν πρωκτογεννητικά έλκη θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο για σύφιλη και έρπητα των γεννητικών οργάνων. Οι ειδικές εξετάσεις περιλαμβάνουν:

1. Ορολογικό έλεγχο για σύφιλη.
2. Καλλιέργεια ή άμεσο ανοσοφθορισμό ή PCR για ανίχνευση ερπητοϊών (HSV-1 και HSV-2).
3. Ορολογικό έλεγχο για ειδικά HSV-1 και HSV-2 αντισώματα.
4. Θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος και για HIV, σε όλα τα άτομα που προσέρχονται με πρωκτογεννητικά έλκη.

Σε περιβάλλον όπου υπάρχει υψηλός επιπολασμός μαλακού έλκους θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για *Haemophilus ducreyi*.
Για λόγους μείωσης της πιθανότητας μετάδοσης, κάθε ασθενής με υποψία λοίμωξης από σύφιλη σε μεταδοτικό στάδιο πρέπει να λαμβάνει θεραπεία από την πρώτη επίσκεψη, ακόμα κι αν τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου δεν είναι διαθέσιμα. Το ίδιο ισχύει και επί υποψίας πρώτου επεισοδίου γεννητικού έρπητα, λόγω του θεραπευτικού οφέλους από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

2.2. Ουρηθρίτιδα

Η ουρηθρίτιδα μπορεί να οφείλεται σε λοιμογόνους και μη λοιμογόνους παράγοντες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσουρία, ουρηθρικό κνησμό και βλεννώδες, βλεννοπυώδες ή πυώδες έκκριμα. Συνήθη αίτια ουρηθρίτιδας αποτελούν η *Neisseria gonorrhoeae* και τα *Chlamydia trachomatis*, ενώ ενοχοποιείται και το *Mycoplasma genitalium*. Η *Trichomonas vaginalis* μπορεί να προκαλέσει ουρηθρίτιδα κυρίως σε ετεροφυλόφιλους άνδρες.
Επί παρουσίας ουρηθρικού εκκρίματος σε άνδρες, συνιστάται μικροσκόπηση με χρώση Gram ή κυανού του μεθυλενίου. Η παρουσία >5 ΠΜΠ/κ.ο.π. σε συνθήκες χαμηλού επιπολασμού ή >2 ΠΜΠ/κ.ο.π. σε συνθήκες υψηλού επιπολασμού υποδηλώνει ουρηθρίτιδα. Ταυτόχρονα, διενεργείται και αναζήτηση του γονοκόκκου, ο οποίος ανευρίσκεται ως Gram (-) ενδοκυττάριος διπλόκοκκος. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται η παρουσία >10 ΠΜΠ/κ.ο.π. ή λευκοκυτταρικής εστεράσης στα πρώτα πρωινά ούρα, στην αρχή της ούρησης.
Η μικροσκόπηση έχει καλή ευαισθησία (>95%) και ειδικότητα για την ανίχνευση του γονοκόκκου σε άνδρες που εμφανίζουν ουρηθρικό έκκριμα, ενώ η ευαισθησία είναι χαμηλή (<55%) απουσία συμπτωμάτων. Μετά τη μικροσκόπηση, σε κάθε ουρηθρίτιδα θα πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος για γονοκοκκική και χλαμυδιακή λοίμωξη με NAAT. Η NAAT θεωρείται μέθοδος εκλογής για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων και μπορεί να ανιχνεύσει ταυτόχρονη γονοκοκκική και χλαμυδιακή λοίμωξη. Έχει υψηλή ευαισθησία (>96%) σε συμπωματικές και ασυμπτωματικές λοιμώξεις, και συγκρίσιμη ευαισθησία σε ουρηθρικά και δείγματα ούρων σε άνδρες.
Η καλλιέργεια του γονοκόκκου επιτρέπει τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά. Διαγνωστικός έλεγχος για άλλα παθογόνα πραγματοποιείται μόνο όταν υπάρχει ισχυρή υποψία ή μη ανταπόκριση στην αγωγή. Όταν υπάρχει κλινικό σύνδρομο και δεν είναι διαθέσιμος ο μοριακός έλεγχος χορηγείται εμπειρική θεραπεία (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της ουρηθρίτιδας

Πιθανή γονοκοκκική ουρηθρίτιδα	Κεφτριαξόνη 1 g ΙΜ άπαξ *ΚΑΙ* αζιθρομυκίνη 2 g per os άπαξ*
Πιθανή μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα	Δοξυκυκλίνη 100 mg per os x 2, για 7 ημέρες

*Η αζιθρομυκίνη χορηγείται για την πρόληψη ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών γονοκόκκου

2.3. Τραχηλίτιδα

Δύο κύρια διαγνωστικά σημεία χαρακτηρίζουν την τραχηλίτιδα:
1. πυώδες ή βλεννοπυώδες ενδοτραχηλικό έκκριμα και
2. εμμένουσα ενδοτραχηλική αιμορραγία που εύκολα προκαλείται με βαμβακοφόρο στυλεό στον τράχηλο.
Η τραχηλίτιδα συχνά είναι ασυμπτωματική ή εκδηλώνεται με κολπική έκκριση και αιμορραγία στη μέση του κύκλου, συνήθως μετά από σεξουαλική επαφή.
Οφείλεται κυρίως σε λοίμωξη από *C. trachomatis* ή *N. gonorrhoeae*. Η τραχηλίτιδα μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από τριχομονάδες ή HSV (κυρίως πρωτολοίμωξη από HSV-2). Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν ότι λοίμωξη με *M. genitalium*, η βακτηριακή κόλπωση και οι συχνές κολπικές πλύσεις μπορεί να προκαλέσουν τραχηλίτιδα. Συχνά δεν απομονώνεται κανένας παθογόνος παράγοντας, ιδιαίτερα σε γυναίκες

χαμηλού κινδύνου (π.χ. >30 ετών). Καθώς οι περισσότερες εμμένουσες περιπτώσεις τραχηλίτιδας δεν οφείλονται σε υποτροπή ή επαναλοίμωξη με *C. trachomatis* ή *N. gonorrhoeae*, άλλοι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται, όπως εμμένουσα ανωμαλία της κολπικής χλωρίδας, *M. genitalium*, κολπικές πλύσεις, άλλοι χημικοί παράγοντες, δυσπλασία ή ιδιοπαθής φλεγμονή στα όρια της εκτοπίας. Αποικισμός με στρεπτόκοκκο της ομάδας Β δεν φαίνεται να σχετίζεται με τραχηλίτιδα, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για συσχέτιση με *Ureaplasma parvum* ή *Ureaplasma urealyticum*.

2.3.1. Διαγνωστικός έλεγχος

● Η λευκόρροια δηλαδή παρουσία >10 ΠΜΠ/κ.ο.π. σε κολπικό δείγμα έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία. Η Gram χρώση για αναζήτηση γονοκόκκου έχει χαμηλή ευαισθησία 50% σε ενδοτραχηλικό δείγμα και συνεπώς ο έλεγχος για *C. trachomatis* και *N. gonorrhoeae* θα πρέπει να γίνεται με ΝΑΑΤ σε τραχηλικό και κολπικό επίχρισμα ή και δείγμα ούρων καθώς θεωρείται η πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδος.

● Οι γυναίκες με τραχηλίτιδα θα πρέπει επίσης να εκτιμώνται για την παρουσία βακτηριακής κόλπωσης (Bacterial Vaginosis - BV) και τριχομονάδων και εάν αυτοί οι οργανισμοί απομονωθούν να θεραπεύονται. Καθώς η μικροσκόπηση έχει χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση τριχομονάδων (50%), οι γυναίκες με συμπωματική τραχηλίτιδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε καλλιέργεια ή εξέταση με ΝΑΑΤ. Αν και η HSV-2 λοίμωξη σχετίζεται με τραχηλίτιδα, η χρησιμότητα των ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων στην περίπτωση αυτή είναι άγνωστη. Δεν υπάρχει ακόμα ευρέως διαθέσιμο, παρά μόνο σε ειδικά εργαστήρια, διαγνωστικό τεστ για *M. genitalium*, αλλά υπάρχει ΝΑΑΤ με έγκριση από τον FDA και η χρήση του μπορεί να αξιολογηθεί, αν επιβάλλεται, κατά περίπτωση.

● Δεν συστήνεται εξέταση για *U. parvum, U. urealyticum, M. hominis* ή για στρεπτόκοκκο ομάδας Β.

● Η τραχηλίτιδα μπορεί να είναι ένδειξη ενδομητρίτιδας. Κάθε γυναίκα θα πρέπει να ελέγχεται για την παρουσία χρόνιας φλεγμονώδους νόσου της πυέλου.

2.3.2. Θεραπεία

Πολλαπλοί παράγοντες επηρεάζουν την απόφαση για χορήγηση συνδρομικής θεραπείας, εν αναμονή αιτιολογικής διάγνωσης και διερεύνησης (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της τραχηλίτιδος

Πρώτη γραμμή*	**Δοξυκυκλίνη 200 mg per os x 2, για 7 ημέρες**
Σε ασθενή υψηλού κινδύνου ή αν ο επιπολασμός στην κοινότητα για γονοκκοκική λοίμωξη είναι υψηλός	Ταυτόχρονη θεραπεία για γονοκοκκική λοίμωξη με βάση τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα (δες λοιμώξεις από *N. gonorhoeae):* - Κεφτριαξόνη 1 g ενδομυϊκά, εφάπαξ + - Αζιθρομυκίνη 2 g per os, εφάπαξ
Εναλλακτικές θεραπείες	- Αζιθρομυκίνη 1 g per os εφάπαξ - Σπεκτινομυκίνη 2 g ενδομυϊκά + Αζιθρομυκίνη 2 g per os, αμφότερα εφάπαξ - Γενταμικίνη 240 mg ενδομυϊκά + Αζιθρομυκίνη 2 g per os, αμφότερα εφάπαξ

* *Σε θεραπεία γονοκοκκικής τραχηλίτιδος θα πρέπει πάντα να δίδεται και ταυτόχρονη θεραπεία για χλαμυδιακή λοίμωξη, αν αυτή δεν μπορεί να αποκλειστεί με μοριακή εξέταση (ΝΑΑΤ).*

Γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως <25 ετών, με πολλαπλούς συντρόφους, νέο σύντροφο, σύντροφο με πρόσφατη διάγνωση ΣΜΝ, αν δεν είναι βέβαιη η δυνατότητα επανεξέτασης, κοινωνικοί παράγοντες ή η έλλειψη άμεσης διαθεσιμότητας μοριακής εξέτασης ΝΑΑΤ, θα πρέπει να καλύπτονται με θεραπεία για *C. trachomatis*

και *N. gonorrhoeae*. Σε γυναίκες χαμηλότερου κινδύνου, η θεραπεία μπορεί να είναι αιτιολογική με τη λήψη των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι χρήσιμο να ακολουθεί μία εξέταση για έλεγχο της αποδρομής της τραχηλίτιδος.

Γυναίκες με τραχηλίτιδα πρέπει να συμβουλεύονται να απέχουν από σεξουαλικές επαφές έως την ολοκλήρωση της θεραπείας αυτών και των συντρόφων τους, δηλαδή για τουλάχιστον 7 ημέρες. Όλες οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με τραχηλίτιδα πρέπει να ελέγχονται και για HIV λοίμωξη και σύφιλη, επιπλέον των λοιπών διαγνωστικών δοκιμασιών. Ιδανικά μετά τη θεραπεία όλες οι γυναίκες θα πρέπει να επανεξετάζονται, αν είναι εφικτό, για να διαπιστωθεί η αποδρομή της τραχηλίτιδος, να λάβουν τα αποτελέσματα διαγνωστικών εξετάσεων και να αποκλειστούν άλλες επιπλοκές, π.χ. η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (ΦΝΠ).

Γυναίκες που λαμβάνουν αιτιολογική διάγνωση για χλαμύδια, τριχομονάδες ή γονόρροια, θα πρέπει πάντα να λαμβάνουν υπηρεσίες διάγνωσης και θεραπείας και των συντρόφων τους, και να επανελέγχονται 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Σε γυναίκες με επίμονη ή υποτροπιάζουσα τραχηλίτιδα πρέπει να αποκλείεται η επαναλοίμωξη και η περίπτωση βακτηριακής κόλπωσης, Ο ρόλος της λοίμωξης από *M. genitalium*, δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να διερευνάται από ειδικό καθώς και να αναζητούνται μη λοιμώδη αίτια (π.χ. δυσπλασία, πολύποδες). Δεν υπάρχει διαφοροποίηση στην αντιμετώπιση σε γυναίκες με HIV λοίμωξη ή κύηση. Οι ενδομητρικές συσκευές αντισύλληψης (IUD) που υπάρχουν δεν χρειάζεται να αφαιρούνται, αλλά δεν πρέπει να τοποθετούνται νέες έως την αποθεραπεία ενεργού τραχηλίτιδος.

2.4. Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου

Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (ΦΝΠ) περιλαμβάνει ευρύ φάσμα φλεγμονωδών διαταραχών του ανωτέρου γυναικείου γεννητικού συστήματος, όπως η ενδομητρίτιδα, η σαλπιγγίτιδα, το σαλπιγγο-ωοθηκικό απόστημα και η πυελική περιτονίτιδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμπλέκονται σεξουαλικώς μεταδιδόμενα παθογόνα, όπως N. gonorrhoeae και *C. trachomatis*, και λιγότερο συχνά μικροοργανισμοί της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας (αναερόβια, *G. vaginalis, Haemophilus influenzae*). Πρόσφατες μελέτες, όμως, δείχνουν ότι η σχετική συχνότητα των *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis* στην ΦΝΠ μειώνεται (περίπου 50% των γυναικών είχαν θετική διάγνωση για τουλάχιστον έναν από αυτούς τους μικροοργανισμούς). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε κυτταρομεγαλοϊό (CMV), *M. hominis, U. urealiticum* και *M. genitalium*. Μετά τη διάγνωση της οξείας ΦΝΠ όλες οι γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis*, καθώς και HIV.

2.4.1. Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας ΦΝΠ είναι πολλές φορές δύσκολη, εξαιτίας της ευρείας διακύμανσης των συμπτωμάτων και σημείων, από ήπια έως εικόνα οξείας κοιλίας, καθώς και του μη ειδικού χαρακτήρα τους. Θα πρέπει όμως να τίθεται γρήγορα, με σκοπό την άμεση έναρξη θεραπείας για την πρόληψη επιπλοκών και πιθανής μείωσης της γονιμότητας, ακόμη και σε ήπιες σχετικά περιπτώσεις. Ο ουδός κλινικής υποψίας πρέπει να είναι χαμηλός. Στρατηγικές ασυμπτωματικού ελέγχου για *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis* και θεραπείας σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, μειώνει τον κίνδυνο ΦΝΠ, ενώ δεν έχει αποδειχθεί κάτι ανάλογο για άλλους μικροοργανισμούς, που ενδέχεται να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη κυρίως ήπιας ΦΝΠ (π.χ. *M. genitalium*).

Η κλινική διάγνωση της ΦΝΠ έχει 65-90% θετική προγνωστική αξία για σαλπιγγίτιδα, συγκρινόμενη με την λαπαροσκόπηση, που δεν είναι εύκολα διαθέσιμη και δεν μπορεί να γίνει σε ήπιες περιπτώσεις. Λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων, η κλινική διερεύνηση και η διαγνωστική προσέγγιση οφείλουν να είναι ενδελεχείς. Σε ήπιες περιπτώσεις, ενδεικτική συμπτωματολογία (π.χ. μη φυσιολογική αιμορραγία από τον κόλπο, δυσπαρεύνια, κολπική βλεννοπυώδης έκκριση), μπορεί να μην αξιολογηθεί σωστά ή να παραβλεφθεί. Εμπειρική θεραπεία πρέπει να χορηγείται άμεσα σε νέες και σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, καθώς και σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για ΣΜΝ, αν παρουσιάζουν πυελικό ή κοιλιακό άλγος στο υπογάστριο, δεν υπάρχει τεκμηρίωση εναλλακτικής διάγνωσης, και έχουν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κλινικά σημεία: ευαισθησία του τραχήλου,

της μήτρας ή των εξαρτημάτων στην κλινική εξέταση. Πιο ειδικές διαγνωστικές προσεγγίσεις, περιλαμβάνουν ενδομητρική βιοψία με ιστοπαθολογικά ευρήματα ενδομητρίτιδας, διακολπικό υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία με παρουσία υγρού στις σάλπιγγες, πάχυνση των τοιχωμάτων τους με ή χωρίς ελεύθερο υγρό στην πύελο και εξέταση Doppler με ανάδειξη πυελικής φλεγμονής (παρουσία υπεραιμίας). Επιπλέον, κριτήρια που μπορεί να αυξήσουν την ειδικότητα είναι η παρουσία πυρετού >38,3°C, μη φυσιολογικό τραχηλικό έκκριμα ή εύθρυπτος τράχηλος, παρουσία άφθονων λευκών αιμοσφαιρίων σε κολπικό έκκριμα, αυξημένη ΤΚΕ ή CRP και φυσικά η εργαστηριακή επιβεβαίωση λοίμωξης από *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis.*

2.4.2. Θεραπεία

Η εμπειρική θεραπεία πρέπει να προσφέρει ευρέος φάσματος κάλυψη για όλα τα πιθανά παθογόνα (**Πίνακας 5**). Πάντα πρέπει να υπάρχει κάλυψη, ακόμη και σε αρνητικά αποτελέσματα από τον ενδοτράχηλο, για *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis*, καθώς δεν αποκλείεται η λοίμωξη του ανώτερου γεννητικού συστήματος, αλλά και για αναερόβια.

Η βακτηριακή κόλπωση (BV) συχνά συνυπάρχει σε γυναίκες με ΦΝΠ. Σε περιπτώσεις που άλλες οξείες διαγνώσεις (π.χ. σκωληκοειδίτιδα) δεν μπορούν να αποκλειστούν, σε απόστημα ωοθηκών-σαλπίγγων, σε κύηση, σοβαρή νόσο με πυρετό >38,5°C, ναυτία-έμετο, αδυναμία λήψης αγωγής από το στόμα ή πιθανότητα ελλιπούς συμμόρφωσης, ή μη ανταπόκριση σε αγωγή από του στόματος, η ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται για χορήγηση παρεντερικής θεραπείας.

Η μετάβαση σε από του στόματος θεραπεία μπορεί να γίνει 24-48 ώρες από την εμφάνιση κλινικής βελτίωσης και συνεχίζεται μέχρι να ολοκληρωθούν 14 ημέρες θεραπείας. Από του στόματος (per os) ή ενδομυϊκή θεραπεία (IM), μπορεί να χορηγηθεί σε ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας λοιμώξεις, καθώς τα αποτελέσματα σε αυτήν την κατηγορία ασθενών είναι παρόμοια με αυτά της ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης. Σε περίπτωση μη κλινικής ανταπόκρισης εντός 72 ωρών, πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση της κατάστασης και χορήγηση IV αγωγής.

Οι προτεινόμενες αγωγές προσφέρουν κάλυψη έναντι των συχνότερων αιτιολογικών παραγόντων της ΦΝΠ, αλλά η βέλτιστη επιλογή κεφαλοσπορίνης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη. Η 2ης γενιάς κεφαλοσπορίνη κεφοξιτίνη, έχει καλύτερη κάλυψη για αναερόβια από την κεφτριαξόνη, η οποία όμως έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του *N. gonorrhoeae*. Η προσθήκη της μετρονιδαζόλης σε αυτά τα σχήματα προσφέρει εκτεταμένη κάλυψη έναντι αναερόβιων και θεραπεύει και την BV που συχνά συνυπάρχει.

Πίνακας 5. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της ΦΝΠ

Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής για ΦΝΠ
Κεφτριαξόνη 1 g x 1, IV + Δοξυκυκλίνη 100 mg per os (προτιμάται) ή IV x 2 + Μετρονιδαζόλη 500 mg per os ή IV x 2
Κεφοτετάνη 2 g IV x 2* + Δοξυκυκλίνη 100 mg per os ή IV x 2
Κεφοξιτίνη 2 g x 4, IV + Δοξυκυκλίνη 100 mg per os ή IV x 2

Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής για ΦΝΠ
Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη 3 g x 4, IV *+* *Δοξυκυκλίνη 100 mg per os ή IV x 2*
Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, IV *+* *Γενταμικίνη δόση φόρτισης 2 mg/kg ΣΒ IV ή IM, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1,5 mg/kg ΣΒ x 3. Μπορεί να χορηγηθεί και σε μία ημερήσια δόση 3-5 mg/kg ΣΒ*

**Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα*

Ο κίνδυνος για διασταυρούμενη αλλεργία των κεφαλοσπορινών με την πενικιλλίνη είναι υψηλότερος με τις κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς, και πολύ χαμηλότερος έως αμελητέος για την πλειονότητα αυτών της 2ης γενιάς (π.χ. κεφοξιτίνη), και όλες της 3ης γενιάς (π.χ. κεφτριαξόνη). Οι κινολόνες δεν χρησιμοποιούνται, λόγω υψηλών ποσοστών αντοχής του *N. gonorrhoeae*, αλλά σε περίπτωση αλλεργίας σε κεφαλοσπορίνες, χαμηλού ατομικού κινδύνου για γονοκοκκική λοίμωξη και χαμηλού επιπολασμού στην κοινότητα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά περίπτωση λεβοφλοξασίνη 500 mg ή μοξιφλοξασίνη 400 mg μία φορά την ημέρα με μετρονιδαζόλη 500 mg x 2 για 14 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 500 mg IV για 1-2 δόσεις και μετά 250 mg per os x 1 με μετρονιδαζόλη 500 mg x 2 για 12-14 ημέρες. Σε περίπτωση θετικής καλλιέργειας θα πρέπει η θεραπεία να γίνεται βάσει αντιβιογράμματος.

Η ΦΝΠ στην κύηση επιφέρει αύξηση της μητρικής νοσηρότητας και πρόωρου τοκετού, και για αυτό οι έγκυες θα πρέπει να νοσηλεύονται και να θεραπεύονται με IV αγωγή σε συνεννόηση με κάποιον ειδικό λοιμωξιολόγο. Οι γυναίκες με HIV λοίμωξη παρουσιάζουν παρόμοια κλινική εικόνα, μικροβιολογικούς παράγοντες και ανταπόκριση στην αγωγή, αλλά έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν επιπλοκή με ωοθηκικό-σαλπιγγικό απόστημα. Οι ενδομήτριες συσκευές αντισύλληψης (IUDs) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κυρίως τις πρώτες 3 εβδομάδες από την τοποθέτησή τους και δεν χρειάζεται να αφαιρούνται, παρά μόνον αν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 48-72 ώρες χορήγησης θεραπείας. Αυτά τα στοιχεία ισχύουν μόνο για συσκευές που δεν περιέχουν δραστικές ορμόνες για την αντισυλληπτική τους λειτουργία.

Γυναίκες με ΦΝΠ πρέπει να απέχουν από σεξουαλικές επαφές μέχρι να ολοκληρωθεί η θεραπεία των ιδίων και των συντρόφων τους, και να έχουν αποδράμει όλα τα κλινικά συμπτώματα. Όλες οι γυναίκες με διάγνωση ΦΝΠ πρέπει να εξετάζονται για γονοκοκκική λοίμωξη, χλαμύδια, HIV και σύφιλη. Όλες οι γυναίκες με ΦΝΠ που διαγνώστηκαν με γονοκοκκική ή χλαμυδιακή λοίμωξη πρέπει να επανελέγχονται σε 3 μήνες ή αν δεν είναι εφικτό τουλάχιστον στην επόμενη επίσκεψη σε λιγότερο από 1 έτος από την αρχική θεραπεία. Φυσικά, πρέπει να ελέγχονται και να θεραπεύονται όλοι οι ερωτικοί σύντροφοι των τελευταίων 60 ημερών από τη διάγνωση.

2.5. Πρωκτίτιδα, πρωκτοκολίτιδα και εντερίτιδα

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

2.5.1. Πρωκτίτιδα

Η οξεία πρωκτίτιδα, η οποία παριστά φλεγμονή του πρωκτικού σωλήνα με ταυτόχρονη προσβολή πολλές φορές και του ορθικού βλεννογόνου, μπορεί να είναι λοιμώδους προέλευσης ή, σπανιότερα, εκδήλωση ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Σε άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες (ΑΣΑ) εμφανίζεται κλινικά συχνότερα στα άτομα με παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή. Τα παθογόνα περιλαμβάνουν: *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* (συμπεριλαμβανομένων των οροτύπων LGV), *T. pallidum*, HSV και Mpox. Σε άτομα με HIV, η

ερπητική πρωκτίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με βαριά συμπτωματολογία και σημειολογία, απότοκος της έκπτωσης της κυτταρικής ανοσίας.
Η γονοκοκκική λοίμωξη οδηγεί συχνά σε έκδηλη πρωκτίτιδα, ενώ η λοίμωξη από χλαμύδια είναι μερικές φορές ασυμπτωματική. Ωστόσο, στους ΑΣΑ έχουν αναφερθεί κρούσματα πρωκτίτιδας που σχετίζονται με το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα (LGV). Η LGV πρωκτίτιδα δύναται να εκδηλωθεί με λίαν επώδυνα έλκη, τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλούν αιματοχεσία και επίμονο τεινεσμό, καθιστώντας προβληματική, σε κλινικό επίπεδο, τη διαφορική διαγνωστική προσπέλαση.
Σύνοψη κλινικών εκδηλώσεων και διαγνωστικών ενεργειών: η λοιμώδης πρωκτίτιδα εισβάλλει με οξύ πρωκτικό/ορθικό άλγος, αιμορραγία ή/και πυώδη έκκριση που συχνά σχετίζεται με επώδυνη, επείγουσα έπειξη προς αφόδευση (τεινεσμός). Η επισκόπηση του πρωκτικού δακτυλίου και της περιπρωκτικής περιοχής μπορεί να μην αποκαλύψει ειδικά παθογνωμονικά σημεία, αλλά μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία εκκρίματος, ενώ η δακτυλική εξέταση του πρωκτικού σωλήνα/ορθού αποβαίνει θετική για διάχυτη ευαισθησία. Η διάγνωση της οξείας πρωκτίτιδας καθίσταται ύποπτη από την ενδελεχή λήψη ατομικού ιστορικού και τη φυσική εξέταση και η αιτιολογία καθορίζεται συνήθως με τον εργαστηριακό έλεγχο για τα ΣΜΝ.

2.5.2. Διαγνωστική προσπέλαση
- Πρωκτικό επίχρισμα για γονόκοκκο (NAAT ή καλλιέργεια), χλαμύδια (NAAT), και κατά περίπτωση HSV (PCR)
- Ορολογικός έλεγχος για σύφιλη.
- Pap test πρωκτού, εάν δεν έχει γίνει τους τελευταίους 12 μήνες.
- Όλοι οι ΑΣΑ με πρωκτίτιδα θα πρέπει να ελέγχονται και για άλλα ΣΜΝ.
- Πρωκτικό επίχρισμα για Mpox (PCR). Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις Mpox που εκδηλώθηκαν ως πρωκτίτιδα.

Η πρωκτίτιδα πρέπει να διακρίνεται από την πρωκτοκολίτιδα και την εντερίτιδα, αφού και οι δύο νοσολογικές οντότητες εμφανίζονται με διάχυτο κωλικοειδές κοιλιακό άλγος και διαρροϊκές κενώσεις (για την πρωκτοκολίτιδα, αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται σε συνδυασμό με συμπτώματα πρωκτίτιδας). Τα εντερικά παθογόνα που προκαλούν πρωκτοκολίτιδα, όπως το *Campylobacter,* η *Shigella,* η *Salmonella,* η *Giardia* και η *Entamoeba histolytica*, δεν θεωρούνται σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, αλλά η σεξουαλική μετάδοση περιγράφεται σαφώς μεταξύ των ΑΣΑ, και ιδιαίτερα μεταξύ των ατόμων με HIV λοίμωξη.
Σε άνδρες με πρωκτίτιδα, η πρωκτοσκόπηση μπορεί να αναδείξει αλλοιώσεις φλεγμονής ή ευθραυστότητας του βλεννογόνου. Η παρουσία ελκών μπορεί να υποδηλώνει LGV, HSV λοίμωξη ή σύφιλη ως υποκείμενο παθογόνο παράγοντα. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί χρώση κατά Gram σε οποιοδήποτε έκκριμα, για να επιβεβαιωθεί η παρουσία ουδετερόφιλων.

2.5.3. Εντερίτιδα
Μετά στοματοπρωκτική επαφή. Σε υγιή άτομα, συχνότερα ενοχοποιείται η *Giardia lamblia*, ενώ στα άτομα με HIV εντερίτιδα μπορεί να προκληθεί από διάφορα παθογόνα που μπορεί να μη μεταδίδονται σεξουαλικά, όπως CMV, *Mycobacterium avium intracellulare, Salmonella sp., Campylobacter sp., Shigella sp., Cryptosporidium, Microsporidium* και *Isospora.* Επιπλέον, η εντερίτιδα μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την HIV λοίμωξη.

3. Αιτιολογική θεραπευτική αντιμετώπιση νοσημάτων που μεταδίδονται κυρίως με σεξουαλική μετάδοση, πλην HIV και ηπατίτιδων

3.1. Βακτηριακές λοιμώξεις

3.1.1. Neisseria gonorrhoeae
Η μόλυνση με *Neisseria gonorrhoeae* στις Ηνωμένες Πολιτείες αποτελεί τη δεύτερη πιο διαδεδομένη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Οι παράγοντες κινδύνου για γονόρροια παρουσίαζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου για γονόρροια

Νέος σεξουαλικός σύντροφος
Πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι
Νεαρή ηλικία
Εθνικές μειονότητες
Χαμηλό μορφωτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο
Χρήση ψυχοδραστικών ουσιών
Προηγούμενη γονοκοκκική λοίμωξη

Η συμπτωματική γονόρροια οδηγεί στην κλινική εκδήλωση ουρηθρίτιδας στους άνδρες και τραχηλίτιδας στις γυναίκες. Η γονόρροια χωρίς την εφαρμογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε επιδιδυμίτιδα στους άνδρες και σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (ΦΝΠ - PID) στις γυναίκες, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές όπως υπογονιμότητα, εξωμήτριο κύηση και χρόνιο πυελικό άλγος. Πιο σπάνια, οι γονοκοκκικές λοιμώξεις μπορεί μέσω αιματογενούς διασποράς να εκδηλωθούν ως διάχυτες γονοκοκκικές λοιμώξεις, και πιο συγκεκριμένα ως σύνδρομο γονοκοκκικής αρθρίτιδας-δερματίτιδας, σηπτική αρθρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και μηνιγγίτιδα.

Μεταξύ των ΑΣΑ με σεξουαλική συμπεριφορά αυξημένου κινδύνου, η συχνότητα εμφάνισης γονόρροιας είναι αρκετά υψηλή. Τα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό προσβολής μετά από έκθεση διαφέρουν μεταξύ των μελετών.

Συσχέτιση με την HIV λοίμωξη: Η *N. gonorrhoeae* εμφανίζει σημαντική και αμφίδρομη επιδημιολογική συσχέτιση με τον HIV. Πρώτον, έχουν κοινή οδό μετάδοσης και παράγοντες κινδύνου. Δεύτερον, η παρουσία γονοκοκκικής λοίμωξης φαίνεται να διευκολύνει τη μετάδοση του HIV, και αντιστρόφως. Η διάγνωση γονοκοκκικής λοίμωξη σε HIV οροαρνητικούς ΑΣΑ αποτελεί ένδειξη χορήγησης PrEP (Pre Exposure Prophylaxis). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ανησυχητική αύξηση της μικροβιακής αντοχής του γονοκόκκου. Οι εγχώριες και διεθνείς προσπάθειες επιτήρησης του γονόκοκκου έχουν δείξει αυξημένη αντοχή παγκοσμίως σε πολλαπλές κατηγορίες αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των πενικιλλινών, των τετρακυκλινών, των μακρολιδίων και των φθοριοκινολονών, με τεκμηριωμένη διασταυρούμενη αντοχή. Μια ιδιαίτερα ανησυχητική τάση στην ανάπτυξη αντοχής στα αντιμικροβιακά κατά της *N. gonorrhoeae* ήταν η προοδευτική μείωση της ευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες και ο εντοπισμός υψηλού επιπέδου αντοχής στην κεφτριαξόνη, προαναγγέλλοντας την πιθανότητα για μη θεραπεύσιμη γονόρροια στο κοντινό μέλλον. Σε άτομα με γονοκοκκική λοίμωξη συχνά συνυπάρχει λοίμωξη από *C. trachomatis*, συνεπώς η αγωγή θα πρέπει να καλύπτει πιθανή χλαμυδιακή λοίμωξη (**Πίνακας 7**).

Πίνακας 7. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της γονοκοκκικής λοίμωξης

Ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, πρωκτίτιδα, φαρυγγίτιδα	Κεφτριαξόνη 1 g IM άπαξ ΚΑΙ αζιθρομυκίνη 2 g per os άπαξ
Αλλεργία στις β-λακτάμες	Γενταμικίνη 240 mg IM άπαξ *ΚΑΙ* αζιθρομυκίνη 2 g per os άπαξ ή Σιπροφλοξασίνη 500 mg per os άπαξ (μόνο επί τεκμηριωμένης ευαισθησίας)
Αντένδειξη ΙΜ χορήγησης	Κεφιξίμη 400 mg per os άπαξ *ΚΑΙ* αζιθρομυκίνη 2 g per os άπαξ
Επιπλεγμένη λοίμωξη: ● σύνδρομο αρθρίτιδας-δερματίτιδας ● μηνιγγίτιδα ● ενδοκαρδίτιδα	 Κεφτριαξόνη 1 g x 1, ΙΜ ή IV για >7 ημέρες Κεφτριαξόνη 2 g x 1, IV για 10-14 ημέρες Κεφτριαξόνη 2 g x 1, IV για > 4 εβδομάδες

Παρακολούθηση: Εργαστηριακός έλεγχος μετά τη θεραπεία (test of cure - TOC) δεν απαιτείται στα άτομα που διαγιγνώσκονται με μη επιπλεγμένη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα και πρωκτίτιδα και έλαβαν αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Επί εμμονής των συμπτωμάτων πρέπει να γίνεται καλλιέργεια και έλεγχος αντοχής στα αντιμικροβιακά. Η εμμένουσα συμπτωματολογία μπορεί να οφείλεται και σε άλλα παθογόνα, όπως μυκόπλασμα.
Τα άτομα με φαρυγγική λοίμωξη πρέπει να ελεγχθούν με καλλιέργεια ή NAAT 7-14 ημέρες μετά τη λήψη αγωγής. Επί θετικής NAAT συστήνεται η διενέργεια επιβεβαιωτικής καλλιέργειας και ελέγχου αντοχής πριν την επαναθεραπεία.
Για αποφυγή του κινδύνου επαναμόλυνσης, θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα μέχρι να ολοκληρώσουν τη θεραπεία και οι εκάστοτε σεξουαλικοί σύντροφοι.
Σεξουαλικοί σύντροφοι: Αναζήτηση και έλεγχος συντρόφων έως 60 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας.

3.1.2. Chlamydia trachomatis

Το *Chlamydia trachomatis* είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο Gram-αρνητικό βακτήριο που προκαλεί λοιμώξεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι η πιο συχνά αναφερόμενη σεξουαλικά μεταδιδόμενη βακτηριακή λοίμωξη, και σύνηθες αίτιο ουρηθρίτιδας στους άνδρες και τραχηλίτιδας στις γυναίκες. Η εν πολλοίς ασυμπτωματική δεξαμενή λοιμώξεων παρέχει μια συνεχή πηγή μετάδοσης και επιτρέπει τη διατήρηση της υποκλινικής/λανθάνουσας νόσου. Η λοίμωξη από *C. trachomatis* μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ουλωδών/ινωτικών αλλοιώσεων στις σάλπιγγες, στις ωοθήκες, στο ενδομήτριο και, περιστασιακά, στο γειτονικό περίνεο, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο μελλοντικής εξωμητρίου κύησης και σαλπιγγικής στειρότητας. Αυτές οι επιπτώσεις είναι ο κύριος λόγος που το *C. trachomatis* εκτιμάται ως η πιο δαπανηρή και επιπλεγμένη, μη ιογενής, σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Οι συστάσεις ελέγχου για χλαμύδια παρουσίαζονται στον **Πίνακα 8.**

Πίνακας 8. Συστάσεις ελέγχου για χλαμύδια

- Άτομα με διάγνωση άλλου ΣΜΝ
- Σεξουαλικοί σύντροφοι ατόμων με ΣΜΝ ή φλεγμονώδη νόσο πυέλου
- Άτομα με πρωκτίτιδα ή πρωκτοκολίτιδα
- Ενήλικες ή νεογνά με πυώδη επιπεφυκίτιδα
- Άνδρες <40 ετών με οξεία επιδιδυμίτιδα / ορχίτιδα
- Γυναίκες <25 ετών, ετησίως
- Γυναίκες >25 ετών αν έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης*
- Γυναίκες με κολπικό/τραχηλικό έκκριμα
- Γυναίκες με οξύ πυελικό άλγος ή σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους νόσου της πυέλου
- Γυναίκες με μη αναμενόμενη διακοπή της κύησης
- Όλες οι έγκυες γυναίκες κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης
- Έγκυες <25 ετών ή με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης ελέγχονται και στον 1ο προγεννητικό έλεγχο
- ΑΣΑ ετησίως, ανά 3μηνο αν λαμβάνουν PrEP
- Διεμφυλικά άτομα με τράχηλο μήτρας ελέγχονται, όπως οι cis-γυναίκες

* *Νέος σεξουαλικός σύντροφος, περισσότεροι του ενός σεξουαλικοί σύντροφοι, σεξουαλικός σύντροφος με πολλαπλούς συντρόφους, σεξουαλικός σύντροφος με ΣΜΝ.*

Το *C. trachomatis* είναι ένα μικρό Gram-αρνητικό βακτήριο που είναι υποχρεωτικό ενδοκυτταρικό παθογόνο. Ο μακρύς κύκλος ζωής εξηγεί γιατί η θεραπεία με παράγοντες με μακρό χρόνο ημιζωής ή η παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών είναι απαραίτητη για την εκρίζωση της λοίμωξης. Τα χλαμύδια δεν μπορούν να καλ-

λιεργηθούν σε τεχνητά μέσα, για αυτό απαιτείται καλλιέργεια ιστών για την ανάπτυξη του παθογόνου μικροοργανισμού. Ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό των χλαμυδίων είναι ότι η ανοσία στη λοίμωξη που προκαλούν είναι βραχύβια. Ως αποτέλεσμα: η επαναμόλυνση ή η επίμονη μόλυνση είναι συχνή.

Θεραπεία: Η αγωγή θα πρέπει να δίνεται αμέσως μετά τη λήψη των δειγμάτων για εργαστηριακό έλεγχο και εν αναμονή των αποτελεσμάτων. Τα σχήματα μίας δόσης έχουν το πλεονέκτημα καλύτερης συμμόρφωσης του ασθενούς, αλλά η θεραπεία με δοξυκυκλίνη έχει υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης (**Πίνακας 9**).

Για μείωση της πιθανότητας μετάδοσης, σε ασθενείς που θεραπεύονται για χλαμυδιακή λοίμωξη, θα πρέπει να συστήνεται να απέχουν από σεξουαλικές επαφές για 7 ημέρες μετά από θεραπεία μιας δόσης ή έως την ολοκλήρωση του 7ήμερου σχήματος θεραπείας, με τη προϋπόθεση βέβαια ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει. Για αποφυγή του κινδύνου επαναμόλυνσης, θα πρέπει επίσης να συστήνεται αποχή από τη σεξουαλική τους δραστηριότητα μέχρι να ολοκληρώσουν τη θεραπεία και οι εκάστοτε σεξουαλικοί σύντροφοι. Τέλος, πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς έλεγχος και για άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως σύφιλη και HIV λοίμωξη.

Έλεγχος για ανταπόκριση στη θεραπεία (TOC) συστήνεται σε περιπτώσεις, όπως:

- κύηση,
- επιμονή ή υποτροπή συμπτωμάτων,
- υποψία μη συμμόρφωσης στη θεραπεία,
- υποψία επαναλοίμωξης.

Πίνακας 9. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της γονοκοκκικής λοίμωξης

Ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, πρωκτίτιδα, φαρυγγίτιδα	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 7 ημέρες 2ης γραμμής: Αζιθρομυκίνη 1g per os, άπαξ *ή* Λεβοφλοξασίνη 500 mg per os, για 7 ημέρες
Κύηση - θηλασμός	Αζιθρομυκίνη 1g per os, άπαξ 2ης γραμμής: Αμοξυκιλλίνη 500 mg x 3 per os, για 7 ημέρες

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

Το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα (LGV) είναι σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από τους ορότυπους L1, L2 και L3 του *C. trachomatis*. Στα ανεπτυγμένα κράτη θεωρούνταν σπάνιο μέχρι το 2003. Ωστόσο, μια πρόσφατη επιδημία στην Ολλανδία μεταξύ ΑΣΑ οδήγησε σε αύξηση του LGV στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η πλειονότητα των λοιμώξεων σε ΑΣΑ οφείλεται στον ορότυπο L2b. Η μετάδοση γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, ενώ έως και 25% των ατόμων με λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματικά.

Διάγνωση: επί κλινικής υποψίας (**Πίνακας 10**), πρέπει να γίνεται μοριακός έλεγχος με NAAT και επί θετικού αποτελέσματος για *Chlamydia trachomatis* πρέπει να γίνει προσδιορισμός του οροτύπου. Η θεραπεία ατόμων με αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα παρουσιάζεται στο **Πίνακα 11**.

Για τα εναλλακτικά σχήματα απαιτείται επανέλεγχος με NAAT, 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (test of cure). Επιπρόσθετα μπορεί να χρειαστεί αντιμετώπιση των επιπλοκών, όπως παροχέτευση αποστημάτων ή χειρουργική αποκατάσταση ινώσεων-στενώσεων.

Πίνακας 10. Συστάσεις ελέγχου για αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα (LGV)

ΑΣΑ με *C. trachomatis* σε πρωκτικό δείγμα, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων
Άτομα με HIV ή που λαμβάνουν PrEP
Επαφές επιβεβαιωμένων κρουσμάτων LGV
Συμπτωματολογία ύποπτη για LGV
C. trachomatis σε ούρα, ουρηθρικό ή φαρυγγικό δείγμα και εμμένουσα συμπτωματολογία παρά τη λήψη της συνιστώμενης αγωγής

Πίνακας 11. Θεραπεία σε συμπτωματικά και ασυμπτωματικά άτομα με LGV

Θεραπεία 1ης γραμμής
Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 21 ημέρες
Εναλλακτικά
Αζιθρομυκίνη 1 g per os άπαξ ή 1g μία φορά την εβδομάδα, για 3 εβδομάδες ή Ερυθρομυκίνη* 500 mg x4 per os για 21 ημέρες

** Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.*

Σεξουαλικοί σύντροφοι: Συστήνεται ο έλεγχος των συντρόφων έως και 3 μήνες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας για *C. trachomatis* και η χορήγηση εμπειρικής θεραπείας με δοξυκυκλίνη μέχρι τη λήψη αρνητικών αποτελεσμάτων για LGV. Σε άτομα με HIV λοίμωξη η θεραπεία είναι ίδια.

3.1.4 Mycoplasma genitalium

Το *M. genitalium* προκαλεί συμπτωματική και ασυμπτωματική ουρηθρίτιδα στους άνδρες και ευθύνεται για το 10-15% των περιπτώσεων της μη γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας (NGU) και για το 40% επίμονης ή υποτροπιάζουσας ουρηθρίτιδας.

Στους άνδρες, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να ενοχοποιούν το *M. genitalium* για χρόνιες επιπλοκές (π.χ. επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα ή υπογονιμότητα). Αντίθετα, στις γυναίκες, η λοίμωξη από *M. genitalium*, έχει συσχετιστεί με τραχηλίτιδα (10-30% των περιπτώσεων), ΦΝΠ, πρόωρο τοκετό, αυτόματη αποβολή και υπογονιμότητα. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, η λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Οι συνέπειες της ασυμπτωματικής λοίμωξης παραμένουν άγνωστες. Λοίμωξη από *M. genitalium* αναφέρεται και στο ορθό, κυρίως σε ΑΣΑ (1 - 26%).

Διάγνωση: το *M. genitalium* είναι βραδέως αναπτυσσόμενος μικροοργανισμός, καθιστώντας την καλλιέργεια του στην κλινική πράξη αδύνατη. Εξέταση εκλογής αποτελεί ο μοριακός έλεγχος με ΝΑΑΤ. Άνδρες με υποτροπιάζουσα μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και γυναίκες με υποτροπιάζουσα τραχηλίτιδα και ΦΝΠ θα πρέπει να εξετάζονται για *M. genitalium*. Δε συστήνεται ο έλεγχος σε ασυμπτωματικά άτομα.

Θεραπεία: η αντοχή του *M. genitalium* στην αζιθρομυκίνη, έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια (44 - 90%) και συνδέεται με αποτυχία στη θεραπεία. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει δυνατότητα ελέγχου αντοχής, προτείνεται από το CDC η θεραπεία σε δύο βήματα (**Πίνακας 12**). Σε ανθεκτικά στελέχη μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριστιναμυκίνη 1g per os 4 φορές ημερησίως, για 10 ημέρες. Δεν κυκλοφορεί, όμως, στην Ελλάδα.

Πίνακας 12. Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα σε δύο βήματα, όταν δεν είναι δυνατός ο έλεγχος αντοχής (CDC 2021), για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *M. genitalium*.

Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 7 ημέρες *ακολουθούμενη από* Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 per os, για 7 ημέρες*

**Επί αλλεργίας στις κινολόνες προτείνεται η δοξυκυκλίνη να ακολουθείται από αζιθρομυκίνη 1g εφάπαξ και στη συνέχεια 500 mg x 1 για 3 επιπλέον ημέρες. Σε αυτή την περίπτωση, συστήνεται έλεγχος μετά τη θεραπεία (ΤΟC) σε 21 ημέρες.*

3.1.5. Treponema pallidum (σύφιλη)

Η σύφιλη είναι μια πολυσυστηματική νόσος που προκαλείται από το *T. pallidum*. Διακρίνεται σε στάδια βάσει των κλινικών ευρημάτων, τα οποία καθορίζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση. Η σύφιλη, ανάλογα με τη διάρκεια της λοίμωξης, χωρίζεται σε πρώιμη (<1 έτος) και όψιμη (≥1 έτος). Στην πρώιμη φάση ανήκουν η πρωτογόνος (ανώδυνο έλκος), η δευτερογόνος (δερματικό εξάνθημα, βλεννογονοδερματικές βλάβες, λεμφαδενοπάθεια) και πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη (ορολογικά ευρήματα χωρίς κλινική νόσο). Η όψιμη φάση περιλαμβάνει την τριτογόνο σύφιλη (κομμιώματα, προσβολή καρδιάς, νευροσύφιλη) και την όψιμη λανθάνουσα σύφιλη. Οι συστάσεις ελέγχου για σύφιλη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 13**.

Πίνακας 13. Συστάσεις ελέγχου για σύφιλη

● Έγκυες (1ο και 3ο τρίμηνο της κύησης)
● Αιμοδότες, δότες παραγώγων αίματος και συμπαγών οργάνων
● Άτομα με διάγνωση άλλου ΣΜΝ
● Άτομα με HIV λοίμωξη
● Άτομα που λαμβάνουν PrEP, ανά τρίμηνο
● Άτομα με HBV ή HCV λοίμωξη
● Συμπτωματολογία συμβατή με πρώιμη σύφιλη (πρωτογόνο ή δευτερογόνο)
● Συμπτωματολογία συμβατή με πρώιμη νευροσύφιλη (απώλεια όρασης, ακοής)
● Άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες
● Εργαζόμενοι/ες στο σεξ

Διάγνωση: για τη διάγνωση της σύφιλης απαιτείται η διενέργεια δύο ορολογικών εξετάσεων, μιας μη τρεπονημικής και μιας τρεπονημικής (**Πίνακας 14**). Για τον γενικό προσυμπτωματικό έλεγχο, σύμφωνα με τον αντίστροφο διαγνωστικό αλγόριθμο, συστήνεται αρχικά η διενέργεια μιας ειδικής τρεπονημικής εξέτασης και σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος ποσοτική μη ειδική τρεπονημική δοκιμασία (**Εικόνα 1**). Η μικροσκόπηση σε σκοτεινό πεδίο δε συστήνεται πλέον για τον έλεγχο ρουτίνας. Οι μοριακές μέθοδοι (PCR) προτιμώνται για την εξέταση στοματικών ή άλλων βλαβών όπου ενδέχεται να ανευρίσκονται και άλλα τρεπονήματα, αλλά δεν υπάρχει διεθνώς εγκεκριμένο kit.

Πίνακας 14. Ορολογικές διαγνωστικές εξετάσεις σύφιλης

Μέθοδος	**Σχόλια**
Μη ειδικές τρεπονημικές	
VDRL RPR TRUST	Όχι αυτοματοποιημένες, φθηνές υψηλή ευαισθησία, ανιχνεύουν IgG και IgM

Ειδικές τρεπονημικές	
TPHA TPPA	Όχι αυτοματοποιημένες, φθηνές
EIA ELISA CLIA	Ακριβές, χαμηλή ειδικότητα, μη τυποποιημένες
FTA-Abs	Ακριβή, χρονοβόρα, δύσχρηστη

Ενδείξεις οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ)

- Θετικός ορολογικός έλεγχος ΚΑΙ
- Παρουσία νευρολογικών, οφθαλμικών, ακουστικών συμπτωμάτων ή σημείων ανεξαρτήτως σταδίου νόσου ή
- Τριτογόνος σύφιλη (κομμιώματα, καρδιαγγειακή σύφιλη, ψυχιατρική νόσος) ή
- Σε αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής (και απουσία επαναλοίμωξης)

Διάγνωση: η διάγνωση της νευροσύφιλης βασίζεται στο συνδυασμό των εξετάσεων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) (αριθμός κυττάρων, πρωτεΐνη, VDRL) και την παρουσία θετικών ορολογικών δοκιμασιών στο αίμα. Η VDRL στο ΕΝΥ έχει υψηλή ειδικότητα, αλλά χαμηλή ευαισθησία. Για αυτό, επί συμβατής κλινικής εικόνας, θετικού ορολογικού ελέγχου, πλειοκύττωσης ή αυξημένης πρωτεΐνης στο ΕΝΥ, η διάγνωση της νευροσύφιλης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Εναλλακτικά, δύναται να διενεργηθεί ειδική τρεπονημική εξέταση στο ΕΝΥ, όπου επί αρνητικού αποτελέσματος η διάγνωση νευροσύφιλης θεωρείται απίθανη.

Θεραπεία: για την αντιμετώπιση της σύφιλης ανεξαρτήτως σταδίου, θεραπεία εκλογής θεωρείται η ενδομυϊκή χορήγηση βενζαθενικής πενικιλλίνης G (BPG) (**Πίνακας 15**). Για την αποφυγή του πόνου στο σημείο της έγχυσης και τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία, μπορεί μέρος του διαλύτη να αντικατασταθεί από ίσο όγκο διαλύματος λιδοκαΐνης 1%. Λόγω της παρατηρούμενης περιοδικής έλλειψης BPG, προτείνονται εναλλακτικά σχήματα με δοξυκυκλίνη.

Αντίδραση Jarisch-Herxheimer: παρατηρείται συνήθως μετά τη λήψη θεραπείας για πρώιμη σύφιλη και περιλαμβάνει οξύ εμπύρετο με κεφαλαλγία, μυαλγίες και ρίγος, τα οποία αυτοπεριορίζονται εντός 24 ωρών. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων και να καθοδηγούνται στη λήψη αντιπυρετικών. Επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν στην περίπτωση νευρολογικής ή οφθαλμικής νόσου και κατά την εγκυμοσύνη. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, μπορεί να χορηγηθεί για την πρόληψη των επιπλοκών πρεδνιζολόνη 40-60mg ημερησίως για 3 ημέρες, με έναρξη 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας για τη σύφιλη.

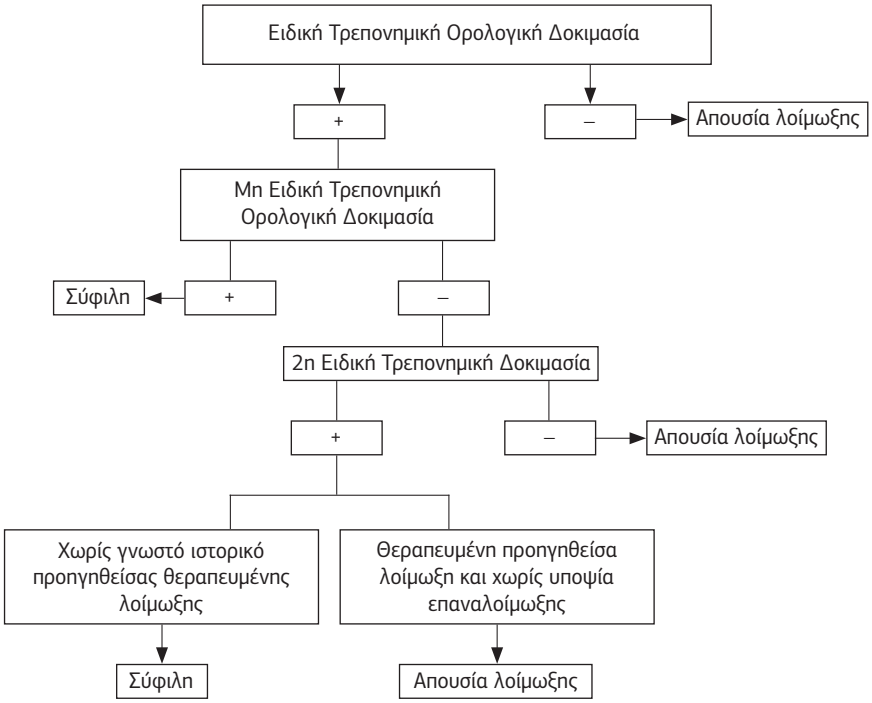
Παρακολούθηση: επανέλεγχος με ποσοτική μη τρεπονημική δοκιμασία συστήνεται σε 3, 6 και 12 μήνες από την έναρξη θεραπείας της σύφιλης. Επαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί ο υποτετραπλασιασμός του τίτλου αντισωμάτων στους 6 μήνες. Επί μη ανταπόκρισης γίνεται επανέλεγχος στους 12 μήνες και αν δεν υπάρχει ανταπόκριση γίνεται επανάληψη της θεραπείας ως επί όψιμης σύφιλης. Πιο αργή ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να παρατηρηθεί στις εξής περιπτώσεις:

- προχωρημένο στάδιο συφιλιδικής λοίμωξης,
- χαμηλός ≤1/8 αρχικός τίτλος αντισωμάτων,
- άτομα που έχουν λάβει ξανά θεραπεία για σύφιλη,

Αποτυχία της θεραπείας αποτελεί η αύξηση του τίτλου αντισωμάτων ≥4 φορές ή η επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων και όταν έχει αποκλειστεί η επαναλοίμωξη.

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

Εικόνα 1. Αντίστροφος διαγνωστικός αλγόριθμος σύφιλης (CDC, 2023)



Πίνακας 15. Συνοπτικός πίνακας θεραπείας σύφιλης

Πρώιμη σύφιλη (πρωτογόνος, δευτερογόνος, πρώιμη λανθάνουσα)
Βενζαθενική πενικιλλίνη G 2.400.000 IU IM άπαξ (1.200.000 IU σε κάθε γλουτό) *Επί αιμορραγικών διαταραχών*: Κεφτριαξόνη 1 g x 1 IV, για 10 ημέρες ή Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 14 ημέρες *Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη ή έλλειψη βενζαθενικής πενικιλλίνης G:* Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 14 ημέρες
Όψιμη σύφιλη (τριτογόνος, όψιμη λανθάνουσα)
Βενζαθενική πενικιλλίνη G 2.400.000 IU IM τις ημέρες 1, 8, 15.* *Επί αλλεργίας στην πενικιλλίνη ή έλλειψης βενζαθενικής πενικιλλίνης G:* Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 per os, για 21-28 ημέρες ή απευαισθητοποίηση
Νευροσύφιλη, οφθαλμική ή ακουστική σύφιλη
Βενζυλική πενικιλλίνη 18-24.000.000 IU ημερησίως, IV, διαιρεμένα σε 6 δόσεις, για 10-14 ημέρες[§] *Εναλλακτικά:* Κεφτριαξόνη 1-2 g x 1 IV, για 10-14 ημέρες Επί σοβαρής αλλεργίας συστήνεται απευαισθητοποίηση.

Ειδικοί πληθυσμοί
Η θεραπεία δεν μεταβάλλεται στην HIV λοίμωξη, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα εναλλακτικά σχήματα. Στην εγκυμοσύνη έχει ένδειξη μόνο η βενζαθενική πενικιλλίνη G για τη θεραπεία της σύφιλης. Ενδέχεται η χορήγηση και μιας 2ης δόσης, μετά από 7 ημέρες, για τη θεραπεία της πρώιμης σύφιλης να είναι πιο αποτελεσματική για την πρόληψη της συγγενούς σύφιλης, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

**Η προτιμότερη περίοδος ανάμεσα στις δόσεις είναι 7-9 ημέρες. Αν υπάρξει καθυστέρηση >10-14 ημέρες το σχήμα πρέπει να ξεκινήσει από την αρχή. Ειδικά κατά την εγκυμοσύνη, αν κάποια δόση καθυστερήσει >9 ημέρες, πρέπει να επαναληφθεί ολόκληρο το σχήμα.*

§ Μετά την ολοκλήρωση της IV αγωγής, συστήνεται η συνέχιση της θεραπείας με βενζαθενική πενικιλλίνη G ανά 7 ημέρες, για 1-3 εβδομάδες.

Οι σύντροφοι ασθενών με ενεργό λοίμωξη θα πρέπει να θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να μολυνθούν και να θεραπεύονται, αν είχαν σεξουαλική επαφή με τον ασθενή:

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

3.1.6. Haemophilus ducreyi - μαλακό έλκος

Θεραπεία 1ης γραμμής: αζιθρομυκίνη 1 g per os άπαξ ή κεφτριαξόνη 250mg IM άπαξ

Θεραπεία 2ης γραμμής: σιπροφλοξασίνη 500 mg x 2 per os επί 3 ημέρες ή ερυθρομυκίνη 500 mg x 3 per os επί 7 ημέρες, η οποία όμως δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

- Άτομα με HIV λοίμωξη: ίδια θεραπεία.

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

Σεξουαλικοί σύντροφοι: θεραπεία συντρόφων έως 10 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας του ασθενούς.

3.2. Λοιμώξεις από πρωτόζωα - Τριχομοναδική κολπίτιδα

(βλ. κεφάλαιο 28. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των γυναικολογικών & μαιευτικών λοιμώξεων).

3.3. Λοιμώξεις από μύκητες - Μυκητιασική κολπίτιδα

(βλ. κεφάλαιο 28. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των γυναικολογικών & μαιευτικών λοιμώξεων).

3.4. Βακτηριακή κόλπωση

(βλ. κεφάλαιο 28. Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των γυναικολογικών & μαιευτικών λοιμώξεων).

3.5. Παρασιτικές λοιμώξεις

3.5.1. Ψώρα (Sarcoptes scabiei)

Προτιμώμενη θεραπεία: Benzyl benzoate 25% τοπική χρήση ή Ιβερμεκτίνη 200 μg/kg ΒΣ από του στόματος. Δεν είναι διαθέσιμη εμπορικά permethrin 5% η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης ως προτιμώμενη θεραπεία, ως γαλενικό σκεύασμα σε συνεργασία με φαρμακοποιό. Εναλλακτικά: Sulfur precipitate 5-6% τοπική χρήση.

Ανάλογα με την αγωγή που χρησιμοποιείται μπορεί να χρειασθούν αλλεπάλληλες χορηγήσεις και επανάληψη θεραπείας μετά από 7 ή 14 μέρες.

Σεξουαλικοί σύντροφοι: θεραπεία των συντρόφων έως 30 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας του ασθενούς. Θεραπεία και των οικείων-στενών επαφών του ασθενούς.
Κύηση: προτιμάται η αγωγή με Sulfur precipitate. Η ασφάλεια του Benzyl benzoate ή της ιβερμεκτίνης για το έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.
Απαραίτητα τα γενικά μέτρα πρόληψης της διασποράς.
HIV λοίμωξη: ίδια θεραπεία.

3.5.2. Φθειρίαση εφηβαίου (Pthirus pubis)
Προτιμώμενη θεραπεία: τοπική χρήση Benzyl benzoate 25% (emulsion) ή malathion (lotion, shampoo) ή permethrin + malathion + piperonyl butoxide (spray) ή phenothrin (lotion, shampoo, gel). Εναλλακτικά: Sulfur precipitate 5-6% τοπική χρήση. **HIV λοίμωξη:** ίδια θεραπεία.
Σεξουαλικοί σύντροφοι: έλεγχος συντρόφων έως 10 ημέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας και επί ευρημάτων (όχι προληπτικά) χορηγείται θεραπεία.
Κύηση: ίδια θεραπεία. Η ασφάλεια του Benzyl benzoate για το έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.

3.6. Λοιμώξεις από ιούς

3.6.1. Έρπης γεννητικών οργάνων HSV-1 και HSV-2
Θεραπεία - Πρώτο επεισόδιο: έναρξη θεραπείας μέσα σε 5 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (**Πίνακας 16**). Η αντιική θεραπεία δεν τροποποιεί τη φυσική ιστορία της νόσου. Ο συνδυασμός τοπικής θεραπείας με συστηματική θεραπεία δεν προσφέρει επιπλέον όφελος. Όλα τα διαθέσιμα φάρμακα μειώνουν την ένταση και τη διάρκεια των συμπτωμάτων.

Πίνακας 16. Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα για τον έρπητα γεννητικών οργάνων

Πρώτο επεισόδιο*	Ακυκλοβίρη 400 mg per os x 3, για 7-10 ημέρες ή Φαμσικλοβίρη 250 mg per os x 3, για 7-10 ημέρες ή Βαλακυκλοβίρη 1 g per os x 2, για 7-10 ημέρες
Καταστολή υποτροπών	Ακυκλοβίρη 400 mg per os x 2 ή Βαλακυκλοβίρη 500 mg per os, άπαξ ημερησίως[$] ή Βαλακυκλοβίρη 1 g per os, άπαξ ημερησίως ή Φαμσικλοβίρη 250 mg per os x 2
Θεραπεία υποτροπής	Ακυκλοβίρη 800 mg per os x 2, για 5 ημέρες ή Ακυκλοβίρη 800 mg per os x 3, για 2 ημέρες ή Φαμσικλοβίρη 1 g per os x 2, για 1 ημέρα ή Φαμσικλοβίρη 500 mg per os άπαξ, ακολουθούμενο από 250 mg x 2, για 2 ημέρες ή Φαμσικλοβίρη 125 mg x 2 per os, για 5 ημέρες ή Βαλακυκλοβίρη 500 mg x 2 per os, για 3 ημέρες ή Βαλακυκλοβίρη 1 g per os x 1, για 5 ημέρες

** Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί αν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος μετά από 10 ημέρες αγωγής.*
$ Το συγκεκριμένο σχήμα είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην περίπτωση συχνών υποτροπών (≥10 επεισόδια / έτος).

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.

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

Καταστολή των υποτροπών:

● Η κατασταλτική θεραπεία μειώνει τη συχνότητα υποτροπών γεννητικού έρπητα κατά 70-80% και προσφέρει βελτίωση της ποιότητας ζωής.
● Η θεραπεία με βαλακυκλοβίρη 500 mg ημερησίως μειώνει τη μετάδοση του HSV-2 στο σεξουαλικό σύντροφο στα ετερόφυλα ζευγάρια.
● Ενδείξεις κατασταλτικής θεραπείας:
✔ συχνές υποτροπές (περίπου ανά 2 μήνες ή 6 φορές ανά έτος),
✔ άτομα που εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές από τη λοίμωξη,
✔ ορο-ασύμβατοι (sero-discordant) σεξουαλικοί σύντροφοι,
✔ άτομα με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους.

Η ανάγκη συνέχισης της κατασταλτικής θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται σε ετήσια βάση.

Έρπης γεννητικών οργάνων (ΕΓΟ) και κύηση: γυναίκες με πρώτο επεισόδιο ΕΓΟ στη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να θεραπεύονται με αντιικά. Καισαρική τομή θα πρέπει να εκτελείται σε γυναίκες με πρώτο επεισόδιο ή υποτροπιάζοντα ΕΓΟ όταν έχουν ενεργείς βλάβες κατά τον τοκετό.

3.6.2. Ευλογιά των πιθήκων (Mpox – προηγουμένως Monkeypox)

Η νόσος έχει ως αίτιο τον διπλής DNA έλικας ιό Mpox (MPXV), που ανήκει στο γένος Orthopoxvirus της οικογένειας Poxviridae, και μέχρι πρόσφατα θεωρείτο σπάνια νόσος που ενδημούσε σε χώρες της Δυτικής και Κεντρικής Αφρικής. Η τεράστια επιδημία της ευλογιάς των πιθήκων από τον Μάιο του 2022 επανέφερε τη νόσο στο προσκήνιο.

Κρούσματα Mpox κατά τη διάρκεια αυτής της επιδημίας αποτελούν σχεδόν αποκλειστικά οι ΑΣΑ, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό (περίπου 40%) είναι άτομα που ζουν με HIV. Παρόλα αυτά οποιαδήποτε στενή, προσωπική επαφή (δέρμα με δέρμα ή με εκκρίσεις του αναπνευστικού) μπορεί να οδηγήσει σε μετάδοση του ιού.

Κλινική εικόνα: το 50% των ασθενών εμφανίζει πρόδομο σύνδρομο με πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγίες, λεμφαδενοπάθεια. Στη συνέχεια εμφανίζεται το χαρακτηριστικό εξάνθημα, αρχικά βλατιδώδες που εξελίσσεται σε φυσαλιδώδες/φλυκταινώδες. Συνοδεύεται συχνά από άλγος ή/και κνησμό και μερικές φορές παρουσιάζει ομφαλοποίηση. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος με συχνότερες τις εντοπίσεις στα γεννητικά όργανα ή το πρόσωπο, ενώ συχνά η νόσος εκδηλώνεται ως επώδυνη πρωκτίτιδα χωρίς δερματικές εντοπίσεις. Τα συμπτώματα εμφανίζονται από 1 έως και 21 ημέρες μετά την έκθεση, αλλά συνήθως εντός μιας εβδομάδας. Διαρκούν 2-4 εβδομάδες ή και περισσότερο σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή.

Διάγνωση: ο ιός ανιχνεύεται με μοριακές μεθόδους Real-time PCR από δείγματα που λαμβάνονται από δερματικές βλάβες ή το φάρυγγα, καθώς επίσης σε αίμα, ούρα και άλλα βιολογικά υγρά. Η διάγνωση μπορεί επίσης να τεκμηριωθεί με ανασοϊστοχημεία σε βιοπτικό υλικό, καθώς και με κυτταροκαλλιέργεια του ιού μετά από ενοφθαλμισμό βιολογικού υλικού.

Επιπλοκές-πρόγνωση: παραμορφωτικές ουλές, δευτερογενής βακτηριακή επιμόλυνση των βλαβών, αφυδάτωση, απόστημα πρωκτού, αναπνευστική νόσος και βρογχοπνευμονία, κερατίτιδα με έλκη στον κερατοειδή, τύφλωση, σηψαιμία και εγκεφαλίτιδα έχουν περιγραφεί. Η θνητότητα στην πρόσφατη επιδημία είναι της τάξεως του 0,15%. Σοβαρή νόσος και θνητότητα παρατηρείται ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, κυρίως λόγω βακτηριακών επιπλοκών.

Αντιμετώπιση: η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, ιδιαίτερα σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς και οι περισσότεροι

ανακάμπτουν εντός 2-4 εβδομάδων, ενώ ενίοτε απαιτείται υποστηρικτική αγωγή και αντιμετώπιση των επιπλοκών με, αναλγητικά, ενυδάτωση, αντιμικροβιακά, παροχέτευση αποστημάτων και κλύσματα μεσαλαζίνης (για πρωκτίτιδα).

Νοσηλεία απαιτείται σε σοβαρή νόσο, για την αντιμετώπιση επιπλοκών (πνευμονίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σήψη) και για τη διαχείριση του πόνου, της αφυδάτωσης και της αδυναμίας σίτισης. Η νοσηλεία είναι προτιμότερο να γίνεται σε θάλαμο αρνητικής πιέσεως.

Τα αντιικά φάρμακα περιορίζονται για την αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που χρειάζονται νοσηλεία, των εγκύων γυναικών, των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων και αυτών με ενεργό δερματικό νόσημα.

Το Tecovirimat έχει εγκριθεί από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία της ευλογιάς, και χρησιμοποιείται παρηγορητικά σε ασθενείς με Mpox. Αν χορηγηθεί τις πρώτες 4-5 ημέρες από την εμφάνιση της νόσου μειώνει δραματικά τη θνητότητα, και έχει εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το cidofovir (προσοχή στη νεφροτοξικότητα) ή και το brincidofovir (προφάρμακο του cidofovir).

Πρόληψη: η περίοδος μετάδοσης αρχίζει από την έναρξη των συμπτωμάτων έως και την επούλωση των δερματικών βλαβών και την απόπτωση των εφελκίδων ή εσχαρών. Η κατ' οίκον απομόνωση, η χρήση ατομικών ειδών (ρούχα, πετσέτες, μαχαιροπήρουνα, πιάτα, ποτήρια), η υγιεινή των χεριών με νερό και σαπούνι ή αλκοολούχο αντισηπτικό -πριν και μετά την επαφή με δερματικές βλάβες- και η αναπνευστική υγιεινή (χρήση μάσκας) είναι οι βασικές συστάσεις του ΠΟΥ σε ασθενείς με την νόσο, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση σε οικείους. Επίσης, συστήνεται η αποφυγή της σεξουαλικής δραστηριότητας, καθώς και της επαφής με θηλαστικά ζώα για την αποφυγή του κινδύνου μετάδοσης σε αυτά.

Εμβολιασμός: προηγηθείς εμβολιασμός έναντι ευλογιάς μπορεί να προσφέρει κάποια διασταυρούμενη προστασία η οποία υπολογίζεται ως και 85%. Εντούτοις, η προστασία μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Έχει εγκριθεί επίσης το 3ης γενιάς εμβόλιο της ευλογιάς ImvanexTM (Modified Vaccinia Ankara Bavarian Nordic – MVA-BN), το οποίο χρησιμοποιείται υποδόρια ή ενδοδερμικά (σε μικρότερη δόση). Οι δύο δόσεις χορηγούνται με μεσοδιάστημα 28 ημερών. Η χρήση του εμβολίου πραγματοποιείται είτε ως

α) προληπτικός εμβολιασμός μετά την έκθεση (επαφές κρούσματος, σεξουαλικός σύντροφος με νόσο τις τελευταίες 2 εβδομάδες) ή ως

β) πρωτογενής προληπτικός εμβολιασμός πριν την έκθεση (πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι τις τελευταίες 2 εβδομάδες σε περιοχή με μετάδοση της νόσου) ή ως

γ) συνδυαστική στρατηγική προ -και μετά- την έκθεση προφύλαξης.

Ο εμβολιασμός συστήνεται και σε εργαστηριακούς και επαγγελματίες υγείας με δυνητική έκθεση στον ιό. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται εντός 4 ημερών από την έκθεση, αλλά μπορεί να χορηγηθεί ως και 14 ημέρες μετά.

3.6.3. Ηπατίτιδα Α

Η λοίμωξη από HAV μεταδίδεται κυρίως με την κοπρανοστοματική οδό, είτε με τη στενή επαφή με άτομο που έχει ηπατίτιδα Α είτε με σεξουαλική (στοματοπρωκτική) επαφή. Πρόκειται για αυτοπεριοριζόμενη νόσο που δεν καταλήγει σε χρόνια λοίμωξη ή χρόνια ηπατική νόσο. Ωστόσο, περίπου το 10% των ασθενών εμφανίζει υποτροπή των συμπτωμάτων κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την οξεία νόσηση. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια από ηπατίτιδα Α είναι σπάνια (συνολικό ποσοστό θνησιμότητας: 0,5%). Η πιθανότητα συμπτωματικής λοίμωξη σχετίζεται άμεσα με την ηλικία, με περίπου το 70% των ενηλίκων να έχουν συμπτώματα συμβατά με οξεία ιογενή ηπατίτιδα, ενώ η πλειονότητα των παιδιών έχουν ασυμπτωματική λοίμωξη. Τα αντισώματα που παράγονται μετά από λοίμωξη από HAV παραμένουν εφ' όρου ζωής και παρέχουν προστασία από επαναμόλυνση.

Διάγνωση: η διάγνωση απαιτεί ορολογικό έλεγχο. Η παρουσία IgM αντισωμάτων έναντι του HAV είναι διαγνωστική για οξεία λοίμωξη από HAV. Θετικά ολικά anti-HAV υποδεικνύουν ανοσία στο HAV, αλλά δεν διαφοροποιούν τρέχουσα από προηγούμενη HAV λοίμωξη.

Θεραπεία: συνήθως απαιτείται μόνο υποστηρικτική αγωγή, χωρίς διαιτητικούς περιορισμούς ή περιορισμούς στις δραστηριότητες. Νοσηλεία απαιτείται μόνο επί ενδείξεων αφυδάτωσης (λόγω εμέτων ή διάρροιας) και επί ενδείξεων οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.
Εμβολιασμός: συνιστώνται δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών σε νήπια ηλικίας 2–6 ετών. Σε περίπτωση που δεν έχει προηγηθεί εμβολιασμός κατά την παιδική ηλικία, ο εμβολιασμός συνιστάται να γίνεται σε:
- ΑΣΑ,
- χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών (ενδοφλέβιων και μη),
- άτομα με HIV λοίμωξη,
- άστεγους,
- ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες πήξης, καθώς και σε άτομα του στενού τους περιβάλλοντος,
- ταξιδιώτες σε περιοχές με υψηλή και μέση ενδημικότητα της νόσου,
- υγιείς ενήλικες ηλικίας ≤40 ετών, μη εμβολιασμένους, με πρόσφατη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α.

Χορηγούνται δύο δόσεις εμβολίου (Hep A) σε χρόνο 0 και 6 - 12 μήνες.
Σημείωση: θεωρείται χρήσιμος ο ορολογικός έλεγχος πριν τον εμβολιασμό για ανίχνευση ανοσίας στην ηπατίτιδα Α, αν και δεν είναι απαραίτητος. Ορολογικός έλεγχος μετά από εμβολιασμό δεν συστήνεται, παρά μόνο σε άτομα με σοβαρή ανοσοκαταστολή.

3.6.4. Ηπατίτιδα Β
Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) μεταδίδεται μέσω της έκθεσης του δέρματος ή του βλεννογόνου σε μολυσμένο με HBV αίμα ή σωματικά υγρά. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη είναι η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή με θετικό στον ιό σύντροφο, οι πολλαπλοί σύντροφοι, οι ΑΣΑ, η πρόσφατη λοίμωξη από άλλο ΣΜΝ και η χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών.
Η οξεία HBV λοίμωξη είναι ασυμπτωματική σε όλα σχεδόν τα βρέφη και παιδιά, στο 10–50% των ενηλίκων και σε μεγάλο ποσοστό των ατόμων που ζουν με HIV. Η οξεία κεραυνοβόλος ηπατίτιδα είναι σπάνια (<1%). Ο κίνδυνος για χρόνια λοίμωξη σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία. Περίπου το 90% των μολυσμένων βρεφών και το 30% των μολυσμένων παιδιών ηλικίας <5 ετών μολύνονται χρόνια, σε σύγκριση με 2%-6% των ατόμων που μολύνονται ως ενήλικες. Μεταξύ των ατόμων με χρόνια λοίμωξη HBV, ο κίνδυνος για πρόωρο θάνατο από κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι 15%-25%.
Διάγνωση: η διάγνωση τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας HBV λοίμωξης απαιτεί ορολογικό έλεγχο. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων ορολογικού ελέγχου για HBV παρουσιάζεται στον **Πίνακα 17**.
Αντιμετώπιση: για τα άτομα με οξεία HBV λοίμωξη προτείνεται μόνο υποστηρικτική αγωγή. Για τη χρόνια HBV λοίμωξη ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης.
Η χρόνια ηπατίτιδα Β έχει μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως η κίρρωση και ο καρκίνος του ήπατος, αλλά οι διαθέσιμοι εγκεκριμένοι παράγοντες μπορούν να πετύχουν (διαρκή) καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού και ύφεση της ηπατικής νόσου.

Πίνακας 17. Ερμηνεία αποτελεσμάτων ορολογικού ελέγχου για HBV

Ορολογικός έλεγχος				**Ερμηνεία**
HBsAg	Ολικά αντι-HBc	IgM αντι-HBc	Αντι-HBs	
-	-	-	-	Χωρίς προηγούμενη νόσηση
+	-	-	-	Πρώιμο στάδιο οξείας λοίμωξης
+	+	+	-	Οξεία λοίμωξη
-	+	+	-	Οξεία λοίμωξη σε αποδρομή
-	+	-	+	Φυσική ανοσία μετά από λοίμωξη
+	+	-	-	Χρόνια λοίμωξη

-	+	-	-	Προηγούμενη λοίμωξη, χρόνια λοίμωξη με χαμηλό ιικό φορτίο, παθητική μεταφορά σε βρέφος από HBsAg(+) μητέρα, ψευδώς θετικό.
-	-	-	+	Προηγούμενος εμβολιασμός

Πρόληψη: δύο προϊόντα είναι διαθέσιμα για την πρόληψη της HBV λοίμωξης:
Υπεράνοση γ-σφαιρίνη (HBIG): παρέχει προσωρινή προστασία (3-6 μήνες) έναντι της HBV λοίμωξης. Χρησιμοποιείται ως προφύλαξη μετά την έκθεση (PEP) σε συνδυασμό με το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β σε μη εμβολιασμένα άτομα ή άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό.
Εμβόλιο ηπατίτιδας Β: πρόληψη περιγεννητικής λοίμωξης μέσω ελέγχου ρουτίνας όλων των εγκύων γυναικών για HBsAg και ανοσοπροφύλαξη βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες με HBsAg ή μητέρες των οποίων η κατάσταση HBsAg είναι άγνωστη. Χορήγηση εμβολίου Hep B μετά τη γέννηση. Τα παιδιά που δεν εμβολιάζονται στη γέννηση πρέπει να λαμβάνουν 3 δόσεις εμβολίου ως εξής:
- σχήμα 0, 1, και 6 μήνες, αρχίζοντας από την ηλικία των 2 μηνών.
- Μεσοδιάστημα μεταξύ 1ης και 2ης δόσης: τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Μεσοδιάστημα μεταξύ της 1ης και 3ης δόσης: τουλάχιστον 4 μήνες.
- Η τελευταία δόση δεν πρέπει να χορηγείται πριν την ηλικία των 24 εβδομάδων (6 μηνών).
- Ο εμβολιασμός μπορεί να γίνει και με τη χρήση εξαδύναμων εμβολίων, σύμφωνα με τα δοσολογικά σχήματα που αναφέρονται στα φύλλα οδηγιών των αντίστοιχων εμβολίων.
- Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β συνιστάται σε όλους τους επίνοσους ενήλικες που δεν έχουν εμβολιασθεί στην παιδική ηλικία και ανήκουν σε ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης, όπως:
- άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή διάγνωση άλλου ΣΜΝ,
- ΑΣΑ,
- χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών,
- HIV, ΣΔ, ΧΝΝ τελικού σταδίου, άλλες ηπατοπάθειες,
- ταξιδιώτες σε ενδημικές χώρες,
- υγειονομικοί,
- άτομα στο στενό περιβάλλον ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Σε ανεμβολίαστους ή ατελώς εμβολιασμένους ενήλικες πρέπει να χορηγηθούν ή να έχουν χορηγηθεί συνολικά 3 δόσεις σε χρόνους 0, 1 και 6 μήνες.
Ειδικότερα, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση και οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή πρέπει να εμβολιάζονται με σκεύασμα αυξημένης δόσης αντιγόνου (40μg) ανά δόση σε σχήμα τριών δόσεων (0, 1 και 6 μήνες) ή με σκεύασμα 20μg ανά δόση σε σχήμα 4 δόσεων (0, 1, 2 και 6 μήνες). Ορολογικός έλεγχος μετά από τον εμβολιασμό συστήνεται μόνο σε υγειονομικό προσωπικό, άτομα με HIV ή άλλη ανοσοκαταστολή, άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και συντρόφους ή άτομα που κάνουν κοινή χρήση βελόνας με άτομα με HBsAg+. Στους ανωτέρω γίνεται έλεγχος anti-HBs 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος. Επί μη ανταπόκρισης, μπορεί να επαναληφθεί το εμβολιαστικό σχήμα (με κανονική ή διπλάσια δόση). Αν και πάλι δεν υπάρξει ανταπόκριση τα άτομα θεωρούνται επίνοσα και πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν είναι προστατευμένα και ότι θα πρέπει να λάβουν υπεράνοσο σφαιρίνη εντός 72 ωρών μετά από πιθανή έκθεση.

3.6.5. Ηπατίτιδα C
Ο μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C συμβαίνει κατά κύριο λόγο αιματογενώς κυρίως μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, ενώ η μετάδοση μέσω μολυσμένων παραγώγων αίματος ή μολυσμένων εργαλείων για τατουάζ είναι πλέον απίθανη. Υπάρχει, επίσης, η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης. Τα αποτελέσματα των μελετών για μετάδοση του ιού σε οροασύμβατα ζευγάρια μέσω σεξουαλικής επαφής είναι αντικρουόμενα. Ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να συμβεί σεξουαλική μετάδοση του HCV, ειδικά μεταξύ ατόμων που ζουν με HIV. Τα τελευταία χρόνια αναφέρεται αύξηση των περιπτώσεων οξείας λοίμωξης

από HCV μεταξύ των ΑΣΑ με HIV σε πολλές πόλεις των ΗΠΑ.
Υπάρχει συσχέτιση με υψηλού κινδύνου και τραυματικές σεξουαλικές πρακτικές (π.χ. πρωκτική επαφή χωρίς προφυλακτικό ή fisting) και ταυτόχρονη ελκώδη νόσο των γεννητικών οργάνων ή πρωκτίτιδα που σχετίζεται με ΣΜΝ. Η μετάδοση της HCV λοίμωξης μεταξύ των ΑΣΑ που ζουν με HIV (και πιθανόν και αυτών που λαμβάνουν PrEP) έχει, επίσης, συσχετιστεί με το ομαδικό σεξ και το chemsex.
Κλινική εικόνα: τα άτομα με οξεία HCV λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματικά ή εμφανίζουν ήπια νόσο, ενώ το 15% μπορεί να παρουσιάσει συμπτωματολογία οξείας ηπατίτιδας με ίκτερο, ανορεξία και κοιλιακό άλγος. Το 75-85% των ατόμων με HCV λοίμωξη θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη (το υπόλοιπο 15% παρουσιάζει αυτόματη κάθαρση) και εξ' αυτών το 10-20% θα εμφανίσει κίρρωση σε βάθος 20ετίας, εάν δε λάβει αγωγή. Λόγω της απουσίας συμπτωματολογίας η πλειονότητα των ασθενών αγνοεί τη νόσο.
Διάγνωση: η διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης τίθεται με την παρουσία θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV) και ανιχνεύσιμου HCV RNA ορού τουλάχιστον από 6μήνου. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις πιθανής HCV λοίμωξης (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) μία μόνο αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαιμίας. Οι ενδείξεις εξέτασης για ηπατίτιδα C παρουσιάζονται στον **Πίνακα 18.**
Θεραπεία: άτομα με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από HCV (δηλαδή θετικά για HCV RNA) θα πρέπει να αξιολογούνται για θεραπεία. Η θεραπευτική παρέμβαση στην οξεία HCV λοίμωξη στοχεύει στη μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρόνια HCV λοίμωξη. Μία σημαντική ιδιαιτερότητα της οξείας λοίμωξης είναι ότι δεν διαγιγνώσκεται συχνά, αφού συχνά είναι ασυμπτωματική (>70%). Δεδομένου ότι οι οξείες ικτερικές ηπατίτιδες C έχουν υψηλότερη πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης, η ένδειξη θεραπείας σε οξεία HCV λοίμωξη θεωρείται αμφιλεγόμενη. Μία στρατηγική θα μπορούσε να είναι η έναρξη θεραπείας με αντιικά, εφόσον το HCV RNA ορού παραμένει θετικό μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες από τη διάγνωση, οπότε η πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού ελαττώνεται σημαντικά. Για τη χρόνια HCV λοίμωξη ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης.
Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι υποψήφιοι για αντιική θεραπεία και πρέπει να θεραπεύονται με το βέλτιστο σχήμα που προσφέρει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και την καλύτερη ασφάλεια και ανοχή. Κύριος στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) (Βλέπε Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΟΔΥ, 2021). Τα αντισώματα στον HCV παραμένουν θετικά μετά την αυτόματη κάθαρση ή την επιτυχή θεραπεία. Επομένως, ο επακόλουθος έλεγχος για επαναμόλυνση από HCV μεταξύ ατόμων με παράγοντες κινδύνου περιορίζεται στη μέτρηση του HCV RNA. Προηγούμενη λοίμωξη δεν παρέχει ανοσία.

Πίνακας 18. Ενδείξεις εξέτασης για ηπατίτιδα C

- Όλα τα άτομα του γενικού πληθυσμού που έχουν γεννηθεί μεταξύ 1945 και 1980
- Όλα τα άτομα που έχουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
- Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν το 1992
- Όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό
- Όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία
- Κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων
- Ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με HIV και HBV λοίμωξη

3.5.6. HPV λοιμώξεις

Τα κονδυλώματα είναι καλοήθεις βλάβες που εντοπίζονται στην πρωκτογεννητική περιοχή. Προκαλούνται από τον Ιό των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV). Έχουν μέχρι στιγμής εντοπιστεί περίπου 150 τύποι του ιού, 40 εκ των οποίων αφορούν την πρωκτογεννητική περιοχή. Τα στελέχη που ευθύνονται για τα κονδυλώματα είναι κυρίως τα 6 και 11, σε ποσοστό >95%, ενώ δεν είναι σπάνια η παρουσία περισσότερων του ενός οροτύπου σε μία βλάβη.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική και ορατές βλάβες στην πρωκτογεννητική περιοχή εμφανίζονται στη μειονότητα των ατόμων που έχουν μολυνθεί. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα, όπως κνησμό, αιμορραγία ή δυσπαρευνία. Η μεταδοτικότητα του ιού είναι εξαιρετικά υψηλή μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων και η μετάδοση μπορεί να συμβεί ακόμα και απουσία ορατών βλαβών. Ο χρόνος επώασης ποικίλει, αλλά φαίνεται ότι είναι μικρότερος στις γυναίκες (διάμεση τιμή 2,9 μήνες) σε σχέση με τους άνδρες (11 μήνες).

Διαγνωστικός έλεγχος: η διάγνωση των κονδυλωμάτων τίθεται συνήθως με την κλινική εικόνα. Η εξέταση συνιστάται να γίνεται με μια καλή πηγή φωτός, ενώ η χρήση μεγεθυντικού φακού ή κολποσκοπίου μπορεί να φανεί χρήσιμη για μικρές βλάβες. Πάντα πρέπει να εξετάζεται το στόμιο της ουρήθρας.

Σε γυναίκες ασθενείς με κονδυλώματα στην πρωκτογεννητική περιοχή είναι συχνή η συνύπαρξη κονδυλωμάτων στον κόλπο και τον τράχηλο (15% και 6%, αντίστοιχα). Επί υποψίας, πρέπει να γίνεται παραπομπή για κολποσκόπηση. Πρέπει να γίνεται πάντα επισκόπηση και της περιπρωκτικής περιοχής τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες. Επί υποψίας παρουσίας κονδυλωμάτων εντός του πρωκτικού σωλήνα (π.χ. εξωτερικές βλάβες που εκτείνονται εντός του σωλήνα, πρωκτική αιμορραγία ή έκκριμα), θα πρέπει να διενεργείται δακτυλική εξέταση ή και πρωκτοσκόπηση.

Βιοψία συνήθως δεν απαιτείται για τη διάγνωση των κονδυλωμάτων, αλλά συστήνεται αν υπάρχει διαγνωστική αβεβαιότητα, υποψία παρουσίας προκαρκινικών ή καρκινικών βλαβών, καθώς και για τις βλάβες που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή. Η ανίχνευση του DNA του HPV με in situ υβριδισμό ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) δεν επηρεάζει την αντιμετώπιση και δεν έχει ένδειξη σε ασθενείς με κονδυλώματα. Οι ασθενείς με κονδυλώματα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο και για άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα.

Εμβόλιο για τον HPV: στη χώρα μας κυκλοφορεί το 9δύναμο HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) εμβόλιο. Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) παιδιών και εφήβων (2023), ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων ενδείκνυται σε αγόρια κορίτσια για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς επίσης και των καρκίνων του στοματοφάρυγγα, του πρωκτού και του πέους, όπως και καλοήθων νοσημάτων σχετιζόμενων με τον ιό. Η μέγιστη προστασία επιτυγχάνεται εφόσον ο εμβολιασμός ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας.

Ο εμβολιασμός HPV συστήνεται για αγόρια και κορίτσια στην ηλικία 9–11 ετών. Σε περίπτωση που ο εμβολιασμός δεν γίνει στη συνιστώμενη ηλικία, μπορεί να γίνει αναπλήρωση μέχρι την ηλικία των 18 ετών. Επισημαίνεται ότι το εμβόλιο HPV αποζημιώνεται πλήρως σε αγόρια και κορίτσια ηλικίας 15-18 ετών.

Το HPV9 συνιστάται για γυναίκες και άνδρες, ηλικίας 18-26 ετών που ανήκουν στις παρακάτω ειδικές ομάδες αυξημένου κινδύνου μετά από συζήτηση με τον γιατρό:

- πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία (π.χ. ανεπάρκειες Β και Τ-κυττάρων),
- HIV λοίμωξη,
- κακοήθη νεοπλάσματα,
- μεταμόσχευση,
- αυτοάνοσα νοσήματα,
- λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής,
- άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (ΑΣΑ).

Σχήμα εμβολιασμού με HPV (HPV9) ανάλογα με την ηλικία έναρξης του εμβολιασμού:

- Έναρξη εμβολιασμού <15 ετών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0, 6).
- Έναρξη εμβολιασμού ≥15 ετών: 3 δόσεις (σχήμα 0, 1–2, 6 μήνες).

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

Θεραπεία: τα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση των κονδυλωμάτων διακρίνονται σε σχήματα που μπορούν να εφαρμοστούν στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή και σε εκείνα που εφαρμόζονται στο ιατρείο από τον ιατρό (**Πίνακας 19**). Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της αγωγής είναι: το μέγεθος, ο αριθμός, η μορφολογία των κονδυλωμάτων, η ανατομική περιοχή που συναντώνται, η προτίμηση του ασθενούς, το κόστος της θεραπείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής και η εμπειρία του ιατρού.

Πίνακας 19. Θεραπευτικές επιλογές για τα κονδυλώματα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
Χωρίς Θεραπεία	0-50%, σύσταση για διακοπή καπνίσματος	Χωρίς κόστος, μεγάλα ποσοστά αυτόματης κάθαρσης	Αγχώδεις εκδηλώσεις, προβλήματα με σύντροφο
Ιμικουϊμόδη 5% κρέμα	3 φορές την εβδομάδα για μέχρι και 16 εβδομ, (37-54% ίαση, γυναίκες > άνδρες)	Μπορεί να μειώσει μελλοντικές υποτροπές	Κόστος, τοπικός ερεθισμός
Ποδοφυλλοτοξίνη 0,5% διάλυμα ή 0,15% κρέμα	1x2 για 3 ημέρες, μετά 4 ημέρες διακοπή, μέχρι 4 εβδομάδες (45-77% ίαση)	Χωρίς συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος, τοπικός ερεθισμός
Σινεκατεχίνες 15% αλοιφή	1x3 για μέχρι και 16 εβδομάδες. 54-65% ίαση, γυναίκες > άνδρες	Μπορεί να μειώσει μελλοντικές υποτροπές	Κόστος, τοπικός ερεθισμός Εφαρμογή 3 φορές την ημέρα
Κρυοθεραπεία (υγρό άζωτο)	Αρχική εφαρμογή και επανάληψη κάθε 2-3 εβδομάδες για όσο χρειαστεί (71-79% ίαση)	Φθηνή, δρα σε ορατές βλάβες. Εφαρμογή και σε βλεννογόνο	Επώδυνη, περιορισμένη χρήση σε πολλαπλές βλάβες
Χειρουργική αφαίρεση	35-72% ίαση	Φθηνή, πιο αποτελεσματική σε ορατές βλάβες	Τοπική αναισθησία, πιθανή ουλοποίηση
Ηλεκτρο-καυτηριασμός	57-94% ίαση	Φθηνός, πιο αποτελεσματικός σε μεγάλες βλάβες	Τοπική αναισθησία, πιθανή ουλοποίηση
CO_2 laser	82-100% ίαση	Χρήσιμο σε ενδοουρηθρικές βλάβες	Κόστος, τοπική αναισθησία, πιθανή ουλή, κίνδυνος διασποράς
Ποδοφυλλίνη 10-25%	20-77% επιτυχία	Φθηνή	Μόνο για εξωτερικές βλάβες
Τριχλωροακετικό οξύ 80-90% διάλυμα	3 φορές την εβδομάδα για έως και 4 εβδομάδες (63-77% ίαση)	Φθηνό	Άλγος, εξέλκωση. Δύσκολα μπορεί να περιοριστεί η εφαρμογή μόνο στη βλάβη

εφαρμόζονται από τον ασθενή εφαρμόζονται από ιατρό

Κακοήθειες που σχετίζονται με τον HPV: η λοίμωξη από HPV υψηλού κινδύνου (hrHPV), ογκογόνους τύπους του ιού (π.χ. τύποι HP16 και 18) προκαλεί την πλειονότητα των καρκίνων και των προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου, του πέους, του αιδοίου, του κόλπου, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα. Η επίμονη λοίμωξη από ογκογόνους τύπους του HPV αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών των κακοηθειών.
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού: παρότι ο καρκίνος του πρωκτού είναι σπάνιος στο γενικό πληθυσμό (1-2/100.000 ανθρωποέτη), η επίπτωση του σε συγκεκριμένες ομάδες είναι αρκετά υψηλή, και ιδιαίτερα στους ΑΣΑ με HIV. Οι συστάσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 20** και για το καρκίνο του πρωκτού στον **Πίνακα 21** και στην **Εικόνα 2**.

Πίνακας 20. Συστάσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

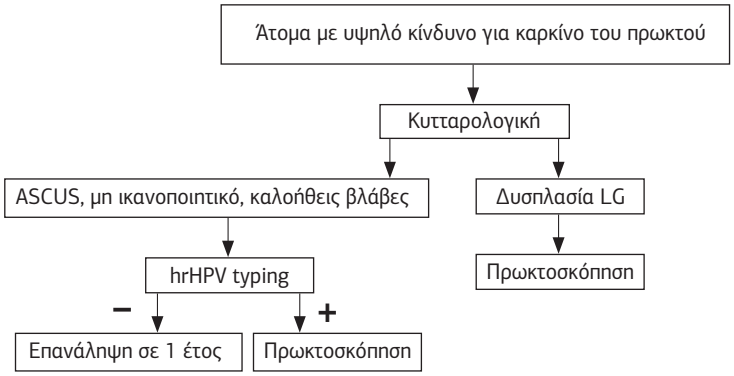
<21 ετών	Δεν απαιτείται παρακολούθηση.
21-29 ετών	Κυτταρολογική εξέταση ανά 3 έτη.
30-65 ετών	Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ● μόνο κυτταρολογική εξέταση ανά 3 έτη, ● μοριακός έλεγχος (HPV DNA) τύπων υψηλού κινδύνου (hrHPV) κάθε 5 έτη, ● συνδυασμός κυτταρολογικής και hrHPV DNA testing κάθε 5 έτη.
>65 ετών	Δεν απαιτείται προηγούμενος έλεγχος εφόσον ο προηγούμενος έλεγχος ήταν αρνητικός (στις τελευταίες 3 κυτταρολογικές εξετάσεις ή σε 2 συνεχόμενους μοριακούς ελέγχους για hrHPV).
Άτομα με ανοσο-καταστολή (HIV, μεταμόσχευση)	Έναρξη παρακολούθησης το πρώτο έτος από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας ή της διάγνωσης (και όχι μετά τα 21 έτη). Συστήνεται παρακολούθηση εφόρου ζωής. 21-65 ετών: κυτταρολογική ετησίως, αν 3 διαδοχικές ετήσιες εξετάσεις είναι φυσιολογικές, ο έλεγχος στη συνέχεια μπορεί να γίνεται ανά 3ετία.

Σημείωση: Σύμφωνα με το Εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου (ΦΕΚ 24 Νοεμβρίου 2022, Τεύχος Δεύτερο, Αριθμός Φύλλου 6001, Αποφάσεις, Αριθμ. Δ1β/Γ.Π.οικ. 66354) προτείνεται ο γενικός προσυμπτωματικός έλεγχος με hrHPV DNA ανά 5 έτη στις γυναίκες 30-65 ετών. Επί θετικού αποτελέσματος (εκτός των τύπων 16/18) θα διενεργείται κυτταρολογική εξέταση και επί ανεύρεσης ASCUS (+) παραπομπή για κολποσκόπηση. Επί ανεύρεσης των τύπων 16/18 απευθείας παραπομπή για κολποσκόπηση.

Πίνακας 21. Έλεγχος για καρκίνο του πρωκτού

Αξιολόγηση συμπτωμάτων («δυσφορία», άλγος αιμορραγία)
Δακτυλική εξέταση (από ιατρό ή αυτοεξέταση)
Πρωκτικό επίχρισμα
Πρωκτοσκόπηση υψηλής ευκρίνειας

Εικόνα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος ελέγχου για καρκίνο του πρωκτού



4. Αντιμετώπιση θυμάτων σεξουαλικής επίθεσης

Αντιμετώπιση: χειρουργική (τραύματα), ψυχοκοινωνική υποστήριξη, ιατροδικαστική εκτίμηση. Άμεσο επίχρισμα και καλλιέργεια κολπικού, ορολογικός έλεγχος (HIV, HBV, HCV) και τεστ κύησης. Έναρξη πρωτοκόλλου προφύλαξης μετά την έκθεση για HBV, HIV. Η προτεινόμενη θεραπεία για θύματα σεξουαλικής επίθεσης παρουσιάζεται στον **Πίνακα 22**.

Πίνακας 22. Προτεινόμενη θεραπεία για θύματα σεξουαλικής επίθεσης

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για έφηβες και ενήλικες γυναίκες θύματα σεξουαλικής επίθεσης
Κεφτριαξόνη 1g IM, άπαξ *ΚΑΙ* Δοξυκυκλίνη 100mg x 2 per os, για 7 ημέρες *ΚΑΙ* Μετρονιδαζόλη 500mg x 2 per os, για 7 ημέρες
Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για εφήβους και ενήλικες άνδρες θύματα σεξουαλικής επίθεσης
Κεφτριαξόνη 1g IM, άπαξ *ΚΑΙ* Δοξυκυκλίνη 100mg x 2 per os, για 7 ημέρες

ΙΣΧΥΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

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

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-187.
2. *Κατευθυντήριες οδηγίες για τα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα*. ΕΟΔΥ, 2022. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/10/odigies-smn-2022.pdf
3. Παπαθεοδωρίδης Γ., Νταλέκος Γ.Ν., *Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C*. ΕΟΔΥ, 2021.
4. Papp JR, Park IU, Fakile Y, Pereira L, Pillay A, Bolan GA. CDC laboratory recommendations for Syphilis testing, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep*. 2024;73:1-32.

Κεφάλαιο 12

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Συντονιστής:
Νικόλαος Β. Σύψας

Ομάδα Εργασίας:
Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου, Ειρήνη Χριστάκη

Οι συστάσεις αντιμετώπισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στηρίζονται σε διεθνώς ισχύουσες πρακτικές της τελευταίας τετραετίας και πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, με προσαρμογή στην ελληνική πραγματικότητα.

1. Ουδετεροπενία

1.1. Ορισμός εμπύρετης ουδετεροπενίας

Η εμπύρετη ουδετεροπενία (ΕΟ) αποτελεί σύνδρομο το οποίο ορίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους:

Α. Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <500/μl ή <1.000/μl με προοπτική περαιτέρω μείωσης σε επίπεδα <500/μl τις επόμενες 24-48 ώρες. Στον ορισμό περιλαμβάνεται και η λειτουργική ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα >500/μl αλλά μη λειτουργικά, όπως μορφολογικά ορίζονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος).

Β. Πυρετό, ο οποίος ορίζεται ως μία μέτρηση >38,3°C ή >38,0°C που διαρκεί >1 ώρα ή δύο συνεχόμενες μετρήσεις >38,0°C για 2 ώρες.

Η θερμομέτρηση πρέπει να γίνεται με ηλεκτρονικό ψηφιακό θερμόμετρο μετώπου, χωρίς επαφή. Σημειώνεται ότι στον ασθενή με ουδετεροπενία, η θερμοκρασία <37,8°C θεωρείται απυρεξία. Σε υπερήλικες επί καταπληξίας και σε βαριά ανοσοκαταστολή, ο πυρετός μπορεί να αμβλυνθεί.

Σημειώνεται ότι ο πυρετός στην ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται και σε μη λοιμώδη αίτια (π.χ. μεταγγίσεις, φάρμακα, υποκείμενη νόσος).

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε νεοπλασματικό ασθενή **αποτελεί επείγουσα κατάσταση**. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% συνδέεται με βακτηριαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα τις πρώτες 24-48 ώρες, ιδίως αν οφείλεται σε Gram-αρνητικό παθογόνο και ιδιαίτερα *P. aeruginosa* (33-75%). Ως εκ τούτου, συνιστάται άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, πρακτική που κατοχυρώθηκε τα τελευταία 35 χρόνια διεθνώς, και είχε σαν αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνητότητας της ΕΟ (10%).

1.2. Μικροβιακά αίτια λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών

Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά μικρόβια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα. Εξαίρεση αποτελούν οι υφομύκητες που αποικίζουν και στη συνέχεια χρησιμοποιούν σαν πύλη εισόδου το αναπνευστικό. Οι λοιμώξεις επί ουδετεροπενίας 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.

1. Εκτίμηση ασθενούς

2.1. Ιστορικό

Οι πληροφορίες από το ιστορικό που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τη διάγνωση πιθανής λοίμωξης είναι το είδος και ο χρόνος της προηγηθείσας χημειοθεραπείας, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, η επαφή με άτομα με ιογενείς λοιμώξεις, η προηγηθείσα λοίμωξη, οι πρόσφατες μεταγγίσεις, η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών ή αντιμυκητικών φαρμάκων ως προφύλαξη ή θεραπεία, η χορήγηση κορτικοστεροειδών, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, γνωστές αλλεργίες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Παράγοντες κινδύνου για ΕΟ είναι η ηλικία, το ιστορικό προηγηθείσας ΕΟ, η προχωρημένη νόσος, η βλεννογονίτιδα, η μη χρήση προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής (όπου ενδείκνυται) ή αυξητικών παραγόντων, η καρδιαγγειακή νόσος και η κακή γενική κατάσταση (poor performance status). Σημαντικό είναι να αναζητηθούν προηγούμενα μικροβιολογικά δεδομένα του ασθενούς, και ειδικά εάν υπάρχουν καλλιέργειες στις οποίες απομονώθηκε πολυανθεκτικός μικροοργανισμός.

2.2. Κλινική εξέταση

Ο ουδετεροπενικός ασθενής πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε καθημερινή βάση και με ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια του εμπύρετου επεισοδίου, παρά τα αναμενόμενα πτωχά ή απόντα κλινικά ευρήματα. Το αναπνευστικό, η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, οι οφθαλμοί, το δέρμα, η κοιλιά, το περίνεο, ο πρωκτός και τα σημεία εισόδου των κεντρικών φλεβικών καθετήρων χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, όπως και η καταγραφή των ζωτικών σημείων, του επιπέδου συνείδησης και της νευρολογικής εικόνας.

2.3. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς με ΕΟ θα πρέπει να στοχεύει στην κλινική και μικροβιολογική διάγνωση της λοίμωξης, η οποία και θα καθορίσει την επιλογή της στοχευμένης αντιμικροβιακής αγωγής αλλά και την πρόγνωση. Ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού.
- Δύο καλλιέργειες αίματος πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Αν υπάρχει κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ), πραγματοποιείται και τρίτη αιμοκαλλιέργεια μέσω του ΚΦΚ. Αιμοκαλλιέργειες επαναλαμβάνονται επί επιμονής του πυρετού (μία ανά 24ωρο, τουλάχιστον για τα πρώτα 24ωρα). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή προσέγγιση βακτηριαιμιών βρίσκονται στις οδηγίες για ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις ενδοφλεβίων καθετήρων.
- Γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων.
- Καλλιέργειες υλικού από άλλες εστίες (πτύελα, πύον, ΕΝΥ, κόπρανα) συνιστώνται μόνο αν υπάρχει κλινική υποψία λοίμωξης. Σημειωτέον ότι στους ουδετεροπενικούς ασθενείς τα πτύελα δεν απορρίπτονται ως ακατάλληλα αν δεν έχουν πυοσφαίρια, λόγω της απουσίας ουδετεροφίλων.
- Βιοψίες για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια από ύποπτα κλινικά σημεία και άλλοι επεμβατικοί διαγνωστικοί χειρισμοί (π.χ. βρογχοσκόπηση και BAL) γίνονται εφόσον δεν αντενδείκνυνται από την κατάσταση του ασθενούς.

- Αναζήτηση φορείας MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin Resistant *Enterococcus*), ή πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών έχει θέση για λόγους πρόληψης και ελέγχου διασποράς λοιμώξεων και πραγματοποιείται μετά σχετική απόφαση της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στο κάθε νοσοκομείο. Μπορεί, επίσης, να εφαρμοστεί σε περίπτωση επιδημίας ή ενδημίας από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (όπως π.χ. οι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες).
- Μοριακός έλεγχος σε ρινοφαρυγγικό δείγμα για SARS-CoV-2 ή και άλλους αναπνευστικούς ιούς, με multiplex PCR panel, μπορεί να γίνει σε υποψία συστηματικής λοίμωξης αναπνευστικού, ειδικά κατά τους χειμερινούς μήνες (περίοδος εποχικής γρίπης).
- Ακτινογραφία θώρακος: αρχικά, αναμένεται χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα, λόγω έλλειψης ουδετεροφίλων, αλλά είναι απαραίτητη για λόγους μελλοντικής σύγκρισης.
- Αξονική τομογραφία θώρακος (CT) υψηλής ευκρίνειας (HR) συνιστάται επί επιμονής του πυρετού μετά τις 72-96 ώρες, παρά την αρνητική ακτινογραφία θώρακος και τη χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Επισημαίνεται ότι με HRCT θώρακος αποκαλύπτεται λοίμωξη αναπνευστικού σε >50% των ασθενών με φυσιολογική ακτινογραφία.
- Σε περίπτωση επιμονής του πυρετού και ευρημάτων από το αναπνευστικό, δύναται να γίνει (εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις) και βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοπνευμονικού εκπλύματος για περαιτέρω μικροβιολογικό έλεγχο.
- Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και της αποκλιμάκωσης της.
- 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 αντιμυκητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- Η εξέταση PCR για ασπέργιλλο, εφόσον είναι αξιόπιστη και διαθέσιμη, μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση διεισδυτικής ασπεργίλλωσης.

2.4. Κατάταξη του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου

Προκειμένου οι ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό να καταταγούν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου για επιπλοκές και να λάβουν ή να συνεχίσουν αντιμικροβιακή αγωγή από το στόμα, στο σπίτι, σήμερα χρησιμοποιείται ως αξιόπιστο το MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (**Πίνακας 1**). Η εκτίμηση πρέπει να γίνεται αρχικά και να επαναλαμβάνεται μετά από 24 ώρες νοσηλείας πριν καθορισθεί οριστικά το επίπεδο του κινδύνου. Η θνητότητα από ΕΟ είναι < 5% όταν το MASCC score είναι ≥21 και περίπου 40% εάν το MASCC score είναι <15.

Η απόφαση για αγωγή στο σπίτι, πέραν της κατάταξης του ασθενούς στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, θα εξαρτηθεί και από την ικανότητά του να κατανοεί τον κίνδυνο και τις οδηγίες, την αξιοπιστία του για τη λήψη φαρμάκων από το στόμα, την παρουσία συνοδού επί 24ώρου βάσεως, τη δυνατότητα επικοινωνίας και άμεσης (μέσα σε μία ώρα) πρόσβασης στο νοσοκομείο και τη δυνατότητα του νοσοκομείου να παρέχει 24ωρη συνεχή κάλυψη.

Πίνακας 1. Βαθμολόγηση MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) για αναγνώριση ουδετεροπενικών ασθενών χαμηλού κινδύνου

Χαρακτηριστικό	**Βαθμοί**
Κατάσταση βασικής νόσου	
Απουσία συμπτωμάτων ή ήπια συμπτώματα	5

Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα	3
Απουσία υπότασης	5
Απουσία ΧΑΠ	4
Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιασικής λοίμωξης	4
Απουσία αφυδάτωσης	3
Έναρξη πυρετού εξωνοσοκομειακά	3
Ηλικία <60 ετών*	2
Μέγιστη βαθμολογία: 26 βαθμοί Βαθμολογία >21 είναι ένδειξη σχετικά χαμηλού κινδύνου (Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%)	

** Δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηλικία <16 ετών.*

Στα παιδιά, αρχικός αριθμός μονοκυττάρων >100/μl, απουσία συννοσηρότητας και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος αποτελούν ενδείξεις χαμηλού κινδύνου για σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις.

3. Αντιμικροβιακή αγωγή

3.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, ο πυρετός αποτελεί ένδειξη για άμεση έναρξη (μέσα στις πρώτες 2 ώρες) εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, λόγω της δυνητικά ταχύτατης εξέλιξης της λοίμωξης. Ένδειξη εμπειρικής αγωγής υπάρχει και επί παρουσίας συμπτωμάτων λοίμωξης χωρίς πυρετό. Η εμπειρική θεραπεία στρέφεται κυρίως κατά κοινών μικροβίων, αφού οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας (>7-10 ημέρες), ενώ οι ιογενείς λοιμώξεις συνήθως έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

3.2. Κριτήρια επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα επιδημιολογικά δεδομένα του ασθενούς, όπως και της παθογόνου χλωρίδας κάθε νοσοκομείου, γιατί είναι γνωστό ότι πύλη εισόδου των παθογόνων στον ουδετεροπενικό ασθενή αποτελούν οι αποικισμένες από νοσοκομειακά μικρόβια χλωρίδες του και ειδικά ο εντερικός βλεννογόνος.

Ως εκ τούτου, κάθε κέντρο πρέπει να παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία των λοιμώξεων και της αντοχής σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα.

Το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να καλύπτει τα Gram-αρνητικά και την *P. aeruginosa* του κάθε νοσοκομείου (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, προηγούμενα μικροβιολογικά δεδομένα (κλινικά δείγματα και αποικισμός) του ασθενούς και την τυχόν παρουσία τοπικών επιδημιών στο νοσοκομείο (π.χ. από *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa ή Acinetobacter spp.* ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη, ή από VRE ή MRSA).

3.3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μονοθεραπεία με μια αντιψευδομοναδική β-λακτάμη, όπως ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη, αν τα τοπικά δεδομένα της αντοχής το επιτρέπουν. Η κεφταζιδίμη στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία,

λόγω της μη δραστικότητάς της έναντι στρεπτοκόκκων. Σε αυτή την περίπτωση, συνδυάζεται με αντιμικροβιακό έναντι Gram-θετικών. Η αρχική εμπειρική χορήγηση καρβαπενέμης (ιμιπενέμη, μεροπενέμη) πρέπει να αποφεύγεται στην ελληνική πραγματικότητα, στο πλάισιο προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης των αντιμικροβιακών, εφόσον ο ασθενής είναι σταθερός και δεν είναι αποικισμένος.

Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών (των ανωτέρω) με προσθήκη αμινογλυκοσίδης δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει βάσει μετά-αναλύσεων. Εντούτοις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τα πρώτα τρία 24ωρα για ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και πιθανή διεύρυνση του φάσματος (κυρίως κάλυψη πιθανών ESBL στελεχών). Η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης γίνεται σε μια δόση το 24ωρο (**Πίνακας 2**) και τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Οι αμινογλυκοσίδες δεν χορηγούνται ποτέ ως μονοθεραπεία, διότι επί απουσίας ουδετεροφίλων είναι ανενεργείς. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης γίνεται βάσει των ποσοστών της τοπικής αντοχής ανά νοσοκομείο. Σε περίπτωση μη μικροβιολογικής τεκμηρίωσης, η αμινογλυκοσίδη διακόπτεται μετά τρία 24ωρα.

Σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες ή την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν καρβαπενέμες. Επί σημαντικής αλλεργίας στις β-λακτάμες γενικώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αζτρεονάμη, εφόσον η αντοχή στο κέντρο το επιτρέπει, η οποία πρέπει να συνδυάζεται με αντιμικροβιακό έναντι Gram-θετικών λόγω της μη δραστικότητας σε στρεπτοκόκκους, όπως έχει αναφερθεί για την κεφταζιδίμη και τη σιπροφλοξασίνη. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κολιστίνη ή οι αμινογλυκοσίδες.

Αν υπάρχει ισχυρή υποψία για παρουσία παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες (προηγούμενος γνωστός αποικισμός ή λοίμωξη, νοσηλεία σε ΜΕΘ, προηγούμενη μακρά νοσηλεία και λήψη καρβαπενεμών ή επιδημία ή ενδημία ανάλογων παθογόνων στο νοσοκομείο), συνιστάται η προσθήκη στο αρχικό εμπειρικό σχήμα β-λακταμικών δραστικών έναντι στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες, όπως τα κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη και εναλλακτικά κολιστίνης, ειδικά αν ο ασθενής έχει σημεία σοβαρής σήψης. Αν δεν απομονωθεί στη συνέχεια παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάσες, θα πρέπει να γίνεται αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής

Πίνακας 2. Συνιστώμενη δοσολογία[1] των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία

Αντιμικροβιακό	**Οδός χορήγησης**	**Δοσολογία**
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο
Κεφταζιδίμη[α]	IV	2 g/8ωρο
Αζδρεονάμη	IV	2 g/8ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο
Μεροπενέμη (σε 3ωρη έγχυση)	IV	2 g/8ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV/PO	400 mg/24ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV/PO	750 mg/24ωρο ή 500 mg/12ωρο
Σιπροφλοξασίνη	IV PO	400 g/8ωρο ή 750 mg ή 1g/12ωρο
Αμικασίνη[β]	IV	15 mg/kg/24ωρο
Γενταμικίνη[β]	IV	7 mg/kg/24ωρο
Τομπραμυκίνη[β]	IV	7 mg/kg/24ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο
Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη	IV	2,5 g/8ωρο
Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη	IV	4 g/12ωρο

Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη	IV	1 g/6ωρο
Βανκομυκίνη[γ]	IV	15-20 mg/kg/12ωρο
Τεϊκοπλανίνη[δ]	IV	10 mg/kg/24ωρο
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο
Δαπτομυκίνη	IV	6-10 mg/kg/24ωρο
Κολιστίνη (methanesulphonate)	IV	Δόση φόρτισης 9.000.000 και ακολούθως 4.500.000/12ωρο
Τιγεκυκλίνη	IV	Δόση φόρτισης 100mg και ακολούθως 50mg/12ωρο

Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

α. Σε περιπτώσεις οριακής ευαισθησίας του παθογόνου (εκτίμηση πάντα με MIC), μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 3g/8ωρο.

β. 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 <1μg/ml και για την αμικασίνη 4-5 μg/ml.

γ. Σε τεκμηριωμένη λοίμωξη απαιτείται δόση φόρτισης 25-30 mg/kg και παρακολούθηση των trough επιπέδων του φαρμάκου (15-20 mg/L). Η βανκομυκίνη δεν χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC >1 mg/L.

δ. Προηγείται φόρτιση με χορήγηση της δόσης ανά 12ωρο το πρώτο 24ωρο.

3.5. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενή χαμηλού κινδύνου στο σπίτι

Στον ασθενή που θα χαρακτηρισθεί χαμηλού κινδύνου (με συμπαγή όγκο, που αναμένεται να έχει μικρής διάρκειας (<7 ημέρες) ουδετεροπενία, με πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, χωρίς συνυπάρχουσες συννοσηρότητες, με σταθερή κλινική εικόνα, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό και με ικανοποιητική φροντίδα στο σπίτι), χορηγείται συνδυασμός κινολόνης (σιπροφλοξασίνης ή λεβοφλοξασίνης) με αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (ή κλινδαμυκίνη σε περίπτωση αλλεργίας).

4. Θεραπευτική Στρατηγική **(Σχήματα 1,2)**

Η πρώτη εκτίμηση της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής γίνεται αφού ολοκληρωθούν οι πρώτες 72-96 ώρες θεραπείας. Αν ο ασθενής εμφανίσει απυρεξία ενώ λάμβανε αγωγή για πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την άνοδο των πολυμορφοπυρήνων >500/μl. Αν έχει απομονωθεί παθογόνο, η αγωγή τροποποιείται στο ενδεικνυόμενο για το παθογόνο/λοίμωξη θεραπευτικό σχήμα, βάσει αντιβιογράμματος. Γίνεται διακοπή της θεραπείας για ανθεκτικά παθογόνα, εάν δεν είναι απαραίτητο.

Αν τεκμηριωθεί βακτηριαιμία κεντρικού καθετήρα (εμφυτευμένου), χωρίς φλεγμονή του σημείου εισόδου, ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο (π.χ. CNS), μπορεί να γίνει προσπάθεια διάσωσής του, ή εάν υπάρχει ένδειξη αλλά δεν είναι δυνατή η αφαίρεση, με κατάλληλη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και ταυτόχρονο αντιμικροβιακό «κλείδωμα» (lock therapy) των αυλών του (βλ. κεφάλαιο οδηγιών αντιμετώπισης λοιμώξεων ΚΦΚ). Τυφλή αφαίρεση ΚΦΚ, χωρίς σαφείς ενδείξεις συμμετοχής τους στη λοίμωξη, δεν συνιστάται.

Αν υπάρχουν σημεία εστιακής λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής είναι η ενδεδειγμένη για τη διαγνωσθείσα λοίμωξη και μέχρι την άνοδο των πολυμορφοπυρήνων >500/μl (όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο).

Μετά από 48 ώρες απυρεξίας, και εφόσον έχουν δοθεί ενδοφλέβια αντιμικροβιακά για τουλάχιστον 48 ώρες, μπορεί να γίνει εκτίμηση για αλλαγή της θεραπείας σε από του στόματος, σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί. Αν ο πυρετός επιμένει μετά τις πρώτες 72-96 ώρες, χωρίς εστία λοίμωξης και ο ασθενής είναι κλινικά

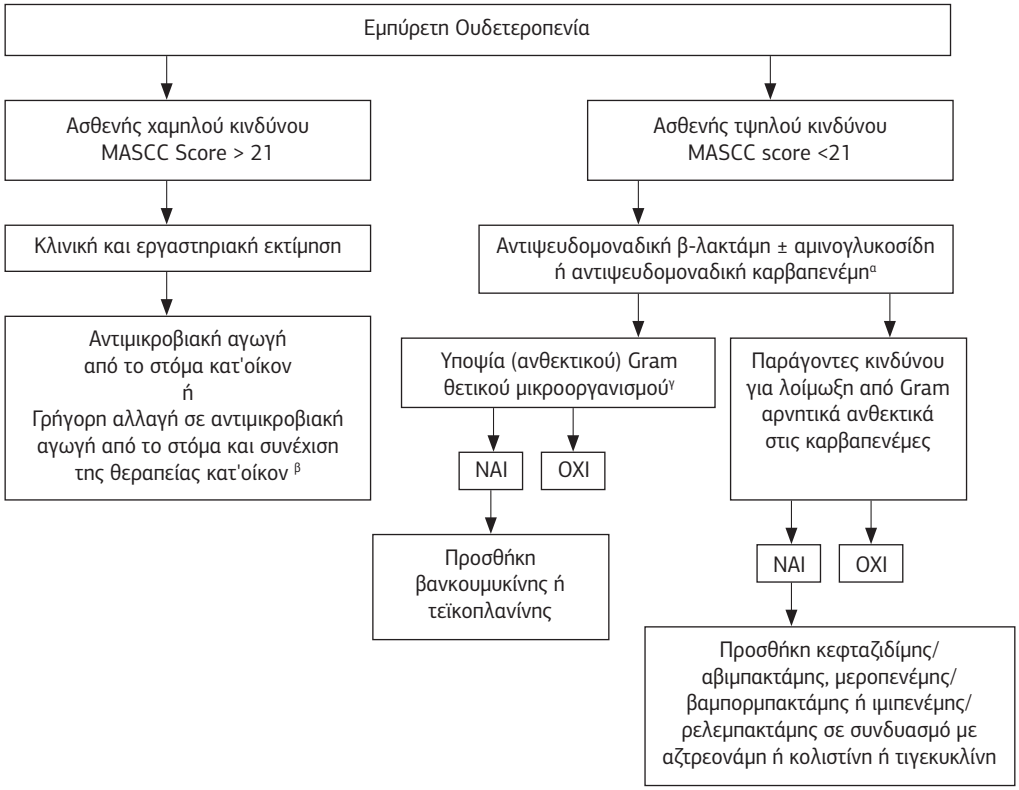
σταθερός, συνιστάται αναμονή χωρίς αλλαγή των αντιμικροβιακών και επανεκτίμηση για πιθανή παρουσία μυκητιακής λοίμωξης, ανθεκτικής βακτηριακής λοίμωξης, λοίμωξης από άτυπα παθογόνα (ιούς, μυκοβακτηρίδια) ή ειδικούς μικροοργανισμούς (πνευμοκύστη, λιστέρια, νοκάρδια, κ.λπ.) ή πυρετού μη λοιμώδους αιτιολογίας (λόγω νόσου, μεταγγίσεων, GVHD, φλεβίτιδας, φαρμάκων, κ.λπ.). Συνιστάται CT θώρακος και παραρρινίων κόλπων προσώπου στο πλαίσιο πρώιμης διάγνωσης πιθανής συστηματικής μυκητίασης.

Η εμπειρική προσθήκη γλυκοπεπτιδίων, χωρίς ενδείξεις λοίμωξης από ανθεκτικό Gram-θετικό μικροοργανισμό, δεν συνιστάται.

Εάν ο ασθενής γίνει σηπτικός, με αιμοδυναμική ή/και αναπνευστική αστάθεια συνίσταται η εμπειρική αναβάθμιση της αρχικής αντιμικροβιακής θεραπείας για την κάλυψη ανθεκτικών Gram-αρνητικών και Gram-θετικών μικροβίων, σύμφωνα με την τοπική επιδημιολογία της κλινικής ή του νοσοκομείου.

Εάν ο πυρετός παραμένει «αγνώστου αιτιολογίας» μετά από 5-7 ημέρες, συνιστάται η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής, χωρίς αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος. Διακοπή ή αλλαγή των αντιμικροβιακών δεν συνιστάται. Αν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης γαλακτομαννάνης και β-D-γλουκάνης με 2-3 μετρήσεις την εβδομάδα και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, χωρίς αποικισμό από μύκητες και με αρνητικό έλεγχο από τις αξονικές τομογραφίες, μπορεί να μην χορηγηθεί εμπειρικά αντιμυκητική αγωγή αλλά μόνο όταν ο έλεγχος που συνεχίζεται παρέχει ενδείξεις. Εάν ο πυρετός και η ουδετεροπενία επιμένουν, η αντιμικροβιακή αγωγή διατηρείται, ενώ ο ασθενής επαναξιολογείται κλινικά για καθορισμό της διάγνωσης. Εάν η ουδετεροπενία αναταχθεί και ο πυρετός επιμένει, τα αντιμικροβιακά διακόπτονται μετά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και ο ασθενής αξιολογείται για παρουσία χρόνιας συστηματικής καντιντίασης.

Σχήμα 1. Αρχική εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας

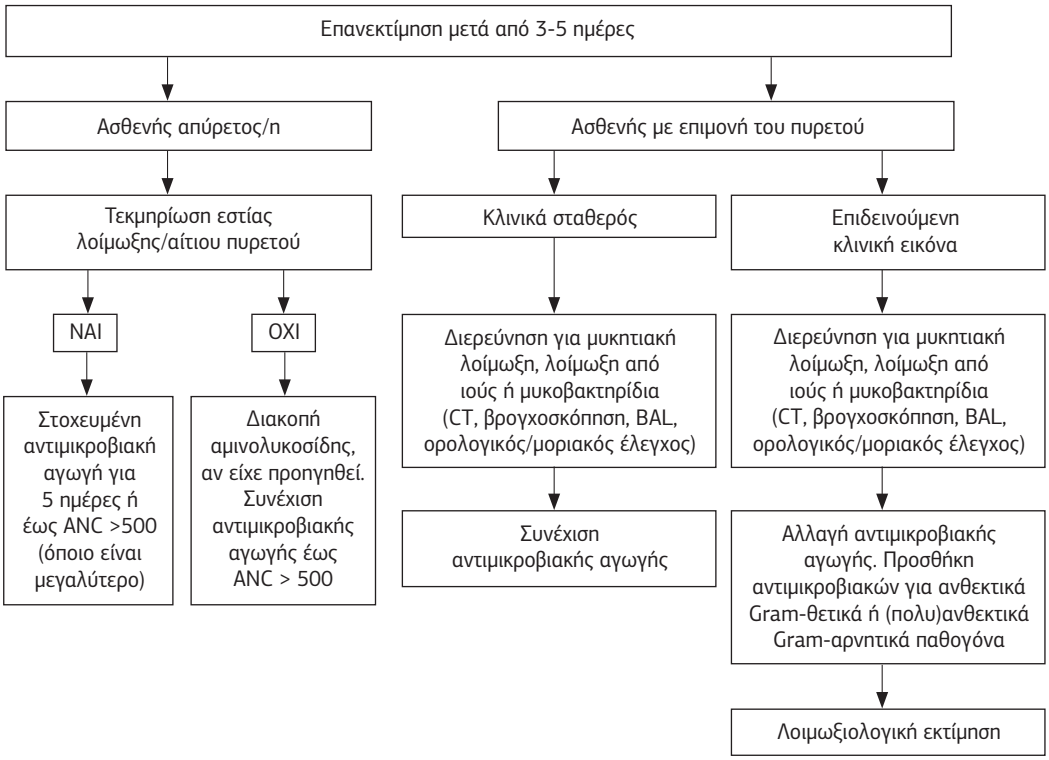


α. Ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την προηγηθείσα χορήγηση αντιμικροβιακών. Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη: κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (ιμπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη).

β. Απαιτείται δυνατότητα επαρκούς φροντίδας στο σπίτι και ικανότητα ταχείας πρόσβασης στο νοσοκομείο. Η πρώτη δόση δίνεται ενδοφλεβίως, στο νοσοκομείο. Κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη) σε συνδυασμό με αμοξικιλλίνη/κλαβουλανικό (ή κλινδαμυκίνη).

γ. Αιμοδυναμική αστάθεια, φορεία MRSA, κλινικά σημεία Gram θετικής λοίμωξης.

Σχήμα 2. Επανεκτίμηση ουδετεροπενικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού



5. Μυκητιακές λοιμώξεις

5.1. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μυκητιακής λοίμωξης και είδος μυκητιακής λοίμωξης

Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη μυκητιακής λοίμωξης είναι ο βαθμός και η διάρκεια ουδετεροπενίας, ο βαθμός υποκείμενης ανοσοκαταστολής, η προηγειθείσα λήψη αντιμικροβιακών φαρμάκων, η παρεντερική διατροφή, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, επεισόδιο προηγούμενης μυκητίασης κ.λπ. Την πρώτη εβδομάδα της ουδετεροπενίας οι προσπάθειες για τη διάγνωση κατευθύνονται πρωταρχικά σε βακτηριακό αίτιο πυρετού. Με τη χορήγηση αντιμικροβιακών και με την παράταση της ουδετεροπενίας αυξάνει οι κίνδυνος μυκητιακών λοιμώξεων με συχνότερα αίτια *Candida* spp. (2η-3η εβδομάδα ουδετεροπενίας) και *Aspergillus* spp. (>3η εβδομάδα ουδετεροπενίας). Ουδετεροπενία που διαρκεί <1 εβδομάδα συνήθως δεν συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής μυκητίασης. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή με-

ταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο διηθητικών μυκητιακών λοιμώξεων, λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας και συνύπαρξης άλλων παραγόντων ανοσοκαταστολής, όπως προηγούμενη θεραπεία για μυκητίαση, ιστορικό μυκητιακής λοίμωξης, τραυματισμός ιστού, ιδιαίτερα βλεννογονίτιδα, GVHD, λήψη κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και είδος μεταμόσχευσης (mismatched/unrelated vs. matched/related). Αναδυόμενα παθογόνα αποτελούν τα είδη *Mucor*, *Scedosporium, Acremonium, Trichosporon, Alternaria* κ.ά., όπως και είδη non-*albicans Candida* (όπως η *C. auris*) και non-*fumigatus Aspergillus*, που εμφανίζουν ολοένα και μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής στα χορηγούμενα αντιμυκητιακά.

Πίνακας 3. Διηθητική καντιντίαση σε αιματολογικό/ογκολογικό ασθενή: ποιος κινδυνεύει περισσότερο;

● Σοβαρή και παρατεταμένη ουδετεροπενία
● Αποικισμός με *Candida* spp.
● Καντιντουρία
● Μεγαλύτερη ηλικία
● Μη ελεγχόμενη υποκείμενη κακοήθεια
● Θεραπεία με κορτικοστεροειδή
● Σακχαρώδης διαβήτης
● Αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος
● Εισαγωγή στη ΜΕΘ
● Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά
● Νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης
● Ολική παρεντερική διατροφή
● Αλλογενής SCT
● Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
● Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα
● Χημειοθεραπεία (ειδικά με παράγοντες που προκαλούν εκτεταμένη βλεννογονίτιδα γαστρεντερικού)
● Νόσος κυτταρομεγαλοϊού
● Προηγούμενο επεισόδιο βακτηριαιμίας

5.2.Κριτήρια έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής 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 διηθητικής μυκητίασης (πυρετός που δεν ανταποκρίνεται στα κοινά αντιμικροβιακά φάρμακα, νέα ακτινολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία), αλλά όχι απαραίτητα αποδείξεις. Συχνά υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στη μέτρηση βιοδεικτών μίας αναδυόμενης μυκητίασης, όπως είναι το αγτιγόνο γαλακτομαννάνης και η β-D-γλουκάνη ή στην έγκαιρη λήψη των αποτελεσμάτων τους. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής (empirical treatment strategy) ή πρώιμης αντιμυκητιακής στρατηγικής θεραπείας (diagnostic-driven treatment strategy).

Η έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής στον ουδετεροπενικό ασθενή με εμμένοντα πυρετό, χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης, που δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μετά από 3-5 ημέρες θεραπείας και που η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται να είναι πάνω από 7 ημέρες κρίνεται εξόχως απαραίτητη. Η παρουσία σημείων και συμπτωμάτων, όπως η προοδευτική επιδείνωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, η εμφάνιση πνευμονικών διηθημάτων στην απλή ακτινογραφία ή στη CT θώρακος και σπλαχνικού

κρανίου, η εμφάνιση ύποπτων δερματικών βλαβών ή φλεγμονής της περιοχής οφθαλμού-κόγχου (με πιθανά θετικά ευρήματα από την οφθαλμολογική εξέταση και τη βυθοσκόπηση) ή των παραρρινίων κόλπων και η εμφάνιση νεκρωτικής εσχάρας στην υπερώα ή μελανού ρινικού εκκρίματος, τα συμπτώματα από το ΚΝΣ, ή οι υπόπυκνες εστίες σε ήπαρ/σπλήνα κατά την απεικόνιση ήπατος και σπληνός με υπερηχογράφημα, CT ή MRI, η εμφάνιση φυσήματος καρδιάς (με θετικό υπερηχογράφημα για παρουσία εκβλάστησης), ο αποικισμός (>10^4 CFU/ml) περισσοτέρων των δύο συστημάτων από *Candida* spp., και οι αυξανόμενοι τίτλοι γαλακτομαννάνης ή β-D-γλουκάνης στον ορό, όλα τα ανωτέρω, μόνα ή σε συνδυασμό, θα πρέπει να οδηγήσουν άμεσα στην κλινική υποψία διηθητικής μυκητίασης με άμεση έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής.

5.3. Η σημασία προηγούμενης μυκητίασης

Ένδειξη για αντιμυκητιακή αγωγή αποτελεί και το ιστορικό συστηματικής μυκητίασης σε ασθενή που καθίσταται εκ νέου ουδετεροπενικός. Η αγωγή αρχίζει με κάθε νέο κύκλο χημειοθεραπείας και διατηρείται για όλο το διάστημα της ουδετεροπενίας (δευτερογενής προφύλαξη).

5.4. Φάρμακα αντιμυκητιακής αγωγής

Η **εμπειρική** αντιμυκητιακή αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με ουδετεροπενια και εμπύρετο που δεν ανταποκρίνεται στα κατάλληλα αντιμικροβιακά για 3-5 ημέρες, χωρίς να υπάρχουν κλινικά, απεικονιστικά, μικροβιολογικά ή ορολογικά στοιχεία ενδεικτικά μυκητίασης (fever-driven ή εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή). Στην περίπτωση αυτή οι επιλογές περιλαμβάνουν τη λιποσωμική αμφοτερικίνη (3mg/kg) ή την κασποφουγκίνη. Η **στοχευμένη** αντιμυκητιακή αγωγή αφορά ασθενείς με κλινικά, απεικονιστικά, μικροβιολογικά ή ορολογικά κριτήρια συμβατά με διηθητική μυκητίαση (probable or proven invasive fungal infection).

Τα αντιμυκητιακά εκλογής για **διηθητική ασπεργίλλωση** περιλαβάνουν την βορικοναζόλη, τη λιποσωμική αμφοτερικίνη και την ισαβουκανοζόλη, ενώ η κασποφουγκίνη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής. Η ιτρακοναζόλη αν και έχει in vitro δράση έναντι του ασπεργίλλου δεν προτιμάται λόγω ζητημάτων αντοχής. Η ποσακοναζόλη προτιμάται για την προφύλαξη.

Η θεραπεία της **μουκορμύκωσης** περιλαμβανει τη λιποσωμική αμφοτερικίνη σε μεγάλη δόση (7,5 mg/kg), ενώ η ισαβουκοναζόλη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής, πάντα σε συνδυασμό με τον χειρουργικό καθαρισμό και την ελάττωση της ανοσοκαταστολής. Η θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης στον αιματολογικό ασθενή περιλαμβάνει χορήγηση μίας εχινοκανδίνης (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη, ρεζαφουγκίνη) ή λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β (3 mg/kg). Η *Candida glabrata* και η *Candida krusei* είναι εγγενώς ανθεκτικές στις αζόλες, ενώ η *Candida parapsilosis* μπορεί να είναι ανθεκτική στις κανδίνες. Ως εκ τούτου, μέχρι ταυτοποιήσεως του είδους της *Candida,* η εμπειρική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει μία εχινοκανδίνη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη. Η διάρκεια θεραπείας της καντινταιμίας είναι 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική καλλιέργεια αίματος (βλ. **Πίνακα 4** για τη δοσολογία αντιμυκητικών φαρμάκων και **Πίνακα 5** για τη θεραπεία εκλογής των συχνότερων μυκητιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα).

Πίνακας 4. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμυκητιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία

Αντιμυκητικό	**Οδός χορήγησης**	**Δοσολογία**
Αμφοτερικίνη Β (κλασική)	IV	0,6-1 mg/kg/24ωρο
Λιπιδικές μορφές αμφοτερικίνης Β ● Ambisome ● Abelcet	 IV IV	 3-10 mg/kg/24ωρο[α] 5 mg/kg/24ωρο
Φλουκοναζόλη	IV/PO	200-800 mg/24ωρο[β]

Ιτρακοναζόλη	PO (oral solution) IV	200 mg/12ωρο 200 mg/12ωρο για 2 ημέρες και μετά 200 mg/24ωρο
Βορικοναζόλη	IV/PO	4 mg/kg/12ωρο[γ]
Ποσακοναζόλη	PO	200 mg/6ωρο ή 400 mg/12ωρο, με φαγητό
Ισαβουκοναζόλη	PO/IV	200 mg/8ωρο για 48 ώρες (6 δόσεις) και μετά, 200 mg/24ωρο
Κασποφουγκίνη	IV	50 mg/24ωρο[δ]
Μικαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο[ε]
Ανιντουλαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο[ζ]
Ρεζαφουγκίνη	IV	400 mg και μετά 200 mg/εβδομάδα

α. Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: η χαμηλή δοσολογία ενδείκνυται για την καντιντίαση, 5 mg/kg για την ασπεργίλλωση και 7-10 mg/kg για τη ζυγομύκωση.

β. 200-400 mg για λοιμώξεις στόματος-οισοφάγου και 800 mg (10-12 mg/kg)/24ώρο για συστηματική καντιντίαση. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 400 mg/24ωρο.

γ. Προηγείται φόρτιση με 6 mg/kg/12ωρο το πρώτο 24ωρο. Η ενδοφλέβια μορφή δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/h.

δ. Προηγείται φόρτιση με 70 mg το πρώτο 24ωρο. Η δοσολογία δεν τροποποιείται επί νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά μειώνεται στα 35 mg/24ωρο επί μέτριας και σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας. Αύξηση δοσολογίας σε 70 mg, αντί 50 mg, όταν το βάρος σώματος είναι >80 Kg.

ε. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση μυελού οστών 50 mg/24ώρο, για οισοφαγίτιδα από Candida spp. *150 mg/24ωρο.*

ζ. Προηγείται φόρτιση με 200 mg το πρώτο 24ωρο.

Πίνακας 5. Θεραπεία εκλογής και εναλλακτική θεραπεία συχνότερων μυκητιακών λοιμώξεων

Μυκητιακή λοίμωξη (πιθανή ή τεκμηριωμένη)	**Προτεινόμενη θεραπεία**	**Εναλλακτική θεραπεία**
Λοίμωξη από *Candida* sp. Πριν τη ταυτοποίηση	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Candida albicans, C. tropicalis	Φλουκοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Εχινοκανδίνπα, Βορικοναζόλη
Candida glabrata	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Candida krusei	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Βορικοναζόλη
Candida parapsilosis	Φλουκοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Βορικοναζόλη
Ασπεργίλλωση (*Aspergillus* sp.)	Βορικοναζόλη Ισαβουκοναζόλη, Λιπιδική αμφοτερικίνη Β[β]	Ιτρακοναζόλη, Ποσακοναζόλη Κασποφουγκίνη

Φουζαρίωση (*Fusarium* sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Ζυγομυκητίαση/ Μουκορμύκωση (*zygomycetes* sp./ *mucorales* sp.)	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]	Ισαβουκοναζόλη
Φαιοϋφομυκώσεις: *Scedosporium prolificans,* *Alternaria, Bipolaris, Curvularia* *Exophiala* κ.ά.	Ιτρακοναζόλη + χειρουργικός καθαρισμός	Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη
Scedodporium apiospermum	Βορικοναζόλη	Ιτρακοναζόλη
Νόσος από *Penicillium* sp.	Λιπιδική αμφοτερικίνη Β[β]	Ιτρακοναζόλη
Σποροτρίχωση Δερματική Διάσπαρτη, μηνιγγική	Ιτρακοναζόλη Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]	Φλουκοναζόλη Φλουκοναζόλη
Κρυπτοκόκκωση	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] + φλουοκυτοσίνη (για 2 εβδομάδες). Ακολούθως φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη + φλουοκυτοσίνη (για 2 εβδομάδες). Ακολούθως φλουκοναζόλη
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Εχινοκανδίνη	Βορικοναζόλη

α. Εχινοκανδίνη: Κασποφουγκίνη ή μικαφουγκίνη.
β. Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (Ambisome), λιπιδιακό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β (Abelcet).

5.5. Διάρκεια της αντιμυκητικής αγωγής
Στην εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή αν ο ασθενής είναι απύρετος και τα ουδετερόφιλα έχουν αποκατασταθεί σε 3 συνεχείς μετρήσεις, 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 υποχωρήσεως των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης, διάστημα που μπορεί να παραταθεί σε μερικές περιπτώσεις για μήνες.

5.6. Συνδυασμός αντιμυκητιακών
Η συνδυασμένη αντιμυκητιακή 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 μυκητίασης, όπως ασπεργίλλωσης, συνιστάται ο συνδυασμός βορικοναζόλης και εχινοκανδίνης ή λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β και μιας εχινοκανδίνης.

5.7. Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των αντιμυκητικών
Σε ασθενείς που λαμβάνουν 5-φλουοκυτοσίνη είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, ενώ συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκε-

ντρώσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν βορικοναζόλη ή ποσακοναζόλη, ιδιαίτερα εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική ή υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας ή υποψία αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα ή σημειώνεται νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

6. Ιογενείς λοιμώξεις

6.1. Ιοί που προσβάλλουν ουδετεροπενικούς

Λοιμώξεις από ερπητοϊούς με σημαντική νοσηρότητα παρατηρούνται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων 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, 2 και 6 (HSV1, HSV2, HSV6) και 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, HSV6, VZV και CMV) ή και κολίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα (CMV). Οι αναπνευστικοί ιοί αποτελούν σημαντικό κίνδυνο, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση τους χειμερινούς μήνες, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο αδενοϊός, οι ιοί της γρίπης, της παραϊνφλουέντζας, ο SARS-CoV-2, ο Bocavirus και άλλοι πιο σπάνιοι αναπνευστικοί ιοί. Τέλος, ιοί της ομάδας Polyomaviruses, όπως οι ιοί JC και BK προσβάλουν ιδιαίτερα τους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

6.2. Αντιική θεραπεία

Η εμπειρική αντιική αγωγή, χωρίς σοβαρές ενδείξεις, δεν συνιστάται σε κανένα χρονικό σημείο κατά τη διαδρομή της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Μπορεί να προστεθεί σε ασθενείς με στοματικές βλάβες συμβατές με ερπητική λοίμωξη (ακυκλοβίρη), σε ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα όπου πιθανολογείται λοίμωξη από HSV, VZV (ακυκλοβίρη) ή CMV (γανσυκλοβίρη) ή σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο κλινικά συμβατή με λοίμωξη από RSV ή ιό της παραϊνφλουέντζας (ριμπαβιρίνη, αν και η χρήση της δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη) ή ιό της γρίπης (οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη). Σε βαριά ανοσοκατεσταλμένους αρρώστους, ιδίως μεταμοσχευμένους με συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, πνευμονίτιδας ή γενικευμένης λοίμωξης δίδεται ακυκλοβίρη ή γανσυκλοβίρη με οδηγό το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις μοριακές μεθόδους ανίχνευσης του ιικού πολλαπλασιασμού στον ορό. Η φοσκαρνέτη δίδεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή επιμένουσας εγκεφαλίτιδας ή αμφιβληστροειδίτιδας από CMV (βλ. **Πίνακα 6** για τη δοσολογία των κυριότερων αντιικών φαρμάκων).

Πίνακας 6. Δοσολογία αντιικών φαρμάκων

Φάρμακο	**Προφύλαξη - Θεραπεία**
Ακυκλοβίρη[α]	**Προφύλαξη:** - HSV οροθετικοί ασθενείς με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή οξεία μυελογενή λευχαιμία: 800 mg/12h (PO). - VZV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 800 mg/12h (PO). - CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 800 mg/6h (PO). **Θεραπεία:** - HSV λοίμωξη δέρματος-βλεννογόνων σε ανοσοκατασταλμένους: 5 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες (έχει αναφερθεί και για >14 ημέρες). - HSV εγκεφαλίτιδα: 10 mg/kg/8h (IV) για 10 ημέρες. Έχει αναφερθεί και 15 mg/kg/8h για 14-21 ημέρες. - VZV λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους: 10 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες Ανεμευλογιά σε ανοσοκατασταλμένους: 10 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες.

Βαλακυκλοβίρη[α]	**Προφύλαξη:** HSV ή VZV 500 mg/12h ή 500 mg/8h (PO) και CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 2 g/6h (PO). **Θεραπεία:** HSV ή VZV 1g/8h (PO)
Φαμκυκλοβίρη	**Προφύλαξη:** HSV ή VZV 250 mg/12h (PO) **Θεραπεία:** HSV 250 mg/8h (PO) και VZV 500 mg/8h (PO)
Γανσυκλοβίρη	**Προφύλαξη:** CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα από την εγκατάσταση των κυττάρων έως την 100η ημέρα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV λοίμωξη**: 5 mg/kg/12h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV: 2 ακόμη εβδομάδες με 6 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα. **Θεραπεία για CMV**: Δόση εφόδου: 5 mg/kg/12h (IV) για 14-21 ημέρες. Δόση συντήρησης: 5 mg/Kg/24h (IV).
Βαλγκανσυκλοβίρη	**Προφύλαξη για CMV**: 900 mg/24h **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV:** 900 mg/12h (PO) για 14 ημέρες. Επιπλέον χορήγηση 900 mg/24h για 7 ημ. μετά την αρνητικοποίηση του ορού.
Φοσκαρνέτη	**Προφύλαξη:** CMV λοίμωξη: 60 mg/kg/8h ή 60 mg/kg/12h για 7 ημέρες. Μετά 90-120 mg/kg/24h (IV) έως την 100η ημέρα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV:** 60 mg/kg/12h (IV) για 14 ημέρες. Επί επιμονής CMV 2-4 επιπλέον εβδομάδες με δόση 90 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα. **Θεραπεία για CMV:** 90 mg/kg/12h (IV) για 2 εβδομάδες, και ακολούθως 120 mg/kg/24h (IV) για >2 εβδομάδες. **Θεραπεία HSV ανθεκτικού στην ακυκλοβίρη:** 40 mg/kg/8h (IV) για 7-10 ημ.
Ριμπαβιρίνη	**Θεραπεία RSV:** 6g (aerosol inhalation) για 12-18 h/24h για 3 έως 7 ημέρες.
Οσελταμιβίρη[β]	**Προφύλαξη από Influenza A & B:** 75 mg/24h (PO) για 10 ημέρες. **Θεραπεία της Influenza A & B:** 75 mg/12h (PO) για 5 ημέρες.
Ζαναμιβίρη[β]	**Προφύλαξη από Influenza A & B:** δύο εισπνοές/24h, για 10 ημέρες. **Θεραπεία της Influenza A & B:** δύο εισπνοές/12 h, για 5 ημέρες.
Ρεμδεσιβίρη	**Πρώιμη θεραπεία για αποτροπή σοβαρής COVID-19:** 200 mg IV την πρώτη ημέρα και μετά 100 mg/24h για άλλες 2 ημέρες. **Θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών:** ίδια δοσολογία για 5 ημέρες
Νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη	**Πρώιμη θεραπεία για αποτροπή σοβαρής COVID-19:** 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir/12h, για 5 ημέρες, PO.
Λετερμοβίρη	**Προφύλαξη έναντι CMV στην αλλογενή μεταμόσχευση:** 480 mg λετερμοβίρης άπαξ ημερησίως, PO ή IV, μέχρι την 100η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.

α. Στην προφύλαξη από CMV έχουν χρησιμοποιηθεί υψηλές δόσεις ακυκλοβίρης και βαλακυκλοβίρης, επειδή έχουν μικρή δραστικότητα έναντι του ιού. Για αυτό τον λόγο, συνήθως, στην έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV χρησιμοποιούνται γανσυκλοβίρη ή φοσκαρνέτη.

β. Νοσηλευόμενοι ασθενείς με σοβαρή γρίπη χρήζουν μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία (>10 ημέρες). Συνιστάται επίσης διπλασιασμός της δόσης της οσελταμιβίρης.

7. Αυξητικοί παράγοντες και μεταγγίσεις ουδετερόφιλων

7.1. Θεραπευτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων και ουδετεροφίλων

Αυξητικοί παράγοντες και μεταγγίσεις ουδετεροφίλων, σε συνδυασμό με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, δεν συνιστώνται ως ρουτίνα στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Δεν είναι σαφές αν οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα που σχετίζεται με τις λοιμώξεις στη φάση της ουδετεροπενίας, μπορούν, όμως, σε εξατομικευμένη βάση να χρησιμοποιηθούν σε σοβαρές και μη ελεγχόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και σε απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η πνευμονία.

8. Αντιμικροβιακή προφύλαξη

8.1. Αντιμικροβιακή προφύλαξη επί ουδετεροπενίας

Γενικά, αντιμικροβιακή προφύλαξη ρουτίνας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς χωρίς πυρετό δεν συνιστάται, ειδικά στην ελληνική πραγματικότητα με τα τεράστια ποσοστά αντοχής. Ενδεχομένως, σε επιλεγμένα αιματολογικά περιστατικά ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου να χορηγηθεί προφυλακτικά κινολόνη για σύντομο χρονικό διάστημα, αν και με αμφίβολη αποτελεσματικότητα και υψηλό κίνδυνο αποικισμού από πολυανθεκτικά βακτήρια και *C. difficile*. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν συνιστάται σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας <7 ημερών, όπως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, και σε ασθενείς με χρόνια ουδετεροπενία λόγω νόσου (π.χ. απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

8.2. Προφύλαξη από πνευμοκύστη

Σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής λοίμωξης από πνευμοκύστη (PJP), στους οποίους περιλαμβάνονται και εκείνοι με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ή λέμφωμα, χρόνια λήψη κορτικοειδών ή λήψη φαρμάκων, που επί μήνες καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD-20, τα ανάλογα των πουρινών και οι ταξάνες, συνιστάται η λήψη τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης σε δοσολογία 480 ή 960mg/24ωρο. Για τους μεταμοσχευμένους η χορήγηση αρχίζει μετά την ανάπλαση.

8.3. Προφύλαξη από Gram-θετικούς μικροοργανισμούς

Η προφυλακτική χορήγηση βανκομυκίνης για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Hickman) δεν συνιστάται. Σε περιπτώσεις που καθορίζονται από τις τοπικές συνθήκες και τη συχνότητα λοιμώξεων στο νοσηλευτικό ίδρυμα, μπορεί, στο πλαίσιο της πρόληψης, να χρησιμοποιηθούν κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με επικάλυψη αντιμικροβιακού ή αντισηπτικού (περισσότερες πληροφορίες στις οδηγίες για τις λοιμώξεις των ΚΦΚ).

9. Αντιμυκητική προφύλαξη

9.1. Προφύλαξη έναντι της διηθητικής καντιντίασης

Ο ρόλος της φλουκοναζόλης (400 mg/24ωρο), της μικαφουγκίνης (50 mg/24ωρο) και της βορικοναζόλης (200 mg/12ωρο) στην πρόληψη της συστηματικής καντιντίασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα αυτούς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχει κατοχυρωθεί και ως εκ τούτου,

συνιστάται η χορήγησή τους σε όλους αυτούς τους ασθενείς, για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

9.2. Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων

Προφύλαξη με ποσακοναζόλη (σε μορφή δισκίου, 300 mg x 2 την πρώτη ημέρα και μετά 300 mg κάθε 24 ώρες) έναντι του ασπεργίλλου (και των υπολοίπων υφομυκητιάσεων), συνιστάται σε ενήλικους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε εκτροπή, που λαμβάνουν αρχική εντατική χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπου αναμένεται μακρά περίοδος σοβαρής ουδετεροπενίας (πολυμορφοπύρηνα <100, για >15 ημέρες) και νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD). Άλλες επιλογές αποτελούν η βορικοναζόλη (200 mg x 2), η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη και η μικαφουγκίνη. Σχετικά με την απόφαση χορήγησης αντιμυκητιακής προφύλαξης, εκτός από τις ενδείξεις που προκύπτουν από τα χαρακτηριστικά του ανοσοκατασταλμένου ξενιστή, θα πρέπει επιπλέον να λαμβάνονται υπόψη η τοπική επιδημιολογία συστηματικών μυκητιάσεων στο έκαστο κέντρο, αλλά και τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του αντιμυκητιακού φαρμάκου, όπως απορροφησιμότητα (από το διαταραγμένο συνήθως βλεννογόνο του ΓΕΣ των ασθενών με νεοπλασίες), φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα (π.χ. φάρμακα που μεταβολίζονται από το P450), πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κ.λπ. Να σημειωθεί ότι, αν επιλεγεί βορικοναζόλη, θα πρέπει συστηματικά να μετρούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό (trough levels), προκειμένου να διατηρούνται εντός θεραπευτικών ορίων.

10. Αντι-ϊική προφύλαξη

10.1. Προφύλαξη μεταμοσχευθέντων ασθενών

Προφυλακτική αγωγή με ακυκλοβίρη σε δόση 800 mg/12ωρο συνιστάται σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την ανάπλαση (ημέρα -8 έως ημέρα +28) και σε περιπτώσεις GVHD και χορήγησης κορτικοειδών, καθώς και σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου ή επανεφόδου. Επίσης, προφύλαξη με ακυκλοβίρη σε δόση 200 mg/8ωρο συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους λόγω λήψης φλουδαραβίνης κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας. Μια νεότερη προσθήκη στην αντιική προφύλαξη είναι η λετερμοβίρη για την προφύλαξη έναντι του CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση. Χορηγούνται 480 mg λετερμοβίρης άπαξ ημερησίως, PO ή IV μέχρι την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση.

11. Περιφαλλοντικά μέτρα πρόληψης λοιμώξεων

11.1. Φίλτρα HEPA

Η παρουσία φίλτρων HEPA (High Efficiency Pariculate Air) στα δωμάτια ουδετεροπενικών ασθενών θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη υφομυκητιάσεων. Συνιστάται σε συνδυασμό με περιβάλλον θετικής πιέσεως (>12 αλλαγές αέρα την ώρα) για τους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς επίσης συνιστάται, ιδιαίτερα αν βρίσκονται σε περιβάλλον κατασκευών ή ανακατασκευών του νοσοκομείου.

11.2. Προφύλαξη με νηματική ροή αέρος

Τα συστήματα νηματικής ροής αέρος (laminar air flow) δεν συνιστώνται, γιατί η αποτελεσματικότητά τους αμφισβητείται.

11.3. Μέτρα υγιεινής

Κατά τη νοσηλεία ουδετεροπενικών ασθενών συνιστώνται στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό προφυλάξεις επαφής και αυστηρή τήρηση των μέτρων υγιεινής, με έμφαση στη σχολαστική εφαρμογή της υγιεινής των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού πριν και μετά από κάθε επαφή. Απαγορεύεται η παρουσία φυτών και λουλουδιών σε θαλάμους ουδετεροπενικών αρρώστων.

Συνιστάται περιορισμός του επισκεπτηρίου και εφοδιασμός των επισκεπτών με μάσκα, ποδιά και γάντια. Αποκλείονται οι επισκέψεις από άτομα που πάσχουν ή έχουν εκτεθεί σε ιογενή λοίμωξη. Κατά την εξέταση του ασθενούς απαγορεύεται οποιοσδήποτε χειρισμός από το ορθό. Συνιστάται ειδική δίαιτα που απαγορεύει όλα τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά και οτιδήποτε δεν είναι καλά βρασμένο, ψημένο ή παστεριωμένο, ή βρίσκεται σε μορφή κονσέρβας ή συντηρημένου τροφίμου. Η δίαιτα ουδετεροπενικού ασθενούς πρέπει να αρχίζει με την έναρξη της χημειοθεραπείας, και όχι με την εμφάνιση της ουδετεροπενίας.

Συνιστάται σχολαστικός καθημερινός καθαρισμός και υγιεινή δέρματος και στόματος με αντισηπτικά διαλύματα. Τέλος, απαιτείται ιδιαίτερη παρακολούθηση και φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων που πρέπει να γίνεται με αποστειρωμένα γάντια και κατά το δυνατόν άσηπτες συνθήκες σε οποιοδήποτε χειρισμό.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 (suppl 5):v111-v118.
2. Zimmer AJ and Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019 15:1;19-24.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Apr;14:250-55.
4. Stohs EJ, Abbas A, Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis.* 2024; Feb 13:e14236.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.
6. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:423-7.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:409-17.
8. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e405-e421.
9. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning D, et al. Executive Summary: practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:433-42.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56.
11. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O50-7.

Κεφάλαιο 13

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Συντονιστής:
Συμεών Μεταλλίδης

Ομάδα Εργασίας:
Χρυσανθίδης Θεόφιλος, Μπακαΐμη Ισιδώρα, Γιαννιτσιώτη Ευθυμία, Τσαχουρίδου Όλγα

1. Ορισμοί - Ορολογία - Επιδημιολογία

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) είναι μικροβιακή λοίμωξη των ενδοκαρδιακών δομών που έρχονται σε επαφή με το αίμα και περιλαμβάνει, εκτός από το ενδοκάρδιο, λοιμώξεις των μεγάλων ενδοθωρακικών αγγείων και των ενδοκαρδιακών προσωρινών ή μόνιμων προσθετικών σωμάτων.
Η επίπτωση της ΛΕ το 2019 υπολογίστηκε στις 13,8 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος και ήταν υπεύθυνη για περισσότερους από 66.300 θανάτους παγκοσμίως. Είναι νόσος με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα: 1723,59 σταθμιζόμενα με βάση την αναπηρία έτη ζωής (DALYs) και 0,87 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού, αντίστοιχα.

2. Κατάταξη ενδοκαρδίτιδων

Ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα ή με το είδος της βαλβίδας:
1. Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (ΕΦΒ).
2. Ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων (ΕΠΒ). Διακρίνεται σε:
α) Πρώιμη: εμφάνιση έως 1 έτος μετά την εγχείρηση.
β) Όψιμη: εμφάνιση μετά τους 12 μήνες από την εγχείρηση. Η επιδημιολογία της είναι παρόμοια με αυτή της ΕΦΒ από την κοινότητα.
3. Ενδοκαρδίτιδα χρηστών ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών.
4. Ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με χώρους παροχής υγείας. Διακρίνεται σε:
α) Νοσοκομειακή: όταν τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά από νοσηλεία >72 ωρών.
β) Μη νοσοκομειακή: σε ασθενή στον οποίο έγιναν ιατρονοσηλευτικοί χειρισμοί με κίνδυνο βακτηριαιμίας τις τελευταίες 30 ημέρες πριν την εμφάνιση της ΛΕ ή σε ασθενή που νοσηλεύτηκε έως και 3 μήνες πριν την εμφάνιση ΛΕ ή που διαμένει σε ίδρυμα μακροχρόνιας φροντίδας.
5. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Διακρίνεται σε:
α) Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες λόγω προηγηθείσας λήψης αντιμικροβιακών.

β) Ενδοκαρδίτιδα από παθογόνο που δεν αναπτύσσεται εύκολα ή και καθόλου στις καλλιέργειες αίματος (π.χ. *Coxiella burnetii*).

6. Ενδοκαρδίτιδα εμφυτεύσιμης ηλεκτρονικής συσκευής ή συσκευής μηχανικής υποστήριξης της καρδιάς (VAD).

3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΛΕ στηρίζεται στην κλινική εικόνα, σε συνδυασμό με τα μικροβιολογικά δεδομένα και την επιβεβαίωση της ύπαρξης βλαβών, που σχετίζονται με αυτή, με απεικονιστικές τεχνικές (το υπερηχογράφημα καρδίας είναι η εξέταση πρώτης γραμμής).

Σύμφωνα με την European Infective Endocarditis Registry (EURO-ENDO) ο πυρετός είναι το συχνότερο σημείο της ΛΕ (77,7%), που μπορεί να εμφανίζεται ως παρατεινόμενο εμπύρετο ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να απουσιάζει, ακολουθούμενο από τα καρδιακά φυσήματα (64,5%) και την καρδιακή ανεπάρκεια (27,2%).

Στον **Πίνακα 1** φαίνονται οι καρδιακοί και μη καρδιακοί παράγοντες κινδύνου για ΛΕ

Πίνακας 1. Καρδιακοί και μη καρδιακοί παράγοντες κινδύνου για ΛΕ

Καρδιακοί παράγοντες κινδύνου
1. Ιστορικό προηγούμενης ΛΕ
2. Βαλβιδική καρδιακή νόσος
3. Προσθετική καρδιακή βαλβίδα
4. Ύπαρξη εμφυτεύσιμης καρδιακής συσκευής
5. Συγγενής καρδιακή νόσος
Μη καρδιακοί παράγοντες κινδύνου
1. Ύπαρξη κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα
2. Άτομα που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ουσιών
3. Ανοσοκαταστολή
4. Πρόσφατες οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις
5. Πρόσφατη νοσηλεία
6. Αιμοδιύλιση

3.1. Διαγνωστικά κριτήρια ΛΕ

Για τη διάγνωση της ΛΕ χρησιμοποιούνται τα τροποποιημένα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Τροποποιημένα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση ΛΕ (2023)

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
1) Καλλιέργειες αίματος θετικές για ΛΕ:
α) Απομόνωση τυπικών μικροοργανισμών, που ενοχοποιούνται κατά κανόνα για πρόκληση ΛΕ, από δύο διαφορετικές αιμοκαλλιέργειες. Τυπικοί μικροοργανισμοί θεωρούνται οι: πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, *Streptococcus gallolyticus* (πρώην *S. bovis*), ομάδα HACEK, *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus faecalis*. β) Απομόνωση μικροοργανισμών συμβατών με τη διάγνωση της ΛΕ από σταθερά θετικές καλλιέργειες, οριζόμενες ως: ● δύο ή περισσότερες αιμοκαλλιέργειες οι οποίες ελήφθησαν με διαφορά 12 ωρών. ● τρεις θετικές αιμοκαλλιέργειες επί τριών ληφθεισών 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). γ) Μία μόνο θετική αιμοκαλλιέργεια για *Coxiella burnetii* ή θετική PCR ή ορολογική ένδειξη πυρετού Q (τίτλος αντισώματος φάσης I IgG >1:800).
2) Απεικονιστική εξέταση θετική για ΛΕ
Βλάβες βαλβιδικές, περιβαλβιδικές/περιπροσθετικές χαρακτηριστικές για ΛΕ που ανιχνεύονται με κάποια από τις παρακάτω απεικονιστικές τεχνικές: α) Υπερηχοκαρδιογράφημα (διαθωρακικό - TTE ή διοισοφάγειο - TOE) β) Καρδιακή αξονική αγγειογραφία γ) 18F-FDG-PET/CT δ) WBC SPECT/CT
ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
1. Προδιαθεσικοί παράγοντες, π.χ. προδιαθεσικός καρδιακός παράγοντας υψηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου για ΛΕ ή χρήση ουσιών ενδοφλεβίως (IVDU). 2. Πυρετός >38°C 3. Εμβολικά αγγειακά φαινόμενα (περιλαμβάνονται και τα ασυμπτωματικά που διαπιστώνονται μόνο στην απεικόνιση): ● Μείζονα συστηματικά και πνευμονικά έμβολα/έμφρακτα και αποστήματα ● Αιματογενείς οστεοαρθριτικές σηπτικές επιπλοκές (π.χ. σπονδυλοδισκίτιδα) ● Μυκωτικά ανευρύσματα ● Ενδοκράνιες ισχαιμικές/αιμορραγικές βλάβες ● Αιμορραγία επιπεφυκότα ● Βλάβες τύπου Janeway 4. Ανοσολογικά φαινόμενα: ● Σπειραματονεφρίτιδα ● Οζίδια Osler και κηλίδες Roth ● Ρευματοειδής παράγων 5. Μικροβιολογικές ενδείξεις: ● Θετικές αιμοκαλλιέργειες (διαφορετικά αποτελέσματα από εκείνα των μειζόνων κριτηρίων όπως αυτά περιγράφονται ανωτέρω). ● Ορολογική ένδειξη για εν ενεργεία λοίμωξη με μικροοργανισμό που είναι συμβατός με τη διάγνωση της μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας.

Με βάση τα ανωτέρω περιγραφόμενα κλινικά κριτήρια, η διάγνωση της ΛΕ κρίνεται ως:
1. Βέβαιη ΛΕ Παθολογοανατομικά κριτήρια ή ● 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 ή 2 ελάσσονα κριτήρια ή ● 3 έως 4 ελάσσονα κριτήρια.
3. Απορριπτέα ΛΕ Δεν πληρούνται τα ελάχιστα κριτήρια για να χαρακτηρισθεί ως βέβαιη ή πιθανή ΛΕ κατά την εισαγωγή, με ή χωρίς την ύπαρξη εναλλακτικής διάγνωσης.

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

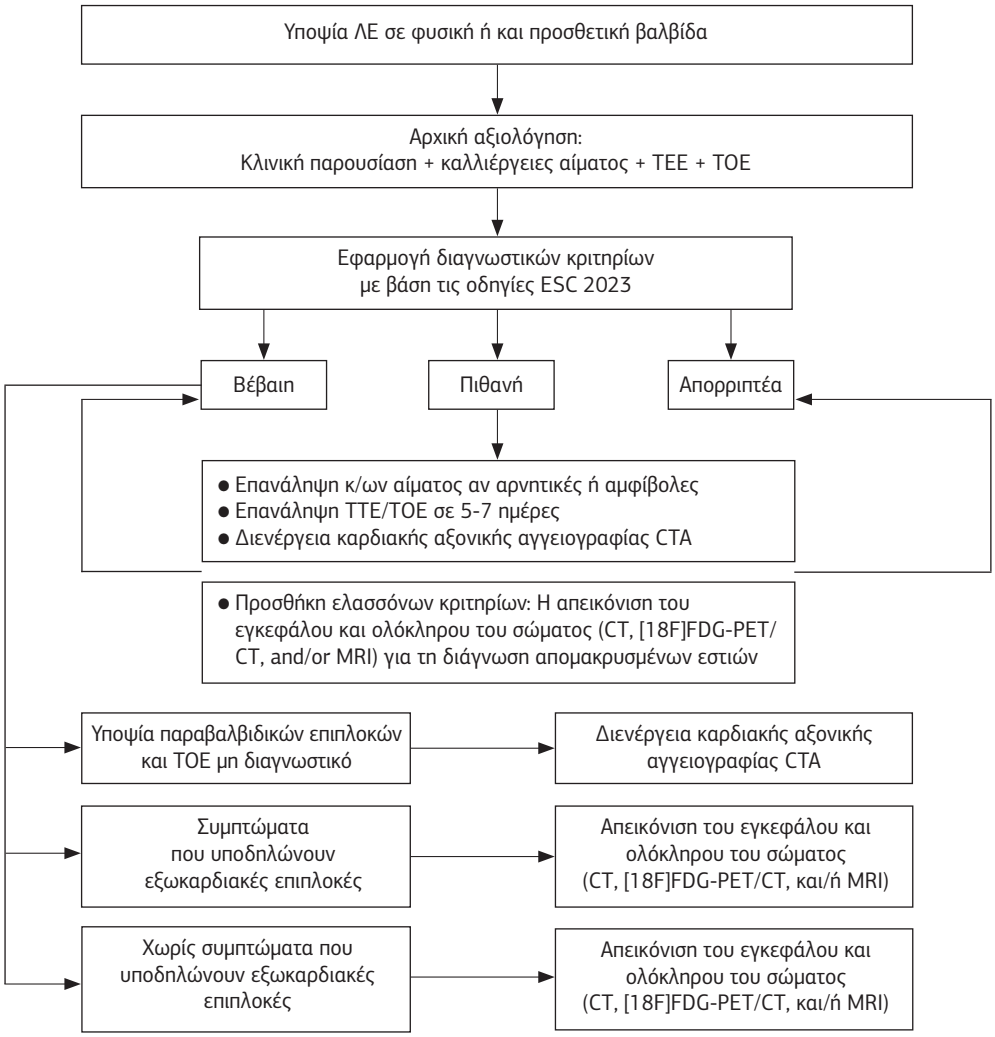
3.2. Απεικονιστικές εξετάσεις για την διάγνωση της ΛΕ **(Πίνακας 3)**

Πίνακας 3. Ενδείξεις υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης για τη διάγνωση ΛΕ
Το ΤΤΕ συστήνεται ως πρώτης γραμμής εξέταση σε υποψία ΛΕ.
Το ΤΟΕ συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με κλινική υποψία ΛΕ και αρνητικό ή μη διαγνωστικό ΤΤΕ.
Το ΤΟΕ συστήνεται σε ασθενείς με κλινική υποψία ΛΕ όταν υπάρχει προσθετική βαλβίδα ή εμφυτεύσιμη καρδιακή συσκευή.
Η επανάληψη του ΤΤΕ και/ή του ΤΟΕ μέσα σε 5-7 ημέρες συστήνεται σε περιπτώσεις αρχικά αρνητικών ή μη διαγνωστικών εξετάσεων και υψηλής υποψίας για ΛΕ.
Το ΤΟΕ συστήνεται σε ασθενείς με υποψία ΛΕ ακόμη και σε περιπτώσεις με θετικό ΤΤΕ, με εξαίρεση την μεμονωμένη ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων με καλό διαγνωστικό παράθυρο και συμβατά υπερηχογραφικά ευρήματα.
Σύσταση για διενέργεια ενός υπερηχοκαρδιογραφήματος σε βακτηριαιμίες από *S. aureus, E. faecalis,* και μερικά στελέχη *Streptococcus spp.*
Ο ρόλος της Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας και της Πυρηνικής Ιατρικής
Η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνεται σε ασθενείς με πιθανή ΛΕ φυσικών βαλβίδων για την αναγνώριση βαλβιδικών βλαβών και επιβεβαίωση της ΛΕ.
Το [18F]FDG-PET/CT) και η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνονται σε πιθανή ΛΕ προσθετικής βαλβίδας για την αναγνώριση βαλβιδικών βλαβών και επιβεβαίωση της ΛΕ.
Η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνεται σε ΛΕ φυσικών και προσθετικών βαλβίδων για τη διάγνωση παραβαλβιδικών ή περιπροσθετικών επιπλοκών, εάν η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη δεν είναι διαγνωστική.
Η απεικόνιση του εγκεφάλου και ολόκληρου του σώματος (CT, [18F]FDG-PET/CT και/ή MRI) συστήνονται σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων για να καταδείξουν περιφερικές βλάβες ή να προσθέσουν ελάσσονα κριτήρια.
Το WBC SPECT/CT πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με υψηλή υποψία ΛΕ προσθετικής βαλβίδας όταν η υπερηχοκαρδιογραφία είναι μη διαγνωστική και το PET/CT δεν είναι διαθέσιμο.

Η απεικόνιση του εγκεφάλου και ολόκληρου του σώματος (CT, [18F]FDG-PET/CT και/ή MRI) σε ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο περιφερικών βλαβών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

TTE: Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα.
TOE: Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος ΛΕ σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα



3.3. Μικροβιολογικά δεδομένα - λήψη αιμοκαλλιεργειών

Το 2009, η International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study ICE-PCS κατέδειξε ότι οι πιο συχνοί μικροοργανισμοί που προκαλούν ΛΕ ήταν ο *S. aureus* (31%), ακολουθούμενος από στρεπτοκόκκους της στοματικής χλωρίδας (17%) και οι CoNS (11%). Παρόμοια δεδομένα προκύπτουν και από τη βάση

δεδομένων της EURO-ENDO. Άλλες βάσεις δεδομένων επισημαίνουν την αύξηση της ΛΕ από *E. faecalis* και CoNS, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.
Οι καλλιέργειες αίματος πρέπει να ληφθούν πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής και το ταχύτερο δυνατό από τη στιγμή που θα τεθεί η υποψία ενδοκαρδίτιδας. Αν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας πρέπει να ληφθούν τρία ζεύγη αιμοκαλλιεργειών το συντομότερο δυνατόν από την προσέλευση στο ΤΕΠ και πάντως πριν από την έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.

3.4. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

α) Στην περίπτωση που οφείλονται σε προηγούμενη χορήγηση αντιμικροβιακών (η συχνότερη αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες) απαιτούνται πολλαπλές αιμοκαλλιέργειες, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
β) Προτείνεται μακρύτερος χρόνος επώασης και ειδικές συνθήκες καλλιέργειας για ανίχνευση μικροοργανισμών όπως: HACEK, *Propionibacterium* spp., *Neisseria* spp., *Brucella, Abiotrophia, Campylobacter, Bartonella, Granulicatella, Gemella.*
γ) Διενεργείται ορολογικός έλεγχος και PCR αίματος ή βαλβίδων σε κέντρα αναφοράς για παθογόνα όπως: *Coxiella burnetti, Clamydophila* spp., *Legionella, Tropheryma whipplei, Mycoplasma* ή *Bartonella* spp.
Ο διαγνωστικός αλγόριθμος της ΛΕ σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**.

4. Θεραπεία και αντιμετώπιση

α) Αντιμικροβιακή θεραπεία: οι γενικοί κανόνες που διέπουν την αντιμικροβιακή θεραπεία της ΛΕ είναι:
1. Ακριβής προσδιορισμός των MIC των παθογόνων.
2. Χορήγηση αντιμικροβιακών διά της παρεντερικής οδού και στις μέγιστες δυνατές δόσεις (υπάρχουν λίγες εξαιρέσεις).
3. Παρατεταμένη, συνήθως, διάρκεια θεραπείας (4-6 εβδομάδες).
4. Χορήγηση βακτηριοκτόνων αντιμικροβιακών με στόχο επίπεδα στον ορό πολλαπλάσια της MIC.
5. Χορήγηση συνεργικών in vitro συνδυασμών οι οποίοι αναμένεται in vivo να προκαλούν ταχύτερο βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα.
6. Προσδιορισμός των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών ή της βανκομυκίνης.
7. Οι αμινογλυκοσίδες δεν προτείνονται για τη θεραπεία της σταφυλοκκοκκικής ΛΕ φυσικών βαλβίδων. Όταν προτείνονται σε άλλες περιπτώσεις (π.χ. ανθεκτικοί στρεπτόκοκκοι) δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 2 εβδομάδες για αποφυγή νεφροτοξικότητας.
8. Η ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε λοιμώξεις με ξένα σώματα, όπως η ΛΕ προσθετικών βαλβίδων, 3-5 ημέρες μετά από την έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας.
9. Η δαπτομυκίνη έχει προταθεί για τη θεραπεία σταφυλοκοκκικής και εντεροκοκκικής ΛΕ και όταν χρησιμοποιείται πρέπει να δίνεται σε μεγάλες δόσεις (10mg/kg x 1) συνδυαζόμενη με ένα δεύτερο αντιβιοτικό (β-λακταμικό ή φωσφομυκίνη σε αλλεργικούς στην πενικιλλίνη) για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα και να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής.
10. Από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή. Η μελέτη POET άλλαξε τη θεώρηση της ενδοφλέβιας αγωγής στους ασθενείς με ΛΕ. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από μια αρχική περίοδο ενδοφλέβιας αγωγής, έως και 2 εβδομάδες, μέχρι και το 20% των ασθενών θα μπορούσε να ολοκληρώσει την θεραπεία με από του στόματος αντιμικροβιακά μέχρι και 6 εβδομάδες. Όποια χειρουργική παρέμβαση αποφασισθεί θα πρέπει να γίνει στην αρχική ενδοφλέβια φάση.

β) Καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση (βλ. **4.4** και **Πίνακα 11**).

4.1. Θεραπεία ανάλογα με το παθογόνο αίτιο (Πίνακες 4-10)

Πίνακας 4. Θεραπεία ΛΕ από oral streptococci and *Streptococcus gallolyticus* group

Oral streptococci και *Streptococcus gallolyticus* group ευαίσθητοι στην πενικιλλίνη	
Καθιερωμένη θεραπεία: **Διάρκεια 4 εβδομάδων σε ΛΕ φυσικής βαλβίδας ή 6 εβδομάδων σε ΛΕ προσθετικής βαλβίδας**	
Πενικιλλίνη	Συνολική δόση 12-18 x 10^6 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή συνεχή χορήγηση
Αμοξυκιλλίνη	100-200 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση
Καθιερωμένη θεραπεία: **Διάρκεια 2 εβδομάδων (δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ΛΕ προσθετικής βαλβίδας)**	
Τα σχήματα 2 εβδομάδων με πενικιλλίνη, αμοξυκιλλίνη και κεφτριαξόνη συνδυασμένα με γενταμικίνη προτείνονται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένης ΛΕ φυσικών βαλβίδων από oral streptococci και *S. gallolyticus* σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στις ακόλουθες δόσεις:	
Πενικιλλίνη	Συνολική δόση 12-18 x 10^6 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις ή συνεχή χορήγηση
Αμοξυκιλλίνη	100-200 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μια δόση
Αλλεργία στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά	
Σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά και ΛΕ φυσικών βαλβίδων προτείνεται βανκομυκίνη (30 mg/kg/24ωρο, IV, σε δύο δόσεις) για 4 εβδομάδες	
Σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά και ΛΕ προσθετικών βαλβίδων προτείνεται βανκομυκίνη για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, σε δύο δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε δύο δόσεις

Πίνακας 5. Θεραπεία ΛΕ από εντεροκόκκους

Στελέχη *Enterococcus spp.* ευαίσθητα στα β-λακταμικά και στη γενταμικίνη	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από non-HLAR *Enterococcus* spp. προτείνεται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης με κεφτριαξόνη για 6 εβδομάδες ή με γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Αμπικιλλίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Αμοξυκιλλίνη	200 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	4 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση
Σε ασθενείς με ΛΕ προσθετικών βαλβίδων, σε ασθενείς με επιπλεγμένη ΛΕ φυσικών βαλβίδων και σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων με συμπτώματα που διαρκούν >3 μήνες που οφείλεται σε non-HLAR *Enterococcus* spp., προτείνεται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης με κεφτριαξόνη για 6 εβδομάδες ή με γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Αμπικιλλίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Αμοξυκιλλίνη	200 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις

Κεφτριαξόνη	4 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Στελέχη εντεροκόκκων με υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες (HLAR E. faecalis)	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων από HLAR *Enterococcus faecalis* προτείνεται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης και κεφτριαξόνης για 6 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Αμπικιλλίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Αμοξυκιλλίνη	200 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	4 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικών στα β-λακταμικά *(E. faecium)*	
Σε ασθενείς με ΛΕ από ανθεκτικά στα β-λακταμικά στελέχη *E. faecium* πρέπει να χρησιμοποιείται βανκομυκίνη για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Στελέχη εντεροκόκκου ανθεκτικά στην βανκομυκίνη	
Σε ασθενείς με ΛΕ από στελέχη εντεροκόκκου ανθεκτικά στην βανκομυκίνη προτείνεται ο συνδυασμός της δαπτομυκίνης με β-λακταμικά αντιμικροβιακά (αμπικιλλίνη, ερταπενέμη ή κεφταρολίνη) ή φωσφομυκίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Δαπτομυκίνη	10-12 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Αμπικιλλίνη	300 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις
Φωσφομυκίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4 δόσεις
Κεφταρολίνη	1800 mg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Ερταπενέμη	2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση

Πίνακας 6. Αλγόριθμος θεραπείας για ΛΕ φυσικής βαλβίδας από στελέχη σταφυλόκοκκου

ΛΕ από σταφυλοκόκκους ευαίσθητους στη μεθικιλλίνη (MSSA)	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από στελέχη MSSA, πρέπει να χρησιμοποιούνται δικλοξακιλλίνη ή κεφαζολίνη στις ακόλουθες δόσεις για 4-6 εβδομάδες:	
Δικλοξακιλλίνη:	2 g ανά 4ωρο, IV
Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Σε ασθενείς με ΛΕ προσθετικών βαλβίδων από στελέχη MSSA πρέπει να χρησιμοποιούνται δικλοξακιλλίνη ή κεφαζολίνη με ριφαμπικίνη για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Δικλοξακιλλίνη:	2 g ανά 4ωρο, IV
Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση
Αλλεργία στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά (MSSA)	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από στελέχη MSSA, που είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη, πρέπει να χορηγείται κεφαζολίνη για 4-6 εβδομάδες στην ακόλουθη δόση:	
Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Σε ασθενείς με ΛΕ προσθετικών βαλβίδων από στελέχη MSSA που είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη πρέπει να χορηγείται κεφαζολίνη συνδυασμένη με ριφαμπικίνη για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	

Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο IV ή IM σε μία δόση
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από στελέχη MSSA, που είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δαπτομυκίνη μαζί με κεφταρολίνη ή φωσφομυκίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Δαπτομυκίνη	10 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Κεφταρολίνη **ή** Φωσφομυκίνη	1800 mg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις 8-12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4 δόσεις
Σε ασθενείς με ΛΕ προσθετικών βαλβίδων από στελέχη MSSA, που είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δαπτομυκίνη μαζί με κεφταρολίνη ή φωσφομυκίνη σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες και γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Δαπτομυκίνη	10 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Κεφταρολίνη **ή** Φωσφομυκίνη	1800 mg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις 8-12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4 δόσεις
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
ΛΕ από σταφυλοκόκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη πρέπει να χρησιμοποιείται βανκομυκίνη για 4-6 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Βανκομυκίνη	30-60 mg/Kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2-3 δόσεις
Σε ασθενείς με ΛΕ προσθετικών βαλβίδων από σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται βανκομυκίνη με ριφαμπικίνη για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και γενταμικίνη για 2 εβδομάδες στις ακόλουθες δόσεις:	
Βανκομυκίνη	30-60 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2-3 δόσεις
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στην μεθικιλλίνη που είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί δαπτομυκίνη μαζί με δικλοξακιλλίνη ή κεφταρολίνη ή φωσφομυκίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Δαπτομυκίνη	10 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση
Δικλοξακιλλίνη **ή** Κεφταρολίνη **ή** Φωσφομυκίνη	2 g, IV, ανά 4ωρο 1800 mg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις 8-12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4 δόσεις

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

Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από την κοινότητα ή με όψιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (>12 μήνες από το χειρουργείο) συστήνεται η χρήση αμπικιλλίνης σε συνδυασμό με κεφτριαξόνη ή δικλοξακιλλίνη και γενταμικίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Αμπικιλλίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	4 g/24ωρο, IV ή IM, διηρημένη σε 2 δόσεις
Δικλοξακιλλίνη	2 g ανά 4ωρο, IV
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση

Σε ασθενείς με πρώιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (<12 μήνες από το χειρουργείο) ή νοσοκομειακή ή ΛΕ που σχετίζεται με χώρους παροχής υγείας συστήνεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή δαπτομυκίνης σε συνδυασμό με γενταμικίνη και ριφαμπικίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Δαπτομυκίνη	10 mg/kg/24ωρο, IV, σε 1 δόση
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση
Αλλεργία στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά	
Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από την κοινότητα ή με όψιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (>12 μήνες από το χειρουργείο), που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη, προτείνεται ο συνδυασμός κεφαζολίνης ή βανκομυκίνης με γενταμικίνη στις ακόλουθες δόσεις:	
Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση

Πίνακας 8. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μικροοργανισμούς της ομάδας HACEK

• **Κεφτριαξόνη:** 2 g, IV, ανά 24ωρο, επί 4 εβδομάδες **ή**
• **Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη:** 3 g, IV, ανά 6ωρο,
αμφότερα σε συνδυασμό με • **Γενταμικίνη:** 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο, επί 4 εβδομάδες

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες ή άλλα προσθετικά υλικά πρέπει να θεραπεύονται για 6 εβδομάδες

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

Παθογόνο	**Προτεινόμενη θεραπεία**	**Έλεγχος αποτελέσματος θεραπείας**
Brucella spp.	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ωρο) και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (960 mg/12ωρο) με ριφαμπικίνη (300-600 mg/24ωρο) για ≥3–6 μήνες από του στόματος.	Η επιτυχία της θεραπείας ορίζεται ως τίτλος αντισωμάτων <1:60 Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την προσθήκη γενταμικίνης για τις 3 πρώτες εβδομάδες.
Coxiella burnetii (πυρετός Q)	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ωρο) με υδροξυχλωροκίνη (200-600 mg/24ωρο) από του στόματος για >18 μήνες.	Η επιτυχία της θεραπείας ορίζεται ως τίτλος αντισωμάτων φάσης I IgG <1:400, και IgA και IgM <1:50.
Bartonella spp.	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ωρο) από του στόματος για 4 εβδ. με γενταμικίνη (3 mg/24ωρο), IV, για 2 εβδομάδες.	Θεραπευτική επιτυχία σε ποσοστό >90%.
Legionella spp.	Levofloxacin (500 mg/12ωρο), IV ή από του στόματος για ≥6 εβδομ. ή κλαριθρομυκίνη (500 mg/12ωρο), IV, για 2 εβδομ. και μετά από του στόματος για 4 εβδομ. μαζί με ριφαμπικίνη (300-1200 mg/24ωρο).	Άγνωστη η καταλληλότερη θεραπεία

Mycoplasma spp.	Levofloxacin (500 mg/12ωρο), IV ή από του στόματος για ≥6 μήνες.	Άγνωστη η καταλληλότερη θεραπεία
T. whipplei (Whipple's disease)	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ωρο) με υδροξυχλωροκίνη (200-600 mg/24ωρο) από του στόματος για >18 μήνες.	Μακροχρόνια θεραπεία, άγνωστη η βέλτιστη διάρκεια.

Πίνακας 10. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μύκητες

Candida spp. Εχινοκανδίνες ή Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (L-AMB). Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση.
Aspergillus spp. Ανάγκη για πρώιμη έναρξη **Βορικοναζόλης:** 6 mg/kg/12ωρο την πρώτη ημέρα, κατά τη χειρουργική επέμβαση, και συνέχιση με 4 mg/kg/12ωρο. **Εναλλακτικά:** L-AMB, ABLC, κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ποσακοναζόλη, ιτρακοναζόλη.

4.2. Παρακολούθηση των επιπέδων γενταμικίνης/βανκομυκίνης

Όταν η γενταμικίνη χορηγείται μία φορά την ημέρα, τα ελάχιστα επίπεδα πριν από την επόμενη δόση (trough) πρέπει να είναι <1 mg/L και τα μέγιστα επίπεδα μια ώρα μετά τη δόση (peak) πρέπει να είναι 10-12 mg/L.
Τα ελάχιστα επίπεδα βανκομυκίνης πρέπει να είναι μεταξύ 15-20 mg/L, και τα μέγιστα επίπεδα να είναι 30-45 mg/L, μια ώρα μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της δόσης.
Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα φαρμάκων πρέπει να ελέγχονται μία φορά την εβδομάδα, αλλά αν υπάρχουν συνδυασμοί βανκομυκίνης με αμινογλυκοσίδες, πρέπει να ελέγχονται 2-3 φορές την εβδομάδα.

4.3. Ειδικές υποομάδες

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

4.4. Χειρουργική επέμβαση για ενεργό ενδοκαρδίτιδα φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας

Οι ενδείξεις για επείγουσα επέμβαση στη βαλβίδα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 11**.

Πίνακας 11. Συστάσεις για τις κύριες ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της ΛΕ (αφορά φυσικές και προσθετικές βαλβίδες)

Καρδιακή Ανεπάρκεια
Υπερεπείγουσα επέμβαση (εντός 24 ωρών) - ΛΕ φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας, αορτικής ή μιτροειδούς, με σοβαρή οξεία ανεπάρκεια ή απόφραξη, ή παρουσία συριγγίου που προκαλεί ανθεκτικό πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενές shock. **Επείγουσα επέμβαση (εντός ολίγων ημερών)** - ΛΕ φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας, αορτικής ή μιτροειδούς, με σοβαρή οξεία ανεπάρκεια ή απόφραξη που προκαλεί συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα πτωχής αιμοδυναμικής ανοχής.

Μη ελεγχόμενη λοίμωξη
Επείγουσα επέμβαση (εντός ολίγων ημερών) - Τοπικά ανεξέλεγκτη λοίμωξη (απόστημα, συρίγγιο, μεγάλες εκβλαστήσεις, αποκόλληση βαλβίδας, ψευδοανεύρυσμα, νεοεμφανιζόμενος κολποκοιλιακός αποκλεισμός). - ΛΕ με εμμένουσες θετικές αιμοκαλλιέργειες για > 1 εβδομάδα ή εμμένουσα σήψη παρά την χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και επιτυχούς ελέγχου των μεταστατικών σηπτικών εστιών. - ΛΕ προσθετικής βαλβίδας που προκαλείται από *S. aureus* ή non-HACEK Gram(-) μικροοργανισμούς.
Επείγουσα/Προγραμματισμένη επέμβαση - ΛΕ από μύκητες ή πολυανθεκτικά μικρόβια σύμφωνα με την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.
3. Πρόληψη εμβολικών επεισοδίων
Επείγουσα επέμβαση (εντός ολίγων ημερών) - ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων, αορτικής ή μιτροειδούς, με παραμονή εκβλαστήσεων ≥10 mm μετά από ένα ή περισσότερα εμβολικά επεισόδια, παρά την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. - ΛΕ αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας με εκβλαστήσεις ≥10mm και χωρίς σοβαρή βαλβιδική δυσλειτουργία ή κλινικές ενδείξεις εμβολικού επεισοδίου και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου.

4.5. Αντιπηκτική αγωγή και νευρολογικές επιπλοκές

Ταχεία και αποτελεσματική αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να βοηθήσει στο να προληφθούν εμβολικά φαινόμενα. Αν ο ασθενής λαμβάνει μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, μόλις τεκμηριωθεί η διάγνωση της ΛΕ, η θεραπεία με κουμαρινικά πρέπει να διακόπτεται και να αντικαθίσταται με ηπαρινούχα σκευάσματα. Σε εμβολικό ΑΕΕ μπορεί να επιχειρηθεί μηχανική θρομβεκτομή, ανάλογα με την ύπαρξη της κατάλληλης υποστήριξης. Η θρομβολυτική θεραπεία δεν συστήνεται σε εμβολικό ΑΕΕ εξαιτίας ΛΕ. Αξονική ή μαγνητική τομογραφία συστήνονται σε ασθενείς με ΛΕ και υποψία μυκωτικών εγκεφαλικών ανευρυσμάτων. Νευροχειρουργική ή ενδαγγειακή θεραπεία συστήνονται για την αντιμετώπιση μεγάλων ανευρυσμάτων, αυτών που μεγαλώνουν παρά την αντιμικροβιακή θεραπεία και αυτών που έχουν υποστεί ρήξη. Αν οι μη επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις είναι αρνητικές και η υποψία για μυκωτικό ανεύρυσμα παραμένει, θα πρέπει να γίνει κλασική αγγειογραφία. Η εμφάνιση μιας νευρολογικής επιπλοκής δεν αποκλείει μια πιθανή καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 12**.

Πίνακας 12. Ενδείξεις και χρόνος χειρουργικής επέμβασης μετά από νευρολογικές επιπλοκές σε ενεργό ενδοκαρδίτιδα

Συστάσεις
Μετά από ένα Παροδικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, η καρδιοχειρουργική επέμβαση, αν ενδείκνυται, πρέπει να γίνει χωρίς καθυστέρηση.
Μετά από ένα ΑΕΕ, η χειρουργική επέμβαση συστήνεται χωρίς καθυστέρηση σε παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενης λοίμωξης, αποστήματος ή εμμένοντος υψηλού κινδύνου για εμβολικό επεισόδιο, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι σε κώμα και έχει αποκλειστεί η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία με CT ή MRI.
Μετά από ενδοκρανιακή αιμορραγία, συστήνεται η καθυστέρηση του χειρουργείου για >1 μήνα, αν είναι δυνατόν, με συχνές επαναξιολογήσεις της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και απεικονίσεις.
Σε ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία και ασταθή κλινική κατάσταση εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενης λοίμωξης ή εμμένοντος υψηλού κινδύνου για εμβολικό επεισόδιο, η διενέργεια μιας επείγουσας ή επείγουσας/προγραμματισμένης επέμβασης θα πρέπει να αξιολογηθεί υπό το πρίσμα της ωφέλειας ως προς την νευρολογική αποκατάσταση.

5. Προφύλαξη από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

Οι μέχρι πρότινος συστάσεις για την προφύλαξη από ΛΕ βασίζονταν σε μελέτες παρατήρησης, ενώ καμία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι η εφαρμογή της είναι αποτελεσματική. Πρωτεύουσα σημασία δίνεται στη σωστή και τακτική οδοντιατρική φροντίδα και στη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής. Προφύλαξη συνιστάται πλέον μόνο σε καρδιακές παθήσεις υψηλού κινδύνου (**Πίνακας 13**), όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου ιατρικούς και οδοντιατρικούς χειρισμούς (**Πίνακας 14**).
Για ιατρικούς χειρισμούς στα λοιπά συστήματα (αναπνευστικό, γαστρεντερικό, ουροποιογεννητικό), δεν συστήνεται πλέον προφύλαξη παρά μόνο σε περίπτωση που ο χειρισμός γίνεται σε έδαφος ενεργού λοίμωξης, π.χ. εκκενωτική παρακέντηση πνευμονικού αποστήματος. Η αποτελεσματική εφαρμογή των κανόνων υγιεινής και ελέγχου λοιμώξεων στο νοσοκομείο είναι το καλύτερο μέτρο αποφυγής νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας.

5.1. Προφυλακτικά σχήματα αντιμικροβιακών (Πίνακας 15)

Εάν ο ασθενής που πρέπει να λάβει προφύλαξη λαμβάνει ήδη αντιβιοτικά για κάποιο άλλο λόγο (π.χ. προφύλαξη ρευματικού πυρετού), πρέπει να επιλεγεί μία άλλη κατηγορία αντιβιοτικού, και όχι να αυξηθεί η δόση του ήδη χορηγούμενου αντιβιοτικού.

Πίνακας 13. Συστάσεις για αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο για ΛΕ

Γενικά μέτρα προφύλαξης συστήνονται σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο για ΛΕ.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με προηγούμενη ΛΕ.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται στους ασθενείς με χειρουργικά εμφυτεύσιμες προσθετικές βαλβίδες και με οποιοδήποτε υλικό έχει χρησιμοποιηθεί για επιδιόρθωση της βαλβίδας.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται στους ασθενείς με ενδαγγειακά εμφυτεύσιμες προθέσεις στην αορτική και πνευμονική βαλβίδα.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται στους ασθενείς με μη αντιμετωπισθείσα κυανωτική καρδιακή νόσο και ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ή με ενδαγγειακές τεχνικές με μετεγχειρητικές ανακουφιστικές παρακάμψεις ή άλλες προθέσεις. Μετά την χειρουργική αποκατάσταση και σε απουσία υπολειπόμενων βλαβών ή βαλβιδικών προθέσεων, η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται μόνο για τους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συστήνεται στους ασθενείς με συσκευές υποβοήθησης λειτουργίας των κόλπων.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενδαγγειακή επιδιόρθωση μιτροειδούς και τριγλώχινας.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται σε λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων.
Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ΛΕ

Πίνακας 14. Προφύλαξη από ΛΕ και οδοντιατρικές επεμβάσεις ή χειρισμοί

Α. Συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη[1] σε:
● 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 εκγομφωθεί.
● 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.
Β. Δεν συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε όλους τους υπόλοιπους οδοντιατρικούς χειρισμούς[2]

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

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

Πίνακας 15. Συστάσεις για τη χορήγηση αντιμικροβιακών για προφύλαξη από τη ΛΕ σε οδοντιατρικές πράξεις υψηλού κινδύνου.

Κατάσταση	**Αντιμικροβιακό**	**Μια δόση 30-60 λεπτά πριν την επέμβαση**	
		Ενήλικες	**Παιδιά**
Χωρίς αλλεργία σε πενικιλίνη ή αμπικιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη Αμπικιλλίνη Κεφαζολίνη **ή** Κεφτριαξόνη	2 g, PO 2 g, IM ή IV 1 g, IM ή IV	50 mg/kg, PO 50 mg/kg, IV ή IM 50 mg/kg, IV ή IM
Αλλεργία σε πενικιλίνη ή αμπικιλλίνη	Αζιθρομυκίνη **ή** Κλαριθρομυκίνη Δοξυκυκλίνη Κεφαζολίνη **ή** Κεφτριαξόνη	500 mg, PO 100 mg, PO 1 g, IV ή IM	15 mg/kg, PO <45 kg: 2,2 mg/Kg, PO >45 kg: 100 mg, PO 50 mg/kg, IV ή IM

Εάν χρειάζονται πολλοί παρεμβατικοί χειρισμοί για την ολοκλήρωση μιας οδοντιατρικής θεραπείας, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να συμπτυχθούν οι παρεμβάσεις στις ελάχιστες δυνατές επισκέψεις. Εάν δεν είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί η εργασία σε μια επίσκεψη, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 10-14 ημερών μεταξύ των δύο επισκέψεων, διαφορετικά πρέπει να χορηγείται άλλη κατηγορία αντιβιοτικού στη δεύτερη επίσκεψη.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29: 1287-197.
2. Habib G, Erba PA, Iung B et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-32.
3. Pericas JM, Llopis J, Athan E et al. Prospective cohort study of infective endocarditis in people who inject drugs. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:544-55.
4. Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast BD, Lockhart PB, Baddour LM. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet* 2020;395:1325-7.
5. Giannitsioti E, Pefanis A, Gogos C et al. Evolution of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *Int J Infect Dis* 2021;106:213-20.
6. Sifaoui I, Oliver L, Tacher V et al. Diagnostic performance of transesophageal echocardiography and cardiac computed

tomography in infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1442-53.
7. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770-1.
8. Cloitre A, Duval X, Tubiana S et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24:e296-e304.
9. Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association guideline revision. *Circulation* 2019;140:170-80.
10. Pecoraro AJK, Herbst PG, Pienaar C et al. Modified Duke/European Society of Cardiology 2015 clinical criteria for infective endocarditis: time for an update? *Open Heart* 2022;9:e001856.
11. Abbara S, Blanke P, Maroules CD et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:435-49.
12. Sotero FD, Rosario M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:23.
13. Duval X, Le Moing V, Tubiana S et al. Impact of systematic whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter tepvendo study. *Clin Infect Dis* 2021;73:393-403.
14. Mikail N, Benali K, Mahida B et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging to diagnose septic emboli and mycotic aneurysms in patients with endocarditis and cardiac device infections. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:14.
15. Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi JL. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect* 2020;26:723-8.
16. Shrestha NK, Shah SY, Wang H et al. Rifampin for surgically treated staphylococcal infective endocarditis: a propensity score-adjusted cohort study. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2243-50.
17. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54:e99-e101.
18. Saeed K, Bal AM, Gould IM et al. An update on *Staphylococcus aureus* infective endocarditis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:9-15.
19. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys et al. Multicenter cohort study of ceftaroline versus daptomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofab606.
20. Gavalda J, Len O, Miro JM et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574-9.
21. Deconinck L, Duval X, Hoen B et al. Antibiotic therapy and prophylaxis of infective endocarditis - A SPILF-AEPEI position statement on the ESC 2023 guidelines. *Infect Dis Now.* 2024;55(1):105011.
22. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *Eur Heart J* 2023;44:3948–4042.

Κεφάλαιο 14

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ Ή ΑΠΙΝΙΔΩΤΗ

Συντονιστής:
Βασίλειος Παπασταμόπουλος

Ομάδα Εργασίας:
Ελένη Μυλωνά, Παναγιώτα Λουρίδα

1. Λοίμωξη εμφυτευμένων καρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των εμφυτευμένων καρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (Cardiovascular Implantable Electronic Devices - CIEDs). Η χρήση πιο πολύπλοκων συσκευών σε πληθυσμό μεγάλης ηλικίας με συννοσηρότητες έχει ως συνέπεια την αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων των CIEDs, που υπολογίζεται μεταξύ 0,5-2,2% για διαστήματα παρακολούθησης από 6 εβδομάδες έως και 11 έτη μετά την τοποθέτηση της συσκευής.

Οι περισσότερες λοιμώξεις αφορούν στη θήκη των CIEDs. Η επιμόλυνση της θήκης μπορεί είτε να γίνει κατά την εμφύτευση της συσκευής είτε να είναι το αποτέλεσμα διάσπασης του υπερκείμενου δέρματος από την τάση που ασκείται από τη συσκευή που τοποθετείται σε μικρή θήκη, με συνέπεια την έκθεση της γεννήτριας ή/και των καλωδίων στο περιβάλλον. Από τη μολυσμένη θήκη οι μικροοργανισμοί μπορεί να επεκταθούν στο ηλεκτρόδιο και στη συνέχεια προς το ενδοκάρδιο, όπου αυτό έχει εμφυτευθεί. Άλλη πηγή μόλυνσης αποτελεί η αιματογενής διασπορά ενός μικροοργανισμού κατά τη διάρκεια μικροβιαιμίας.

Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε αυτούς που σχετίζονται με το παθογόνο, με τον ασθενή ή με την διαδικασία τοποθέτησης της συσκευής. Τα συχνότερα παθογόνα είναι τα Gram θετικά που αποικίζουν το δέρμα και έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν βιομεμβράνες πάνω στα ξένα σώματα. Παράγοντες όπως χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, αγωγή με κορτικοειδή, προηγούμενη λοίμωξη της συσκευής, κακοήθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και αγωγή με αντιπηκτικά έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης του CIED. Όσον αφορά στην τοποθέτηση, η αντιμικροβιακή προφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο της λοίμωξης κατά 70%. Αντίθετα, η πολυπλοκότητα της συσκευής (αριθμός ηλεκτροδίων), η μεγάλη διάρκεια της επέμβασης, η ανάγκη πρώιμης επανεπέμβασης και η έλλειψη εμπειρίας του επεμβατικού ιατρού φαίνεται πως αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης.

2. Διάγνωση

Η διάγνωση της λοίμωξης των CIEDs βασίζεται σε 3 άξονες:

2.1. Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης των CIEDs μπορεί να είναι τοπικές ή/και συστηματικές. Όταν υπάρχουν τοπικές εκδηλώσεις (λοίμωξης θήκης), η διάγνωση είναι ευκολότερη, διότι συνήθως υπάρχουν σημεία φλεγμονής (πόνος, ερυθρότητα και θερμότητα) ή και κλυδάζουσα συλλογή με παροχέτευση πύου μέσω διάσπασης ράμματος ή συριγγίου. Η παραμόρφωση της θήκης, η απουσία φυσιολογικής κινητικότητας της γεννήτριας ή η επαπειλούμενη εξωτερίκευση αποτελούν συχνά σημεία χαμηλού βαθμού λοίμωξης. Η επέκταση της λοίμωξης στα ενδοαγγειακά τμήματα πιθανόν να συνοδευτεί από συμπτώματα και σημεία συστηματικής λοίμωξης όπως πυρετό, φρίκια, ανορεξία και καταβολή. Τα συμπτώματα αυτά δύναται να είναι αμβληχρά, οπότε η απουσία πυρετού και αυξημένων δεικτών φλεγμονής δεν αποκλείουν, σε καμιά περίπτωση, τη λοίμωξη σε CIED. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού είναι δυνατό να αποτελούν την κλινική εκδήλωση σηπτικών εμβόλων στον πνεύμονα, προερχόμενων από τις εκβλαστήσεις στα καλώδια του CIED ή την τριγλώχινα.

2.2. Μικροβιολογική διάγνωση

Συστήνεται να λαμβάνονται 3 ζεύγη αιμοκαλλιεργειών στον ασθενή με CIED και πυρετό, ανεξάρτητα από την παρουσία σημείων τοπικής λοίμωξης στη θήκη ή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, με διαφορά τουλάχιστον 30 λεπτών (ιδανικά > 6 ωρών) μεταξύ τους, πριν την έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής. Στους ασταθείς ασθενείς, με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ, λαμβάνονται 2 ζεύγη αιμοκαλλιεργειών εντός μιας ώρας και χορηγείται αγωγή. Επί αρνητικών αιμοκαλλιεργειών (συνήθως εντός 5-7 ημερών) ζητάμε να παραταθεί η επώαση (10-14 ημέρες) ή χρησιμοποιούμε μοριακές μεθόδους για την ανίχνευση δύσκολα καλλιεργήσιμων ή άτυπων μικροοργανισμών.

Συστήνεται η λήψη ιστικής καλλιέργειας ή αναρρόφηση υγρού από τη θήκη με αποστειρωμένη σύριγγα από ακέραιο σημείο του δέρματος, αποφεύγοντας τον συριγγώδη πόρο. Η τελευταία αυτή διαγνωστική προσέγγιση συστήνεται μόνον εφόσον η λοίμωξη της θήκης είναι δεδομένη και αναζητούμε μικροβιολογική διάγνωση, ενώ η συσκευή ούτως ή άλλως θα αφαιρεθεί. Δεν την εφαρμόζουμε ποτέ για να διαπιστώσουμε αν υπάρχει λοίμωξη, διότι μπορεί να την προκαλέσουμε.

Κατά την αφαίρεση της συσκευής συστήνεται να αποστέλλονται για καλλιέργεια όλα τα αφαιρούμενα τμήματα των καλωδίων και ιστός από τη θήκη. Η χρησιμότητα του sonication του CIED ως μεθόδου ενίσχυσης της μικροβιολογικής διάγνωσης είναι υπό μελέτη αλλά, εάν διατίθεται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών των ηλεκτροδίων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν μας την πιθανότητα επιμόλυνσής τους, κατά την αφαίρεση, μέσα από την περιοχή της μολυσμένης θήκης.

Τα Gram θετικά βακτήρια ευθύνονται για την πλειονότητα των λοιμώξεων σε CIEDs (68-93%). Οι Σταφυλόκοκκοι απομονώνονται στο 60-80% των περιπτώσεων. Ανάλογα με τη μελέτη, προεξάρχει άλλοτε ο *S. aureus* και άλλοτε οι Coagulase-negative staphylococci (CoNS), με μικρές διαφορές στον επιπολασμό τους. Η πιθανότητα απομόνωσης *S. aureus* είναι υψηλότερη στη λοίμωξη που εμφανίζεται εντός 2 εβδομάδων από την εμφύτευση του CIED. Τα Gram αρνητικά απομονώνονται στο 15% (κυρίως *Pseudomonas aeruginosa* και *Serratia*), ενώ οι μύκητες αναφέρονται σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι πολυμικροβιακές λοιμώξεις αφορούν συνήθως σε περισσότερα από ένα είδη CoNS. Σε ποσοστό 8-15% δεν απομονώνεται παθογόνο.

2.3. Απεικόνιση

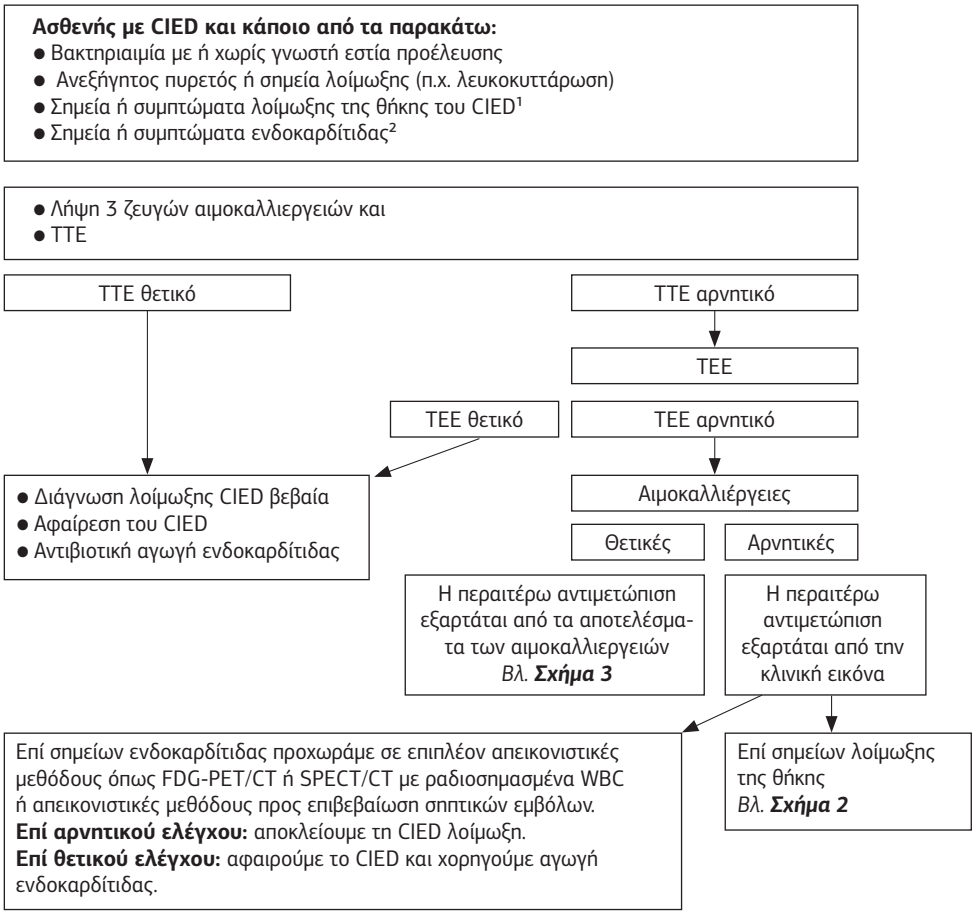
Όλοι οι ασθενείς με υποψία CIED λοίμωξης οφείλουν να υποβάλλονται σε απλή ακτινογραφία θώρακος και **υπερηχογράφημα καρδιάς**, αρχικά διαθωρακικό (TTE), όπου η παρουσία των μεταλλικών ηλεκτροδίων δημιουργεί artifacts που δυσχεραίνουν την εκτίμηση της παρουσίας εκβλαστήσεων. Επομένως, λόγω χαμηλής ευαισθησίας, ανεξαρτήτως από το αποτέλεσμα του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος, πρέπει να γίνεται

διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (TEE) σε όλους τους ασθενείς με υποψία CIED λοίμωξης. Ωστόσο, παρόλο που η ευαισθησία του είναι μεγαλύτερη από εκείνη του διαθωρακικού, είναι μικρότερη από 100% για τις ενδοκαρδιακές συσκευές.

Το **σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένα λευκά και το FDG-PET/CT** αποτελούν συμπληρωματικά εργαλεία στη διάγνωση των λοιμώξεων των CIED, καθώς μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ της πρώιμης επιφανειακής φλεγμονής της χειρουργικής τομής από την αληθή λοίμωξη της θήκης. Στον ασθενή με εκδηλώσεις συστηματικής λοίμωξης, χωρίς τοπικές εκδηλώσεις, το FDG-PET/CT έχει ευαισθησία και ειδικότητα 93% και 98% αντίστοιχα στη διάγνωση της τοπικής λοίμωξης στη θήκη. Η φλεγμονώδης αντίδραση μετά την εμφύτευση της συσκευής συνήθως δεν εκτείνεται πέραν των 6 εβδομάδων, διάστημα που θεωρείται ασφαλές για τη χρήση του FDG-PET/CT στη διαφοροποίηση από την αληθή λοίμωξη της θήκης. Η διαγνωστική ακρίβεια, ωστόσο, για τη λοίμωξη των καλωδίων είναι μικρότερη, με συνολική ευαισθησία 65% και ειδικότητα 88%. Επιπλέον προτέρημα του FDG-PET/CT είναι η ταυτόχρονη εκτίμηση όλων των συστημάτων, γεγονός που βοηθά στον εντοπισμό εμβολικών και μεταστατικών εστιών, ενώ μπορεί να μας δώσει πληροφορίες και για την αρχική εστία της βακτηριαιμίας.

Οι συνδυασμοί ή η απουσία των ανωτέρω κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων, με βάση τον πρόσφατο αλγόριθμο που προτείνεται από την AHA (**Σχήμα 1**), χρησιμοποιούνται για τους ορισμούς βεβαίας ή πιθανής λοίμωξης CIED ή για την απόρριψη της διάγνωσης.

Σχήμα 1. Διαχείριση ασθενούς με υποψία λοίμωξης σε CIED



1. Σημεία λοίμωξης της θήκης αποτελούν ο πόνος, ερύθημα, οίδημα, παραμόρφωση θήκης, απουσία φυσιολογικής κινητικότητας θήκης και διάβρωση.
2. Σημεία ενδοκαρδίτιδας αποτελούν το νέο φύσημα, νέα ανεπάρκεια βαλβίδας, παραβαλβιδική διαφυγή, πνευμονικά ή συστηματικά έμβολα και ανοσολογικά φαινόμενα.
TTE: διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα.
TEE: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

3. Διαγνωστική ταξινόμηση της λοίμωξης των CIEDs

Οι λοιμώξεις των CIEDs διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: στις λοιμώξεις της θήκης και τη συστηματική λοίμωξη, οι οποίες μπορούν να συνυπάρχουν.
Η **επιφανειακή φλεγμονή της θήκης** οφείλει να διαφοροδιαγνωστεί από την αληθή λοίμωξη της θήκης, καθώς η πρώτη αφορά μόνο στο δέρμα και το υποδόριο, χωρίς να επικοινωνεί με τη θήκη και χωρίς να χρειάζεται αφαίρεση της συσκευής. Συνήθως εμφανίζεται πρώιμα (εντός 30 ημερών από την εμφύτευση), με ερύθημα γύρω από την τομή, χωρίς πυώδες εξίδρωμα, διάσπαση τραύματος, κλυδασμό ή συμπτώματα και σημεία συστηματικής λοίμωξης. Στην κατηγορία αυτή ανήκει και η περίπτωση μικρής έκτασης ερυθήματος (<1 εκ.) με συνοδό διαπύηση γύρω από ράμμα. Απαιτεί τοπική περιποίηση με ή χωρίς μικρής διάρκειας (7-10 ημέρες) αντισταφυλοκοκκικής αγωγής από του στόματος.

4. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η επιτυχής αντιμετώπιση της λοίμωξης του CIED, τοπικής ή συστηματικής, απαιτεί:

4.1. Εκφύτευση του CIED

Συστήνεται η έγκαιρη (εντός 3ημέρου από τη διάγνωση) εκφύτευση ολόκληρης της συσκευής του CIED (καλωδίων, συμπεριλαμβανομένων μη λειτουργικών καλωδίων παλαιότερης συσκευής και γεννήτριας) σε:
- Τοπική λοίμωξη της θήκης με ή χωρίς CIED ενδοκαρδίτιδα.
- Εξωτερίκευση λόγω άσηπτης νέκρωσης του δέρματος.
- Ενδοκαρδίτιδα στα καλώδια του CIED.
- Ενδοκαρδίτιδα της βαλβίδας με ή χωρίς εκβλαστήσεις καλωδίων.

Η αφαίρεση της συσκευής εντός 3 ημερών από τη διάγνωση της λοίμωξης έχει συσχετιστεί με μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Συστήνεται η αποστολή για καλλιέργεια όλων των αφαιρούμενων τμημάτων (εγγύς και άπω) των καλωδίων, τμημάτων που φέρουν εκβλαστήσεις και ιστού από τη θήκη. Επιπλέον, συστήνεται να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες επιτήρησης 48-72 ώρες μετά την εκφύτευση.
Η πρώιμη φλεγμονή μετά την εμφύτευση αποτελεί τη μόνη περίπτωση που δεν αφαιρείται η συσκευή. Επιβάλλεται, ωστόσο, στενή παρακολούθηση δεδομένου ότι η υποτροπή αποτελεί ισχυρή ένδειξη για λοίμωξη στη θήκη. Η εκφύτευση πραγματοποιείται συνήθως διαδερμικά. Ωστόσο, αν η συσκευή είναι τοποθετημένη αρκετά χρόνια πριν και κρίνεται ότι δεν μπορεί να αφαιρεθεί διαδερμικά ή αποτύχει η διαδερμική αφαίρεση, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική εκφύτευση.

4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

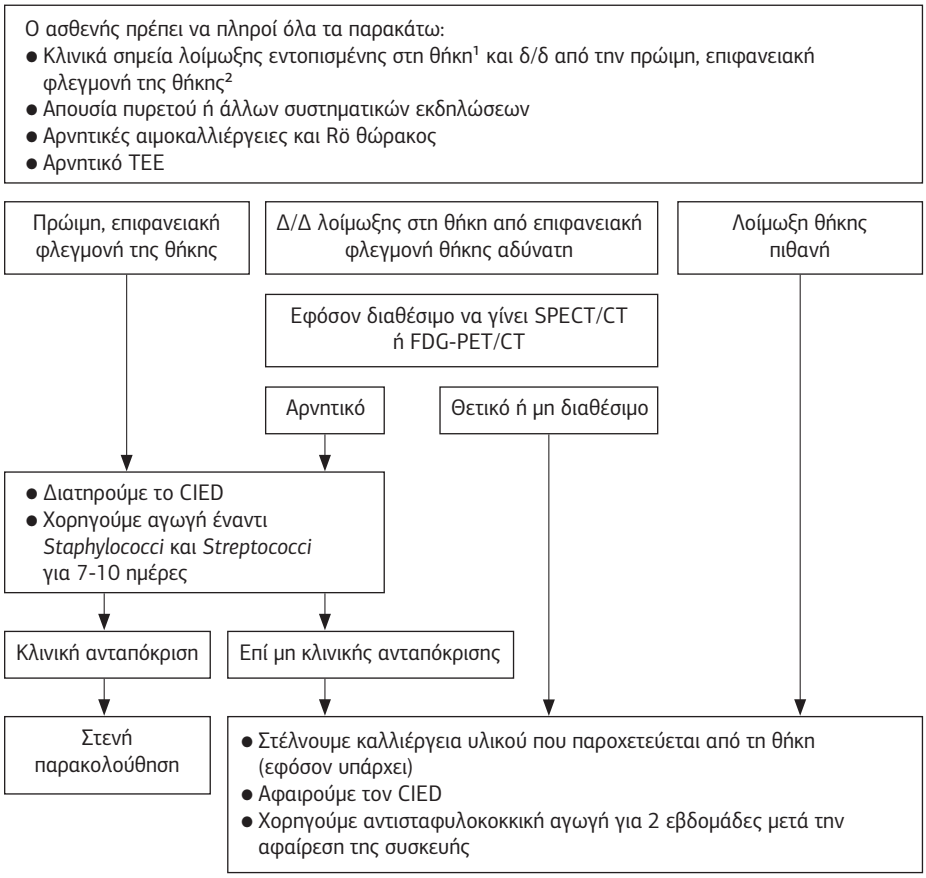
Ακολουθεί πάντοτε αντιμικροβιακή αγωγή, η διάρκεια της οποίας υπολογίζεται από την εκφύτευση του CIED. Επί υποψίας CIED λοίμωξης, εντοπισμένης ή συστηματικής, αφού ληφθούν αιμοκαλλιέργειες και υλικό από τη θήκη, εφόσον είναι εφικτό, χορηγείται αντισταφυλοκοκκική αγωγή με vancomycin ή εναλλακτικά με

daptomycin σε δόση 8-10mg/Kg. Σε ασθενείς με εικόνα σήψης συστήνεται η κάλυψη και Gram αρνητικών βακτηρίων (π.χ. piperacillin/tazobactam, cefepime, ceftolozane/tazobactam, carbapemen ή gentamicin).

4.3. Επί λοίμωξης στη θήκη ή εξωτερίκευση της γεννήτριας (Σχήμα 1 και 2)

Επί αρνητικού ΤΕΕ και αρνητικών αιμοκαλλιεργειών, χορηγείται αγωγή 2 εβδομάδων μετά την αφαίρεση της συσκευής, χωρίς να υπάρχει ουσιαστικά μελέτη που να καταδεικνύει τη βέλτιστη διάρκεια αγωγής. Η χορήγηση pos αγωγής μετά την αφαίρεση του CIED θεωρείται λογική επιλογή, δεδομένου ότι μετά την αφαίρεση της συσκευής αντιμετωπίζουμε πλέον λοίμωξη μαλακών μορίων.

Σχήμα 2. Προσέγγιση ασθενούς με υποψία λοίμωξης περιορισμένης στη θήκη του CIED



1. *Σημεία λοίμωξης της θήκης αποτελούν: πόνος, ερυθρότητα, οίδημα, περιορισμός φυσιολογικής κινητικότητας της θήκης, παραμόρφωση θήκης, εκροή πύου και διάβρωση.*
2. *Σημεία επιφανειακής φλεγμονής της θήκης: ερύθημα και/ή διαπύηση γύρω από ράμμα που εμφανίζεται εντός 30 ημερών από την τοποθέτηση του CIED.*

Επί αρνητικού ΤΕΕ και θετικών αιμοκαλλιεργειών, προσεγγίζουμε όπως στην παράγραφο «Βακτηριαιμία σε ασθενή με CIED και αρνητικό ΤΕΕ» (βλ. **4.4.**)

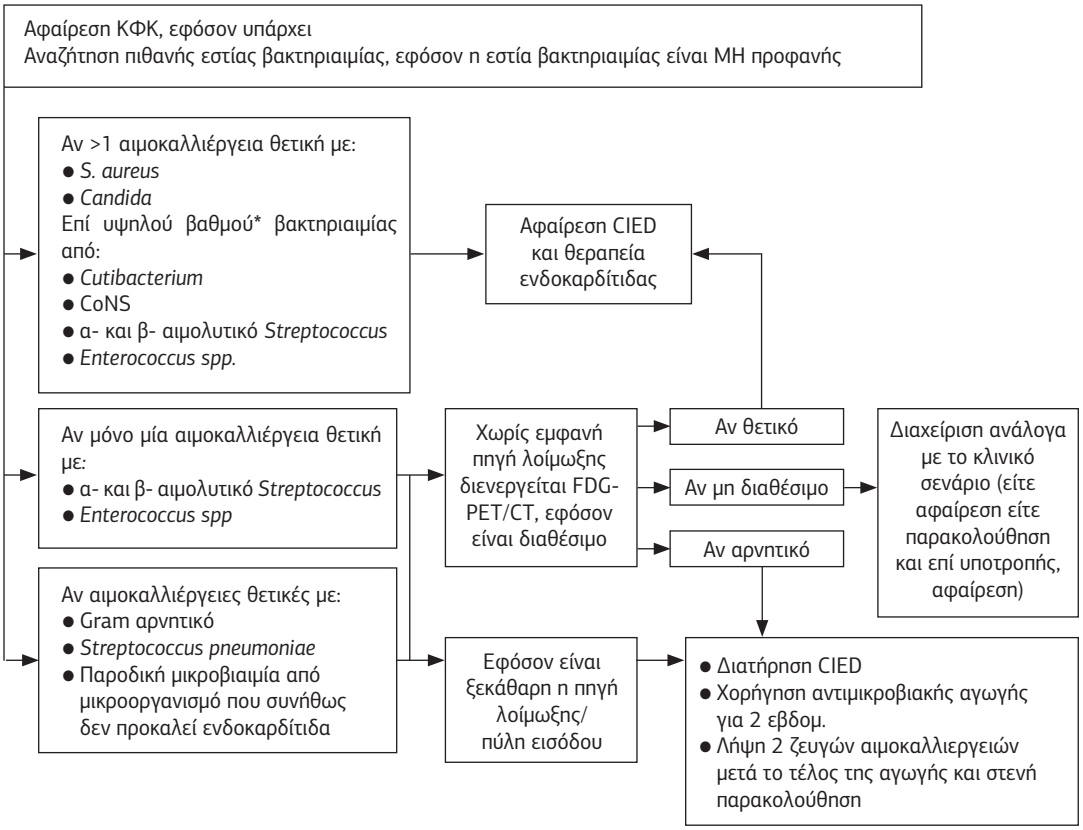
Επί θετικού ΤΕΕ και θετικών καλλιεργειών, ανεξάρτητα από την παρουσία λοίμωξης στη θήκη, αφαιρείται η συσκευή και χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή ως επί ενδοκαρδίτιδας (4-6 εβδομάδες ενδοφλέβιας αγωγής).

Εφόσον η συσκευή πρόκειται να αφαιρεθεί, δεν χρειάζεται προσθήκη rifampicin στο αντιβιοτικό σχήμα για την εκρίζωση της βιομεμβράνης από τον Σταφυλόκοκκο, εκτός κι αν συνυπάρχει ενδοκαρδίτιδα σε μεταλλική βαλβίδα. Παρόλο που η μεμονωμένη αντιμικροβιακή αγωγή χωρίς την αφαίρεση ολόκληρης της συσκευής δεν συνιστάται, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που δεν είναι δυνατή ή κρίνεται μη ασφαλής η διαδερμική ή χειρουργική αφαίρεση της συσκευής. Στους ασθενείς αυτούς χορηγείται αγωγή διάσωσης με αντιμικροβιακά (θεραπεία ενδοκαρδίτιδας ως επί προσθετικής βαλβίδας) και, εφόσον παραμένουν καρδιαγγειακά σταθεροί και έχουν ανταποκριθεί στην αγωγή διάσωσης, δύναται να τους χορηγηθεί μακροχρόνια κατασταλτική θεραπεία.

4.4. Βακτηριαιμία σε ασθενή που φέρει CIED με αρνητικό TEE

Ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών αποτελούν εκείνοι που φέρουν CIED, εμφανίζουν βακτηριαιμία και έχουν αρνητικό TEE. Σε αυτούς είναι σημαντικό να αποφασιστεί αν αιτία της βακτηριαιμίας είναι η συστηματική λοίμωξη του CIED, γεγονός που θα οδηγήσει στην εκφύτευση της συσκευής. Αρχικά, αφαιρούμε τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, αν υπάρχει, και επιμένουμε στη διερεύνηση πιθανής πηγής για τη βακτηριαιμία (**Σχήμα 3**) .

Σχήμα 3. Βακτηριαιμία σε ασθενή με CIED με αρνητικό TEE



**Η βακτηριαιμία θεωρείται υψηλού βαθμού, όταν απομονωθεί το ίδιο παθογόνο σε >2 διαφορετικές αιμοκαλλιέργειες που ελήφθησαν με διαφορά >1 ώρας. Μία μόνο θετική αιμοκαλλιέργεια για CoNS ή Cutibacterium μπορεί να αποτελεί επιμόλυνση, οπότε πρέπει να ληφθούν επιπλέον αιμοκαλλιέργειες για να διαπιστωθεί η υψηλού βαθμού βακτηριαιμία. Αν η κατάσταση περιπλέκεται/συγχέεται από τη χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή και η υποψία για λοίμωξη στον CIED είναι ισχυρή, σκεφτείτε επιπλέον απεικόνιση με FDG-PET/CT.*

Αν η πηγή της βακτηριαιμίας συνεχίζει να μην είναι προφανής και υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για CIED λοίμωξη, τότε οι συστάσεις θα εξαρτηθούν από τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιεργειών καθώς και επιπλέον απεικονιστικών μεθόδων, αν διατίθενται.

α. Σε περίπτωση έστω και μίας αιμοκαλλιέργειας θετικής για *S. aureus ή Candida* **ή** >2 αιμοκαλλιεργειών θετικών για *CoNS*, *Cutibacterium spp* (πρώην *Propionibacterium spp*), α- ή β- αιμολυτικό *Streptococcus spp* ή *Enterococcus spp* που έχουν ληφθεί με διαφορά >1 ώρας, συστήνεται η αφαίρεση της συσκευής με συνοδό χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής ως επί ενδοκαρδίτιδας, υπολογίζοντας τη διάρκεια από την εκφύτευση, και η λήψη αιμοκαλλιεργειών επιτήρησης 48-72 ώρες από την έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής.

β. Η απομόνωση *CoNS*, *Cutibacterium spp,* α- ή β- αιμολυτικού *Streptococcus spp* ή *Enterococcus spp* σε μία μόνο αιμοκαλλιέργεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιμόλυνσης. Σε αυτήν την περίπτωση, οφείλουμε να πάρουμε και άλλες αιμοκαλλιέργειες. Αν ο ασθενής έχει ήδη λάβει αντιμικροβιακή αγωγή και δεν εμπιστευόμαστε το αποτέλεσμα των επιπλέον αιμοκαλλιεργειών, ενώ η κλινική υποψία για λοίμωξη στο CIED παραμένει, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί FDG PET/CT, με όλους τους περιορισμούς της εξέτασης που έχουν προαναφερθεί, όσον αφορά την ευαισθησία της στη διάγνωση της CIED λοίμωξης. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει η δυνατότητα του FDG PET/CT, η απόφαση για αφαίρεση ή διατήρηση της συσκευής με στενή παρακολούθηση για υποτροπή της βακτηριαιμίας λαμβάνεται ανάλογα με το εκάστοτε κλινικό σενάριο. Η υποτροπή της βακτηριαιμίας εξυπακούεται ότι επιβάλλει την αφαίρεση της συσκευής με συνοδό αγωγή ενδοκαρδίτιδας.

γ. Σε βακτηριαιμία χωρίς προφανή αιτία από Gram αρνητικά, πνευμονιόκοκκο ή παροδική μικροβιαιμία από μικροοργανισμό που δεν προκαλεί συνήθως ενδοκαρδίτιδα, συστήνεται στενή παρακολούθηση, χωρίς αφαίρεση της συσκευής, χορήγηση αγωγής για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και αφαίρεση μόνο επί εμμονής ή υποτροπής της βακτηριαιμίας.

5. Επανεμφύτευση του CIED

Αρχικά, θα πρέπει να επανεξεταστούν οι ενδείξεις εμφύτευσης του CIED. Αναφέρεται ότι στο 30% των ασθενών με εκφύτευση της συσκευής λόγω λοίμωξης, δεν υπάρχει ένδειξη επανεμφύτευσης. Στην περίπτωση που κριθεί αναγκαία, δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τον βέλτιστο χρόνο επανατοποθέτησης της συσκευής. Μια προσέγγιση θα ήταν η εξής:

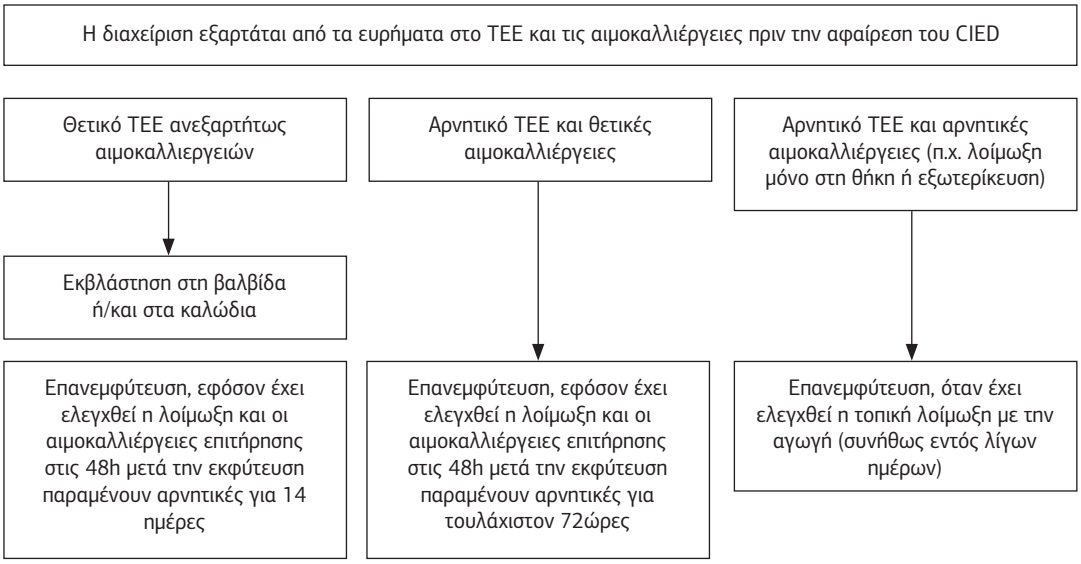
Στους ασθενείς με εκβλαστήσεις στη βαλβίδα ή/και στο καλώδιο, τοποθέτηση νέας συσκευής μετά από 14 ημέρες αρνητικών αιμοκαλλιεργειών επιτήρησης και ενώ ο ασθενής είναι σε αγωγή ενδοκαρδίτιδας. Στους ασθενείς που είχαν θετικές αιμοκαλλιέργειες και αρνητικό TEE, η συσκευή μπορεί να επανεμφυτευθεί, εφόσον οι αιμοκαλλιέργειες επιτήρησης μετά την εκφύτευση παραμένουν αρνητικές για 72 ώρες, ενώ ο ασθενής λαμβάνει αγωγή. Στους ασθενείς με εντοπισμένη λοίμωξη στη θήκη (αρνητικές αιμοκαλλιέργειες και αρνητικό TEE), η νέα συσκευή μπορεί να τοποθετηθεί μετά τον επαρκή έλεγχο της λοίμωξης των μαλακών μορίων. Σε κάθε περίπτωση, επί εξωκαρδιακών εστιών λοίμωξης, θα πρέπει να έχει ελεγχθεί επαρκώς η λοίμωξη και στις εστίες αυτές πριν την επανεμφύτευση του CIED (**Σχήμα 4**).

6. Προφύλαξη

Πριν την τοποθέτηση του CIED απαιτείται **μία μόνο δόση** vancomycin ως «περιεγχειρητική» προφύλαξη. Δεν συνιστάται η χορήγηση επιπλέον δόσεων vancomycin ή αντιμικροβιακών per os μετά την εμφύτευση. Δεν υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν όφελος από την εκρίζωση φορείας *S. aureus* πριν την τοποθέτηση της συσκευής. Η παρουσία του CIED δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης προφυλακτικής αγωγής πριν από οδοντιατρικές επεμβάσεις ή ενδοσκοπήσεις, εκτός και αν συνυπάρχει άλλη, ανεξάρτητη ένδειξη για προφύλαξη

έναντι της ενδοκαρδίτιδας. Ορισμένοι συγγραφείς συστήνουν την αποφυγή των παρεμβάσεων στα δόντια ή κολονοσκόπηση για διάστημα από 2-3 μήνες μετά την τοποθέτηση του CIED, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν το όφελος της συγκεκριμένης προσέγγισης.

Σχήμα 4. Ασθενής με CIED λοίμωξη (συστηματική ή θήκης) στον οποίο αφαιρέθηκε ο CIED, λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή και έχει ένδειξη επανατοποθέτησης συσκευής

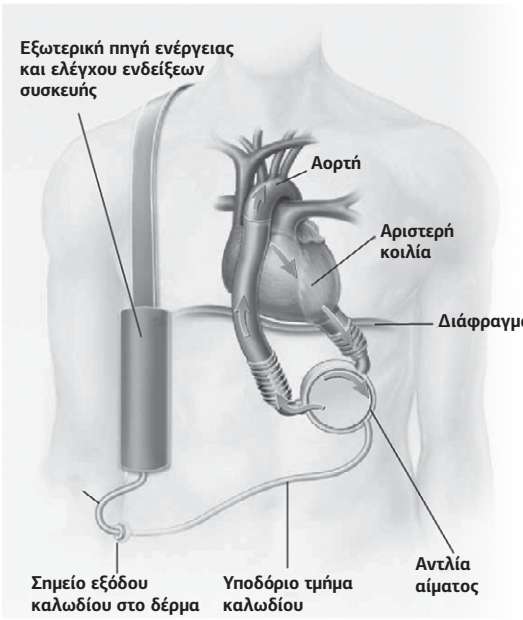


7. Λοιμώξεις σε συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (Left ventricular assist device-LVAD)

Το LVAD είναι μια εμφυτεύσιμη καρδιακή αντλία, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στους υποψηφίους για μεταμόσχευση καρδιάς μέχρι να βρεθεί μόσχευμα ή ως μόνη αγωγή στους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Αποτελείται από μια αντλία συνεχούς ροής, που συνήθως αναστομώνεται στην κορυφή της καρδιάς και «αποφορτίζει» την ανεπαρκούσα αριστερή κοιλία. Συνδέεται με μία εξωτερική πηγή ενέργειας μέσω καλωδίου που, ακολουθώντας υποδόρια πορεία στο κοιλιακό τοίχωμα, εξέρχεται του δέρματος κάτω από τις πλευρές. Το υλικό του καλωδίου έχει τραχιά υφή που διευκολύνει την προσκόλληση του καλωδίου στον υποδόριο ιστό απ' όπου διέρχεται, ώστε να δημιουργείται ένα είδος στεγανοποίησης έναντι του περιβάλλοντος, ενώ το σημείο εξόδου στο δέρμα αποτελεί σημείο επικοινωνίας με το εξωτερικό περιβάλλον (**Εικόνα 1**).

7.1. Κατηγορίες λοιμώξεων και παθογενετικοί μηχανισμοί

Οι λοιμώξεις της LVAD μπορεί να αφορούν το καλώδιο (οι πιο συχνές), τα εξωαγγειακά ή τα ενδοαγγειακά τμήματα της συσκευής. Η λοίμωξη στο καλώδιο μπορεί να συμβεί είτε γιατί δεν επετεύχθη εξαρχής η πρόσφυση του καλωδίου στο υποδόριο κανάλι είτε γιατί ασκήθηκε, ατυχηματικά, έλξη με αποτέλεσμα και πάλι την άρση της προσκόλλησης του καλωδίου, γεγονός που διευκολύνει τη μετανάστευση μικροοργανισμών από το δέρμα προς το καλώδιο. Η λοίμωξη της αντλίας (ενδοαγγειακά ή εξωαγγειακά τμήματα) είναι αποτέλεσμα μόλυνσης κατά την τοποθέτηση ή βακτηριαιμίας.



Εικόνα 1. Από Darling et al. Acad Emerg Med, 2020; 27(7):537-648.

7.2. Μικροβιολογία

Η πλειονότητα (~50%) των λοιμώξεων της LVAD οφείλεται σε Gram θετικά βακτήρια, τον *S. aureus* πρωτίστως και τους *CoNS* δευτερευόντως. Τα Gram αρνητικά βακτήρια είναι τα δεύτερα σε συχνότητα (~41%), εκ των οποίων η *Pseudomonas aeruginosa* αποτελεί το συνηθέστερο. Οι λοιμώξεις από μύκητες είναι σπανιότερες (<7%), ενώ σποραδικά έχουν αναφερθεί και τα άτυπα μικροβακτηρίδια ως αίτια λοίμωξης της LVAD.

7.3. Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν ερύθημα ή/και πυώδες έκκριμα από το σημείο εξόδου του καλωδίου ή πόνο κατά μήκος της υποδόριας πορείας του. Στην περίπτωση που η λοίμωξη αφορά στην αντλία, μπορεί να εκδηλώνεται με συμπτώματα πυρετού, καταβολής, σηπτικά έμβολα ή ανοσολογικά φαινόμενα (πχ σπειραματονεφρίτιδα), όπως η ενδοκαρδίτιδα. Η λοίμωξη είναι εξαιρετικά σπάνιο να προκαλέσει δυσλειτουργία της συσκευής. Ωστόσο, ασθενής αφυδατωμένος ή με εικόνα SIRS συνεπεία της λοίμωξης είναι δυνατόν να εμφανιστεί με εικόνα απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Διαγνωστικά, συστήνεται η λήψη δύο τουλάχιστον ζευγών αιμοκαλλιεργειών από δύο διαφορετικές φλεβοκεντήσεις και καλλιέργεια εκκρίματος από το σημείο εξόδου του καλωδίου, για κοινά, μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Επί υποψίας λοίμωξης στο καλώδιο ή/και το εξωαγγειακό τμήμα της αντλίας, συνιστάται η διενέργεια CT θώρακος και κοιλίας, για να εκτιμηθεί η έκταση της λοίμωξης και η παρουσία παροχετεύσιμων συλλογών ή αποστημάτων που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση. Επί υποψίας λοίμωξης του ενδαγγειακού τμήματος της συσκευής, το υπερηχογράφημα καρδιάς (διαθωρακικό και διοισοφάγειο) μπορεί να βοηθήσει στην αποκάλυψη εκβλαστήσεων στη συσκευή, τις βαλβίδες ή το καλώδιο του βηματοδότη. Η ευαισθησία της CT στη διάγνωση της λοίμωξης στο ενδαγγειακό τμήμα του LVAD είναι χαμηλή. Το FGD-PET/CT μπορεί να είναι χρήσιμο, όταν το υπερηχογράφημα και η CT δεν είναι διαφωτιστικά, αφού η ευαισθησία και ειδικότητά του αναφέρεται 95% και 91% αντίστοιχα. Χρειάζεται προσοχή, ωστόσο, στο ότι η αντιδραστική πρόσληψη γύρω από τη συσκευή μπορεί να εμμένει για μήνες ή ακόμα και χρόνια μετά την εμφύτευσή της. Κατά συνέπεια, το PET/CT πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον επί ισχυρής κλινικής υποψίας λοίμωξης (υψηλή pretest probability).

7.4. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της λοίμωξης της LVAD έχει ιδιαίτερες δυσκολίες, ειδικά στην Ελλάδα, όπου η διαθεσιμότητα σε καρδιακά μοσχεύματα είναι πολύ μικρή σε σχέση με τις ανάγκες. Έτσι, πολλοί υποψήφιοι προς μεταμόσχευση ζουν για το υπόλοιπο του βίου τους με LVAD, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα της λοίμωξης, ειδικά στο καλώδιο. Επιπλέον, επειδή στην Ελλαδα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων είναι χαμηλός και οι ασθενείς βρίσκονται σε οριακή καρδιακή λειτουργία, δεν είναι εύκολη η αντικατάσταση της LVAD, και είναι αρκετά πιθανό τελικά ο ασθενής να ζήσει με λοίμωξη της LVAD, δια βίου.

Σε μεμονωμένη λοίμωξη στο καλώδιο, χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις, αφού πάρουμε καλλιέργειες, μπορούμε να χορηγήσουμε εμπειρική αντισταφυλοκοκκική και αντιψευδομοναδική αγωγή από το στόμα (TMP/

SMX ή doxycycline για MRSA με ciprofloxacin ή levofloxacin). Ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, ο ασθενής μπορεί να λάβει αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή και περισσότερο, ανάλογα με την κλινική του ανταπόκριση. Στην περίπτωση που στην απεικόνιση διαπιστωθούν συλλογές ή αποστήματα ή στην περίπτωση που μετά από τον πρώτο κύκλο θεραπείας εμφανιστεί υποτροπή, μπορεί να γίνει χειρουργικός καθαρισμός του πόρου και επανατοποθέτηση του καλωδίου. Σε περίπτωση 2ης υποτροπής της λοίμωξης στο καλώδιο, είναι δυνατόν να χορηγηθεί χρόνια κατασταλτική αγωγή προσαρμοσμένη στα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Στις περιπτώσεις λοίμωξης της αντλίας (έξω- ή ενδο-αγγειακών τμημάτων), αφού πάρουμε αιμοκαλλιέργειες, χορηγούμε εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για MRSA (vancomycin) και *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems). Τα αντιμικροβιακά χορηγούνται για 6-8 εβδομάδες, αναλόγως της κλινικής ανταπόκρισης. Στις εξωαγγειακές λοιμώξεις συνήθως απαιτείται και χειρουργική παρέμβαση για την «οριστική» αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η λοίμωξη της αντλίας (ενδο- και εξω-αγγειακή) είναι δυνατόν να απαιτήσει την αντικατάσταση ολόκληρης της συσκευής ή χρόνια κατασταλτική αγωγή, αν η αντικατάσταση δεν μπορεί να γίνει.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;41(21):2012-38.
2. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm.* 2017;14:e503-e511.
3. Phillips P, Krahn AD, Andrade JG et al. Treatment and prevention of cardiovascular implantable electronic device (CIED) Infections. *Can J Cardiol Open.* 2022;4(11):946-58.
4. De Simmone DC, Sohail MR, Mulpuru SK et al. Contemporary management of cardiac implantable electronic device infection. *Heart.* 2019;105(12):961-5.
5. Galea N, Bandera F, Lauri C et al. Multimodality imaging in the diagnostic work-up of endocarditis and cardiac implantable electronic device (CIED) infections. *J Clin Med.* 2020;9(7):2237
6. Mahmood M, Kendi AT, Farid S et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(3):958-70.
7. Jerónimo A, Olmos C, Vilacosta I et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in patients with the suspicion of implantable electronic device infection. *J Nucl Cardiol* 2022;29(2):594-608.
8. Nienaber JJ, Kusne S, Riaz T et al. Clinical manifestations and management of left ventricular assist device-associated infections. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1438-48.
9. Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L et al. An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1137-53.
10. Pienta M, Shore S, Pagani FD et al. Rates and types of infections in left ventricular assist device recipients: A scoping reviews. *JJCVS Open* 2021;8:405-11.
11. Baddour LM, Esquer Garrigos Z, Rizwan Sohail M, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their prevention, diagnosis, and management: a scientific statement from the American Heart Association: Endorsed by the International Society for Cardiovascular Infectious Diseases. *Circulation.* 2024;149(2):e201-e216.

Κεφάλαιο 15

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Συντονίστρια:
Α. Αντωνιάδου

Ομάδα Εργασίας:
Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου, Λίνος Χατζηχάννας, Ηλίας Σκοπελίτης, Κωνσταντίνος Θωμάς

1. Εισαγωγή

Η χρήση των ενδαγγειακών γραμμών είναι ευρεία και απαραίτητη για την παροχή φροντίδας υγείας ιδιαίτερα στους βαρέως πασχοντες ασθενείς. Οι λοιμώξεις που συσχετίζονται με την εφαρμογή τους, και ιδιαίτερα η βακτηριαιμία, αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Η ακριβής επίπτωση συνολικά δεν είναι γνωστή και κυμαίνεται ανάλογα με τη χώρα και τον πληθυσμό των ασθενών. Από τα στοιχεία καταγραφών του ECDC υπολογίζεται ότι περίπου 50% των νοσοκομειακών βακτηριαιμιών στις ΜΕΘ σχετίζονται με ενδαγγειακούς καθετήρες. Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί (CoNS), *Staphylococcus aureus,* αερόβια Gram αρνητικά και *Candida* sp. συνιστούν τα συνηθέστερα παθογόνα σε βακτηριαιμίες σχετιζόμενες με αγγειακούς καθετήρες. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών ποικίλει ανάλογα με το είδος του καθετήρα και του μικροοργανισμού. Μετά από τη λήψη κατάλληλων καλλιεργειών αίματος, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με βάση τα κλινικά ευρήματα, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς, τα υποκείμενα νοσήματα και τα πιθανολογούμενα παθογόνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας σχετιζόμενης με κεντρικό αγγειακό καθετήρα χωρίς υποδόριο τμήμα, αυτός πρέπει να αφαιρείται. Σε βακτηριαμία ή μυκηταιμία από καθετήρα με υποδόριο τμήμα-σήραγγα (tunnel) ή εμφυτευμένη συσκευή, η απόφαση για αφαίρεση του καθετήρα θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, την τεκμηρίωση της λοίμωξης της αγγειακής συσκευής, την αξιολόγηση του αιτιολογικού παράγοντα και την ύπαρξη επιπλοκών, όπως ενδοκαρδίτιδα, σηπτική θρόμβωση, λοίμωξη του υποδόριου τμήματος, μεταστατικές εστίες. Σε τεκμηρίωση της λοίμωξης που σχετίζεται με καθετήρα και απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα, η αρχική εμπειρική, ευρέος φάσματος θεραπεία θα πρέπει να αντικαθίσταται από ειδική, περιορισμένου φάσματος, έναντι του υπεύθυνου παθογόνου, και θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για ενδαυλική αντιμικροβιακή θεραπεία (antibiotic lock), αν ο ενδαγγειακός καθετήρας ή η εμφυτευμένη συσκευή δεν αφαιρεθούν.

Επειδή η παθογένεια των λοιμώξεων από αγγειακούς καθετήρες είναι πολύπλοκη, η λοιμογονικότητα και αντοχή των παθογόνων ποικίλει και οι παράγοντες του ξενιστή που συμμετέχουν είναι μη σαφώς καθορισμένοι ή μεταβαλλόμενοι, μπορεί να υπάρξει ανάγκη εξατομίκευσης της αντιμετώπισης, για την οποία οι συστάσεις παρέχουν το πλαίσιο υποστήριξης των αποφάσεων, αλλά δεν υποκαθιστούν το κλινικό κριτήριο.

Η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται σε βασικές αρχές και εξαρτάται από:
1. Το είδος και τη χρήση του καθετήρα.
2. Τον υπεύθυνο μικροοργανισμό.
3. Την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς.
4. Την ύπαρξη ενδοκαρδιακών ή ενδαγγειακών ξένων σωμάτων/συσκευών.
5. Τη δυνατότητα εναλλακτικής αγγειακής προσπέλασης.
6. Την προβλεπόμενη διάρκεια παραμονής του αγγειακού καθετήρα.
7. Τη φύση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης (τοπική, συστηματική).

1. Ορισμοί - Ορολογία

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

Πίνακας 1. Τύποι ενδαγγειακών συσκευών

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	**Σχόλια**
Περιφερικός φλεβικός καθετήρας (peripheral venous catheter) (μήκος <7,6 cm)	Συνήθως τοποθετείται σε φλέβες του αντιβραχίου. Είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη, βραχείας χρήσης, ενδαγγειακή συσκευή. Σε παρατεταμένη χρήση προκαλεί φλεβίτιδα. Σπάνια συσχετίζεται με βακτηριαιμία.
Περιφερικός αρτηριακός καθετήρας (peripheral arterial catheter) (μήκος <7,6 cm).	Για βραχεία χρήση. Συνήθως χρησιμοποιείται για αιμοδυναμικό έλεγχο και για προσδιορισμό των αερίων αίματος σε βαρέως πάσχοντες. Ο κίνδυνος για αιματογενή λοίμωξη προσεγγίζει αυτόν από ΚΦΚ.
Καθετήρας μέσης γραμμής (midline catheter) (μήκος 7,6-20,3 cm)	Περιφερικός καθετήρας. Εισάγεται στην εγγύς βασιλική ή κεφαλική φλέβα, αλλά όχι σε κεντρική φλέβα. Χαμηλότερα ποσοστά φλεβίτιδας και λοίμωξης του καθετήρα σε σύγκριση με τους ΚΦΚ.
Περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ) (peripherally inserted central venous catheter - PICC) (μήκος >20 cm)	Αποτελεί εναλλακτική λύση του καθετηριασμού υποκλείδιας ή σφαγίτιδας φλέβας. Εισέρχεται μέσω περιφερικής φλέβας στην άνω κοίλη φλέβα, συνήθως διά 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 ΚΦΚ.
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας (χωρίς υποδόριο τμήμα) (non-tunneled central venous catheter) (μήκος >8 cm)	Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ΚΦΚ. Για βραχεία χρήση (<30 ημέρες). 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 στη μηριαία ή στην έσω σφαγίτιδα.

Καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery catheter) (μήκος >30 cm)	Εισάγεται μέσω οδηγού από Teflon σε κεντρική φλέβα (υποκλείδια, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία) και συνήθως παραμένει για έως 3 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 ΚΦΚ.
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας με υποδόριο τμήμα (tunneled central venous catheter) (μήκος >8 cm)	Χειρουργικά εμφυτευόμενοι ΚΦΚ (π.χ. Hickman, Broviac, Groshong ή Quinton) με το σηραγγώδες τμήμα να προβάλλει υπό το δέρμα και ένα κομβίο από Dacron μόλις εντός του σημείου εξόδου. Το κομβίο αναστέλλει τη μετανάστευση των μικροοργανισμών στο σύστημα του καθετήρα, επάγοντας την ανάπτυξη πέριξ ιστού που επικαλύπτει το σύστημα του καθετήρα. Χρησιμοποιείται για αγγειακή προσπέλαση σε ασθενείς που απαιτούν παρατεταμένη ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, παρεντερική θεραπεία κατ' οίκον ή αιμοκάθαρση (>30 ημέρες). Χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης σε σχέση με ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα.
Ολικά εμφυτευμένες συσκευές (totally implantable devices) (μήκος >8 cm)	Εμφυτεύονται στην υποκλείδια ή έσω σφαγίτιδα. Μία υποδόρια πύλη (port) ή ένα reservoir με αυτόματο (self-sealing) διάφραγμα είναι σηραγγοποιημένο, υπό το δέρμα και προσεγγίζονται με μία βελόνη διά μέσου άθικτου δέρματος. Χαμηλά ποσοστά λοίμωξης. Καλύτερη εικόνα για τον ασθενή. Δεν απαιτεί τοπική φροντίδα. Απαιτείται χειρουργική επέμβαση για να αφαιρεθεί.

ΚΦΚ: Κεντρικός φλεβικός καθετήρας (σχεδόν πάντα οι κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες είναι ΚΦΚ).

Πίνακας 2. Ορισμοί συνήθων ενδαγγειακών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες

Αποικισμός καθετήρα	Σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών σε ημιποσοτική ή ποσοτική καλλιέργεια του άκρου (tip) του καθετήρα, του υποδόριου τμήματος ή του αρμού σύνδεσης (hub). Κατά την ημιποσοτική καλλιέργεια (roll plate), τμήμα του άκρου καθετήρα μήκους 5 cm κυλίεται σε άγαρ και οι αποικίες μετρώνται μετά από ολονύκτια επώαση (>15 cfu). Η ποσοτική καλλιέργεια περιλαμβάνει καλλιέργεια μετά από ανάδευση ή έκπλυση του τμήματος του αυλού (>10^3 cfu) ή μετά από sonication αυτού (10^2 cfu), αν και οι τεχνικές αυτές σπάνια χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.
Φλεβίτιδα*	Σκληρία ή ερύθημα, θερμότητα ή ευαισθησία γύρω από το σημείο εξόδου του καθετήρα.
Λοίμωξη του σημείου εξόδου (exit-site infection)	Ερύθημα, σκληρία και/ή ευαισθησία μέχρι 2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό ή εκροή πύου από το σημείο εξόδου με ή χωρίς μικροβιαιμία.
Λοίμωξη του υποδόριου τμήματος (tunnel)	Ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία >2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα, ή οπουδήποτε κατά μήκος του υποδόριου τμήματος ενός καθετήρα με υποδόριο τμήμα (π.χ. Hickman ή Broviac), με ή χωρίς συνοδό μικροβιαιμία. Μπορεί να συνοδεύεται από εκροή πύου.

Λοίμωξη της θήκης (pocket)	Παρουσία επιμολυνθέντος υγρού στην υποδόρια θήκη μίας ολικώς εμφυτευθείσας ενδαγγειακής συσκευής, συχνά συνοδευόμενη με ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία ύπερθεν της θήκης. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αυτόματη ρήξη και παροχέτευση ή νέκρωση του υπερκείμενου δέρματος με ή χωρίς συνοδό αιματογενή λοίμωξη.
Αιματογενής (bloodstream) λοίμωξη σχετιζόμενη με το υγρό έγχυσης	Παράλληλη ανάπτυξη του ιδίου μικροοργανισμού από το υγρό έγχυσης και από καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα χωρίς άλλη διαπιστωθείσα εστία λοίμωξης.
Αιματογενής λοίμωξη σχετιζόμενη με τον καθετήρα (catheter-related bloodstream infection, CRBSI)**	Βακτηριαιμία ή μυκηταιμία σε ασθενή με ενδαγγειακή συσκευή και ≥1 θετική καλλιέργεια αίματος ληφθείσα από περιφερική φλέβα, κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης (π.χ. πυρετός, ρίγη και/ή υπόταση) και χωρίς άλλη εμφανή εστία μικροβιαιμίας (πλην του καθετήρα). Για τη διάγνωση πρέπει να συνυπάρχει και ένα από τα ακόλουθα: ● Μία θετική ημιποσοτική (>15 cfu) ή ποσοτική (>10^3 cfu) καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα και απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού (ταυτόσημο είδος και αντιβιόγραμμα) και από αιμοκαλλιέργεια ληφθείσα από περιφερική φλέβα. ● Θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί μέσω ΚΦΚ, τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από τη θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα (Differential Time to Positivity, DTP). ● Ποσοτικές καλλιέργειες αίματος με αριθμό αποικιών από την καλλιέργεια που λήφθηκε μέσω του ΚΦΚ τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερο από εκείνον της αιμοκαλλιέργειας που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα. ● Καλλιέργεια του ίδιου μικροοργανισμού από 2 τουλάχιστον δείγματα αίματος ληφθέντα από διαφορετικούς αυλούς του ΚΦΚ που πληρούν τα κριτήρια για ποσοτικές καλλιέργειες αίματος (>3 φορές διαφορά στον αριθμό αποικιών) ή DTP (>2 ώρες).
Επιπλεγμένη λοίμωξη	Συμπτώματα ή βακτηριαιμία που επιμένει παρά τη θεραπεία για τουλάχιστον 48-72 ώρες με κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, εμμένουσα σήψη, παρουσία ενδαγγειακής συσκευής (π.χ. μεταλλική βαλβίδα, βηματοδότης, απινιδιστής), παρουσία μεταστατικών εστιών (ενδοκαρδίτιδα, σηπτικά έμβολα στον πνεύμονα ή στον εγκέφαλο ή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα).

** Συνήθως πρόκειται για χημικό ερεθισμό, όχι λοίμωξη.*

*** Ο όρος CLABSI (central line associated bloodstream infection) δεν είναι συνώνυμος με την CRBSI. Αποτελεί όρο επιδημιολογικής επιτήρησης και αφορά πρωτοπαθή μικροβιαιμία σε ασθενή με κεντρικό καθετήρα που είναι παρών ≥ 48 ώρες πριν τη βακτηριαιμία και δεν σχετίζεται με λοίμωξη σε άλλη εστία.*

3. Εργαστηριακή διάγνωση

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 σχηματίζοντας βιομεμβράνες. Άλλα συνήθη αίτια λοίμωξης αγγειακών καθετήρων είναι: *Candida sp*., Gram αρνητικά βακτηρίδια, όπως *Enterobacter sp., Klebsiella pneumoniae, Serratia sp., Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Pseudomonas cepacia,* και οι εντερόκοκκοι. Το είδος και η συχνότητα απομόνωσης ποικίλουν ανάλογα με την επιδημιολογία του νοσοκομείου, το τμήμα (ΜΕΘ, αιματολογική, ογκολογική κλινική) και το είδος των ασθενών.

Η σωστή λήψη των αιμοκαλλιεργειών είναι σημαντική για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η χρήση

οινοπνεύματος, αλκοολούχου χλωρεξιδίνης (>0,5%) και συνδυασμών οινοπνεύματος ή βάμματος ιωδίου για αντισηψία του δέρματος σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης σε σχέση με τη χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης. Σημαντικός είναι, επίσης, και ο επαρκής χρόνος αναμονής, ώστε να στεγνώσει το διάλυμα και να επιτευχθεί αντισηψία προς αποφυγή επιμόλυνσης των αιμοκαλλιεργειών από βακτήρια της χλωρίδας του δέρματος. Δεν προτείνεται η λήψη αιμοκαλλιεργειών μόνο μέσω του ΚΦΚ, αν απουσιάζει το ανάλογο κλινικό σύνδρομο. Επίσης, αν ο ΚΦΚ αφαιρείται για άλλους λόγους (μηχανική δυσλειτουργία, μη αναγκαιότητα παραμονής του), δεν συστήνεται η αποστολή του άκρου του για καλλιέργεια.

Εκτός από τις αιμοκαλλιέργειες, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες από: α) πύον στη θέση εισόδου του καθετήρα, όταν υπάρχει ή β) το υποδόριο port του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και το περιεχόμενο του, σε συνδυασμό με την καλλιέργεια του άκρου του.

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 Maki και συνεργάτες. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ένα τμήμα από την άκρη του καθετήρα κυλιέται κατά μήκος της επιφάνειας ενός τρυβλίου με κατάλληλα καλλιεργητικά υλικά και μετά από επώαση, μετράται ο αριθμός των αποικιών. Σύμφωνα με τη μέθοδο Maki, ανάπτυξη >15 cfu θεωρείται αποικισμός. Παρόλα αυτά, αιματογενής λοίμωξη που σχετίζεται με τον αποικισμό του καθετήρα μπορεί να εμφανισθεί και με μικρότερο αριθμό αποικιών. Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου Maki είναι τα εξής: α) έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία (8,8 - 75%), εξαρτώμενη από τον χρόνο διενέργειας μετά τη λοίμωξη και β) απομονώνει τα παθογόνα που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα, ενώ δεν βοηθά στην απομόνωση μικροβίων που βρίσκονται εντός του αυλού. Ο αποικισμός της εξωτερικής επιφάνειας του καθετήρα είναι συχνότερος τις πρώτες 7-10 ημέρες μετά την τοποθέτηση, αντίθετα με τον ενδοαυλικό αποικισμό που συμβαίνει αργότερα.

Για τη διάγνωση της CRBSI με παραμονή του ΚΦΚ απαιτείται η λήψη 2 ζευγών αιμοκαλλιεργειών που έχουν ληφθεί το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από τον καθετήρα. Αυτές αξιολογούνται ως ακολούθως:

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

Διαφορά χρόνου θετικοποίησης (Differential Time to Positivity, DTP) καλλιεργειών αίματος που έχουν ληφθεί από τον καθετήρα σε σχέση με καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα: σε εργαστήρια που χρησιμοποιούν αυτοματοποιημένο σύστημα καλλιεργειών 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 η αιμοκαλλιέργεια που λήφθηκε μέσω του καθετήρα θετικοποιείται τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από την αιμοκαλλιέργεια που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα, αυτό συνηγορεί με λοίμωξη σχετιζόμενη με τον καθετήρα. Η μέθοδος αυτή είναι πλέον εύχρηστη σε σχέση με τις ποσοτικές καλλιέργειες, ενώ έχει παρόμοια ακρίβεια. Αναφέρεται ευαισθησία και ειδικότητα 85% και 91%, αντίστοιχα, αν και αυτές εξαρτώνται από το παθογόνο (π.χ. ο DTP των 2 ωρών χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία για τον *Staphylococcus aureus* και χαμηλή ειδικότητα για την *Candida*). Ως εκ τούτου, διάφοροι ερευνητές έχουν προτείνει διαφορετικά cut-off θετικότητας για τον DTP ανάλογα με τον ενοχοποιούμενο μικροοργανισμό. Όσο αφορά τη λήψη αιμοκαλλιέργειών από >1 αυλούς (ή όλους τους αυλούς) του ΚΦΚ, η πρακτική αυτή έχει βρεθεί να βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου, ωστόσο πρέπει να ληφθούν υπόψιν το κόστος και ο φόρτος εργασίας του μικροβιολογικού εργαστηρίου καθώς και η εμφάνιση νοσοκομειακής αναιμίας.

Η κλινική βελτίωση 24 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα είναι ενδεικτική βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με ενδαγγειακό καθετήρα (CRBSI), αλλά δεν είναι επαρκής για οριστική διάγνωση. Τέλος, μικροβιαιμία από *S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* και είδη *Candida* σε ασθενείς με ενδαγγειακό καθετήρα και σε απουσία εύρεσης άλλης εστίας λοίμωξης, θέτει την υποψία μικροβιαιμίας σχετιζόμενης με καθετήρα.

Τέλος, αν και οι μοριακές τεχνικές (PCR) απευθείας σε δείγμα αίματος χωρίς την ανάγκη καλλιέργειας κερδίζουν όλο και περισσότερο χώρο στη διάγνωση των μικροβιαιμιών, τα μέχρι στιγμής δεδομένα για τη χρήση

τους στις λοιμώξεις των κεντρικών καθετήρων είναι περιορισμένα. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ταχεία ανίχνευση (1-3,5 ώρες), η εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα με τη χρήση ειδικών εκκινητών (primers) για τον *Staphylococcus aureus*, η ανίχνευση παθογόνων έως και 24 ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακών παρά τις αρνητικές αιμοκαλλιέργειες και η δυνατότητα ταχείας αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής. Από την άλλη, μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η χαμηλότερη ειδικότητα στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται παν-βακτηριακοί εκκινητές (16S).

4. Κλινική αξιολόγηση

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μικροβιαιμίας από ΚΦΚ (CRBSI) δεν έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Κύρια εκδήλωση είναι ο πυρετός, ιδίως με αιφνίδια εισβολή σε >80% των περιπτώσεων. Εκτός του πυρετού μπορεί να υπάρχει υποθερμία, ρίγος ή φρίκια, υπόταση ή αιμοδυναμική αστάθεια (ΣΑΠ <90 mmHg ή μείωση της ΣΑΠ κατά >40 mmHg ή ΜΑΠ <65 mmHg, χωρίς άλλη σαφή αιτία ή ανάγκη αγγειοσυσπατικών για διατήρηση της πίεσης), ταχύπνοια ή αναπνευστική ανεπάρκεια, μείωση επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως κοιλιακό άλγος, έμετοι. Η κλινική υποψία CRBSI ενισχύεται όταν τα ανωτέρω, που παραπέμπουν σε σύνδρομο σήψης, δεν συσχετίζονται με άλλη σαφή εστία λοίμωξης, όταν συνυπάρχει δυσλειτουργία του ΚΦΚ, όταν τα κλινικά σημεία σήψης ξεκινούν άμεσα μετά την ενδοφλέβια έγχυση δια του ΚΦΚ ή όταν εμφανίζεται ταχεία κλινική βελτίωση μετά την αφαίρεση του καθετήρα (εντός 24 ωρών). Συνηγορητικά για CRBSI είναι και τοπικά σημεία φλεγμονής που έχουν σχέση με τον καθετήρα, όπως ερυθρότητα, πόνος, οίδημα και παρουσία πυώδους εκκρίματος στην περιοχή εισόδου (δηλαδή μέχρι 2 cm από το σημείο εισόδου) ή στο δέρμα της υποδόριας πορείας του ΚΦΚ (λοίμωξη του τούνελ = σημεία φλεγμονής σε >2 cm από το σημείο εισόδου) ή της θήκης του port του ενδαγγειακού καθετήρα.

Η ύπαρξη θετικής αιμοκαλλιέργειας από περιφερική φλέβα ή από περιφερική και κεντρικά από αυλό του ΚΦΚ, χωρίς άλλη εστία λοίμωξης, ενισχύει την υποψία CRBSI, ενώ η θετική αιμοκαλλιέργεια από αυλό του ΚΦΚ με αρνητική ταυτόχρονα από περιφερική φλέβα θέτει την υποψία αποικισμού του ΚΦΚ. Οι αρνητικές αιμοκαλλιέργειες από τον αυλό ή τους αυλούς του ΚΦΚ έχουν σημαντική αρνητική προγνωστική αξία για παρουσία CRBSI.

Οι ορισμοί και τα κριτήρια διάγνωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με ΚΦΚ παρατίθενται στον **Πίνακα 2**. Σύμφωνα με αυτά, στον ασθενή με κλινική υποψία CRBSI πρέπει να λαμβάνονται 2 ζεύγη (αερόβια και αναερόβια φιάλη) καλλιεργειών, από τον κεντρικό καθετήρα και ταυτόχρονα από περιφερική φλέβα (καθορισμός differential time to positivity, DTP). Σε παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων με πολλαπλούς αυλούς, συνιστάται λήψη καλλιέργειας από κάθε αυλό χωριστά ή τουλάχιστον από 2 από αυτούς. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει πρόσβαση για λήψη αιμοκαλλιέργειας από περιφερική φλέβα, είναι απολύτως απαραίτητη η λήψη αιμοκαλλιέργειας από ≥2 αυλούς του ΚΦΚ. Αν ο ΚΦΚ αφαιρεθεί, το άκρο του πρέπει να σταλεί για καλλιέργεια, ενώ αν υπάρχουν τοπικά σημεία διαπύησης στο σημείο εισόδου ή κατά την πορεία εμφυτευμένου καθετήρα, λαμβάνεται συστοίχως καλλιέργεια πύου.

Ο ασθενής εξετάζεται παράλληλα για άλλες εστίες λοίμωξης, ενώ σε τεκμηριωμένη CRBSI παρακολουθείται για εμφάνιση επιπεπλεγμένης λοίμωξης και επιπλοκών. Επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 15-40% των CRBSIs και περιλαμβάνουν σηπτική θρομβοβλεβίτιδα, σηπτική πνευμονική εμβολή, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα και κυρίως σπονδυλοδισκίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα. Επιπλοκές είναι πιο συχνές σε λοιμώξεις από *S. aureus*, με συχνότερη την ενδοκαρδίτιδα και τη σπονδυλοδισκίτιδα (2-15%) Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 6% και 34% σύμφωνα με τις διεθνείς αναφορές και είναι μεγαλύτερη σε λοιμώξεις από *S. aureus*.

Η σηπτική θροόμβοφλεβίτιδα είναι μία σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να αφορά κεντρικές φλέβες ή αρτηρίες μετά από παρατεταμένη παραμονή του καθετήρα. Πρόκειται για ενδαγγειακή λοίμωξη που συνοδεύεται από εμμένουσα βακτηριαιμία ή μυκηταιμία (>72 ώρες), χωρίς άλλη εστία ενδαγγειακής λοίμωξης (π.χ. ενδοκαρ-

δίτιδα). Επανειλημμένες θετικές καλλιέργειες αίματος, παρά την αφαίρεση του καθετήρα, ή κλινικά σημεία σηπτικού shock, είναι ενδεικτικά σηπτικής θρόμβοφλεβίτιδας ή ενδοκαρδίτιδας. Η διάγνωση απαιτεί θετική αιμοκαλλιέργεια και ανεύρεση θρόμβου με ακτινολογικές μεθόδους (υπερηχογράφημα, CT). Σηπτική πνευμονική εμβολή και άλλες μεταστατικές εστίες λοίμωξης (πχ σπονδυλοδισκίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα) μπορεί να επιπλέξουν περαιτέρω την εικόνα. Η διερεύνησή τους καθοδηγείται από την κλινική εικόνα και περιλαμβάνει κυρίως απεικονιστικές μεθόδους (CT αγγειογραφία, MRI, TEE, PET/CT).
Το συχνότερο παθογόνο σε σηπτική θρόμβωση είναι ο *S. aureus*, ενώ *Candida sp*. και Gram αρνητικά είναι λιγότερο συχνά. Η λοίμωξη ενδαγγειακών καθετήρων αποτελεί επίσης τη συνηθέστερη αιτία νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας.

5. Θεραπεία λοιμώξεων από καθετήρες

5.1. Περιφερικοί καθετήρες

Α. Περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες: Αν υπάρχουν σημεία φλεβίτιδας, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται. Αν υπάρχει εξίδρωμα και ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, συνιστάται να λαμβάνεται καλλιέργεια. Ο κίνδυνος συνοδού βακτηριαιμίας είναι μικρός και συνιστάται η λήψη αιμοκαλλιεργειών, μόνο αν υπάρχουν συστηματικά συμπτώματα (π.χ. πυρετός, ρίγος, ταχυκαρδία, υπόταση). Ανάλογα εκτιμάται και η ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής,
Β. Περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες: Αντιμετωπίζονται όπως οι μη εμφυτευμένοι ΚΦΚ.

5.2. Κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες (κυρίως ΚΦΚ)

Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων περιλαμβάνει τη χορήγηση αρχικά εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και στη συνέχεια στοχευμένης με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, την απόφαση για αφαίρεση ή διάσωση του κεντρικού ενδαγγειακού καθετήρα και την παρακολούθηση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών (**Σχήματα 1 και 2**).

5.3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Η αρχική εμπειρική αγωγή βασίζεται στη βαρύτητα της λοίμωξης, στην παρουσία παραγόντων κινδύνου, τους πιθανολογούμενους μικροοργανισμούς και τον τύπο του καθετήρα. Λόγω του ότι οι CRBSI είναι νοσοκομειακές λοιμώξεις, της ενδημίας πολυανθεκτικών μικροβίων στην Ελληνική πραγματικότητα και οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΚΦΚ είναι συνήθως βαρέως πάσχοντες με συννοσηρότητες, ενδείκνυται να καλύπτουμε αρχικά τόσο τα Gram θετικά όσο και τα Gram αρνητικά παθογόνα. Στη διεθνή βιβλιογραφία, η προσθήκη, εμπειρικά, αγωγής για Gram αρνητικά συνιστάται οπωσδήποτε αν ο ασθενής είναι σηπτικός ή με οργανικές ανεπάρκειες, αν είναι ανοσοκατασταλμένος, αν έχει μηριαίο ΚΦΚ, αν έχει σύνδρομο βραχέος εντέρου, ή αν έχει λάβει ευρέος φάσματος αντιμικροβιακάκά το τελευταίο τρίμηνο.
Για την εμπειρική κάλυψη των Gram θετικών και λόγω της αυξημένης επίπτωσης ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκων (MRSA) στη χώρα μας, προτείνεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή δαπτομυκίνης (η δαπτομυκίνη είναι πρώτη επιλογή, αν στο νοσοκομειακό περιβάλλον επιδημιολογικά επικρατούν οι MRSA με MIC στη βανκομυκίνη ≥1,5 μg/ml).
Για την εμπειρική κάλυψη των Gram αρνητικών συνιστάται να συμπεριλαμβάνεται αντιψευδομοναδικό αντιμικροβιακό, όπως πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη ή κεφαλοσπορίνη 4ης γενιάς (π.χ. κεφεπίμη) ή κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη ή φλουοροκινολόνη με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη, ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία αντοχής και τα δεδομένα προϋπάρχοντος αποικισμού του ασθενούς (αν υπάρχουν). Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή με ιστορικό λοίμωξης ή αποικισμού από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά μικρόβια, συνιστάται προσθήκη 2ου αντιμικροβιακού παράγοντα με δράση έναντι αυτών όπως π.χ. αμινογλυκοσίδη, κολιμυκίνη, φωσφομυκίνη ή χρήση των νεότερων αναστολέων των καρβαπενεμασών.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα

Ασθενής με οξύ εμπύρετο επεισόδιο και ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα (non-tunneled)					
Επιπλεγμένη	**Μη επιπλεγμένη**				
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, Ενδοκαρδίτιδα, Οστεομυελίτιδα κ.ά.	**Staphylococci coagulase (-)**	***S. aureus***	***Enterococcus sp***	**Gram (-) βακτηρίδια**	***Candida sp.***
Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα)	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 5-7 ημέρες. **Αν παραμείνει ο καθετήρας:** Συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή + ALT για 10-14 ημέρες	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για ≥14 ημέρες. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπεπλεγμένη πορεία απαιτείται ΤΕΕ για διακοπή αγωγής στις 14 ημέρες. Αν δεν γίνει ΤΕΕ, αγωγή για 4-6 εβδομάδες	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες*	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες**	Αφαίρεση ΚΦΚ και χορήγηση αντιμυκητικών για 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική αιμοκαλλιέργεια

ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy). ΤΕΕ: Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδίας.
** προτείνεται η μικρότερη δυνατή διάρκεια.*
*** προτείνεται η μικρότερη δυνατή διάρκεια με ίσως μεγαλύτερη διάρκεια σε μικροβιαιμίες από ψευδομονάδα ή πολυμικροβιακές.*

Η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής με εχινοκανδίνη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη Β στον ασθενή με κλινική υποψία CRBSI συνιστάται, άν ο ασθενής είναι σηπτικός και λαμβάνει παρεντερική διατροφή ή έχει λάβει παρατεταμένα αντιμικροβιακά ή εχει αιματολογική κακοήθεια ή είναι μεταμοσχευμένος ή έχει μηριαίο καθετήρα ή έχει αποικισμό σε >1 θέση από *Candida.*

5.4. Απόφαση για αλλαγή ή μη του καθετήρα

Ο ΚΦΚ αφαιρείται πάντα χωρίς προσπάθεια διάσωσης στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ο ασθενής είναι σηπτικός (η αφαίρεση γίνεται άμεσα).
- Υπάρχει λοίμωξη της θήκης ή του τούνελ της κεντρικά εμφυτευμένης γραμμής ή του σημείου εισόδου.
- Υπάρχουν επιπλοκές (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή, ενδοκαρδίτιδα, σπονδυλοδισκίτιδα, αρθρίτιδα).
- Η λοίμωξη οφείλεται σε *S. aureus, P. aeruginosa*, μύκητα, μυκοβακτηρίδια ή είναι πολυμικροβιακή.
- Ο πυρετός δεν υποχωρεί ή οι αιμοκαλλιέργειες παραμένουν θετικές >72 ώρες υπό κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία.
- Η λοίμωξη οφείλεται σε μικρόβια που είναι δύσκολο να εκριζωθούν όπως *Bacillus species, Micrococcus species,* ή *Propionibacteria,* εφόσον δεν πρόκειται για επιμόλυνση (πολλαπλές θετικές αιμοκαλλιέργειες από γραμμή και περιφερική φλέβα).
- Η λοίμωξη υποτροπιάζει μετά από προηγηθείσα προσπάθεια διάσωσης της γραμμής.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης Κεντρικού Αγγειακού Καθετήρα (ΚΦΚ) με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ)

Βακτηριαιμία σε ασθενή με ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ)						
Επιπλεγμένη		**Μη επιπλεγμένη**				
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, Ενδοκαρδίτιδα, Οστεομυελίτιδα	Λοίμωξη σήραγγας, απόστημα ΕΣ (port)	*Staphylococci coagulase (-)*	*S. aureus*	*Enterococcus sp*	*Gram (-)*	*Candida sp.*
Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομ. για οστεομυελίτιδα).	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες.	Μπορεί να παραμείνει ο ΚΦΚ/ΕΣ με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7 ημέρες και ALT για 10-14 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία.	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 14 ημέρες, αν δεν πληροί κριτήρια επιπλεγμένης βακτηριαιμίας και ΤΕΕ αρνητικό. Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΦΚ/ΕΣ σε ανεπίπλεκτη βακτηριαιμία, χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και ALT για 28 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία.	Μπορεί να παραμείνει ο ΚΦΚ/ΕΣ με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες και ALT για 7-14 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και θεραπεία με αντιμικροβιακά για 7-14 ημέρες. Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΦΚ/ΕΣ, συστηματική θεραπεία και ALT για 10-14 ημέρες. Σε απουσία ανταπόκρισης: Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες, μετά από αποκλεισμό επιπλεγμένης βακτηριαιμίας.	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και χορήγηση αντιμυκητιασικής θεραπείας για 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια.

ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy). ΤΕΕ: Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδίας.

Σε CRBSI που σχετίζεται με μη εμφυτευμένο ΚΦΚ συνιστάται ο καθετήρας να αφαιρείται. Η αφαίρεση και η τοποθέτηση εκ νέου σε άλλο σημείο, σε κλινικά σταθερό ασθενή, συνιστάται να γίνεται μετά την παρέλευση 48 ωρών υπό αντιμικροβιακή αγωγή. Κατά την αφαίρεση αποστέλλεται το άκρο για καλλιέργεια, εκτός αν έχει ήδη τεκμηριωθεί η CRBSI.

Σε περίπτωση που δεν δύναται να τοποθετηθεί σε άλλη θέση και υπό προϋποθέσεις, μπορεί να γίνει και αλλαγή επί σύρματος. Προϋπόθεση είναι να μην υπάρχουν μεταστατικές εστίες λοίμωξης, να έχει υφεθεί η βακτηριαιμία, να συνεχίζεται η λήψη συστηματικών αντιμικροβιακών και ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός. Η αλλαγή της γραμμής επί σύρματος μπορεί να γίνει είτε σε νέο τούνελ και νέο σημείο εξόδου (αν μιλάμε για καθετήρα με υποψία λοίμωξης της υποδόριας πορείας ή του σημείου εξόδου) είτε στο υπάρχον σημείο (για καθετήρες αιμοκάθαρσης χωρίς σημεία λοίμωξης του τούνελ ή του σημείου εξόδου).

Σε περίπτωση που δεν δύναται να αλλαχθεί ο καθετήρας (ιδιαίτερα στην περίπτωση των εμφυτευμένων ΚΦΚ)

ή είναι επιθυμητή η διατήρησή του, γίνεται προσπάθεια διάσωσης, εάν ο ασθενής είναι σταθερός και δεν είναι σηπτικός. Σε αυτή την περίπτωση η αντιμικροβιακή αγωγή θα συνδυαστεί με τοπική "Antibiotic lock" θεραπεία με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών και εφόσον δεν υπάρχουν οι απόλυτες ενδείξεις αφαίρεσης του ΚΑΚ/ΚΦΚ που αναφέρονται παραπάνω.

5.5 Τοπική θεραπεία με ενδοαυλική παγίδευση αντιμικροβιακών (Antibiotic Lock Therapy-ALT) (Πίνακας 3)

Όταν γίνεται προσπάθεια διάσωσης του καθετήρα, η χορήγηση μόνο συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής συνδυάζεται με υψηλά ποσοστά υποτροπής, κυρίως λόγω ανάπτυξης βιομεμβράνης εντός του αυλού του καθετήρα. Σε συνδυασμό συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής με lock therapy, η τοπική εφαρμογή υψηλών συγκεντρώσεων συγκρίσιμων αντιμικροβιακών με αυτά που δίδονται συστηματικά, σε επαρκή χρόνο, συμβάλλει στη διάσπαση της βιομεμβράνης του αυλού και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της θεραπείας διάσωσης. Γενικά, ο συνδυασμός συστηματικής αγωγής με ALT ή συστηματικής με αλλαγή επί σύρματος, υπερτερεί της συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής μόνης της.

Η ALT διενεργείται με υψηλές συγκεντρώσεις αντιμικροβιακών στον καθετήρα για 12-24 ώρες, με ακόλουθη έγχυση εντός της κυκλοφορίας και συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής που δίδεται ιδανικά μέσω άλλης ενδοφλέβιας οδού. Όταν η φλεβική πρόσβαση είναι δύσκολη και περιορισμένη, η i.v. αγωγή δύναται να δίδεται διαμέσου του επιμολυσμένου καθετήρα, και σε αυτή την περίπτωση τα ίδια αντιμικροβιακά χορηγούνται κατόπιν της ενδοφλέβιας έγχυσης σε τοπική lock therapy, όπου πρέπει να παραμένουν εντός του ΚΑΚ για τουλάχιστον 12 ώρες.

Εάν ο ασθενής χρειάζεται από την ίδια γραμμή να λαμβάνει και υγρά για διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου, τότε καταβάλλεται προσπάθεια εφαρμογής της lock θεραπείας για τουλάχιστον συνολικά 10-12 ώρες ημερησίως. Γενικά, το διάλυμα της lock θεραπείας πρέπει να παραμένει στον αυλό το ελάχιστο για 2 ώρες και το μέγιστο για 24 ώρες, για μη νεφρολογικούς καθετήρες, και 72 ώρες για καθετήρες αιμοκάθαρσης. Ο συνδυασμός συστηματικής αγωγής και lock θεραπείας διαρκεί 7-14 ημέρες, ανάλογα με το είδος του παθογόνου και του καθετήρα.

Μερικοί συγγραφείς προτείνουν τη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων όπως η ουροκινάση ή αντιπηκτικών, όπως η ηπαρίνη στο διάλυμα της lock θεραπείας με το σκεπτικό διάλυσης του στρώματος ινικής. Για ασθενείς με ιστορικό HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση ηπαρίνης στο διάλυμα της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάσωσης, η κεντρική γραμμή αφαιρείται εάν ο ασθενής παρουσιάζει εκ νέου πυρετό, έχει αυξημένους δείκτες φλεγμονής και παρουσιάσει θετικές καλλιέργειες επιτήρησης (συνιστάται να λαμβάνονται 2 σετ ανά 72 ώρες κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάσωσης). Εάν οι καλλιέργειες επιτήρησης είναι αρνητικές, θεωρείται ότι η θεραπεία διάσωσης έχει πετύχει και ο υπεύθυνος παράγοντας έχει εξαλειφθεί.

Χορήγηση μόνο lock therapy χωρίς συνοδό συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων θετικών καλλιεργειών με επιδερμιδικό σταφυλόκοκκο από το ΚΦΚ, με αιμοκαλλιέργειες από περιφερική φλέβα αρνητικές (αποικισμός), χωρίς λοίμωξη του σημείου εξόδου ή του τούνελ και χωρίς κλινική συμπτωματολογία, όταν είναι επιθυμητή ή αναγκαία η διάσωση του καθετήρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάρκεια της θεραπείας είναι 10-14 ημέρες.

Σε βακτηριαιμίες από *S. aureus, P. aeruginosa* και *Candida spp* συνιστάται η αφαίρεση του ΚΦΚ.

Το διάλυμα για lock therapy συνιστάται να είναι 2 ml σε κεντρικά τοποθετημένες φλεβικές γραμμές (Groshong, Permacath, Hickman, Broviac) καθώς και σε κεντρικά εμφυτεύσιμες τοιαύτες (Mediport, Port-a-cath). Σε παιδιατρικούς καθετήρες το διάλυμα είναι 1 ml.

Σε περίπτωση καντιταιμίας, αν είναι αδύνατη η αφαίρεση του ΚΦΚ η οποία και συνιστάται, μπορεί να χρησιμοποιηθούν εχινοκανδίνες ή λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (χωρίς ηπαρίνη).

Πίνακας 3. Συγκεντρώσεις αντιμικροβιακών παραγόντων για lock therapy

Αντιμικροβιακό	Συγκέντρωση αντιμικροβιακού*	Αντιπηκτικό	Συγκέντρωση αντιπηκτικού	Διαλύτης
Vancomycin	4 mg/mL	Ηπαρίνη	1.000 IU/ml	0,9 NaCl
		Κιτρικό νάτριο	40 mg/ml	0,9 NaCl
Gentamicin	2-4 mg/mL	Ηπαρίνη	2.500 IU/ml	0,9 NaCl
		Κιτρικό νάτριο	40 mg/ml	0,9 NaCl
Teicoplanin	2 mg/mL	Ηπαρίνη	1.000 IU/ml	0,9 NaCl
Ceftazidime	0,5 mg/ml	Ηπαρίνη	100 IU/ml	0,9 NaCl
Ciprofloxacin	0,125-2 mg/mL	Ηπαρίνη	100 IU/ml	0,9 NaCl

** Η ESCMID συνιστά συγκέντρωση 100-1000 φορές την MIC του αντιβιοτικού έναντι του υπεύθυνου μικροοργανισμού*

5.6. Παρακολούθηση της αγωγής – διάρκεια – αποκλιμάκωση

Για όσα αντιμικροβιακά υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης θεραπευτικών επιπέδων, συνιστάται αυτή να διενεργείται για να ρυθμίζεται η δοσολογία.

Μετά τη θετικοποίηση των καλλιεργειών, η αγωγή τροποποιείται ανάλογα με την ευαισθησία του υπεύθυνου παθογόνου. Νεότερες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι 7 ημέρες ενδοφλέβια αγωγή δεν έχει διαφορά από 10-14 ημέρες για λοιμώξεις από Gram αρνητικά, με ταχεία ανταπόκριση στην αγωγή με ύφεση της μικροβιαιμίας, σταθεροποίηση του ασθενή και απουσία μεταστατικής εστίας. Η μείωση του χρονικού διαστήματος της ενδοφλέβιας αγωγής δεν είναι εφικτή, όταν η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, πρόκειται για ανοσοκατασταλμένο ασθενή, δεν έχει γίνει καλός έλεγχος της εστίας λοίμωξης, υπάρχει εμμένουσα βακτηριαιμία ή πυρετός ή κλινικό σύνδρομο σήψης. Γενικά, για ανεπίπλεκτες CRBSI με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες μετά τις πρώτες 48-72 ώρες με χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και αφαίρεση του ΚΦΚ, σε ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδοκαρδιακά ή ενδαγγειακά ξένα σώματα, η θεραπεία διαρκεί 7-14 ημέρες (εκτός από την περίπτωση CoNS όπου η θεραπεία είναι 5-7 ημέρες). Πρώτη ημέρα θεραπείας θεωρείται η ημέρα που θα ληφθούν οι πρώτες αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Σε βακτηριαιμία από *S. aureus*, πρέπει να διενεργείται διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο θα καθορίσει και τη διάρκεια αγωγής. Ο χρόνος διενέργειας είναι 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της βακτηριαιμίας. Αν ο ασθενής δεν είναι διαβητικός, δεν είναι ανοσοκατασταλμένος, ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί και οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές στις 72 ώρες κατάλληλης αγωγής με τον ασθενή βελτιωμένο και το TEE χωρίς ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας, η διάρκεια αγωγής μπορεί να είναι μόνο 14 ημέρες. Σε διαφορετική περίπτωση και ειδικά αν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος ή έχει ενδαγγειακά ξένα σώματα, η διάρκεια αγωγής είναι 4-6 εβδομάδες.

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 3**).

Σε ύπαρξη, εμμένουσας βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας ή απουσίας κλινικής βελτίωσης, ειδικά μετά την παρέλευση >3 ημερών από την αφαίρεση του καθετήρα και την έναρξη κατάλληλης αγωγής, πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για τον αποκλεισμό σηπτικής θρόμβωσης, λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ή άλλης μεταστατικής εστίας λοίμωξης, ο οποίος περιλαμβάνει και TEE.

Δεν απαιτείται θεραπεία, όταν υπάρχει θετική καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα ή θετικές αιμοκαλλιέρ-

γειες ληφθείσες διά μέσου του ΚΦΚ (με παράλληλα αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα) και απουσία κλινικών σημείων λοίμωξης.
Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για χορήγηση αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών στο άκρο του καθετήρα επί απουσίας θετικών αιμοκαλλιεργειών. Στην τελευταία περίπτωση, σε ασθενή με πυρετό και βαλβιδοπάθεια ή ενδοκαρδιακά ξένα σώματα ή σε ουδετεροπενικό ασθενή, με ανάπτυξη *S. aureus* ή *C. albicans* ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών από το άκρο του καθετήρα με ποσοτική ή ημιποσοτική μέθοδο, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία λοίμωξης, ενώ ειδικά για τον *S. aureus* συνιστάται βραχείας διάρκειας (5-7 ημέρες) αγωγή με αντιμικροβιακά, εως ότου ολοκληρωθεί ο έλεγχος και η παρακολούθηση του ασθενούς. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι δυνατή η αποκλιμάκωση σε από του στόματος αγωγή με φάρμακα που έχουν πολύ καλή βιοδιαθεσιμότητα, ώστε να μην απαιτείται η ολοκλήρωση της διάρκειας της αγωγής σε νοσοκομειακό περιβάλλον με ενδοφλέβια αγωγή.
Η λοίμωξη του σημείου εισόδου ΚΑΚ/ΚΦΚ ή του υποδόριου τμήματος εμφυτευμένου ΚΑΚ/ΚΦΚ χωρίς βακτηριαιμία σε κλινικά σταθερό ασθενή αντιμετωπίζεται με αφαίρεση του καθετήρα και αρχικά τοπική αγωγή, στην οποία αν τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται, χορηγείται συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 7-14 ημέρες (στοχευμένη με βάση την καλλιέργεια πύου που ελήφθη).

6. Επανατοποθέτηση κεντρικού ενδοαγγειακού καθετήρα

Συνιστάται, εάν είναι εφικτό, η προσπάθεια επανατοποθέτησης κεντρικού ή εμφυτεύσιμου ενδοαγγειακού καθετήρα να διενεργείται σε διαφορετικό σημείο από το προηγούμενο μετά την πάροδο τουλάχιστον 48ώρου υπό κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και με αρνητική αιμοκαλλιέργεια. Η επανατοποθέτηση ΚΦΚ παρουσία ενεργού μικροβιαιμίας ενέχει τον κίνδυνο αποικισμού και λοίμωξης της νέας γραμμής.
Εάν η κεντρική γραμμή αφαιρεθεί εξαιτίας CRBSI (δεν έγινε ή απέτυχε προσπάθεια διάσωσης), η επανατοποθέτηση οποιουδήποτε μακροχρονίως εμφυτευμένου κεντρικού καθετήρα θα πρέπει να διενεργείται μετά την ολοκλήρωση κατάλληλης θεραπευτικής αντιμικροβιακής αγωγής και εφόσον οι καλλιέργειες επιτήρησης είναι αρνητικές.
Η παροχή συμβουλευτικής από λοιμωξιολόγο σε επιπελεγμένες βακτηριαιμίες και σε βακτηριαιμίες από *S. aureus* ή Gram αρνητικά έχει βρεθεί να βελτιώνει την έκβαση του ασθενούς. Στις CRBSI, η συμβουλευτική από λοιμωξιολόγο συνιστάται σε λοίμωξη από *S. aureus, P. aeruginosa*, MDR Gram αρνητικά ή *C. albicans*, όταν ο ενδαγγειακός καθετήρας δεν μπορεί να αφαιρεθεί, σε ασθενείς με εμφυτευμένη ενδοκαρδιακή συσκευή ή ενδαγγειακά ή ορθοπαιδικά ξένα σώματα, όταν η βακτηριαιμία επιμένει >72 ώρες και όταν υπάρχει ενδοκαρδίτιδα ή άλλες μεταστατικές λοιμώξεις.

7. Καθετήρες αιμοκάθαρσης

Ασθενείς με καθετήρα αιμοκάθαρσης έχουν 2 έως 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας με βακτηριαιμία και θάνατο σε σύγκριση με ασθενείς που αιμοκαθαίρονται μέσω αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας ή μοσχεύματος. Ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται πάντα σε περίπτωση CRBSI που οφείλεται σε *S. aureus, Pseudomonas* ή *Candida sp*. και να τοποθετείται νέος προσωρινός καθετήρας σε άλλη θέση (αν δεν είναι δυνατή η επανατοποθέτηση, συνιστάται αλλαγή του καθετήρα με οδηγό-σύρμα, αν δεν υπάρχουν κλινικά σημεία λοίμωξης στο σημείο εισόδου και έχει αποκλειστεί μεταστατική λοίμωξη). Όταν οι αιμοκαλλιέργειες αρνητικοποιηθούν, μπορεί να επανατοποθετηθεί καθετήρας μακράς διάρκειας για αιμοκάθαρση.
Αν η CRBSI οφείλεται σε κοαγκουλάση (-) σταφυλόκοκκο ή Gram αρνητικό μικροοργανισμό (εκτός

Pseudomonas), ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει και να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Αν μετά από 2-3 ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής υφεθούν τα σημεία της λοίμωξης, προτείνεται «antibiotic lock» θεραπεία μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, ως συμπληρωματική θεραπεία, για 10-14 ημέρες και εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του καθετήρα μέσω οδηγού-σύρματος με νέο μακράς διάρκειας καθετήρα για αιμοκάθαρση. Διάσωση του καθετήρα, που ορίζεται ως η συνέχιση της χρήσης του ίδιου καθετήρα μετά από ένα επεισόδιο CRBSI, μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις μη επιπλεγμένης βακτηριαιμίας και σε ασθενείς με περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση. Εάν επιχειρηθεί, συνιστάται συνδυασμός παρεντερικής αντιμικροβιακής αγωγής με συμπληρωματική ενδαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού («Antibiotic lock» θεραπεία). Σε κάθε περίπτωση, η επιτυχία διάσωσης του καθετήρα εξαρτάται από τον παθογόνο μικροοργανισμό που ευθύνεται για την βακτηριαιμία. Η διάσωση του καθετήρα δεν πρέπει να επιχειρείται σε απομόνωση των παθογόνων *S. aureus, Pseudomonas* και μύκητες, σε μη ύφεση των συμπτωμάτων λοίμωξης 48 έως 72 ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, σε παρουσία μεταστατικών επιπλοκών και σε ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης του υποδόριου τμήματος (tunnel).

Η εμπειρική αγωγή για τις λοιμώξεις καθετήρων αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει βανκομυκίνη σε συνδυασμό με αντιμικροβιακό για Gram αρνητικά (κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, μεροπενέμη, αμινογλυκοσίδες) λαμβάνοντας υπόψιν και την τοπική επιδημιολογία της μικροβιακής αντοχής. Στοχευμένη αγωγή επιλέγεται με βάση τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιεργειών και τις ευαισθησίες στα αντιμικροβιακά, καθώς και την ευκολία παρεντερικής χορήγησης προκρίνοντας αντιμικροβιακά που χορηγούνται με το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, χωρίς ανάγκη ενδονοσοκομειακής νοσηλείας. Σε παρουσία επιπλεγμένης ή/και μεταστατικής εστίας λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής παρατείνεται στις 4-6 εβδομάδες (6-8 σε περίπτωση οστεομυελίτιδας). Προτείνεται, επίσης, η λήψη επαναληπτικών καλλιεργειών σε απομόνωση *S. aureus, Pseudomonas* και μυκήτων, καθώς και η λήψη αιμοκαλλιέργειας σε όλους τους ασθενείς με CRBSI μια εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της αντιμικροβιακής αγωγής, ανεξάρτητα αν αφαιρέθηκε ή όχι ο καθετήρας αιμοκαθαρσης.

Σε καθετήρες αιμοκάθαρσης χωρίς υποδόριο τμήμα ισχύει ότι και στους υπόλοιπους ΚΦΚ.

8. ΚΑΚ/ΚΦΚ σε αιματολογικούς - ογκολογικούς ασθενείς

Οι ασθενείς με κακοήθειες συχνά χρειάζονται ΚΦΚ για τις θεραπείες της υποκείμενης νόσου, μεταγγίσεις παραγώγων αίματος καθώς και για παρεντερική θρέψη. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων που σχετίζονται με ΚΦΚ, λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται τόσο από τη νόσο όσο και από τη θεραπεία. Η θνητότητα από ενδαγγειακές λοιμώξεις σχετιζόμενες με ΚΦΚ κυμαίνεται από 12 έως 40% ανάλογα με διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων των ασθενών, του τύπου του ΚΦΚ, καθώς και των μικροοργανισμών που προκαλούν τη λοίμωξη. Συνολικά, οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS) είναι τα πιο συχνά ανιχνευόμενα παθογόνα σε ασθενείς με κακοήθειες και CRBSI, ακολουθούμενα από άλλα Gram θετικά βακτήρια όπως *S. aureus, Enterococci* και *Streptococci*. Η συχνότητα των Gram αρνητικών, όπως *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa,* και *Klebsiella spp.* ποικίλλει μεταξύ 20-27%, αναλόγως των μελετών. Πρόσφατες όμως μελέτες που αφορούν νεώτερες περιόδους υποδηλώνουν μια μετατόπιση από την επικράτηση των Gram θετικών σε Gram αρνητικά βακτήρια. Επιπλέον, τα Gram αρνητικά απομονώνονται πιο συχνά σε βακτηριαιμίες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, πιθανώς λόγω βακτηριακής αλλόθεσης των μικροργανισμών της χλωρίδας του εντέρου.

Σε ασθενείς με κακοήθειες και CRBSI συνιστάται η αφαίρεση του ΚΦΚ όταν είναι δυνατόν. Σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία και περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση, ο κίνδυνος επανατοποθέτησης του αγγειακού καθετήρα θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου επιδείνωσης του ασθενούς και παράτασης της λοίμωξης. Η επανατοποθέτηση ΚΦΚ μέσω οδηγού σύρματος δεν συνιστάται ως εναλλακτική προσέγγιση για την αφαίρεση. Σε περίπτωση CRBSI που προκαλείται από Gram αρνητικά βακτήρια, συνιστάται η αφαίρε-

ση του καθετήρα εντός 48-72 ωρών. Η διατήρηση του ΚΦΚ μπορεί να επιχειρηθεί αρχικά σε κλινικά σταθερό ασθενή με παρουσία σταφυλόκοκκων αρνητικών στην κοαγκουλάση ή *Corynebacterium spp.*
Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με κλινική υποψία CRBSI, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, ιμιπενέμη και μεροπενέμη με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη και σε συνδυασμό με βανκομυκίνη προτείνονται ως εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ λαμβάνεται υπόψιν επίσης γνωστός προυπάρχων αποικισμός. Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με τα μικροβιολογικά αποτελέσματα και τις ευαισθησίες στα αντιμικροβιακά. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε εμπειρική θεραπεία χωρίς μικροβιολογικά στοιχεία, το αρχικό αντιμικροβιακό σχήμα μπορεί να συνεχιστεί, αν και αρκετές μελέτες και μεταναλύσεις έχουν δείξει ότι μπορεί να διακοπεί η βανκομυκίνη, αφού η προσθήκη γλυκοπεπτιδίων εμπειρικά χωρίς μικροβιολογική τεκμηρίωση δεν βελτιώνει την έκβαση στους ουδετεροπενικούς ασθενείς. Σε ουδετεροπενικό πυρετό απλά με παρουσία ΚΦΚ, δεν συνιστάται βανκομυκίνη στην αρχική εμπειρική θεραπεία.
Σε CRBSI, ο συνδυασμός με lock therapy συνιστάται σε ασθενείς με περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση και αδυναμία αφαίρεσης του ΚΦΚ, εφόσον είναι κλινικά σταθεροί και βελτιούμενοι.
Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για τα περισσότερα παθογόνα είναι 14 ημέρες, καθότι σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μικρότερη διάρκεια συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα σηπτικών επιπλοκών. Εξαίρεση ίσως να αποτελούν CRBSI από CoNS και *Enterococci* σε ασθενείς με εμμένουσα ουδετεροπενία, στις οποίες συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5-7 ημερών μετά την απυρεξία. Η αποκατάσταση της ουδετεροπενίας ως κριτήριο διακοπής της αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελεί αμφιλεγόμενο σημείο.

9. Συστάσεις για την αντιμετώπιση αιματογενών λοιμώξεων από συγκεκριμένα παθογόνα

9.1. Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS)

- Έναρξη εμπειρικής θεραπείας με βανκομυκίνη και αλλαγή σε ημισυνθετική πενικιλλίνη ή κεφαζολίνη αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.
- Ο συνδυασμός βανκομυκίνης με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας.
- Αν αναπτυχθεί CoNS σε μία μόνο αιμοκαλλιέργεια, συνιστάται επανάληψη καλλιεργειών αίματος από περιφερική φλέβα και μέσα από τον ΚΦΚ.
- Αν ο ΚΦΚ αφαιρεθεί, συνιστάται κατάλληλη συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 5-7 ημέρες.
- Ένας ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή μία εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ) μπορεί να παραμείνουν, αν είναι αναγκαίο, σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη αιματογενή λοίμωξη, σχετιζόμενη με τον καθετήρα.
- Αν ο ΚΦΚ ή η ΕΣ παραμείνουν, πρέπει να χορηγηθεί συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες, με παράλληλη «antibiotic lock» θεραπεία για10-14 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.
- Η λοίμωξη από *Staphylococcus lugdunensis* αντιμετωπίζεται όπως αυτή απο *Staphylococcus aureus.*

9.2. *Staphylococcus aureus*

- Σε νοσοκομεία με υψηλή επίπτωση MRSA, η βανκομυκίνη είναι η πρώτη εμπειρική θεραπευτική επιλογή. Αν η MIC είναι ≥1,5 mg/L, η δαπτομυκίνη αποτελεί καλύτερη επιλογή. Η λινεζολίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εμπειρική αγωγή.
- Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς είναι η παρεντερική θεραπεία πρώτης επιλογής για βακτηριαιμία από *S. aureus,* όταν το στέλεχος έχει ταυτοποιηθεί και είναι ευαίσθητο (MSSA).
- Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλλίνη, χωρίς εκδηλώσεις αναφυλαξίας ή αγγειοοιδήματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί 1ης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφαζολίνη). Σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες ή βακτηριαιμία από MRSA, η βανκομυκίνη και η δαπτομυκίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής.

- Σε ασθενείς με CRBSI από *S. aureus,* ο ΚΦΚ ανεξάρτητα από το είδος του συνιστάται πάντα να αφαιρείται και η διάρκεια της αγωγής να είναι 4-6 εβδομάδες.
- Η διάρκεια αγωγής μπορεί να είναι μικρότερη (δηλ. τουλάχιστον 14 ημέρες) αν πληρούνται οι ακόλουθες προυποθέσεις: α) ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί και ο ασθενής είναι βελτιωμένος και με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες 72 ώρες μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, β) ο ασθενής δεν είναι υψηλού κινδύνου για μεταστατική λοίμωξη (διαβητικός, ανοσοκατασταλμένος, ή με ενδαγγειακά ξένα σώματα) και γ) έχει αρνητικό ΤΕΕ και καμία υποψία για μεταστατική εστία λοίμωξης.
- Το ΤΕΕ συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με CRBSI από *S. aureus* λόγω της υψηλής πιθανότητας επιπεπλεγμένης λοίμωξης (25-30%), προκειμένου να αποφασιστεί συντομότερη διάρκεια αγωγής. Παραμένει ερώτημα αν θα μπορούσε να παραλειφθεί σε άτομα χωρίς ΣΔ, ανοσοκαταστολή ή προδιάθεση για ενδοκαρδίτιδα που έχουν αρνητικές αιμοκαλλιέργειες στις 72 ώρες υπό θεραπεία και ύφεση του πυρετού.
- Η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδίας είναι χαμηλή και δεν συνιστάται για αποκλεισμό της διάγνωσης ενδοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με λοίμωξη καθετήρα. Σε ασθενή με αυξημένο κίνδυνο, αν δεν γίνει ΤΕΕ, συνιστάται παρατεταμένη αγωγή τουλάχιστον 4 εβδομάδων.
- Οι ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ που δεν μπορούν να αφαιρεθούν, σε ασθενή που έχει αρνητικές αιμοκαλλιέργειες και κλινική βελτίωση, μπορεί να παραμείνουν υπό κατάλληλη συστηματική και «antibiotic lock» θεραπεία για τουλαχιστον 28 ημέρες.
- Οι ασθενείς με θετική καλλιέργεια άκρου καθετήρα αλλά αρνητική αιμοκαλλιέργεια συνιστάται να λάβουν αντιμικροβιακά για 5-7 ημέρες και να ακολουθήσει στενή παρακολούθηση και νέες αιμοκαλλιέργειες.

9.3. *Enterococci*

- Σε ασθενείς με βακτηριαιμία από εντερόκοκκο που σχετίζεται με ΚΦΚ προτείνεται η αφαίρεση του καθετήρα αν δεν είναι εμφυτευμένος και η χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής για 7-14 ημέρες.
- Αν ο ΚΦΚ είναι εμφυτευμένος και δεν υπάρχει λοίμωξη του σημείου εξόδου ή του υποδορίου τμήματος, ούτε κριτήρια επιπεπλεγμένης λοίμωξης, μπορεί να παραμείνει και η ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή θα συνδυασθεί με "lock therapy" και παρακολούθηση με αιμοκαλλιέργειες.
- Η αμπικιλλίνη θεωρείται η καταλληλότερη αντιμικροβιακή αντοχή για ευαίσθητα στελέχη, ενώ η βανκομυκίνη θα πρέπει να χορηγείται σε στελέχη ανθεκτικά στην αμπικιλλίνη και για ασθενείς αλλεργικούς στις β-λακτάμες. Για στελέχη ανθεκτικά στη βανκομυκίνη ή σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη βανκομυκίνη, λινεζολίδη και δαπτομυκίνη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές βάση ευαισθησιών.
- Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνδυαστική θεραπεία είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις που έχει αποκλειστεί η ενδοκαρδίτιδα.
- Αποκλιμάκωση σε από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή είναι εφικτή επιλογή σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία μετά την αφαίρεση του ΚΦΚ και εφόσον υπάρχει διαθέσιμο αντιμικροβιακό με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος.

9.4. Gram αρνητικά βακτήρια

- Σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτηρίδια που σχετίζεται με μη εμφυτευμένο ΚΦΚ, συνιστάται αφαίρεση του καθετήρα και κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή για 7-14 ημέρες. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μικρότερης διάρκειας αγωγής που δεν υπερβαίνει τις 7 ημέρες.
- Σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με εμφυτευμένο ΚΦΚ και βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτηρίδια, η αφαίρεση του καθετήρα συνιστάται οπωσδήποτε αν το παθογόνο είναι η *P. aeruginosa*. Σε περιπτωση άλλου παθογόνου και μη επιπεπλεγμένης λοίμωξης, ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει και να χορηγηθεί παράλληλα ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και «antibiotic lock» θεραπεία για 10-14 ημέρες με έλεγχο της αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργειών.

9.5. *Candida sp.*

- Όλοι οι ασθενείς με έστω και μία θετική αιμοκαλλιέργεια πρέπει να θεραπεύονται.
- Ο ΚΦΚ πρέπει να αφαιρείται και το άκρο του να στέλνεται για καλλιέργεια.
- Η διάρκεια της στοχευμένης αντιμυκητιακής αγωγής για καντινταιμία είναι 14 ημέρες μετά την 1η αρνητική καλλιέργεια αίματος, και εφόσον τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης έχουν υποχωρήσει και ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί. Συνιστάται η λήψη αιμοκαλλιεργειών ανα 24-48 ώρες, μέχρι την πρώτη αρνητική αιμοκαλιέργεια.
- Σε ασθενή με καντινταιμία συνιστάται οφθαλμοσκόπηση πριν τη διακοπή της αγωγής για αποκλεισμό ενδοφθαλμίτιδας, ένδειξη τω βάθει λοίμωξης, η οποία απαιτεί παράταση της αγωγής.
- Η θεραπεία διάσωσης του ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ με λοίμωξη από *Candida* δεν συνιστάται ως πρακτική ρουτίνας, γιατί τα ποσοστά επιτυχίας με συστηματική αντιμυκητιακή και «antibiotic lock» θεραπεία είναι περίπου 30%.
- Αποκλιμάκωση σε από του στόματος φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις που το επιτρέπει η ευαισθησία του παθογόνου, σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, σε μη επιπλεγμένη μυκηταιμία, μετά την αφαίρεση του ΚΦΚ και σε αρνητικές αιμοκαλλιέργειες.

10. Επιδημίες CLABSI

Οι επιδημίες CRBSI είναι ασυνήθεις και οφείλονται σε επιμολυσμένα διαλύματα έγχυσης. Τα βακτήρια που εμπλέκονται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι Gram αρνητικά που μπορούν να αναπτυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου, όπως *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* κ.λπ. Η υποψία για τέτοιου είδους λοιμώξεις εμφανίζεται, όταν αρκετοί ασθενείς με ενδαγγειακούς καθετήρες παρουσιάζουν ασυνήθη μικροβιαιμία με τον ίδιο μικροοργανισμό το ίδιο χρονικό διάστημα. Πρέπει να διενεργηθεί εντατική έρευνα για την ανίχνευση της πηγής της επιδημίας, ούτως ώστε να γίνει πλήρης εκρίζωσή της, με βάση τους κανόνες διερεύνησης νοσοκομειακής επιδημίας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1079. Dosage error in article text. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):457.
2. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-93.
3. Zakhour R, Chaftari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):e241-e250.
4. Böll B, Schalk E, Buchheidt D et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(1):239-59.
5. Miller LM, Clark E, Dipchand C et al; Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infections. *Can J Kidney Health Dis*. 2016 Sep 27;3:2054358116669129.
6. Timsit JF, Baleine J, Bernard L et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):118.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.

Κεφάλαιο 16

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Συντονιστής:
Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος – Μπουρμπούλης

Ομάδα Εργασίας:
Παύλος Μυριανθεύς, Ελένη Μουλούδη, Ευδοξία Κυριαζοπούλου

1. Εισαγωγή

Η σήψη ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή δυσπραγία οργάνων, που είναι αποτέλεσμα της μη αρμονικής απάντησης του ξενιστή σε μια λοίμωξη. Ο ορισμός της δεν περιορίζεται στις βακτηριακές λοιμώξεις, αλλά περιλαμβάνει το σύνολο των βακτηριακών, ιογενών, μυκητιασικών και παρασιτικών λοιμώξεων. Υπογραμμίζεται ότι στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 το 80% των ασθενών ταξινομούνταν ως πάσχοντες από σήψη σύμφωνα με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης (**Πίνακας 1**). Υπολογίζεται ότι το σύνολο των νέων περιπτώσεων ανέρχεται ετησίως σε 49 εκατομμύρια, εκ των οποίων 12 εκατομμύρια περίπου πεθαίνουν. Ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση του κινδύνου θανάτου του ασθενούς είναι η έγκαιρη (άμεση) αναγνώριση και η έναρξη της αντιμετώπισης. Κατά συνέπεια, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αποτελούν διαδικασίες που πρέπει να λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα. Για την πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με σήψη δεν υπάρχει καμία κλινική βαθμολογία ή βιοδείκτης που να έχει μεγάλη διαγνωστική ευαισθησία. Εντούτοις, για τον ασθενή με κλινική υποψία λοίμωξης που δε νοσηλεύεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, προτείνεται η αξιολόγηση της βαθμολογίας qSOFA που απαρτίζεται από τρία απλά κλινικά σημεία (≥22 αναπνοές/λεπτό, διανοητική σύγχυση, συστολική αρτηριακή πίεση <100mmHg). Οι ασθενείς που εκδηλώνουν τουλάχιστον δύο από τα τρία σημεία έχουν υψηλή υποψία για την εκδήλωση σήψης, χωρίς να αποκλείεται η διάγνωση σε ασθενείς με ένα ή και κανένα σημείο.

2. Ορισμοί σήψης και σηπτικής καταπληξίας

2.2. Σήψη

Η απειλητική για τη ζωή οργανική δυσπραγία που οφείλεται στη μη ρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή σε μια λοίμωξη. Για την ταξινόμηση του ασθενούς απαιτείται η αύξηση της βαθμολογίας SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) κατά 2 τουλάχιστον βαθμούς λόγω της λοίμωξης. Προκειμένου περί ασθενών με μη γνωστή βαθμολογία SOFA πριν την εκδήλωση της λοίμωξης, τιμές SOFA ≥2 επιτρέπουν την ταξινόμηση στη σήψη. Η βαθμολογία SOFA απαρτίζεται από 6 παραμέτρους, που αντιστοιχούν σε αντίστοιχες οργανικές

λειτουργίες, και η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των βαθμολογιών κάθε λειτουργίας (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. βαθμολογία SOFA

Παράμετρος	**1 βαθμός**	**2 βαθμοί**	**3 βαθμοί**	**4 βαθμοί**
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια (x 103 ανά mm3)	<150	<100	<50	<20
Υπόταση	ΜΑΠ <70 mmHg	Ντοπαμίνη <5* **ή** δοβουταμίνη οποιαδήποτε δόση	Ντοπαμίνη 5,1-15* **ή** αδρεναλίνη ≤0.1* **ή** νοραδρεναλίνη≤ 0.1*	Ντοπαμίνη >15* αδρεναλίνη >0.1* **ή** νοραδρεναλίνη >0.1*
Κλίμακα Γλασκώβης	13-14	10-12	6-9	<6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Κρεατινίνη (mg/dl) **ή διούρηση**	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 **ή** <500 ml/ημέρα	≥5,0 **ή** <200 ml/ημέρα

**μg/kg/λεπτό. ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση.*

2.2 Σηπτική καταπληξία

Είναι υποκατηγορία της σήψης με εκτεταμένη κυκλοφορική, κυτταρική και μεταβολική διαταραχή και μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Ορίζεται ως η σήψη που συνοδεύεται από γαλακτικά πλάσματος ≥2mmol/l με μέση αρτηριακή πίεση <65mmHg σε ασθενή χωρίς υποογκαιμία, για τον οποίο παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση νοραδρεναλίνης ή άλλου αγγειοσυσπαστικού.

Οι ορισμοί αυτοί περιγράφονται ως ορισμοί κατά Σήψη-3 και αποτελούν μετεξέλιξη των ορισμών Σήψη-1 (1991) και Σήψη-2 (2001) που συμπεριλάμβαναν τα κριτήρια του Συνδρόμου της Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης.

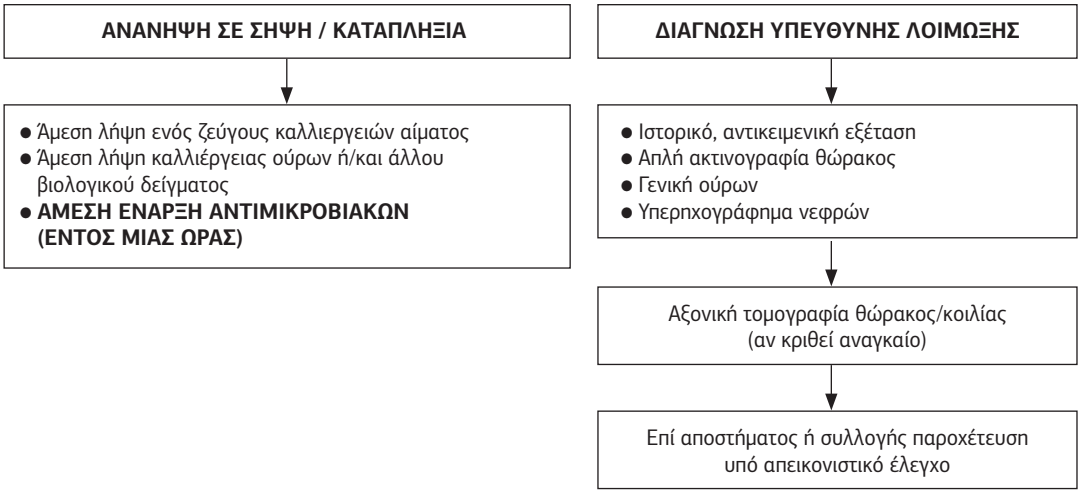
Τονίζεται ότι ο όρος «Σοβαρή Σήψη» έχει καταργηθεί.

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα και αποσκοπούν στην ανεύρεση της εστίας της λοίμωξης που είναι αίτιο της σήψης και στην ταχεία ανάνηψη του ασθενούς, περιγράφονται στο **Σχήμα 1**.

Η αρχική ανάνηψη περιλαμβάνει τα εξής:

- **Ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών** (αυτά αναλύονται κατωτέρω). Η πρώτη δόση αντιμικροβιακού οφείλει να χορηγηθεί εντός της πρώτης ώρας σε ασθενή με υπόταση και εντός των πρώτων τριών ωρών στους ασθενείς χωρίς υπόταση. Η πρώτη δόση είναι η μέγιστη επιτρεπτή.
- **Χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως** (κρυσταλλοειδή). Δίδονται 30 ml/kg κρυσταλλοειδούς (φυσιολογικός ορός ή προτιμότερα Ringer Lactate) σε 3 ώρες. Συστήνεται η επαναλαμβανόμενη εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου του ασθενούς με δυναμικές μεθόδους (όγκος παλμού, μεταβολή πίεσης παλμού, ανύψωση κάτω άκρων με εκτίμηση καρδιακής παροχής, ηχωκαρδιογραφία) καθώς και η παρακολούθηση των επιπέδων γαλακτικών πλάσματος (στόχος η μείωση κατά 10-20% εντός των πρώτων 3 ωρών, αν ήταν αρχικά αυξημένα).
- **Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών.** Χορηγούνται όταν η υπόταση δεν βελτιώνεται παρά την επαρκή χορήγηση υγρών με στόχο τη μέση αρτηριακή πίεση ≥65mmHg. Επί απουσίας κεντρικού φλεβικού καθετήρα, προτείνεται η έναρξη χορήγησής τους και από περιφερικό καθετήρα. Αγγειοσυσπαστικό πρώτης εκλογής είναι η νοραδρεναλίνη. Σήμερα επικρατεί η άποψη για πρώιμη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ώστε να αποφεύγεται η υπερφόρτωση με υγρά που στη συνέχεια δύσκολα αποβάλλονται. Επί μη ανταπόκρισης στη

Σχήμα 1. Οι δύο παράλληλες οδοί που πρέπει να ακολουθούνται για την αντιμετώπιση του ασθενούς με σήψη/σηπτική καταπληξία



νοραδρεναλίνη σε δόση 0,25-0,5 μg/kg/λεπτό, συστήνεται ο συνδυασμός με βαζοπρεσσίνη (έως 0,03 U/λεπτό), παρά η περαιτέρω αύξηση των δόσεων νοραδρεναλίνης. Αν η υπόταση συνοδεύεται από χαμηλή καρδιακή παροχή, τότε συγχορηγείται δοβουταμίνη (1-20 μg/kg/λεπτό).

Η ανάνηψη περιλαμβάνει επιπλέον τα εξής:

- **Χορήγηση διττανθρακικών.** Χορηγούνται διττανθρακικά μόνο σε σοβαρή μεταβολική οξέωση (pH ≤7,20) και οξεία νεφρική βλάβη**.**
- **Στρατηγικές ανοσοθεραπείας.** Αυτές συζητούνται ξεχωριστά στη συνέχεια του κεφαλαίου.
- **Έλεγχος της εστίας της λοίμωξης.** Συστήνεται η έγκαιρη αναγνώριση της πιθανής ανατομικής εστίας σήψης και αντιμετώπιση αυτής το συντομότερο δυνατό (παροχέτευση, αφαίρεση συσκευών, χειρουργικός καθαρισμός). Επί παρουσίας ενδαγγειακών καθετήρων προτείνεται η αφαίρεσή τους αφού εξασφαλιστεί άλλη αγγειακή πρόσβαση.
- **Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.** Συνιστάται επί αιμοσφαιρίνης <7g/dl. Υψηλότερος στόχος δύναται να είναι επιθυμητός ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενή (καρδιακή δυσλειτουργία, ισχαιμία, οξεία αιμορραγία).
- **Μηχανικός αερισμός σε ασθενή με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).** Προτείνονται τα εξής:

1. Αερισμός χαμηλού αναπνεόμενου όγκου 6 ml/kg .
2. Ανώτερο όριο στην πίεση πλατώ <30 cmH_2O.
3. Η $PaCO_2$ μπορεί να είναι φυσιολογική ή και άνω των 40 mmHg, αν υπάρχει κίνδυνος για βαρότραυμα
4. Εφαρμογή υψηλότερης PEEP, παρά χαμηλής σε μέτριο και σοβαρό ARDS.
5. Τοποθέτηση ασθενούς που είναι σε μηχανική αναπνοή με ARDS-βαριά υποξυγοναιμία, στην πρηνή θέση τουλάχιστον 12 ώρες ημερησίως.
6. Τοποθέτηση ασθενούς σε ημικαθιστή θέση (45°).
7. Αερισμός με κάνουλα οξυγόνου υψηλής ροής (High flow) προτιμάται του μη επεμβατικού αερισμού σε μερικούς ασθενείς με ARDS, που έχουν ήπια ή μέτρια υποξυγοναιμία και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και συνεργάσιμοι.
8. Να μην χορηγείται μυοχάλαση, αν είναι δυνατόν και αν χορηγείται, να προτιμάται η κατ΄επίκληση χορήγηση αντί της συνεχούς.

- **Νεφρική υποκατάσταση.** Η διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) είναι ισοδύναμες. Η CVVH προσφέρει ευκολότερη διαχείριση στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.
- **Ηπαρινοθεραπεία.** Πρέπει να χορηγείται χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) για προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αντί για την κλασική ηπαρίνη, εκτός αν αντενδείκνυται.
- **Γαστροπροστασία.** Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση Η2-αναστολέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

3. Αντιμικροβιακή θεραπεία

- Θα πρέπει να χορηγηθεί **εντός της πρώτης ώρας** σε ασθενείς με καταπληξία και αμέσως μετά τη λήψη καλλιεργειών, και **εντός των 3 πρώτων ωρών** σε ασθενείς με **σήψη χωρίς καταπληξία**.
- Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία (**Πίνακας 2**) θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα αντιμικροβιακά που είναι δραστικά εναντίον όλων των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Χειρουργικές λοιμώξεις όπως η οξεία χολαγγειίτιδα, ο αποφρακτικός ειλεός, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η δευτεροπαθής περιτονίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα στο πρώτο 6ωρο με την ελάχιστα παρεμβατική μέθοδο (π.χ. παρακέντηση υπό απεικονιστικό έλεγχο).
- Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά πρέπει να είναι βακτηριοκτόνα και να έχουν ευνοϊκή φαρμακοκινητική στο σημείο λοίμωξης. Τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται σε παρατεταμένη έγχυση διάρκειας 3 ωρών και οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες μία ή δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία της κολιστίνης πρέπει να διαμορφώνεται καθημερινά ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης.
- Η δόση χορήγησης πρέπει να είναι η μέγιστη επιτρεπτή. Σε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, η πρώτη δόση πρέπει να είναι μέγιστη, ως επί ασθενούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και οι υπόλοιπες δόσεις πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα.
- Στην επιλογή της εμπειρικής αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προέλευση της λοίμωξης από την κοινότητα ή το νοσοκομείο και τα ποσοστά ευαισθησίας των μικροοργανισμών της κοινότητας ή του νοσοκομείου, η υποκείμενη νόσος του ασθενούς, και το είδος τυχόν χορηγηθέντων αντιμικροβιακών για οποιοδήποτε λόγο το τελευταίο τρίμηνο. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν: α) η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας τους τελευταίους 3 μήνες, β) η νοσηλεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ημερών το τελευταίο τρίμηνο, γ) η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή συνυπάρχον νόσημα που προκαλεί ανοσοκαταστολή, δ) η διαμονή σε οίκο ευγηρίας, και ε) η εφαρμογή χρόνιας αιμοκάθαρσης τις τελευταίες 30 ημέρες. **Επί υποψίας λοίμωξης από πολυανθεκτικό** Gram αρνητικό συστήνεται εμπειρικά ο **συνδυασμός** αντιμικροβιακών.
- Στην επιλογή εμπειρικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλλίνη (MRSA), προερχόμενος από την κοινότητα (CA-MRSA). Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από CA-MRSA είναι: η διαβίωση σε πτωχές συνθήκες υγιεινής, ασθενείς σε οίκους ευγηρίας, ασθενείς με μόνιμο ουροκαθετήρα, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, υποτροπιάζουσα δερματική λοίμωξη, προηγούμενη λοίμωξη από CA-MRSA, αυξημένος επιπολασμός CA-MRSA στην τοπική κοινότητα, στενή επαφή με άτομο με γνωστή CA-MRSA λοίμωξη κ.λπ.
- Συνδυαστική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες συζητείται μόνο σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή επί ουδετεροπενίας.
- Εμπειρική αντιμυκητική αγωγή δεν συνιστάται παρά μόνον σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ανοσοκαταστολή, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, παρεντερική διατροφή, κεντρικές γραμμές ή ενδαγγειακές συσκευές, μακρά χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος κ.λπ. Η επιλογή του αντιμυκητικού (αζόλη, αμφοτερικίνη Β ή εχινοκανδίνη) θα πρέπει να στηρίζεται στην αντοχή των στελεχών *Candida* του νοσοκομείου και στο ιστορικό προηγούμενης χρήσης αζολών.

Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται μετά 48-72 ώρες σύμφωνα με τα μικροβιολογικά και

κλινικά δεδομένα με στόχο την αντικατάσταση με στενότερου φάσματος αντιμικροβιακό ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής και να μειωθεί η τοξικότητα και το κόστος. Η διάρκεια της θεραπείας προτιμάται να είναι βραχεία (5-7 ημέρες) εκτός ειδικών περιπτώσεων (αργή κλινική ανταπόκριση, μη παροχετεύσιμη εστία λοίμωξης ή ανοσολογική ανεπάρκεια). Συστήνεται η χρήση της προκαλσιτονίνης για τη λήψη απόφασης διακοπής της χορηγούμενης αγωγής (επί ελάττωσης >80% της αρχικής τιμής ή επί επιπέδων στον ορό <0,5 ng/ml μετά από θεραπεία διάρκειας 5 ως 7 ημερών), με κλινική συνεκτίμηση. Για τον ασθενή που εκδηλώνει σήψη ή σηπτική καταπληξία, ανάλογα με το αν βρίσκεται εκτός ή εντός ΜΕΘ, τα προτεινόμενα εμπειρικά σχήματα αντιμικροβιακών δίνονται στους **Πίνακες 2 και 3,** αντιστοίχως και η δοσολογία τους στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται **εκτός ΜΕΘ**

Σήψη
Κεφαλοσπορίνη 3ης ή 4ης γενιάς[1] ± μετρονιδαζόλη[2]
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη **Επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA:** προσθήκη γλυκοπεπτιδίου[3] ή λινεζολίδης[4] ή δαπτομυκίνης[5]
Σε ασθενείς με πρόσφατη λήψη πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης: καρβαπενέμη[6] ή νεώτερες κεφαλοσπορίνες με ευρέος φάσματος αναστολείς β-λακταμασών[7]
Σηπτική καταπληξία
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]
Καρβαπενέμη[6] + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]
Εναλλακτικά βάσει τοπικής επιδημιολογίας, νεώτερες κεφαλοσπορίνες με αναστολείς ευρέος φάσματος β-λακταμασών[7] + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]

1. Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.
2. Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.
3. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.
4. Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτίδια ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.
5. Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαιμίας από MRSA ή ενδοκαρδίτιδας.
6. Ιμιπενέμη ή μεροπενέμη.
7. Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ή κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη.

4. Ανοσοθεραπεία στη σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία

Οι στρατηγικές ανοσοθεραπείας/ανοσοτροποποίησης αποσκοπούν στον περιορισμό της φλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή. Οι σημαντικότερες είναι:

- **Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης**: συνιστάται σε σηπτική καταπληξία επί μη ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Δοσολογία: 50mg τέσσερις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως ή συνολική δόση 200mg ανά ημέρα σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση όλο το 24ωρο, για επτά ημέρες.
- **Ινσουλινοθεραπεία**: ξεκινά όταν η τιμή της γλυκόζης πλάσματος είναι ≥180 mg/dl. Για την αξιολόγηση της γλυκόζης προτιμώνται οι τιμές γλυκόζης πλάσματος αντί του τριχοειδικού αίματος και στόχος είναι οι τιμές να διατηρούνται μεταξύ 140 και 180mg/dl.
- **Εντερική σίτιση**: σε ασθενείς που μπορούν να λάβουν εντερική σίτιση, συνιστάται η έναρξή της εντός 72 ωρών.
- **Μακρολίδες**: νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση των μακρολιδών στη σήψη. Ο θεράπων ιατρός,

κατά την κρίση του, μπορεί να χρησιμοποιήσει κλαριθρομυκίνη σε συγχορήγηση με β-λακτάμες σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα και σήψη. Ειδικά σε ασθενείς με πνευμονία συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό ο θεράπων ιατρός, κατά την κρίση του, μπορεί να χρησιμοποιήσει κλαριθρομυκίνη εφόσον εμφανίζουν σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση η δόση χορήγησης είναι 1g άπαξ ημερησίως σε έγχυση μίας ώρας από κεντρικό καθετήρα, για τρεις ημέρες.

- Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις για τη θεραπεία με ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες ή συνεχή απομάκρυνση των παραγόντων της φλεγμονής με τη χρήση της αιμοπροσρόφησης.
- Δεν ενδείκνυται η θεραπεία με βιταμίνη C.

Πίνακας 3. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται **εντός ΜΕΘ**

● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + κολιμικίνη[1] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Καρβαπενέμη[5] + κολιμικίνη[1] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Καρβαπενέμη[5] + τιγεκυκλίνη + κολιμικίνη[6]
● Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη + κολιμικίνη[6] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που εκφράζουν *KPC-2 ή KPC-3*
● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που εκφράζουν *KPC-2/KPC-3* ή από ανθεκτική στη θεραπεία *Pseudomonas aeruginosa.*

1. Όταν η πιθανότητα λοίμωξης από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα είναι μεγάλη.
2. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.
3. Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτίδια ή επί νοσοκομειακής πνευμονίας από MRSA.
4. Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαιμίας από MRSA ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο.
5. Ιμιπενέμη ή μεροπενέμη.
6. Ο συνδυασμός αυτός προτείνεται όταν η πιθανότητα λοίμωξης από Gram αρνητικά παθογόνα με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι μεγάλη (Klebsiella pneumoniae που παράγει καρμπαπενεμάση).

Πίνακας 4. Δοσολογία ενδοφλέβιας χορήγησης αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία. Τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να τροποποιούνται επί νεφρικής ανεπάρκειας

● Κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς: Κεφοταξίμη 2 g ανά 6ωρο, κεφτριαξόνη 2 g άπαξ ημερησίως, κεφταζιδίμη 2 g ανά 8ωρο, κεφεπίμη 2 g ανά 8ωρο
● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g ανά 6ωρο
● Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη: 2,5 g ανά 8ωρο (2 ώρες έγχυση)
● Καρβαπενέμες: Ιμιπενέμη: 1 g ανά 8ωρο, μεροπενέμη 2 g ανά 8ωρο (3ωρη έγχυση),
● Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη: 1,25 g ανά 8ωρο σε έγχυση 30 λεπτών
● Μεροπενέμη/βαμπορμακτάμη: 4 g ανά 8ωρο σε έγχυση 3 ωρών
● Γλυκοπεπτίδια: Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg ανά 12ωρο, τεϊκοπλανίνη 10-12 mg/kg ανά 12ωρο για τρεις συνεχόμενες δόσεις, στη συνέχεια 10-12 mg/kg ημερησίως. Λινεζολίδη: 600 mg ανά 12ωρο
● Μετρονιδαζόλη: 500 mg ανά 8ωρο
● Αμινογλυκοσίδες: Γενταμικίνη 5-7 mg/kg/24ωρο, αμικασίνη: 15 mg/kg/24ωρο, άπαξ ημερησίως
● Τιγεκυκλίνη: 100 mg δόση εφόδου και στη συνέχεια 50mg ανά 12ωρο
● Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg, άπαξ ημερησίως

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247.
2. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-827.
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsi C et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1157-64.
4. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:202-10.
5. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023;61:2200735
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-11.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
8. Pranita D, Tamma PD, Aitken SL et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022;75:187-212.
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Siampanos A, Bolanou A et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Resp Med* 2024;12:294-304.

Κεφάλαιο 17

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Μιχαήλ Σαμάρκος, Γεώργιος Λ. Δαΐκος

Τα πολυανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια, που απαντώνται πιο συχνά στην κλινική πράξη, είναι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκοι, κυρίως *Staphylococcus aureus* (MRSA), αλλά και είδη κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων, καθώς και οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE), με κύριους εκπροσώπους τον *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis*. Τέλος, έχουν ανιχνευθεί στελέχη *Staphylococcus aureus* μη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη γνωστά ως: Vancomycin-Intermediate *Stapylococcus aureus* (VISA), heterogeneous vancomycin intermediate *S. aureus* – (hVISA) και Vancomycin-resistant *Stapylococcus aureus* (VRSA).

1. Ανθεκτικοί στη Μεθικιλλίνη *Staphylococcus aureus*

Ως MRSA χαρακτηρίζονται τα στελέχη *S. aureus* με αντοχή στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες και ανιχνεύονται με βάση την αντοχή τους στην οξακιλλίνη και στην κεφοξιτίνη (Cefoxitin screen). Τα επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα δείχνουν ότι περίπου το 40% των στελεχών *S. aureus* είναι MRSA (European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance Atlas of Infectious Diseases- http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx). Τα MRSA στελέχη είναι ανθεκτικά σε όλες τις κατηγορίες των β-λακταμικών αντιμικροβιακών, με εξαίρεση τις νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφταρολίνη και κεφτομπιπρόλη) και διατηρούν την ευαισθησία τους στα γλυκοπεπτίδια, στη νταπτομυκίνη και στις οξαζολιδινόνες. Οι κλώνοι που προέρχονται από την κοινότητα (CA-MRSA), για παράδειγμα οι ST80, ST30, είναι συνήθως ευαίσθητοι στα μη-β-λακταμικά αντιμικροβιακά (κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, φθοριοκινολόνες, ριφαμπικίνη), ενώ οι νοσοκομειακοί κλώνοι (π.χ. ST239) έχουν πιο ανθεκτικούς φαινοτύπους. Το γενετικό υπόστρωμα της αντοχής στη μεθικιλλίνη είναι τα γονίδια *mecA* και *mecC*, τα οποία κωδικοποιούν την παραγωγή των πενικιλινο-δεσμευτικών πρωτεϊνών 2a και 2c (PBP-2a/2c), αντίστοιχα, οι οποίες έχουν χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά.

1.1 Εμπειρική θεραπεία

Σε υποψία λοίμωξης από MRSA ή εφόσον έχει απομονωθεί *S. aureus* και εκκρεμεί η δοκιμασία ευαισθησίας, ο ασθενής πρέπει να λάβει θεραπεία δραστική έναντι MRSA. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνιστάται η εμπειρική χορήγηση βανκομυκίνης, νταπτομυκίνης ή λινεζολίδης, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης (βλ. **Πί-**

νακα 1). Σε περίπτωση που απομονωθεί MSSA, χορηγείται αντι-σταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (κλοξακιλλίνη) ή κεφαλοσπορίνη 1ης γενιάς (κεφαζολίνη) ή άλλο δραστικό αντιβιοτικό, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και την κατάσταση του ασθενούς.

1.2. Στοχευμένη θεραπεία

Η επιλογή της αγωγής εξαρτάται από την εστία και τη βαρύτητα της λοίμωξης. Στις περισσότερες σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται ως πρώτη επιλογή η **βανκομυκίνη** (15-20 mg/kg πραγματικού βάρους σώματος, iv q8-12h), **νταπτομυκίνη** (6-10 mg/kg βάρους σώματος, iv q24h, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης) ή **λινεζολίδη** (600 mg, iv q12h).

Σε **βαρέως πάσχοντες ασθενείς**, σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή άλλη μορφή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται η χορήγηση δόσης φόρτισης 20-30 mg/kg βανκομυκίνης (με βάση το πραγματικό βάρος του ασθενούς) με μέγιστο τα 3g. Επιπλέον, σε σοβαρές λοιμώξεις πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα βανκομυκίνης, και να προσδιορίζεται η συγκέντρωση φαρμάκου στην περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (AUC) με χρήση λογισμικού, **με στόχο ο λόγος AUC/MIC να είναι ≥400**. Αν δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα, στοχεύουμε **σε ελάχιστα επίπεδα βανκομυκίνης 15-20 μg/ml**. Αν το στέλεχος MRSA έχει MIC στη βανκομυκίνη >1μg/ml , η επίτευξη του στόχου AUC/MIC με το συμβατικό δοσολογικό σχήμα είναι δύσκολη και η πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας σημαντική. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται εναλλακτική θεραπεία ή συνεχής έγχυση βανκομυκίνης σε αυξημένη δόση (30-40 mg/kg ημερησίως) μετά από δόση φόρτισης.

Σε ασθενείς με **πνευμονία** από MRSA, τα αντιμικροβιακά εκλογής είναι η βανκομυκίνη ή η λινεζολίδη. Τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν σαφή υπεροχή του ενός εκ των δύο, επομένως η επιλογή πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως νεφρική λειτουργία (περιπλέκει τη σωστή χορήγηση βανκομυκίνης), δυνατότητα παρακολούθησης επιπέδων βανκομυκίνης, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή κυτταροπενίες (μπορεί να επιδεινωθούν με τη λινεζολίδη). Η νταπτομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς πνευμονίας, καθώς το φάρμακο αδρανοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιματογενή πνευμονία (σηπτικά έμβολα) σε ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινος βαλβίδας. Η τεϊκοπλανίνη, επίσης, δεν συνιστάται για τη θεραπεία της πνευμονίας από MRSA, καθώς τα δεδομένα σε σύγκριση με τη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδη είναι λίγα και φαίνεται ότι η διείσδυση στον πνευμονικό ιστό υπολείπεται αυτή της βανκομυκίνης.

Σε **λοιμώξεις ΚΝΣ**, εκτός της βανκομυκίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λινεζολίδη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη παρεντερικά. Από ορισμένους συνιστάται η προσθήκη ριφαμπικίνης στη βανκομυκίνη, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Σε περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας θα πρέπει ο ασθενής να μεταφέρεται σε νευροχειρουργικό τμήμα για ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία χορήγηση βανκομυκίνης (10-20mg ημερησίως με στόχο την επίτευξη συγκεντρώσεων 10-20 μg/ml). Τέλος, σαν θεραπεία διάσωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί νταπτομυκίνη σε υψηλή δόση (10-12 mg/kg ημερησίως).

Σε ασθενείς με ήπιες **λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων**, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, κλινδαμυκίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη (**Πίνακας 1**). Η κλινδαμυκίνη πρέπει να χορηγείται αφού αποκλειστεί η παρουσία επαγώγιμης αντοχής στον MRSA με D-test, ειδικά σε στελέχη που εμφανίζουν αντοχή στην ερυθρομυκίνη. Οι τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη) δεν είναι δραστικές έναντι των στρεπτόκοκκων της ομάδας Α, επομένως πρέπει να χορηγούνται μόνο σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από MRSA. Η λινεζολίδη και η τεντιζολίδη από του στόματος, συνιστώνται όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία, εξαιτίας του υψηλού κόστους και της τοξικότητάς τους σε παρατεταμένη χορήγηση. Οι φθοριοκινολόνες και η ριφαμπικίνη (ειδικά ως μονοθεραπεία) πρέπει να αποφεύγονται επειδή μπορεί να αναπτυχθεί αντοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σοβαρές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων τα αντιμικροβιακά εκλογής για παρεντερική θεραπεία είναι η βανκομυκίνη, η νταπτομυκίνη και η λινεζολίδη (**Πίνακας 1**). Η τεϊκοπλανίνη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική θεραπεία. Η κεφταρολίνη ενδείκνυνται για τη θεραπεία λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων γενικά, αλλά θα πρέπει να χρησι-

μοποιείται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις λοιμώξεων από MRSA. Η νταλμπαβανσίνη και η οριταβανσίνη έχουν εγκριθεί για λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και έχουν το πλεονέκτημα του απλού σχήματος χορήγησης (**Πίνακας 3**), επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που χρειάζονται παρεντερική θεραπεία, αλλά δεν έχουν άλλο λόγο νοσηλείας στο νοσοκομείο. Σημειώνεται ότι η νταλμπαβανσίνη έχει χρησιμοποιηθεί και για τη θεραπεία λοιμώξεων οστών και αρθρώσεων, ενώ για την οριταβανσίνη υπάρχει σύσταση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ να μην χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα.

Σε ασθενείς με **βακτηριαιμία** που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία (π.χ. απουσία κλινικής βελτίωσης, ανεύρεση θετικών αιμοκαλλιεργειών 48-72 ώρες μετά από την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας) πρέπει να γίνεται αρχικά επαναξιολόγηση για κάποια εστία λοίμωξης που δεν είχε ανευρεθεί και δεν έχει ελεγχθεί. Εάν δεν βρεθεί εστία λοίμωξης η οποία είναι δυνατόν να ελεγχθεί (π.χ. ένα απόστημα) πρέπει να ληφθούν υπόψη η βαρύτητα της κλινικής εικόνας, τα υποκείμενα νοσήματα (π.χ. χρόνια νεφρική νόσος), η ηλικία, η αρχική εστία της βακτηριαιμίας και να αποφασιστεί η συνέχιση της αγωγής με μονοθεραπεία με διαφορετικό αντιμικροβιακό ή με συνδυασμό αντιμικροβιακών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν νταπτομυκίνη μετά από μη ανταπόκριση στη βανκομυκίνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της MIC της νταπτομυκίνης. Ο συνδυασμός νταπτομυκίνης με κεφταρολίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικός, ενώ οι συνδυασμοί νταπτομυκίνης ή βανκομυκίνης με αντισταφυλοκοκκική β-λακτάμη, δε φάνηκε να υπερέχουν της αντίστοιχης μονοθεραπείας σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

1.3. Διάρκεια θεραπείας

Εξαρτάται από την εντόπιση της λοίμωξης και κυμαίνεται από 5 ημέρες, για ήπιες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, μέχρι 6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα (**Πίνακας 1**). Η διάρκεια της θεραπείας τροποποιείται ανάλογα με την εμφάνιση επιπλοκών (π.χ. μεταστατική λοίμωξη σε ασθενή με βακτηριαιμία) και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Αν υπάρχει πάνω από μια εστία λοίμωξης από MRSA (π.χ. λοίμωξη μαλακών μορίων και οστεομυελίτιδα), η διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να είναι επαρκής για όλες τις εστίες.

2. Μη ευαίσθητα στη Βανκομυκίνη (Γλυκοπεπτίδια) στελέχη *Staphylococcus aureus*

Σύμφωνα με τα όρια ευαισθησίας της EUCAST, μη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη είναι τα στελέχη *S. aureus* με MIC βανκομυκίνης >2 μg/ml. Τα στελέχη αυτά διακρίνονται σε VISA με MIC 4-8 μg/ml και σε VRSA με MIC >8 μg/ml. Υπάρχει, επίσης, μια τρίτη ομάδα στελεχών *S. aureus* μη ευαίσθητων στη βανκομυκίνη, τα ετερογενούς αντοχής VISA (hVISA), τα οποία είναι στελέχη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη (MICs ≤2 μg/ml) αλλά με υποπληθυσμούς με MIC βανκομυκίνης >2μg/ml. Τα στελέχη αυτά χρειάζονται ειδικές τεχνικές για να ανιχνευθούν ωστόσο είναι συχνά μεταξύ των στελεχών S. aureus με MIC βανκομυκίνης μεταξύ 1 και 2 μg/ml. Οι γενετικοί μηχανισμοί αντοχής στην περίπτωση των VRSA είναι η παρουσία του γονιδίου *vanA* (βλ. παρακάτω), ενώ στην περίπτωση των VISA εμπλέκονται άλλοι, εκτός *vanA*, μηχανισμοί. Τα στελέχη VISA αφορούν στο 1-2% των στελεχών MRSA ενώ τα στελέχη VRSA είναι εξαιρετικά σπάνια. Οι θεραπευτικές επιλογές για τα στελέχη hVISA, VISA και VRSA περιλαμβάνουν τη νταπτομυκίνη (σε δόσεις 10-12 mg/kg q24h, αφού επιβεβαιωθεί η ευαισθησία του στελέχους) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κεφταρολίνη. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί λινεζολίδη ή τεντιζολιδη ή λιπογλυκοπεπτίδια (κυρίως η τελαβανσίνη, η οποία όμως δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη, αλλά και η οριταβανσίνη και η νταλμπαβανσίνη τα οποία είναι διαθέσιμα στη χώρα μας). Η δραστικότητα των λιπογλυκοπεπτιδίων έναντι VRSA είναι μειωμένη καθώς τα στελέχη αυτά φέρουν το γονίδιο *vanA*. Δραστική in vitro είναι η τιγκεκυκλίνη καθώς και παλαιότερα αντιμικροβιακά όπως μινοκυκλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, ριφαμπικίνη και φουσιδικό οξύ.

Πίνακας 1. Στοχευμένη θεραπεία λοιμώξεων από MRSA†

Εστία Λοίμωξης	Πρώτη επιλογή	Δεύτερη επιλογή	Διάρκεια θεραπείας
Βακτηριαιμία	- Βανκομυκίνη - Νταπτομυκίνη	- Τεϊκοπλανίνη - Λινεζολίδη - Κεφταρολίνη	Μη επιπλεγμένη: τουλάχιστον 14 ημέρες από την πρώτη αρνητική καλλιέργεια αίματος. Επιπλεγμένη: 4-6 εβδομάδες.
Πνευμονία	- Βανκομυκίνη - Λινεζολίδη	- Κεφταρολίνη - Τεντιζολίδη	Ελάχιστη διάρκεια: 7-10 ημέρες. Παρατείνεται ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα της λοίμωξης.
Σηπτική αρθρίτιδα - οστεομυελίτιδα	- Βανκομυκίνη + ριφαμπικίνη	- Νταπτομυκίνη + ριφαμπικίνη - Λινεζολίδη	Σηπτική αρθρίτιδα: 4 εβδομ. Οστεομυελίτιδα: 6-8 εβδομ.
Λοιμώξεις ΚΝΣ	- Βανκομυκίνη + ριφαμπικίνη, - Λινεζολίδη	- Τριμεθοπρίμη - Σουλφαμεθοξαζόλη* - Νταπτομυκίνη	Μηνιγγίτιδα: 2 εβδομάδες. Εγκεφαλικό ή επισκληρίδιο απόστημα: 4-6 εβδομάδες.
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων			
Ήπιες λοιμώξεις	- Τριμεθοπρίμη - Σουλφαμεθοξαζόλη - Κλινδαμυκίνη	- Λινεζολίδη - Τεντιζολίδη - Δοξυκυκλίνη* - Μινοκυκλίνη* - Λεβοφλοξασίνη* - Ντελαφλοξασίνη*	5-7 ημέρες.
Σοβαρές λοιμώξεις	- Βανκομυκίνη - Νταπτομυκίνη - Λινεζολίδη	- Κεφταρολίνη - Νταλμπαβανσίνη - Οριταβανσίνη	10-14 ημέρες (εκτός Νταλμπαβανσίνης και Οριταβανσίνης).

**Εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο.*
† Η θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από τους ανωτέρω μικροοργανισμούς αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

3. Ανθεκτικά στη Βανκομυκίνη στελέχη *Enterococcus sp.*

Ως ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE), σύμφωνα με την EUCAST, ορίζονται τα στελέχη με MIC βανκομυκίνης >4μg/ml. Η γενετική βάση της αντοχής είναι η παρουσία ενός εκ των γονιδίων της συστάδας *van*. Υπάρχουν 9 διαφορετικά γονίδια *van* τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους στο επίπεδο αντοχής (χαμηλό ή υψηλό). Τα γονίδια *vanA* και *vanB* είναι τα σημαντικότερα κλινικά, ενώ τα υπόλοιπα απαντώνται λιγότερο συχνά. Σημειώνεται ότι η παρουσία του γονιδίου *vanA* προσδίδει αντοχή στη βανκομυκίνη, στη τεϊκοπλανίνη, στη νταλμπαβανσίνη, στην τελαβανσίνη αλλά όχι στην οριταβανσίνη ενώ το *vanB* προσδίδει αντοχή στη βανκομυκίνη αλλά όχι στην τεϊκοπλανίνη, στη νταλμπαβανσίνη, στην τελαβανσίνη και στην οριταβανσίνη. Οι οξαζολιδινόνες (λινεζολίδη και τεντιζολίδη) και η νταπτομυκίνη δεν επηρεάζονται από τα γονίδια *vanA* και *vanB*. Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας μας (2021), το 41,1% των στελεχών *E. faecium* και το 3,2% των στελεχών *E. faecalis* εμφανίζουν αντοχή στη βανκομυκίνη. Τα στελέχη *E. faecium* μπορεί εκτός από τη βανκομυκίνη να εμφανίζουν ταυτόχρονα αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες αντιμικροβιακών, όπως στις πενικιλλίνες (αμπικιλλίνη), στις καρβαπενέμες και στις αμινογλυκοσίδες. Σημειωτέον, οι εντερόκοκκοι εμφανίζουν ιδιοσυστασιακή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες και στις αμινογλυκοσίδες. Ωστόσο, αν η MIC της γενταμικίνης είναι <128 μg/mL ή η MIC της στρεπτομυκίνης είναι <512 μg/mL (χαμηλού επιπέδου

αντοχή), οι αμινογλυκοσίδες διατηρούν τη συνεργική βακτηρικτόνο δράση με την αμπικιλλίνη, πενικιλλίνη και βανκομυκίνη.

3.1. Εμπειρική θεραπεία

Σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης από VRE πρέπει να περιλαμβάνεται στην αγωγή νταπτομυκίνη ή λινεζολίδη και να αποκλιμακώνεται κατάλληλα ανάλογα με τη δοκιμασία ευαισθησίας.

3.2. Στοχευμένη θεραπεία

Σε **σοβαρές λοιμώξεις** (ενδοκαρδίτιδα, βακτηριαιμία, επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού κ.λπ,) πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης συνδυασμού αντιμικροβιακών, εξαιτίας της σχετικά χαμηλής αποτελεσματικότητας και των συχνών υποτροπών των σοβαρών λοιμώξεων από VRE μετά από μονοθεραπεία. Η απόφαση αυτή εξαρτάται και από τις *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ή σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα συνιστάται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης με αμινογλυκοσίδη ή αμπικιλλίνης με κεφτριαξόνη, υπό την προϋπόθεση το παθογόνο να είναι **ευαίσθητο στην αμπικιλλίνη** και **να μην έχει υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες**. Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί μονοθεραπεία με αμπικιλλίνη.

Αν το στέλεχος είναι **ανθεκτικό στην αμπικιλλίνη**, οι επιλογές είναι η νταπτομυκίνη ή η λινεζολίδη (**Πίνακας 2**). Η νταπτομυκίνη μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη ή κεφταρολίνη. Αν η MIC της νταπτομυκίνης είναι 2-4 μg/ml, συνιστάται χορήγηση υψηλών δόσεων του φαρμάκου (8-12 mg/kg ημερησίως). Αν η MIC της νταπτομυκίνης είναι >4 μg/ml, πρέπει να χρησιμοποιείται λινεζολίδη. Τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με βακτηριαιμία από VRE δεν δείχνουν σαφή διαφορά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα μεταξύ της νταπτομυκίνης και της λινεζολίδης.

Η τεϊκοπλανίνη είναι δραστική έναντι **στελεχών VRE** που φέρουν το γονίδιο *vanB,* όπως προαναφέρθηκε, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική επιλογή. Τα λιπογλυκοπεπτίδια είναι επίσης δραστικά *in vitro* έναντι αυτών των στελεχών αλλά δεν υπάρχουν σημαντικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση τους. Η τιγεκυκλίνη δεν συνιστάται σαν μονοθεραπεία για τη θεραπεία των βακτηριαιμιών γενικότερα, ωστόσο αν δεν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σχήματα υψηλών δόσεων (**Πίνακας 3**). Άλλα αντιμικροβιακά (τεντιζολίδη, φθοριοκινολόνες) μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνο σαν εναλλακτική θεραπεία σε συνδυασμούς ή σαν θεραπεία διάσωσης.

Η μη επιπλεγμένη **κυστίτιδα** από VRE που είναι ευαίσθητος στην αμπικιλλίνη, τη φωσφομυκίνη, τη νιτροφουραντοΐνη ή τη λεβοφλοξασίνη, μπορεί να αντιμετωπισθεί με την αντίστοιχη από του στόματος αγωγή (**Πίνακας 2**). Σε **μηνιγγίτιδα** ενδείκνυται η χορήγηση λινεζολίδης ενδοφλεβίως και εναλλακτικά νταπτομυκίνης με ή χωρίς ενδορραχιαία έγχυση νταπτομυκίνης ή γενταμικίνης (εφόσον το στέλεχος δεν έχει υψηλού επιπέδου αντοχή). Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί τιγεκυκλίνη ενδοφλέβια και ενδορραχιαία, ωστόσο η εμπειρία με τα σχήματα αυτά είναι περιορισμένη.

Πίνακας 2. Στοχευμένη θεραπεία λοιμώξεων από VRE†

Εστία λοίμωξης	**Αντοχή σε αμπικιλλίνη (πενικιλλίνες) και αμινογλυκοσίδες***	**Ευαισθησία σε αμπικιλλίνη (πενικιλλίνες) ή/και αμινογλυκοσίδες***
- Βακτηριαιμία **- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**	- Νταπτομυκίνη - Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη + Αμπικιλλίνη - Νταπτομυκίνη + Κεφταρολίνη	- Αμπικιλλίνη + Γενταμικίνη - Αμπικιλλίνη + Κεφτριαξόνη
Λοιμώξεις ουροποιητικού - Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα	- Λινεζολίδη	- Αμπικιλλίνη - Φωσφομυκίνη - Νιτροφουραντοΐνη - Λεβοφλοξασίνη

- Επιπλεγμένες	- Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη	- Αμπικιλλίνη - Λεβοφλοξασίνη
Λοιμώξεις ΚΝΣ	- Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη	- Αμπικιλλίνη + Κεφτριαξόνη ± Γενταμικίνη ± ενδορραχιαία έγχυση γενταμικίνης

† Η θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από τους ανωτέρω μικροοργανισμούς αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.
** Ως αντοχή στις αμινογλυκοσίδες θεωρείται η υψηλού επιπέδου αντοχή (MIC γενταμικίνης >128 μg/ml και στρεπτομυκίνης > 512 μg/ml).*

3.3. Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια θεραπείας της βακτηριαιμίας είναι 2 εβδομάδες από την αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργειών σε μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία που σχετίζεται με λοίμωξη μαλακών μορίων, ουροποιητικού ή ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ενώ αν η βακτηριαιμία σχετίζεται με ενδαγγειακή συσκευή ή έχει επιπλακεί (π.χ. με οστεομυελίτιδα) η διάρκεια παρατείνεται μέχρι και 4 ή και περισσότερες εβδομάδες.

Πίνακας 3. Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών για την θεραπεία λοιμώξεων από MRSA & VRE σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Αμπικιλλίνη	**Βακτηριαιμία:** 2 g ανά 4-6 ώρες. ενδοφλεβίως. **Κυστίτιδα:** 500 mg ανά 8 ώρες από του στόματος. για 5-7 ημέρες. **Επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού:** 1-2 g ανά 6 ώρες, ενδοφλεβίως.
Βανκομυκίνη	15-20 mg/kg (με βάση το πραγματικό βάρος σώματος) ενδοφλεβίως ανά 8-12 ώρες. Σε **σοβαρές λοιμώξεις** συνιστάται δόση φόρτισης 20-35 mg/kg με μέγιστο τα 3 g.
Γενταμικίνη	Σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη: 1 mg/kg ανά 8 ώρες, ενδοφλεβίως.
Νταλμπαβανσίνη	1500 mg εφάπαξ, ενδοφλεβίως ή δύο δόσεις 1000 mg και 500 mg, με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας
Νταπτομυκίνη	**Βακτηριαιμία:** 8-10 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως **Λοιμώξεις ΚΝΣ:** 10-12 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως **Άλλες λοιμώξεις:** 6-8 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως
Δοξυκυκλίνη	100 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος.
Κεφταρολίνη	600 mg ανά 8-12 ώρες, ενδοφλεβίως
Κεφτριαξόνη	**Βακτηριαιμία & λοιμώξεις ΚΝΣ:** 2 g ανά 12 ώρες, ενδοφλεβίως
Κλινδαμυκίνη	300 mg ανά 6-8 ώρες, από του στόματος.
Λεβοφλοξασίνη	**Κυστίτιδα:** 250-500 mg ημερησίως από του στόματος, για 3 ημέρες.
Λινεζολίδη	600 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος ή ενδοφλεβίως.
Μινοκυκλίνη	200 mg εφάπαξ, ακολούθως 100mg ανά 12 ώρες, από του στόματος.
Νιτροφουραντοϊνη	**Κυστίτιδα:** 100 mg ανά 8ωρο, για 5 ημέρες.
Οριταβανσίνη	1200 mg εφάπαξ, ενδοφλεβίως
Ριφαμπικίνη	600 mg ημερησίως, από του στόματος
Τεϊκοπλανίνη	6 mg/kg ανά 12 ώρες για 3 δόσεις, ακολούθως 6 mg/kg ανά 24 ώρες
Τεντιζολίδη	200 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος ή ενδοφλεβίως.
Τιγεκυκλίνη	100 mg δόση φόρτισης, 50 mg ανά 12 ώρες. **Βακτηριαιμία:** σχήμα υψηλών δόσεων 200 mg δόση φόρτισης, 100 mg ανά 12 ώρες.

Τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη	160/800 - 320/1600 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος. 5 mg/kg τριμεθοπρίμης ανά 8-12 ώρες, ενδοφλεβίως.
Φωσφομυκίνη	**Κυστίτιδα:** 3g εφάπαξ, από του στόματος.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62.
2. Cairns KA, Udy AA, Peel TN et al. Therapeutics for vancomycin-resistant Enterococcal bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev* 2023;36(2):e0005922.
3. Chastre J, Blasi F, Masterton RG et al. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl. 4):19–36.
4. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant Enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010;30:1136-49.
5. Lee BJ, Vu BN, Seddon AN et al. Treatment considerations for CNS infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A focused review of linezolid and daptomycin. *Ann Pharmacother* 2020;54:1243-51.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America on treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
7. Nicholas NM, Goodman AL, Horner C et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3(1):dlaa114.
8. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A et al. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2021;27:364-71.
9. Rybak MJ, Le J, Lodise TP et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:835-64.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):e10-52.
12. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E et al. *Staphylococcus aureus* Infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:603-61.

Κεφάλαιο 18

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Γεώργιος Λ. Δαΐκος, Μιχαήλ Σαμάρκος

Ως **πολυανθεκτικά** (multidrug resistant, **MDR**) ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε ≥3 κατηγορίες αντιμικροβιακών, ως **εκτεταμένης αντοχής** (extremely drug resistant, **XDR**) τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών με εξαίρεση τις πολυμυξίνες, την τιγεκυκλίνη και την φωσφομυκίνη και ως **πανανθεκτικά** (pandrug resistant, **PDR**) αυτά που έχουν αντοχή σε όλα τα κυκλοφορούντα αντιμικροβιακά. Για την *Pseudomonas* έχει επικρατήσει ο όρος **Difficult to Treat Resistance (DTR)**, ο οποίος περιλαμβάνει τα στελέχη που έχουν αντοχή σε όλα τα παλαιότερα αντι-ψευδομοναδικά, β-λακταμικά και στις κινολόνες. Τα πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη είναι το *Acinetobacter baumannii*, η *Pseudomonas aeruginosa* και τα Εντεροβακτηριακά με κύριους εκπροσώπους την *Klebsiella pneumoniae* και το *Escherichia coli*. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τέτοια παθογόνα στηρίζεται σε τέσσερις θεμελιώδεις αρχές: 1) έγκαιρη έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας, 2) επιλογή αντιμικροβιακού σχήματος με υψηλή πιθανότητα δράσης έναντι του παθογόνου, 3) χορήγηση των αντιμικροβιακών σε επαρκείς δόσεις ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη έκθεση του παθογόνου στο χορηγούμενο αντιμικροβιακό, και 4) άμεση αφαίρεση ή παροχέτευση της εστίας της λοίμωξης, εάν υπάρχει.

1. Enterobacterales που παράγουν ευρέος φάσματος Β-Λακταμάσες (Extended spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)

Οι ESBLs είναι ένζυμα που υδρολύουν τις πενικιλλίνες, τις κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, δεν υδρολύουν τις καρβαπενέμες και κεφαμυκίνες (κεφοξιτίνη) και αναστέλλονται από τους αναστολείς (π.χ. κλαβουλανικό, ταζομπακτάμη). Στην κλινική πράξη, τα *Enterobacterales* τα οποία είναι ανθεκτικά στην κεφοταξίμη (MIC >2μg/ml) και ευαίσθητα στις καρβαπενέμες θεωρούνται ότι παράγουν ESBLs. Οι ESBLs δεν αδρανοποιούν τα μη β-λακταμικά αντιμικροβιακά, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις τα ένζυμα αυτά συνυπάρχουν με άλλους μηχανισμούς που προσδίδουν αντοχή και σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών.

1.1. Εμπειρική θεραπεία

Η εμπειρική αγωγή λοιμώξεων που ενδέχεται να οφείλονται σε Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ESBLs θα πρέπει να περιλαμβάνει **ιμιπενέμη** (500mg IV q 6 h, max 1g IV q 8h) ή **μεροπενέμη** (1-2g IV q 8h). Η **ερταπενέμη** (1g IV q 24h) δύναται, επίσης, να χρησιμοποιηθεί, αλλά δεν συνιστάται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ. Όταν γίνουν γνωστές οι *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου, πρέπει να

γίνεται αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με το τεστ ευαισθησίας, την εστία της λοίμωξης και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

1.2. Στοχευμένη θεραπεία

Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του **κατώτερου ουροποιητικού (κυστίτιδα)**, η νιτροφουραντοΐνη (100 mg PO q 8h, για 7 ημέρες), η κοτριμοξαζόλη (160/800 mg PO q 12h, για 3-5 ημέρες), η φωσφομυκίνη (για *E. coli* μόνον, 3 g PO q 24h, για 1-3 ημέρες), η πιβμεκιλλινάμη (400 mg PO q 8h, για 3-7 ημέρες) ή μία αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη 5 mg/kg IV εφάπαξ ή αμικασίνη 15 mg/kg εφάπαξ) μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικές επιλογές, υπό την προϋπόθεση ότι το παθογόνο είναι ευαίσθητο στα εν λόγω αντιμικροβιακά. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν η σιπροφλοξασίνη (500 mg PO q 12h, για 3-5 ημέρες) και η λεβοφλοξασίνη (500 mg PO q 24h, για 3-5 ημέρες).

Για **πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη ουρολοίμωξη**, οι **κινολόνες** (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλαξασίνη), οι **αμινογλυκοσίδες** (εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα) και η **κοτριμοξαζόλη** (βλ. **Πίνακα 2**) είναι φάρμακα πρώτης επιλογής, ωστόσο η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στα ανωτέρω αντιμικροβιακά από στελέχη που παράγουν ESBLs περιορίζει τη χρήση τους. Σε περίπτωση αντοχής, συνιστάται η χρήση **καρβαπενεμών (μεροπενέμη, ιμιπενέμη, ερταπενέμη)**. Η **κεφτολοζάνη/ταζοβακτάμη** είναι δραστική έναντι των περισσοτέρων εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL. Επίσης, νεότερα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματική της δράση έναντι ESBL λοιμώξεων. Παρ' όλα αυτά, το εν λόγω φάρμακο θα πρέπει να διαφυλάσσεται και να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από **DTR Pseudomonas**. Η **κεφεπίμη** και η **πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη** συνιστάται να αποφεύγονται. Σε περίπτωση που είχε χορηγηθεί εμπειρικά ένα από τα δύο προαναφερθέντα αντιμικροβιακά, εάν το μικρόβιο είναι ευαίσθητο και ο/η ασθενής βελτιώνεται, ο/η ασθενής μπορεί να συνεχίσει την ίδια θεραπεία.

Για **λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού**, οι **καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ιμιπενέμη)** αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής. Η **ερταπενέμη** δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Όταν σταθεροποιηθεί ο ασθενής, είναι δυνατόν να γίνει αποκλιμάκωση και να χορηγηθεί **ερταπενέμη** ή **κοτριμοξαζόλη** ή **σιπροφλοξασίνη** ή **λεβοφλοξασίνη**, ανάλογα με τις *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου. Οι νεότεροι beta-lactam/beta-lactamase inhibitors (BL/BLIs), **κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη** δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από παθογόνα που παράγουν ESBLs.

2. Enterobacterales που παράγουν κεφαλοσπορινάσες τύπου AmpC

Οι **κεφαλοσπορινάσες τύπου AmpC** παράγονται από διάφορα είδη Gram-αρνητικών. Τα αντίστοιχα γονίδια (*ampC*) συνήθως εδράζονται στο χρωμόσωμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, όμως έχουν μεταπηδήσει σε πλασμίδια. Η παραγωγή των εν λόγω β-λακταμασών είναι συνήθως επαγώγιμη, μπορεί όμως να είναι και σταθερή μέσω πλασμιδιακών *ampC* γονιδίων ή μέσω χρωματοσωμιακών *ampC* μετά από αποκαταστολή λόγω μεταλλάξεων. Τα **ένζυμα τύπου AmpC** προσδίδουν **αντοχή ή μειωμένη ευαισθησία σε όλα τα β-λακταμικά**, **εκτός των καρβαπενεμών και της 4ης γενιάς κεφαλοσπορινών**. Επαγώγιμη παραγωγή AmpC παρατηρείται κυρίως στα κάτωθι είδη: *Enterobacter cloacae copmplex*, *Klebsiella aerogenes* και *Citrobacter freundii*. Στις περιπτώσεις επαγώγιμης παραγωγής το μικρόβιο αρχικά μπορεί να είναι ευαίσθητο σε κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς και μετά από έκθεση να γίνεται ανθεκτικό. Για τον λόγο αυτό, δεν πρέπει να χορηγείται κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς σε λοιμώξεις από τα προαναφερθέντα μικρόβια ακόμη και στην περίπτωση που η MIC βρίσκεται εντός των ορίων ευαισθησίας. **Σε λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού, θεραπεία** πρώτης επιλογής είναι η **κεφεπίμη, εάν η MIC στο εν λόγω αντιμικροβιακό είναι <4 μg/ml**. Εάν η **MIC είναι ≥4 μg/ml συνιστάται η χορήγηση καρβαπενέμης**. Σε λοιμώξεις ουροποιητικού, εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο στα μη β-λακταμικά αντιμικροβιακά (νιτροφουραντοΐνη, κοτριμοξαζόλη, σιπροφλόξασίνη, λεβοφλοξασίνη, αμινογλυκοσίδες), χορηγούμε ένα από αυτά, όπως αναφέρεται στην παράγραφο των ESBLs.

3. Enterobacterales με αντοχή στις Καρβαπενέμες (CRE)

Σύμφωνα με το Center for Disease Control and Prevention (CDC), ως CRE (carbapenem resistant *Enterobacterales*) ορίζονται τα στελέχη τα οποία είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες ή αυτά που παράγουν καρβαπενεμάσες. Οι καρβαπενεμάσες είναι ένζυμα που υδρολύουν την πλειονότητα των β-λακταμικών, περιλαμβανομένων και των καρβαπενεμών. Στη χώρα μας, η συχνότερη καρβαπενεμάση είναι η KPC και ακολουθούν οι μεταλλο-β-λακταμάσες (VIM, NDM) οι οποίες ανιχνεύονται με αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία έτη. Ένα μικρό ποσοστό στελεχών παράγει καρβαπενεμάση τύπου OXA-48, ενώ δεν έχουν αναφερθεί στελέχη που παράγουν IMP τύπου ένζυμα. Πριν από την κυκλοφορία των νεότερων αναστολέων, τα φάρμακα που χρησιμοποιούσαμε για την αντιμετώπιση των CRE λοιμώξεων ήταν: οι αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, αμικασίνη), η κολιστίνη, η τιγεκυκλίνη, η φωσφομυκίνη και ενίοτε η μεροπενέμη (εάν η MIC ήταν ≤8 μg/ml), ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Από το 2018 κυκλοφορεί στη χώρα μας η κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, η οποία είναι δραστική έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC ή OXA-48. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν δύο επιπλέον BL/BLIs: η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη με δραστικότητα έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC (δεν είναι δραστική έναντι: *Proteus spp, Providencia spp, Morganella spp*), και η μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη με δράση έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν KPC. Σημειωτέον, ουδείς εκ των προαναφερθέντων BL/BLIs έχει δράση έναντι στελεχών που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Η κεφιντεροκόλη και η αζτρεονάμη–αβιμπακτάμη, οι οποίες προσφάτως έλαβαν έγκριση από τον EMA για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων σε ενήλικες ασθενείς που προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια έχουν *in vitro* δραστικότητα έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Επισημαίνεται ότι πριν από τη χορήγησή τους πρέπει να προηγείται τεστ ευαισθησίας.

3.1. Εμπειρική θεραπεία

Η επιλογή των αντιμικροβιακών για εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται από το είδος και την βαρύτητα της λοίμωξης, από την κατάσταση του ασθενούς (βαρέως πάσχων, συννοσηρότητες, ανοσοκαταστολή) και από τα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά δεδομένα του νοσοκομείου. Στην **εμπειρική θεραπεία** μπορεί να περιληφθεί και **ένας από τους νεότερους BL/BLIs,** εάν υπάρχει **κλινική υποψία λοίμωξης** σε ασθενείς **με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE** όπως: προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμός από CRE που παράγει KPC, νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο εξάμηνο, νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών, **και έχοντες τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:** i) **Κατάσταση του ξενιστή:** βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς. ii) **Βαρύτητα της λοίμωξης:** ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία. Για να βραχυνθεί η διάρκεια της εμπειρικής αγωγής, συνιστάται να χρησιμοποιούνται μέθοδοι ταχείας ταυτοποίησης του παθογόνου ή/και προσδιορισμού του μηχανισμού αντοχής (π.χ. FilmArray, CARBA-5).

3.2. Στοχευμένη θεραπεία

Μετά την ταυτοποίηση του παθογόνου, η αγωγή τροποποιείται βάσει των *in vitro* ευαισθησιών, των μηχανισμών αντοχής, το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης, όπως αναφέρεται στον **Πίνακα 1**. Τα δοσολογικά σχήματα αναφέρονται στον **Πίνακα 2**.

Σε ήπιες λοιμώξεις, όπως είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, ως πρώτη επιλογή, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των παλαιοτέρων φαρμάκων, εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο. Σε λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού, ως πρώτη επιλογή, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των νεότερων β-λακταμικών. Η σύσταση αυτή βασίζεται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έχουν δείξει ότι οι νεότεροι αναστολείς υπερτερούν των παλαιότερων φαρμάκων στην αντιμετώπιση CRE λοιμώξεων όσον αφορά τη θνητότητα, την κλινική ανταπόκριση και την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα να υποστηρίξουν την επιλογή του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου σε διάφορες κατηγορίες ασθενών με διάφορα είδη λοιμώξεων. Τα KPC στελέχη πρέπει να ελέγχονται

in vitro για ευαισθησία και στους τρεις νεότερους BL/BLIs, καθότι στελέχη με αντοχή στον ένα αναστολέα μπορεί να έχουν ευαισθησία στον άλλο. Η μονοθεραπεία με έναν από τους νεότερους BL/BLIs φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν συνδυασμούς ενός BL/BLI με έναν άλλο δραστικό αντιβιοτικό. Στις περιπτώσεις που το θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνει έναν από τους νεότερους αναστολείς, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία, συνιστάται συνδυασμός δύο *in vitro* δραστικών αντιμικροβιακών από τα παλαιότερα όπως: φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν η MIC αυτής είναι ≤8mg/L. Η τιγεκυκλίνη προτιμάται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και η φωσφομυκίνη σε λοιμώξεις του ουροποιητικού. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ουδείς εκ των νεοτέρων αναστολέων είναι δραστικός έναντι στελεχών που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες με εξαίρεση την αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, η οποία αναμένεται να είναι διαθέσιμη στη χώρα μας εντός του 2025. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης με αζτρεονάμη είναι αποτελεσματικός έναντι λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες ή μεταλλο-β-λακταμάσες μαζί με άλλες β-λακταμάσες τάξης A (KPC, ESBL) ή/και τάξης C (AmpC) ή/και τάξης D (OXA-48) καθότι η αβιμπακτάμη αναστέλλει τις KPC, OXA-48, AmpC, ESBL και η αζτρεονάμη δεν υδρολύεται από τις μεταλλο-β-λακταμάσες. Οι συνδυασμοί μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη + αζτρεονάμη και ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη + αζτρεονάμη είναι δραστικοί *in vitro* έναντι MBL στελεχών αλλά δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα. **Επισημαίνεται ότι εάν δεν είναι διαθέσιμη η αζτρεονάμη** δεν χρησιμοποιούμε τους προαναφερθέντες αναστολείς σε λοιμώξεις από βακτήρια που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται η χορήγηση αζτρεονάμης-αβιμπακτάμης ή κεφιντεροκόλης, εάν είναι διαθέσιμες ή η χορήγηση συνδυασμού δύο *in vitro* δραστικών αντιμικροβιακών από τα παλαιότερα.

4. Difficult to treat resistance (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*

Οι μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή σε στελέχη *Pseudomonas* είναι πολλαπλοί και αφορούν: ελαττωμένη έκφραση πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (OprD), αντλίες εξόδου (MeXAB-OprM), μεταλλαγές σε κεφαλοσπορινάσες παραγόμενες από την *Pseudomonas* (*Pseudomonas* derived cefalosporinases, PDC) και παραγωγή διαφόρων β-λακταμασών (GES, VEB, PER, VIM, NDM, KPC).

Οι θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από **DTR Pseudomonas** συνήθως περιορίζονται στην **κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη, κεφιντεροκόλη, τομπραμυκίνη, αμικασίνη και κολιστίνη**. Η μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη δεν είναι δραστική έναντι της DTR *Pseudomonas*. Η προσφάτως εγκριθείσα αζτρεοναμη-αβιμπακτάμη δεν αναμένεται να έχει θέση στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από DTR *Pseudomonas* καθότι η προσθήκη της αβιμπακτάμης στην αζτρεονάμη δεν βελτιώνει τη δραστικότητα της αζτρεονάμης έναντι της *Pseudomonas*.

4.1. Εμπειρική θεραπεία

Στο εμπειρικό σχήμα, επί υποψίας λοίμωξης από DTR *Pseudomonas,* μπορεί να περιληφθεί ένα από τα νεότερα β-λακταμικά (κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη) ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης, την κατάσταση του ασθενούς και τα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά δεδομένα του νοσοκομείου, όπως αναφέρθηκε στις λοιμώξεις από CRE.

4.2. Στοχευμένη θεραπεία

Ήπιες λοιμώξεις όπως η **κυστίτιδα** μπορεί να θεραπευθούν με μία δόση τομπραμυκίνης ή αμικασίνης. Επίσης, η κολιστίνη είναι δραστική στην πλειονότητα των DTR στελεχών. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα από τα νεότερα φάρμακα: κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη.

Πίνακας 1. Στοχευμένη θεραπεία έναντι *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και τον τύπο της καρβαπενεμάσης

Εστία Λοίμωξης	**Πρώτη επιλογή**	**Δεύτερη επιλογή**
Κυστίτιδα	Εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο, συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανεξαρτήτως του τύπου της καρβαπενεμάσης: Κοτριμοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, νιτροφουραντοΐνη, γενταμικίνη ή αμικασίνη (μία δόση)	Κολιστίνη Φωσφομυκίνη (μόνο για *E. coli*)
Πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις	Εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο, συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανεξαρτήτως του τύπου της καρβαπενεμάσης: Κοτριμοξαζόλη Σιπροφλοξασίνη Λεβοφλοξασίνη Γενταμικίνη ή αμικασίνη (εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα).	Εάν το παθογόνο δεν είναι ευαίσθητο στα φάρμακα πρώτης επιλογής συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανάλογα με τον τύπο της καρβαπενεμάσης: **KPC** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη**,** Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη. **OXA-48-like** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη. **MBL** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, Κεφιντεροκόλη. **MBL + KPC, MBL + OXA-48** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, Κεφιντεροκόλη.
Λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού	**KPC** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, Ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη **OXA-48 like:** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη **MBL** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη **MBL + KPC, MBL + OXA-48:** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη	**KPC** Κεφιντεροκόλη **OXA-48 like:** Κεφιντεροκόλη **MBL** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη+ αζτρεονάμη Συνδυασμός δύο φαρμάκων από τα παλαιότερα **MBL + KPC, MBL + OXA-48** Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη+ αζτρεονάμη* Συνδυασμός δύο φαρμάκων από τα παλαιότερα

- *Η κεφιντεροκόλη και η αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη είναι διαθέσιμες μέσω Σ.Η.Π.*
- *Η κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη προτιμάται να χορηγείται ταυτόχρονα με την αζτρεονάμη.*
- *Επί αντοχής στο αντιμικροβιακό πρώτης επιλογής και όταν δεν είναι διαθέσιμη η αζτρεονάμη ή η κεφιντεροκόλη ή η αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη συνιστάται συνδυασμός δύο in vitro δραστικών αντιμικροβιακών από τα κάτωθι: φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν MIC ≤8 mg/L.*
- *Η τιγκεκυκλίνη προτιμάται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και η φωσφομυκίνη σε λοιμώξεις του ουροποιητικού.*

Επί αντοχής σε όλα τα παραπάνω συνιστάται η χορήγηση κεφιντεροκόλης. Σε **πυελονεφρίτιδες** ή **επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις** μπορεί να χορηγηθεί τομπραμυκίνη ή αμικασίνη, (παρακολούθηση για νεφροτοξικότητα). Εναλλακτικά, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των νεοτέρων: κεφτολοζάνης-ταζομπακτάμης ή κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης-ρελεμπακτάμης και επί αντοχής, κολιστίνη ή κεφιντεροκόλη. Σε λ**οιμώξεις εκτός ουροποιητικού,** συνιστάται η χορήγηση κεφτολοζάνης-ταζομπακτάμης ή κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης-ρελεμπακτάμης ανάλογα με το τεστ ευαισθησίας. Εάν το στέλεχος παράγει μεταλλο-β-λακταμάση τύπου VIM ή NDM (τέτοια στελέχη υπάρχουν στη χώρα μας), θα είναι ανθεκτικό στους νεότερους αναστολείς. Ο συνδυασμός, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικός για λοιμώξεις από *Pseudomonas* που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Σε τέτοιες λοιμώξεις συνιστάται η χορήγηση κεφιντεροκόλης. Εάν δεν είναι διαθέσιμη και το στέλεχος είναι ευαίσθητο στην τομπραμυκίνη ή στην κολιστίνη ή στην αμικασίνη, συνιστάται η χορήγηση συνδυασμού ενός από τα παραπάνω με έναν από τους νεότερους αναστολείς (κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη ή κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη ή ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη), κατά προτίμηση με το φάρμακο που έχει MIC πλησιέστερα στην τιμή του ορίου ευαισθησίας.

5. Acinetobacter ανθεκτικό στις Καρβαπενέμες (Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)

Το **Acinetobacter** είναι ένα από τα πλέον ανθεκτικά βακτήρια. Τα στελέχη με αντοχή στις καρβαπενέμες έχουν αντοχή και σε άλλες ομάδες αντιβιοτικών και είναι συνήθως XDR. Στη χώρα μας, το 50% των CRAB στελεχών είναι πανανθεκτικά. Οι κύριοι μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή στο *Acinetobacter* είναι: β-λακταμάσες (ESBL, κεφαλοσπορινάσες, OXA-24/40, OXA-58, OXA-23, MBLs), αντλίες εξόδου, πορίνες και τροποιητικά ένζυμα αμινοκλυκοσιδών. Οι θεραπευτικές μας επιλογές περιορίζονται στην **κολιστίνη**, **τιγεκυκλίνη, μινοκυκλίνη, αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη, κεφιντεροκόλη.** Η Infectious Disease Society of America (IDSA) συνιστά τη χορήγηση **υψηλών δόσεων (6-9 g q 8h) αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης,** ανεξαρτήτως της *in vitro* ευαισθησίας, σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα άλλο δραστικό φάρμακο (**κολιστίνη**, **τιγεκυκλίνη, μινοκυκλίνη).** Σε περιπτώσεις αποτυχίας του ως άνω θεραπευτικού σχήματος, εάν είναι διαθέσιμη η **κεφιντεροκόλη**, συνιστάται χορήγηση **κεφιντεροκόλης** σε συνδυασμό με ένα άλλο *in vitro* δραστικό φάρμακο. Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι οι συνδυασμοί **κολιστίνη + μεροπενέμη** και **κολιστίνη + ριφαμπικίνη** δεν υπερτερούν της μονοθεραπείας με **κολιστίνη** και πρέπει να αποφεύγονται. Σε περιπτώσεις λοιμώξεων από **πανανθεκτικά *Acinetobacter***, οι τριπλοί συνδυασμοί: **αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη** (9 g q 8h, σε 4ωρη έγχυση) + **μεροπενέμη** (2 g q 8h, σε 3ωρη έγχυση) + **κολιστίνη** (4,5 MU q 12h) και **αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη** (9 g q 8h, σε 4ωρη έγχυση) + **κολιστίνη** (4,5 MU q 12h) + **τιγεκυκλίνη** (100 mg q 12h) ίσως προσδίδουν κάποιο κλινικό όφελος. Εάν είναι διαθέσιμη η **κεφιντεροκόλη**, συνιστάται χορήγηση **κεφιντεροκόλης** σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης ή με ένα άλλο in vitro δραστικό φάρμακο. Πρόσφατα, εγκρίθηκε από το FDA ένα αρκετά υποσχόμενο φάρμακο, η **σουλμπακτάμη-ντουρλομπακτάμη**, για την αντιμετώπιση πνευμονίας από *Acinetobacter.*

Πίνακας 2. Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα αντιμικροβιακών για την θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Αμικασίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 15 mg/kg IV (εφάπαξ) **Πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος**: 15 mg/kg/24ωρο IV (μία δόση ημερησίως)

Αμπικιλλίνη - Σουλμπακτάμη	**Συνολική ποσότητα καθημερινής χορήγησης σουλμπακτάμης 6-9 g** (για λοιμώξεις από πολυανθεκτικό *Acinetobacter*) **Προτεινόμενες πρακτικές χορήγησης:** 9 g αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης 6 g αμπικιλλίνη + 3 g σουλμπακτάμη) IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 4 ωρών 3 g αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης (2 g αμπικιλλίνη + 1 g σουλμπακτάμη) IV κάθε 4 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Κεφεπίμη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 1 g IV κάθε 8 ώρες έγχυση 30 λεπτών **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφιντεροκόλη	2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη	2,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + Αζτρεονάμη	**Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη:** 2,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών **+ Αζρεονάμη:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών (προτιμάται η ταυτόχρονη χορήγηση με την κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη),
Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη	**Δόση εφόδου:** 2 g/0,67g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 3 ωρών **Δόση συντήρησης:** 1,5 g/0,5 g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη	**Κυστίτιδα:** 1,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 1 ώρας **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 3 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Σιπροφλοξασίνη	**Κυστίτιδα:** 400 mg IV κάθε 12 ώρες ή 500 mg PO κάθε 12 ώρες **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 400 mg IV κάθε 8 ώρες **ή** 750 mg PO κάθε 12 ώρες
Κολιστίνη	Βλέπε, international consensus guidelines on polymyxins *(Tsuji BT, et al. Pharmacotherapy. 2019; 39:10-39).*
Ερταπενέμη	1 g IV κάθε 24 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Φωσφομυκίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 3 g PO άπαξ **Ενδοφλέβια χορήγηση**: 24 g/24ωρο (8 g κάθε 8 ώρες)
Γενταμικίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα**: 5mg/kg/δόση IV (εφάπαξ) **Πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος**: 5-7 mg/kg/24ωρο IV (μία δόση ημερησίως). Η μέγιστη δοσολογία 7mg/kg ενδείκνυται για βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε σήψη.
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη	500 mg IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 30 λεπτών, μέγιστη δόση 1 g IV κάθε 8 ώρες
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη	1,25 g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Λεβοφλοξασίνη	750 mg IV/PO κάθε 24 ώρες
Μεροπενέμη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 1 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 30 λεπτών **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη	4 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Μινοκικλύνη	200 mg IV/PO κάθε 12 ώρες
Τιγκεκυκλίνη	200 mg IV φόρτιση, και ακολούθως 100 mg IV κάθε12 ώρες

1. *Προς αποφυγή λαθών κατά τον υπολογισμό των δόσεων κολιστίνης πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι* ***1 mg colistin based activity*** *περιέχεται σε* ***2,4 mg colistimethate sodium*** *το οποίο ισοδυναμεί με* ***30.000 IU****.*
2. *Στις σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται η μέτρηση των μεγίστων (peak) συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, με PK/PD στόχο: peak/MIC = 8-10.*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* blood- stream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2322-8.
2. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug- resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-58.
3. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2020 May 19: ciaa586. doi: 10.1093/cid/ciaa586
4. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
5. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-83.
6. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection* 2020; 48:835-51.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert pro- posal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81.
8. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.
9. Paul M, Carrara E, Retamar P et. al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 28 (2022) 521e547
10. Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii:* in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:95-7.
11. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
12. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infections. *Clin Infect Dis* 2023;76(S2):S179–93.
13. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers MA, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75:187-212.
14. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
15. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M et al. Ceftazidime-Avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* Infections: A retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1664-76.

Κεφάλαιο 19

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Συντονίστρια:
Δήμητρα Καββαθά

Ομάδα Εργασίας:
Κωνσταντίνος Θωμάς, Νικόλαος Δανιάς, Κωνσταντίνος Τσιούτης, Πολύδωρος Τόφας, Παναγιώτης Πετρίκκος, Γιώργος Σιακαλλής

1. Θεραπευτική χορήγηση αντιμικροβιακών στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Χειρουργικές λοιμώξεις ορίζονται οι φλεγμονώδεις παθήσεις οργάνων ή ιστών που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιμικροβιακών. Ως επιπλεγμένες χειρουργικές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται αυτές που επεκτείνονται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, ενώ ανεπίπλεκτες όσες περιορίζονται εντός του μυϊκού χιτώνα του κοίλου σπλάχνου από το οποίο ξεκίνησαν. Οι λοιμώξεις αυτές παρουσιάζονται είτε ως επιπλοκή χειρουργικών επεμβάσεων, οπότε ονομάζονται λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου, με επίπτωση που στην Ευρώπη κυμαίνεται από 0,6% στις ολικές αρθροπλαστικές έως 9,5% σε επεμβάσεις παχέος εντέρου, είτε εμφανίζονται ως αμιγώς φλεγμονώδεις παθήσεις κοίλων σπλάχνων ή μαλακών μορίων και είναι υπεύθυνες για το 14% - 17% του αριθμού των νοσηλευόμενων με νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ένα γενικό νοσοκομείο.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ενδοκοιλιακή λοίμωξη απαιτεί ταχεία διάγνωση, αντιμετώπιση αιμοδυναμικής αστάθειας, έλεγχο της εστίας της λοίμωξης και την άμεση χορήγηση αντιμικροβιακών. Στους ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη είναι σημαντική η αρχική (εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ) εκτίμηση κινδύνου. Για την εκτίμηση κινδύνου προτείνεται η κλίμακα APACHE II ή το World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score. Το είδος των αντιμικροβιακών που θα δοθεί εξαρτάται από τη χλωρίδα της περιοχής που υπάρχει υποψία φλεγμονής, δοθέντος ότι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις είναι εξ ορισμού ενδογενείς όπως και από την πιθανότητα ο ασθενής να φιλοξενεί νοσοκομειακή χλωρίδα. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νοσοκομειακής χλωρίδας είναι νοσηλεία πλέον των 48 ωρών από την εμφάνιση της λοίμωξης, νοσηλεία τις τελευταίες 90 ημέρες, διαμονή σε κλινική χρονίως πασχόντων, πρόσφατη λήψη ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών (τις τελευταίες 90 ημέρες), ανάγκη για φροντίδα τραύματος ή εξωνεφρική κάθαρση τις τελευταίες 30 ημέρες, μετεγχειρητική χειρουργική λοίμωξη και γνωστός αποικισμός από ανθεκτικά παθογόνα.

Για την ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών είναι απαραίτητη η λήψη καλλιεργειών περιτοναϊκού υγρού (ή άλλου υλικού π.χ. με αναρρόφηση υπό απεικονιστική καθοδήγηση), κυρίως στους ασθενείς με παράγοντες

κινδύνου για ανάπτυξη νοσοκομειακής χλωρίδας και στους ασθενείς με σήψη. Στους σηπτικούς ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ζεύγη καλλιεργειών αίματος πριν την έναρξη των αντιμικροβιακών.
Η χορήγηση αντιμικροβιακού ως μονοθεραπεία ή συνδυασμού αντιμικροβιακών αρχίζει με τη διάγνωση ή τη βάσιμη υποψία της ενδοκοιλιακής λοίμωξης, με σκοπό την κάλυψη ευρέος φάσματος παθογόνων μικροοργανισμών, τόσο αερόβιων όσο και αναερόβιων. Ο χρόνος έναρξης των αντιμικροβιακών εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης. Σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ πρέπει να γίνεται άμεση έναρξη, καθώς αυτή σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, ανεξαρτήτως της αρχικής εστίας της λοίμωξης.
Είναι φανερό πως η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας και της νοσοκομειακής αντοχής είναι απολύτως αναγκαία προκειμένου να χορηγηθεί η καταλληλότερη αντιμικροβιακή αγωγή. Εντούτοις, είναι κοινά αποδεκτό ότι τα εντεροβακτηριακά και η ομάδα αναερόβιων με αντιπροσωπευτικότερο το *Bacteroides fragilis* ενέχονται συχνότερα στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Η αντιμικροβιακή θεραπεία των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων αρχικά και μέχρι τα αποτελέσματα των καλλιεργειών ή σε περίπτωση μη απομόνωσης των υπευθύνων μικροοργανισμών, αφορά εμπειρική θεραπεία. Κατά την αρχική χορήγηση αντιμικροβιακών, πριν τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών, για τη σωστή επιλογή αντιμικροβιακών λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω:

- Οι ασθενείς που προσέρχονται στο νοσοκομείο από το σπίτι τους έχουν λοίμωξη από την κοινότητα, δηλαδή λοίμωξη που οφείλεται στη δική τους ενδογενή χλωρίδα, η οποία αναμένεται να είναι ευαίσθητη στα συνήθη αντιμικροβιακά. Η λήψη αντιμικροβιακών για οποιονδήποτε λόγο τους τελευταίους έξι μήνες επιβάλλει την επιλογή αντιμικροβιακού που ανήκει σε άλλη ομάδα από αυτά που είχαν ληφθεί.
- Όπως προαναφέρθηκε, σε ασθενείς που έχουν πρόσφατη νοσηλεία ή είναι αιμοκαθαιρόμενοι ή διαβιώνουν σε οίκο ευγηρίας, κλινική χρονίως πασχόντων ή σε ίδρυμα αποκατάστασης ή είναι ανοσοκατασταλμένοι, οι λοιμώξεις ισοδυναμούν με τις νοσοκομειακές. Στις περιπτώσεις αυτές επιλέγονται περισσότερο προωθημένα αντιμικροβιακά.
- Στους παράγοντες που καθορίζουν τους ασθενείς με χειρουργική λοίμωξη με υψηλότερο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία (≥70 έτη), οι συννοσηρότητες (κακοήθεια, χρόνια καρδιακή, νεφρική ή ηπατική νόσος), η υποαλβουμιναιμία, η γενικευμένη περιτονίτιδα, το υψηλό score APACHE II* (>10), η καθυστερημένη διάγνωση, η αδυναμία για επαρκή έλεγχο της εστίας της λοίμωξης καθώς και η λοίμωξη από ανθεκτικά παθογόνα.

Κατωτέρω αναφέρονται γενικές γραμμές για τη χορήγηση της αρχικής εμπειρικής αγωγής μέχρι τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών, αναλόγως της βαρύτητας και της προέλευσης της λοίμωξης του ασθενούς (ενδονοσοκομειακή ή εξωνοσοκομειακή).

1.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στις ήπιες έως μετρίως σοβαρές εξωνοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα

Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται στην εμπειρική θεραπεία των περιπτώσεων αυτών πρέπει να είναι δραστικά έναντι των εντερικών Gram-αρνητικών αεροβίων και των αναεροβίων βακτηριδίων, καθώς και έναντι των στρεπτοκόκκων της εντερικής χλωρίδας.
Πρέπει να καλύπτονται τα υποχρεωτικώς αναερόβια βακτηρίδια στις λοιμώξεις του περιφερικού λεπτού εντέρου, της σκωληκοειδούς απόφυσης, του παχέος εντέρου και σε αυτές που προέρχονται από διάτρηση του εγγύς τμήματος του γαστρεντερικού σωλήνα, εφόσον συνυπάρχει απόφραξη ή παραλυτικός ειλεός. Η μη κάλυψη έναντι των αναεροβίων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας. Η κεφοξιτίνη και η κλινδαμυκίνη δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία, λόγω της συχνής ανάπτυξης αντοχής σε στελέχη του *B. fragilis* στη χώρα μας. Η χρήση των αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να περιορισθεί μόνο σε εξειδικευμένες περιπτώσεις, λόγω τοξικότητας αλλά και χαμηλότερης αποτελεσματικότητας σε σχέση με άλλα αντιμικροβιακά. Η εμπειρική αντιψευδομοναδική κάλυψη, καθώς επίσης και αυτή έναντι του εντεροκόκκου και της *Candida sp.* δεν ενδείκνυνται.
Τα αντιμικροβιακά που συνιστώνται για τις σοβαρότερες λοιμώξεις από την κοινότητα, καθώς και για τις λοιμώξεις που αναπτύχθηκαν σε περιβάλλον παροχής υπηρεσιών υγείας (νοσοκομειακές λοιμώξεις), δεν θα

πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς αυτής της ομάδας, καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.
Η θεραπεία μπορεί να γίνει και από του στόματος (εξαρχής ή μετά αρχική ενδοφλέβια χορήγηση) με αντιμικροβιακά με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, αν ο ασθενής μπορεί να σιτιστεί με ασφάλεια (απουσία εμέτων, ειλεού). Τα ενδεικνυόμενα αντιμικροβιακά περιγράφονται στον **Πίνακα 1.**

Πίνακας 1. Ενδεικνυόμενα αντιμικροβιακά στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή λοίμωξη από την κοινότητα	**Ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ή με νοσοκομειακή λοίμωξη**
Εμπειρική θεραπεία	
Χωρίς παράγοντες κινδύνου για παραγωγή ESBL ● Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη ● Κεφοξιτίνη + μετρονιδαζόλη ● Κεφουροξίμη + μετρονιδαζόλη ● Κεφτριαξόνη + μετρονιδαζόλη ● Σιπροφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη ● Λεβοφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη ● Μοξιφλοξασίνη **Με παράγοντες κινδύνου για παραγωγή ESBL** ● Ερταπενέμη[1] ● Τιγεκυκλίνη ● Κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη[2] + μετρονιδαζόλη	**Χωρίς παράγοντες κινδύνου για παραγωγή ESBL** Κεφταζιδίμη + μετρονιδαζόλη Κεφεπίμη + μετρονιδαζόλη Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη Αζτρεονάμη[3] + μετρονιδαζόλη + βανκομυκίνη **Με παράγοντες κινδύνου για παραγωγή ESBL** Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη[4] Μεροπενέμη[4]
Θεραπεία από Gram-αρνητικά που παράγουν καρβαπενεμάσες[5]	
Λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που παράγουν KPC β-λακταμάσες[6]	Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + μετρονιδαζόλη Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη
Λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες	Κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη + μετρονιδαζόλη Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη + μετρονιδαζόλη Σεφιδεροκόλη[7] Τιγεκυκλίνη[8]
Λοίμωξη από *Acinetobacter baumannii* ανθεκτικό στις καρβαπενέμες	Υψηλές δόσεις (6-9 g q 8h) αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης, σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις, ανεξαρτήτως της *in vitro* ευαισθησίας, σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα άλλο δραστικό φάρμακο (κολιστίνη, τιγεκυκλίνη, μινοκυκλίνη).

1. *Απαιτείται συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά βακτήρια ή σε υποψία στελεχών που παράγουν ESBL. Δεν είναι δραστική έναντι της ψευδομονάδας.*
2. *Η κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη δεν προτείνεται για σοβαρές λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL*
3. *Επί σοβαρής και τεκμηριωμένης αλλεργίας στα β-λακταμικά. Η αζτρεονάμη στερείται δραστικότητας έναντι Gram-θετικών παθογόνων.*
4. *Απαιτείται συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά βακτήρια ή σε υποψία στελεχών που παράγουν ESBL.*
5. *Για αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών στελεχών, ανατρέξτε στις αντίστοιχες συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων (2024) της ΕΕΛ (**Κεφ. 18**).*

6. Για ασθενείς με γνωστό αποικισμό ή υψηλή υποψία για λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες, η επιλογή καθοδηγείται από την προηγούμενη χρήση αντιμικροβιακών ή από τις ευαισθησίες του στελέχους αποικισμού.
7. Έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής με ή χωρίς προηγούμενη χρήση σεφιδεροκόλης. Απαιτείται επιβεβαίωση ευαισθησίας πριν τη χρήση.
8. Δεν συνιστάται σε βακτηριαιμία ή σε λοιμώξεις ουροποιητικού.

1.2. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στις σοβαρές εξωνοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Στους ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ενδοκοιλιακή λοίμωξη, η εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών θα πρέπει να παρέχει ευρεία κάλυψη έναντι των Gram-αρνητικών εντεροβακτηριακών, της ψευδομονάδας και των αναεροβίων (**Πίνακας 1**).

Επειδή είναι συχνή η παρουσία στελεχών *E. coli* που είναι ανθεκτικά στις κινολόνες, τα αντιμικροβιακά αυτής της κατηγορίας θα πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ευαισθησία >90%.

Η αζτρεονάμη σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη αποτελεί εναλλακτική επιλογή, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή και καλά τεκμηριωμένη αλλεργία στα β-λακταμικά, αλλά θα πρέπει να προστίθεται ένας αντιμικροβιακός παράγοντας δραστικός έναντι των Gram-θετικών κόκκων.

Η συνήθης πρακτική προσθήκης μιας αμινογλυκοσίδης ή άλλου δεύτερου παράγοντα κατά των Gram-αρνητικών βακτηριδίων δεν συνιστάται, αν απουσιάζουν ενδείξεις ότι ο ασθενής μπορεί να έχει προσβληθεί από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς που απαιτούν μια τέτοια θεραπευτική προσέγγιση.

Συνιστάται η εμπειρική κάλυψη των εντεροκόκκων σε ασθενείς με κάποιον/ους από τους ακόλουθους παράγοντες: μετεγχειρητική λοίμωξη, πρόσφατη έκθεση σε ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά, σημεία σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας, γνωστός αποικισμός από VRE (Vancomycin Resistant Enterococci).

Η χορήγηση αντιμικροβιακών έναντι του MRSA και των μυκήτων δεν συνιστάται, αν απουσιάζουν ενδείξεις λοίμωξης που οφείλεται σε αυτά τα παθογόνα.

Στους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η εμπειρική επιλογή των αντιμικροβιακών θα πρέπει να τροποποιείται με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών το συντομότερο δυνατόν.

1.3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στις σοβαρές νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Ο όρος "healthcare associated infections" εκφράζει, στην πράξη, τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από πολυανθεκτικά μικρόβια και μπορεί να αναφέρεται σε παθολογικές καταστάσεις που, ανεξάρτητα από το αν έχουν ως αφετηρία το νοσοκομειακό περιβάλλον ή την κοινότητα, οφείλονται σε μικροβιακά στελέχη της νοσοκομειακής χλωρίδας. Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία για τις σοβαρές νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις θα πρέπει να καθοδηγείται από τα τοπικά μικροβιολογικά δεδομένα (**Πίνακας 1**). Η χορήγηση των νεότερων αντιμικροβιακών με δράση έναντι πολυανθεκτικών στελεχών εντεροβακτηριακών και ψευδομονάδας (κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη) θα πρέπει να γίνεται κατόπιν λοιμωξιολογικής εκτίμησης και στενής συνεργασίας με το μικροβιολογικό εργαστήριο, καθώς η δραστικότητά τους έναντι των στελεχών αυτών εξαρτάται από τους υποκείμενους μηχανισμούς αντοχής.

Μετά τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών θα πρέπει να γίνεται τροποποίηση του χορηγουμένου σχήματος όσο το δυνατόν νωρίτερα, βάσει των δοκιμασιών ευαισθησίας.

Σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη, ανεξάρτητα από την προέλευσή της (νοσοκομειακή ή από την κοινότητα), αν αναδεικνύονται ψευδοϋφές στη χρώση κατά Gram ή οι καλλιέργειες απομονώνουν στελέχη *Candida*, θα πρέπει να προστεθεί η κατάλληλη αντιμυκητική αγωγή που για την *Candida albicans* είναι η φλουκοναζόλη (400 mg ανά 12ωρο IV την πρώτη ημέρα και ακολούθως 400 mg ανά 24ωρο). Για τα ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη στελέχη *Candida*, κατάλληλη θεραπευτική επιλογή αποτελούν οι εχινοκανδίνες. Αν ο ασθενής βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση, η αρχική αντιμυκητική αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει μια εχινοκανδίνη αντί της αζόλης, ενώ η αμφοτερικίνη Β δεν συνιστάται ως αρχική θεραπεία, λόγω τοξικότητας. Η εμπειρική

αντιμυκητική θεραπεία προτείνεται, λαμβάνοντας υπόψιν παράγοντες κινδύνου, όπως λοίμωξη μετά από διάτρηση ανώτερου πεπτικού, υποτροπιάζουσες διατρήσεις κοίλου σπλάχνου, παγκρεατίτιδα που χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη θεραπεία με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά, γνωστός και εκτεταμένος αποικισμός με στελέχη *Candida*.

Αν απομονώνονται εντερόκοκκοι από το περιεχόμενο της ενδοκοιλιακής εστίας σε ασθενείς με νοσοκομειακή λοίμωξη, θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ η εμπειρική αγωγή έναντι των εντεροκόκκων συνιστάται στα περιστατικά με νοσοκομειακή λοίμωξη, ιδιαίτερα μάλιστα σε όσα εμφανίζουν μετεγχειρητική λοίμωξη, έχουν λάβει αγωγή με κεφαλοσπορίνες ή άλλους παράγοντες που επιλέγουν τους εντεροκόκκους, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, καθώς και σε όσους πάσχουν από νοσήματα των καρδιακών βαλβίδων ή φέρουν προσθετικά ενδαγγειακά υλικά. Η αρχική αγωγή κατά των εντεροκόκκων θα πρέπει να στοχεύει τον *Enterococcus faecalis*. Τα αντιμικροβιακά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν θα επιλεγούν με βάση τις δοκιμασίες ευαισθησίας του συγκεκριμένου στελέχους και περιλαμβάνουν την αμπικιλλίνη, την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, τη βανκομυκίνη, τη δαπτομυκίνη και τη λινεζολίδη. Η εμπειρική αγωγή κατά του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* (VRE) δεν συνιστάται, εκτός εάν ο ασθενής βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από το μικρόβιο αυτό, όπως αν έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και η ενδοκοιλιακή λοίμωξη έχει ως πηγή τα χοληφόρα ή ακόμη αν είναι γνωστό ότι είναι αποικισμένος από ανθεκτικό στη βανκομυκίνη στέλεχος *E. faecium*. Δραστικά αντιμικροβιακά έναντι του VRE είναι η δαπτομυκίνη και η λινεζολίδη. Η νεότερη οξαζολιδινόνη τεδιζολίδη είναι δραστική έναντι των VRE, αλλά η τρέχουσα ένδειξή της αφορά μόνο τις λοιμώξεις μαλακών μορίων. Για αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία πολυανθεκτικών Gram-θετικών στελεχών, ανατρέξτε στις αντίστοιχες συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων (2024) της ΕΕΛ **(Κεφ. 17)**.

Η εμπειρική κάλυψη έναντι του MRSA θα πρέπει να παρέχεται στους ασθενείς με νοσοκομειακή ενδοκοιλιακή λοίμωξη που είναι γνωστό ότι φέρουν τον σχετικό αποικισμό ή που υπόκεινται σε κίνδυνο λοίμωξης από το συγκεκριμένο μικρόβιο, επειδή έχουν παράγοντες κινδύνου για σταφυλοκοκκική λοίμωξη. Για τη θεραπεία των πιθανών ή αποδεδειγμένων λοιμώξεων που οφείλονται σε MRSA συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης σε δόση 25-30 mg/kg, σε IV έγχυση διάρκειας 1-2 ωρών, ως δόση εφόδου και ακολούθως 15-20 mg/kg ανά 12ωρο, ώστε τα ελάχιστα επίπεδα στον ορό να είναι 15-20 μg/ml. Νεότερες οδηγίες συστήνουν τον δείκτη AUC/MIC για την θεραπευτική παρακολούθηση της βανκομυκίνης, με στόχο τιμές 400-600. Άλλα αντιμικροβιακά με δράση έναντι του MRSA είναι η τεϊκοπλανίνη, η τιγεκυκλίνη, η λινεζολίδη, η δαπτομυκίνη και η τεδιζολίδη, αλλά τα τρία τελευταία δεν έχουν επίσημη ένδειξη για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Η δοσολογία των ανωτέρω αντιμικροβιακών φαίνεται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Δοσολογία των αντιμικροβιακών φαρμάκων στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Αντιμικροβιακό	**Δοσολογία**
Αμινοπενικιλλίνες με αναστολέα β-λακταμάσης	
Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη	3 g IV ανά 6 ώρες
Ουρεϊδοπενικιλλίνες με αναστολέα β-λακταμάσης	
Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη	4,5 g IV ανά 6 ώρες
Καρβαπενέμες	
Ερταπενέμη	1 g IV ανά 24 ώρες
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη	1 g IV ανά 8 ώρες
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη	1,25 g IV ανά 6 ώρες
Μεροπενέμη	2 g IV ανά 8ώρες
Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη	4 g IV ανά 8 ώρες

Γλυκυλκυκλίνες	
Τιγεκυκλίνη	100 mg IV αρχικά, 50 mg ανά 12 ώρες στη συνέχεια
Κινολόνες	
Μοξιφλοξασίνη	400 mg IV ανά 24 ώρες
Σιπροφλοξασίνη	600 mg IV ανά 12 ώρες
Λεβοφλοξασίνη	750 mg IV ανά 24 ώρες
Κεφαλοσπορίνες β-γενεάς	
Κεφουροξίμη	1,5 g IV ανά 8 ώρες
Κεφαμανδόλη	2 g IV ανά 6 ώρες
Κεφοξιτίνη	2 g IV ανά 6 ώρες
Κεφαλοσπορίνη γ-γενεάς	
Κεφοταξίμη	2 g IV ανά 8 ώρες
Κεφτριαξόνη	2 g IV ανά 24 ώρες
Κεφταζιδίμη	2 g IV ανά 8 ώρες
Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη	2,5 g IV ανά 8 ώρες
Κεφαλοσπορίνη δ-γενεάς	
Κεφεπίμη	2 g IV ανά 8 ώρες
Κεφαλοσπορίνη ε-γενεάς με αναστολέα β-λακταμάσης	
Κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη	1,5 g IV ανά 8 ώρες
Μονοβακτάμες	
Αζτρεονάμη	2 g IV ανά 8 ώρες
Αντιαναερόβια	
Μετρονιδαζόλη	500 mg IV ανά 8 ώρες
Κλινδαμυκίνη	600 mg IV ανά 8 ώρες
Αμινογλυκοσίδες	
Αμικασίνη	15 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Γενταμικίνη	5 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Τομπραμυκίνη	7 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Νετιλμικίνη	4-6 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Αντισταφυλοκοκκικά	
Βανκομυκίνη	25-30 mg/kg IV έγχυση σε 1-2 ώρες ως δόση εφόδου και ακολούθως 15-20 mg/kg ανά 12h.
Τεϊκοπλανίνη	10-12 mg/kg ανά 12 ώρες IV για 3 δόσεις και ακολούθως ανά 24 ώρες
Λινεζολίδη	600 mg IV ή p.o. ανά 12 ώρες
Δαπτομυκίνη	8 mg/kg IV ανά 24 ώρες
Τεδιζολίδη	200 mg IV ή p.o. ημερησίως
Κολιστίνη	9.000.000 IU IV έγχυση 1 ώρας ως δόση εφόδου και μετά από 24 ώρες 4.500.000 IU ανά 12 ώρες
Σεφιδεροκόλη	2 g IV ανά 6-8 ώρες

Στους ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ, η κατάλληλη δοσολογία και τρόπος χορήγησης των αντιμικροβιακών έχουν μεγάλη σημασία για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και περιλαμβάνουν: δόση φόρτισης και παρατεταμένη ή συνεχή χορήγηση των β-λακταμών.

1.4. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η αντιμικροβιακή αγωγή δεν πρέπει να υπερβαίνει τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες σε:

- Διάτρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, χωρίς λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH, που αντιμετωπίζεται χειρουργικά εντός 24 ωρών.
- Διάτρηση ή ρήξη του εντέρου και σε διάτρηση στομάχου-δωδεκαδακτύλου, με λήψη φαρμάκων που μειώνουν το γαστρικό pH ή παρουσία κακοήθειας, που αντιμετωπίζονται εντός 12 ωρών.
- Οξεία ή γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα χωρίς ρήξη.
- Οξεία ή γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα χωρίς ρήξη.

Στους υπόλοιπους ασθενείς με χειρουργική ενδοκοιλιακή λοίμωξη που υποβάλλονται σε επαρκή έλεγχο της εστίας της λοίμωξης, η αντιμικροβιακή αγωγή ξεκινά διεγχειρητικά αμέσως μετά τη λήψη καλλιεργειών και διαρκεί από 4 ημέρες, για τους περισσότερους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση, έως 8 ημέρες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Παρά ταύτα, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σημεία συνεχιζόμενης σήψης, επιβάλλεται εξατομικευμένη προσέγγιση με στενή παρακολούθηση ώστε να αποφασισθεί η συνέχιση, τροποποίηση ή διακοπή των αντιμικροβιακών. Όταν υπάρχει δευτερογενής βακτηριαιμία, η διάρκεια αγωγής δεν χρειάζεται να υπερβαίνει τις 7 ημέρες.

Οι ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε επαρκή έλεγχο της εστίας της λοίμωξης προτείνεται να λαμβάνουν αντιμικροβιακή αγωγή διάρκειας 5-7 ημερών, με τακτική κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση των παραμέτρων ανταπόκρισης (πυρετός, λευκοκυττάρωση, λειτουργικότητα γαστρεντερικού συστήματος). Αν μετά από αυτό το διάστημα δεν παρουσιάζουν σημεία υποχώρησης της φλεγμονής, πρέπει να υποβληθούν σε κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις (αξονική τομογραφία κοιλίας, υπερηχογράφημα), ώστε να ελεγχθεί η ανάγκη παρέμβασης για τον έλεγχο της εστίας της λοίμωξης και λήψη καλλιεργειών για τροποποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής. Σε ασθενείς που εμφανίζουν θεραπευτική αποτυχία εντός των πρώτων 48-72 ωρών από την αρχική παρέμβαση και υποβάλλονται σε νέα, δεν χρειάζεται να τροποποιηθεί το αντιμικροβιακό σχήμα. Από την άλλη, σε περιπτώσεις όψιμης (μετά τις 48-72 ώρες) θεραπευτικής αποτυχίας, προτείνεται το αντιμικροβιακό σχήμα να τροποποιείται προς την κατεύθυνση της νοσοκομειακής λοίμωξης. Βιοδείκτες, όπως η προκαλσιτονίνη (PCT), μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμο δείκτη για τον καθορισμό της διάρκειας θεραπείας ή και ανάγκης νέας χειρουργικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με εμμένοντα σημεία σήψης.

2. Αντιμετώπιση των συχνότερων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων

2.1. Οξεία σκωληκοειδίτιδα

Σε ενήλικες ασθενείς με κλινική υποψία οξείας σκωληκοειδίτιδας συστήνεται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας με έγχυση σκιαγραφικού ως αρχική διαγνωστική μέθοδος. Σε παιδιά και εφήβους το υπερηχογράφημα αποτελεί την αρχική απεικονιστική μέθοδο, ενώ η μαγνητική ή αξονική τομογραφία αποτελούν εναλλακτικές μεθόδους, εάν το υπερηχογράφημα δεν είναι διαγνωστικό και η κλινική υποψία παραμένει. Σε έγκυες γυναίκες το υπερηχογράφημα ή η μαγνητική τομογραφία, εφόσον υπάρχει διαθεσιμότητα, συστήνονται ως αρχικές διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι. Απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με οξεία σκωληκοειδίτιδα είναι: διάμετρος τοιχώματος ≥6mm, πάχος τοιχώματος ≥3 mm, αυξημένη ηχογένεια τοπικού μεσεντερίου λίπους, λίθος εντός της απόφυσης, παρουσία ελεύθερου υγρού περί τη σκωληκοειδή, τοπικό απόστημα, αύξηση διαμέτρου επιχωρίων λεμφαδένων, πάχυνση περιτονέου.

Η μη επιπλεγμένη οξεία σκωληκοειδίτιδα μέχρι πρότινος αντιμετωπιζόταν σχεδόν αποκλειστικά χειρουργικά. Τα τελευταία χρόνια αντιμετωπίζεται με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα, μόνο με χορήγηση αντιμικροβια-

κών. Αυτή η επιλογή έχει μη αμελητέα ποσοστά υποτροπής της νόσου, ιδίως εάν η σκωληκοειδίτιδα οφείλεται σε κοπρόλιθο. Σε δύο σημαντικές μελέτες μη χειρουργικής αντιμετώπισης, η χορήγηση αντιμικροβιακών ήταν 10ήμερης διάρκειας, τις περισσότερες ημέρες με από του στόματος χορήγηση αυτών. Εάν επιλεγεί μη χειρουργική αντιμετώπιση, προτείνεται αρχικά η ενδοφλέβια χορήγηση των αντιμικροβιακών του **Πίνακα 1,** σε δοσολογία που αναφέρεται στον **Πίνακα 2** και ακολούθως, όταν ο ασθενής μπορέσει να σιτιστεί, η χορήγηση αντιμικροβιακών per os.

Εάν η οξεία σκωληκοειδίτιδα αντιμετωπιστεί χειρουργικά (λαπαροσκοπική προσέγγιση, η οποία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής ή χειρουργική προσέγγιση) συνιστώνται τα κάτωθι:

α) Σε ορώδη σκωληκοειδίτιδα ο έλεγχος της σηπτικής εστίας γίνεται με την εγχείρηση και δεν χρειάζεται άλλη χορήγηση αντιμικροβιακού πλην της περιεγχειρητικής.

β) Σε γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα γίνεται συνέχιση της αντιμικροβιακής αγωγής για 2-3 ημέρες.

γ) Σε διάτρηση και περιτονίτιδα, μετά τη χειρουργική επέμβαση χορηγούνται αντιμικροβιακά για 4-7 ημέρες, εφόσον υπάρχει επαρκής έλεγχος της εστίας της λοίμωξης. Μόλις ο ασθενής σιτιστεί, μπορεί να λάβει αντιμικροβιακά από το στόμα, όπως για παράδειγμα αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό ή σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη.

Σε επιπλεγμένη σκωληκοειδίτιδα (παρουσία αποστήματος) μπορεί να προηγηθεί διαδερμική παροχέτευση πριν την χειρουργική αντιμετώπιση.

2.2. Οξεία εκκολπωματίτιδα

Για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της οξείας εκκολπωματίτιδας συστήνεται αξονική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού. Σε έγκυες γυναίκες και εάν υπάρχει αντένδειξη διενέργειας αξονικής, εναλλακτικές μέθοδοι αποτελούν το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία. Η θεραπεία της οξείας εκκολπωματίτιδας είναι κατά κανόνα μη χειρουργική. Η οξεία εκκολπωματίτιδα διακρίνεται σε ανεπίπλεκτη και επιπλεγμένη βάσει των ευρημάτων της αξονικής τομογραφίας (**Πίνακας 3**). Σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, η ανεπίπλεκτη οξεία εκκολπωματίτιδα που δεν συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις σήψης μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς χωρίς τη χορήγηση αντιμικροβιακών, υπό την προϋπόθεση ότι είναι δυνατή η στενή παρακολούθηση του ασθενούς. Στις περισσότερες περιπτώσεις που χορηγούνται αντιμικροβιακά, αυτά δίδονται σύμφωνα με τους **Πίνακες 1 και 2.**

Σε ανεπίπλεκτες ήπιες περιπτώσεις, είναι δυνατή η συντηρητική αντιμετώπιση χωρίς αντιμικροβιακά ή εξαρχής χορήγηση per os αντιμικροβιακών ή αρχική ενδοφλέβια αγωγή με ταχεία αποκλιμάκωση σε per os αγωγή. Η αντιμικροβιακή αγωγή δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 4-7 ημέρες. Σε επιπλεγμένες εκκολπωματίτιδες, τα μικρά αποστήματα (μέχρι 4-5 cm) μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση αντιμικροβιακών για 7 ημέρες. Μεγαλύτερα αποστήματα προτείνεται να παρακεντώνται διαδερμικά (βλ. κατωτέρω Ενδοκοιλιακά αποστήματα). Μετά από επιτυχή παροχέτευση, αντιμικροβιακά χορηγούνται για 4-7 ημέρες. Εάν όμως η διαδερμική παρακέντηση δεν είναι τεχνικά εφικτή, επιτρέπεται η προσπάθεια αντιμετώπισής τους μόνο με αντιμικροβιακά, εάν ο ασθενής βελτιώνεται με αυτά. Βαρέως πάσχοντες ή ασθενείς με επιπλεγμένη εκκολπωματίτιδα, με πυώδη ή κοπρανώδη περιτονίτιδα, αντιμετωπίζονται ως δευτεροπαθείς περιτονίτιδες (βλ. κατωτέρω).

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση της οξείας εκκολπωματίτιδας

Ανεπίπλεκτη	**Επιπλεγμένη**
Πάχυνση τοιχώματος, αυξημένη πυκνότητα περικολικού λίπους	**1A.** Φυσαλίδες αέρα περικολικά ή παρουσία υγρού χωρίς σχηματισμό αποστήματος (<5 cm από το φλεγμαίνον εντερικό τμήμα). **1B.** Απόστημα ≤ 4 cm. **2A.** Απόστημα > 4 cm. **2B.** Απομακρυσμένος αέρας (≥ 5 cm από το φλεγμαίνον εντερικό τμήμα). **3.** Παρουσία υγρού διάχυτα (χωρίς αέρα). **4.** Παρουσία υγρού διάχυτα με απομακρυσμένο αέρα.

2.3. Αποφρακτικός ειλεός

Αντιμικροβιακά ενδείκνυνται σε περίπτωση λευκοκυττάρωσης, πυρετού ή συνεχούς κοιλιακού άλγους που υποδηλώνει εντερική ισχαιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστώνται, αναλόγως της προέλευσης του ασθενούς και της βαρύτητας της λοίμωξης, τα αντιμικροβιακά του **Πίνακα 1** σε συνδυασμό με χειρουργική παρέμβαση.

2.4. Περιεδρικές φλεγμονές και αποστήματα

Τα περιεδρικά αποστήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με διάνοιξη και παροχέτευση το νωρίτερο δυνατόν. Εάν συνυπάρχει σοβαρή τοπική φλεγμονή ή συστηματικές εκδηλώσεις σήψης, χορηγούνται τα αντιμικροβιακά του **Πίνακα 1** ανάλογα με την εντερική χλωρίδα του ασθενούς (κοινότητας ή νοσοκομειακή) με υποχρεωτική κάλυψη των αναεροβίων.

Στις νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων του περινέου, οι οποίες κατά κανόνα είναι πολυμικροβιακές από χλωρίδα γαστρεντερικού ή ουρογεννητικού, καθοριστικός παράγοντας για την επιβίωση του ασθενούς είναι ο ριζικός χειρουργικός καθαρισμός των νεκρωμάτων. Λόγω της σοβαρότητας της νόσου, μπορεί αρχικά να χορηγηθούν προωθημένα σχήματα όπως πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη σε συνδυασμό με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη, όμως πρέπει να γίνει αποκλιμάκωση βάσει των αποτελεσμάτων των διεγχειρητικών καλλιεργειών.

2.5. Περιτονίτιδα

2.5.1. Πρωτοπαθής περιτονίτιδα ή αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα

Προσβάλλει κυρίως κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς διάτρηση κοίλου σπλάχνου ή παρουσία ενδοκοιλιακής φλεγμονής. Κλινικά υπάρχει πυρετός και κοιλιακή ευαισθησία. Η διάγνωση γίνεται με την εξέταση του ασκιτικού υγρού για πολυμορφοπύρηνα (όταν είναι ≥250 κύτταρα/ml ασκιτικού υγρού) και μικροοργανισμούς, αν και σε ποσοστό 40% η καλλιέργεια μπορεί να αποβεί αρνητική (προτείνεται ενοφθαλμισμός τουλάχιστον 10 ml ασκιτικού υγρού σε φιάλη καλλιέργειας αίματος, η οποία διπλασιάζει την πιθανότητα θετικοποίησης). Παράγοντες κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικών παθογόνων είναι νοσηλεία ή λήψη αντιμικροβιακών τις προηγούμενες 90 ημέρες, νοσηλεία άνω των 48 ωρών ή χρόνια χορήγηση αντιμικροβιακών για την πρόληψη της νόσου. Τα μικρόβια που την προκαλούν είναι Gram-αρνητικά στο 55%, Gram-θετικά στο 43%, και σπανίως μύκητες κ.ά., με συχνότερα είδη την *Escherichia coli*, τους *Streptococci spp* και την *Klebsiella pneumoniae*. Παρατηρείται προοδευτικά αυξανόμενη συχνότητα μικροβίων που παράγουν ESBL. Θεραπευτικά, σε ασθενείς από τη κοινότητα με μικρή πιθανότητα ύπαρξης πολυανθεκτικών στελεχών, θεραπεία εκλογής είναι οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς: κεφοταξίμη 2 g/8ωρο ή κεφτριαξόνη 2 g/24ωρο. Εναλλακτικά, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή ερταπενέμη. Σε αλλεργία στα β-λακταμικά και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν χρονίως κινολόνες για προφύλαξη, χορηγείται σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη. Σε νοσοκομειακούς ασθενείς ή σε ασθενείς της κοινότητας που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική εμπειρική αγωγή, μετά από 48 ώρες προτείνεται η συνεργασία με ιατρό εξειδικευμένο στις λοιμώξεις. Μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών, πρέπει να γίνεται προσαρμογή του αντιμικροβιακού σχήματος.

Η διάρκεια της αγωγής είναι τουλάχιστον 5 ημέρες, αλλά μπορεί να παραταθεί σε εμμένουσα βακτηριαιμία ή σε βραδεία κλινική ανταπόκριση. Σε ασθενείς με χρόνιο ασκίτη, προτείνεται προφύλαξη με κινολόνες (νορφλοξασίνη 400 mg per os ημερησίως ή σιπροφλοξασίνη 500 mg per os ημερησίως) μέχρι να μεταμοσχευθούν.

2.5.2. Δευτεροπαθής περιτονίτιδα

Πρόκειται για φλεγμονή λόγω λύσης της συνεχείας σε κάποιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως διάτρηση ή ισχαιμία σπλάχνων ή εντερική απόφραξη και είναι συνήθως πολυμικροβιακή. Η αιμοδυναμική αποκατάσταση και η χειρουργική αντιμετώπιση για τον έλεγχο της σηπτικής εστίας (source control) αποτελούν τις άμεσες προτεραιότητες. Τα αντιμικροβιακά που δίδονται είναι αυτά του **Πίνακα 1** και εξαρτώνται από το εάν ο ασθενής προσέρχεται από την κοινότητα ή έχει εκτεθεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον και από το όργανο στο οποίο έχει επέλθει η διάτρηση (συνήθως Gram-αρνητικά και αναερόβια, ενώ προεξάρχουν τα Gram-θετικά

και τα αναερόβια σε πρόσφατες διατρήσεις (<6 ωρών) του ανώτερου πεπτικού, π.χ. πεπτικού έλκους). Η διάρκεια θεραπείας εξατομικεύεται, αλλά συνήθως αφορά 4-7 ημέρες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση της σηπτικής εστίας. Εάν υπάρχουν σημεία εμμένουσας φλεγμονής μετά από 7 ημέρες αγωγής, θα πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς (νέος απεικονιστικός έλεγχος, παροχέτευση εμμένουσας φλεγμονής και λήψη καλλιεργειών για πιθανή τροποποίηση του αντιμικροβιακού σχήματος). Ειδικές περιπτώσεις δευτεροπαθούς περιτονίτιδας αποτελούν οι αναστομωτικές διαφυγές που συμβαίνουν σε ασθενείς αποικισμένους με νοσοκομειακά στελέχη και επηρεασμένο ανοσολογικό status λόγω της πρόσφατης εγχείρησης και οι ασθενείς στους οποίους η δευτεροπαθής περιτονίτιδα συνδυάζεται με σηπτικό shock. Στις περιπτώσεις αυτές, χορηγούνται προωθημένα αντιμικροβιακά, αναλόγως των παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα, τα οποία τροποποιούνται μετά τα αποτελέσματα των διεγχειρητικών καλλιεργειών, ενώ προτείνεται η στενή συνεργασία με ιατρό εξειδικευμένο στις λοιμώξεις. Εμπειρική κάλυψη και για *Candida spp* πρέπει να συζητείται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διάτρηση γαστρεντερικού, αναστομωτική διαφυγή και προηγούμενη λήψη αντιμυκητικών και αντιμικροβιακών φαρμάκων.

2.5.3. Τριτοπαθής περιτονίτιδα.

Αφορά την κλινική εκείνη οντότητα που χαρακτηρίζεται από μη βελτιούμενη πολυοργανική ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσα ή εμμένουσα φλεγμονή και αποικισμό της περιτοναϊκής κοιλότητας με μικρόβια μετά από 48 ώρες επαρκούς χειρουργικού ελέγχου της λοίμωξης, επανειλημμένες υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και έκπτωση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή περιτονίτιδα που αντιμετωπίστηκε σωστά και οι οποίοι δεν θεραπεύτηκαν, ούτε κατέληξαν άμεσα μετεγχειρητικά λόγω βαριάς σήψης. Θεωρείται ως έκπτωση οργάνου (του περιτοναίου) και εκδηλώνεται ως διάχυτη περιτονίτιδα, ενώ μπορεί να συνυπάρξουν και απομακρυσμένες λοιμώξεις. Οι ασθενείς νοσηλεύονται επί μακρόν σε ΜΕΘ, συχνά με ανοικτή κοιλιά και μπορεί να υποβληθούν σε πολλές επεμβάσεις. Παθογόνα που σχετίζονται με την τριτοπαθή περιτονίτιδα είναι Gram-αρνητικά αερόβια (π.χ., *Pseudomonas spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp*), εντερικά αναερόβια, Gram-θετικά μικρόβια, π.χ. κοαγκουλάση-αρνητικοί *Staphylococci, Candida spp* κ.ά. Είναι χαρακτηριστική η αδυναμία αποστείρωσης του περιτοναϊκού υγρού παρά τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά, ιδίως σε ανοικτή κοιλιά. Παράλληλα, με τα λοιπά υποστηρικτικά μέσα, χορηγούνται αντιμικροβιακά σχήματα που καλύπτουν ευρύ φάσμα μικροοργανισμών βάσει καλλιεργειών, ενώ η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται. Η θνητότητα είναι υψηλή (30-64%).

2.5.4. Ενδοκοιλιακά αποστήματα.

Η θεραπεία του ενδοκοιλιακού αποστήματος επιτυγχάνεται με κατευθυνόμενη διαδερμική παροχέτευση (υπό CT ή US) ή με ανοικτή χειρουργική επέμβαση, ενώ η διάρκεια χορήγησης των αντιμικροβιακών εξατομικεύεται. Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά είναι ανάλογα με αυτά στη δευτεροπαθή περιτονίτιδα.

2.5.5. Λοιμώξεις μετά από ενδοπεριτοναϊκές κακώσεις

Ο ασθενής ο οποίος χειρουργείται για ενδοπεριτοναϊκή κάκωση λαμβάνει άμεσα προεγχειρητικά μία δόση αντιμικροβιακού με ευρεία αερόβια και αναερόβια κάλυψη (μονοθεραπεία με β-λακταμικό/αναστολέα ή συνδυασμό κεφαλοσπορίνης β' γενεάς με μετρονιδαζόλη). Σε περίπτωση κάκωσης μόνο συμπαγούς οργάνου (ήπαρ, σπλήνας) μετεγχειρητικά δεν χορηγείται άλλη δόση. Επί κάκωσης κοίλου σπλάχνου και άμεση χειρουργική επέμβαση (εντός 10 ωρών από την κάκωση), τότε είναι δυνατόν να λάβει και άλλη μία δόση, χωρίς όμως να υπερβαίνει τις 24 ώρες. Τέλος, εάν υπάρχει κάκωση κοίλου σπλάχνου και η χειρουργική επέμβαση διενεργηθεί μετά την παρέλευση 10 ωρών, τότε χορηγούνται αντιμικροβιακά βάσει των αρχών αντιμετώπισης της περιτονίτιδας.

2.5.6. Λήψη υλικών για μικροβιολογική μελέτη

Σε ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή λοίμωξη, καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα και γενικά, σε κάθε παροχέτευση πυώδους υλικού έστω και αν ο ασθενής

προέρχεται από την κοινότητα, η λήψη καλλιεργειών αίματος και καλλιεργειών από την περιοχή της λοίμωξης είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατάλληλη προσαρμογή της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Μία λήψη υλικού θεωρείται επαρκής, αν διαθέτει επαρκή όγκο (>1 ml σε στείρο σωληνάριο μεταφοράς ή 1-10 ml που εμβολιάζονται σε φιάλη αιμοκαλλιέργειας) και μεταφερθεί έγκαιρα στο μικροβιολογικό εργαστήριο.

2.5.7. Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών καλλιεργειών στη ρύθμιση της αντιμικροβιακής θεραπείας.

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από την κοινότητα δεν χρειάζονται τροποποίηση της θεραπείας τους, εφόσον υπάρξει ικανοποιητικός έλεγχος της πηγής της λοίμωξης και καλή κλινική ανταπόκριση (βλέπε ασθενείς με ήπια ως μετρίως σοβαρή λοίμωξη από την κοινότητα - **Πίνακας 1**). Αν όμως, στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, κατά τους αρχικούς ιατρικούς χειρισμούς αποκαλυφθούν ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη και παράλληλα υπάρχουν σημεία συνεχιζόμενης λοίμωξης, τότε η θεραπεία θα πρέπει να είναι στοχευμένη. Στους ασθενείς με σοβαρή εξωνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή λοίμωξη, η χρήση των αποτελεσμάτων που θα ανακοινώσει το μικροβιολογικό εργαστήριο θα γίνει με γνώμονα τη δυνατότητα των μικροβίων που αποκαλύφθηκαν να προκαλέσουν τη συγκεκριμένη λοίμωξη. Μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση σε λιγότερο προωθημένα αντιμικροβιακά, εφόσον αυτό είναι εφικτό.

2.6. Οξεία χολοκυστίτιδα

Σε υποψία οξείας χολοκυστίτιδας ή και χολαγγειίτιδας, το υπερηχογράφημα συστήνεται ως αρχική απεικονιστική μέθοδος. Εάν το υπερηχογράφημα δεν είναι διαγνωστικό, συστήνεται αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή και μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία σε υπόνοια απόφραξης χοληφόρων. Σε έγκυες γυναίκες, το υπερηχογράφημα ή η μαγνητική τομογραφία συστήνονται ως αρχικές απεικονιστικές μέθοδοι.

Η οξεία χολοκυστίτιδα οφείλεται κυρίως στην απόφραξη του κυστικού πόρου παρουσία χολόλιθων, όμως, σε 5-10% των περιπτώσεων πρόκειται για αλιθιασική χολοκυστίτιδα. Τα πλέον συχνά παθογόνα είναι τα εντεροβακτηριακά (*E. coli:* 31-44%, *K. pneumoniae:* 9-20%). Ο *Enterococcus spp* και τα αναερόβια απομονώνονται σε ποσοστό 3-34% και 4-20%, αντίστοιχα. Η διάγνωση στηρίζεται σε κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Υπερηχογραφικά σημεία πάχυνσης του τοιχώματος (> 4-5mm), περιχολοκυστικό υγρό ή οίδημα και υπερηχογραφικό σημείο Murphy είναι συνηγορητικά της διάγνωσης. Η οξεία χολοκυστίτιδα χαρακτηρίζεται ως επιπλεγμένη ή ανεπίπλεκτη και αναλόγως της κλινικής βαρύτητας οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 στάδια (**Πίνακας 4)**. Για κάθε στάδιο βαρύτητας οι θεραπευτικοί χειρισμοί καθορίζονται από συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου λόγω συννοσηροτήτων και βάσει του εγχειρητικού κινδύνου. Προτεινόμενες κλίμακες για εκτίμηση βαρύτητας συννοσηροτήτων και εγχειρητικού κινδύνου είναι το Charlson Comorbidity Index (CCI) και το American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS), αντίστοιχα. Η αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αναστολή σίτισης, ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών, αναλγησία και αντιμικροβιακά. Νόσος ήπιας βαρύτητας χωρίς έντονο φλεγμονώδες σύνδρομο μπορεί να αντιμετωπισθεί με ή χωρίς από του στόματος αντιμικροβιακά. Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά επιλέγονται βάσει της κλινικής βαρύτητας και των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς για παρουσία πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων. Εκτός από τα Gram-αρνητικά, κάλυψη έναντι των εντεροκόκκων συνιστάται μόνο σε σοβαρή νόσο (στάδιο III).

Σε ήπια και μέσης βαρύτητας χολοκυστίτιδα (στάδιο I και II) προτείνεται η πρώιμη λαπαροσκοπική χολεκυστεκτομή (εντός μιας εβδομάδος από την έναρξη των συμπτωμάτων, ιδανικά εντός 72 ωρών), εάν ο ασθενής κρίνεται υποψήφιος για χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τις κλίμακες CCI και ASA-PS (CCI < 6, ASA-PS < 3). Σε ασθενείς με σοβαρή χολοκυστίτιδα (στάδιο III) αρχικά γίνεται ανάταξη δυσλειτουργίας οργάνων και κατόπιν προτείνεται πρώιμη λαπαροσκοπική χολεκυστεκτομή από εξειδικευμένο ιατρό αν CCI < 4 και ASA-PS < 3. Σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση, προτείνεται συντηρητική αντιμετώπιση και παροχέτευση (χολοκυστοστομία), εάν είναι απαραίτητη. Μετά τη χολοκυστεκτομή, σε ήπια

και μέσης βαρύτητας χολοκυστίτιδα, τα αντιμικροβιακά διακόπτονται εντός 24 ωρών, ενώ σε σοβαρή νόσο ή αν ακολουθηθεί συντηρητική θεραπεία και διαδερμική παροχέτευση μετά από 4-7 ημέρες από τον έλεγχο της εστίας της λοίμωξης. Αν δεν πραγματοποιηθεί έγκαιρη χολοκυστεκτομή (εντός 7 ημερών), θα πρέπει να προγραμματισθεί μετά από 6-12 εβδομάδες.

Πίνακας 4. Κατάταξη ασθενών αναλόγως της βαρύτητας της οξείας χολοκυστίτιδας-χολαγγειίτιδας

Στάδιο Ι (ήπια)	**Στάδιο ΙΙ (μέσης βαρύτητας)**	**Στάδιο ΙΙΙ (σοβαρή)**
Ήπια οξεία χολοκυστίτιδα Υγιείς ενήλικες χωρίς ανεπάρκεια οργάνων με ήπια φλεγμονώδεις διαταραχές στη χοληδόχο κύστη **Ήπια οξεία χολαγγειίτιδα** Δεν πληρούνται τα κριτήρια του σταδίου ΙΙ ή ΙΙΙ	**Οξεία χολοκυστίτιδα** Ένα από τα παρακάτω: Λευκά > 18.000/mm^3 Ψηλαφητή επώδυνη μάζα στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς Διάρκεια συμπτωμάτων > 72 ώρες Σοβαρή τοπική φλεγμονή (γαγγραινώδης χολοκυστίτιδα, περιχολοκυστικό ή ηπατικό απόστημα, περιτονίτιδα, εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα **Οξεία χολαγγειίτιδα** Δύο από τα παρακάτω: Λευκά > 12.000 ή < 4.000/mm^3 Υψηλός πυρετός ≥ 39°C Ηλικία ≥ 75 ετών Υπερχολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη ≥ 5 mg/dl) Υπαλβουμιναιμία	**Οξεία χολοκυστίτιδα/χολαγγειίτιδα** Δυσλειτουργία ενός τουλάχιστον οργάνου από τα παρακάτω: Αιμοδυναμική αστάθεια με ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών Μειωμένο επίπεδο συνείδησης Λόγος PaO_2/FiO_2 < 300 Ολιγουρία ή κρεατινίνη > 2 mg/dl INR > 1,5 PLTs < 100.000 /mm^3

2.7. Οξεία χολαγγειίτιδα

Χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή σε έδαφος απόφραξης του χοληφόρου δένδρου. Η αντιμετώπιση των ασθενών εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου (**Πίνακας 4**). Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών, χορήγηση αντιμικροβιακών, αναλγητικών και αναστολή λήψης τροφής. Η παροχέτευση του χοληδόχου πόρου είναι βασικής σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και επιτυγχάνεται με ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) ή χειρουργική παρέμβαση. Τα αντιμικροβιακά επιτρέπουν η παροχέτευση να γίνει μετά την πάροδο της οξείας φάσης, στις περισσότερες περιπτώσεις. Η αντιμικροβιακή κάλυψη είναι παρόμοια με αυτή της χολοκυστίτιδας. Για την αναγκαιότητα προσθήκης αγωγής έναντι αναεροβίων υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα. Συνιστάται σε σοβαρή νόσο, μεγάλη ηλικία, ανοσοκαταστολή, παρουσία χολοπεπτικής αναστόμωσης και σε νοσοκομειακές λοιμώξεις.

2.8. Οξεία παγκρεατίτιδα

Η οξεία παγκρεατίτιδα, αναλόγως βαρύτητας σταδιοποιείται σε ήπια (οξεία διάμεση χωρίς ανεπάρκεια οργάνων, τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές) μέσης βαρύτητας (ανεπάρκεια οργάνων για <48 ώρες, τοπικές επιπλοκές ή έξαρση προϋπάρχουσας συννοσηρότητας) και σοβαρή (ανεπάρκεια οργάνων για >48 ώρες). Σε ασθενείς με σοβαρή παγκρεατίτιδα, λοίμωξη περιπαγκρεατικής ή παγκρεατικής νέκρωσης συμβαίνει στο 20-40% των ασθενών, με θνητότητα 35% αν συνυπάρχει ανεπάρκεια οργάνων. Η χορήγηση αντιμικροβιακών δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία οιδηματώδη παγκρεατίτιδα, εκτός αν συνυπάρχει λοίμωξη χοληφόρων ή άλλη επιβεβαιωμένη λοίμωξη (λοίμωξη στα χοληφόρα, πνευμονία, μικροβιαιμία). Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη της επιμόλυνσης των παγκρεατικών νεκρωμάτων δεν ενδείκνυται σε ασθενείς χωρίς κλινικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Η επιλοίμωξη της παγκρεατικής νέκρωσης συμβαίνει συνήθως μετά από δέκα ημέρες, συνήθως μεταξύ δεύτερης και τέταρτης εβδομάδας από την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, η

διαφοροδιάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους αντίδρασης λόγω άσηπτης νέκρωσης και αληθούς λοίμωξης είναι δύσκολη, ενώ η διαγνωστική παρακέντηση υπό απεικονιστική καθοδήγηση παραμένει η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση. Υπόνοια επιμόλυνσης παγκρεατικής νέκρωσης τίθεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν κλινικοεργαστηριακή βελτίωση μετά από 7-10 ημέρες νοσηλείας. Η παρουσία αέρα σε απεικονιστικό έλεγχο είναι συνηγορητική της διάγνωσης. Τα πλέον συχνά απομονούμενα παθογόνα προέρχονται από την εντερική χλωρίδα (*E. coli, Pseudomonas, Klebsiella και Enterococcus*). Μύκητες, κυρίως *Candida* spp, ανευρίσκονται σε ποσοστό 7,6-46% και αφορούν κυρίως ασθενείς με παρατεταμένη νοσηλεία, νοσηλεία σε ΜΕΘ ή προηγούμενη μυκηταιμία.

Αντιμικροβιακή αγωγή (**Πίνακας 5**) συνιστάται σε:

- SIRS, σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια κατά την πορεία της νόσου,
- Υπόνοια επιμόλυνσης παγκρεατικής νέκρωσης, όπως περιγράφεται ανωτέρω,
- Παγκρεατική λοίμωξη επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια νεκρωμάτων μετά από λήψη υλικού υπό απεικονιστική καθοδήγηση.

Πίνακας 5. Αντιμικροβιακή αγωγή σε επιμολυνθείσα νεκρωτική παγκρεατίτιδα

Κλινικό σύνδρομο	**Αντιμικροβιακή αγωγή**	**Διάρκεια αγωγής**	**Σχόλια**
Οξεία διάμεση οιδηματώδης παγκρεατίτιδα	Δεν απαιτείται	-	-
Νεκρωτική παγκρεατίτιδα χωρίς επιμόλυνση	Δεν απαιτείται	-	Η χορήγηση προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής δεν ενδείκνυται αν δεν υπάρχουν ενδείξεις επιμόλυνσης.
Υποψία επιμόλυνσης νεκρωτικής παγκρεατίτιδας	Επιλογή αντιμικροβιακού με επαρκή διείσδυση στο φλεγμαίνον νεκρωτικό παρέγχυμα.	Σε κλινική και εργαστηριακή βελτίωση, συνέχιση των αντιμικροβιακών για 4 εβδομάδες τουλάχιστον.	Συντηρητική αντιμετώπιση (τουλάχιστον 4 εβδομάδες) έως ότου είναι εφικτή η αφαίρεση των νεκρωμάτων ενδοσκοπικά ή χειρουργικά μετά τη δημιουργία κάψας περί την νέκρωση (wall-off necrosis).
Επιβεβαιωμένη επιμολυνθείσα νεκρωτική παγκρεατίτιδα (θετική καλλιέργεια νεκρωμάτων)	Στοχευμένη αγωγή βάσει ευαισθησίας. Επιλογή αντιβιοτικού με επαρκή διείσδυση στο φλεγμαίνον νεκρωτικό παρέγχυμα.	Τουλάχιστον 4 εβδομάδες.	

Εφόσον αποφασισθεί να χορηγηθούν αντιμικροβιακά στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω:

- Τα αντιμικροβιακά θα πρέπει να επιτυγχάνουν επαρκή διείσδυση και βακτηριοκτόνες στάθμες στο φλεγμαίνον και νεκρωτικό παρέγχυμα. Αυτό ισχύει για τις καρβαπενέμες, τη σιπροφλοξασίνη, τη μετρονιδαζόλη, τη κεφεπίμη και τη πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη.
- Η παρατεταμένη χρήση αντιμικροβιακών οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών κυρίως MRSA, εντεροκόκκων και μυκήτων.

Η ενδοσκοπική παροχέτευση νεκρωμάτων προτιμάται της χειρουργικής αντιμετώπισης. Τόσο η χειρουργική αντιμετώπιση όσο και η ενδοσκοπική παροχέτευση συστήνεται να γίνονται 4 εβδομάδες τουλάχιστον μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, λόγω μειωμένης θνητότητας σε σχέση με πιο πρώιμη παρέμβαση.

2.9. Αποστήματα ήπατος

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται στο απόστημα του ήπατος αφορούν κυρίως Gram-αρνη-

τικά αερόβια (εντεροβακτηριακά), εντερόκοκκους, διάφορους στρεπτόκοκκους και αναερόβια. Λιγότερο συχνά αίτια αποτελούν η επιμολυνθείσα εχινόκοκκος κύστη, η λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica* σε ασθενείς με υποκείμενη αιμοχρωμάτωση και η λοίμωξη από *Bartonella henselae* και *B. quintana* σε ασθενείς με AIDS και ηπατική πελίωση.

2.9.1. Πυογόνο απόστημα

Στο 70% των περιπτώσεων είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας, ενώ στο 50% ανευρίσκεται υποκείμενη εστία στο γαστρεντερικό ή στα χοληφόρα. Με τη διάγνωση του αποστήματος, πρέπει να εκτελούνται ορολογικές δοκιμασίες για επιβεβαίωση ή αποκλεισμό αμοιβαδικού αποστήματος, ενώ στη χώρα μας είναι επιβεβλημένο το σκεπτικό για τυχόν επιμολυνθείσα εχινόκοκκο κύστη. Επί αποκλεισμού, εκτελείται διαδερμική παροχέτευση του αποστήματος υπό απεικονιστική καθοδήγηση. Σπανιότερα, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση. Συντηρητικά (χωρίς ανάγκη διαδερμικής παροχέτευσης) μπορεί να αντιμετωπισθούν μικρά σχετικά αποστήματα <5 cm. Ο καθετήρας της παροχέτευσης αφαιρείται 2-3 εβδομάδες αργότερα, όταν τα τοιχώματα έχουν συμπέσει. Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται είναι αυτά του **Πίνακα 1**, δηλ. κεφτριαξόνη ή σιπροφλοξασίνη, σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη, μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, ή ερταπενέμη (επί γνωστού αποικισμού ή παρουσίας παραγόντων κινδύνου για ESBL, όμως, η ερταπενέμη δεν παρέχει αντιψευδομοναδική κάλυψη), με πιθανή αποκλιμάκωση με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται και εξαρτάται από την επαρκή παροχέτευση και την κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση στη θεραπεία. Η αποκλιμάκωση σε από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή γίνεται βάσει των αποτελεσμάτων ευαισθησίας, εφόσον υπάρχουν θεραπευτικές επιλογές με καλή φαρμακοκινητική και ο ασθενής είναι σε θέση να λάβει φάρμακα από το στόμα.

2.9.2. Αμοιβαδικό απόστημα

Η θεραπεία είναι φαρμακευτική. Επί τεκμηρίωσης αμοιβαδικού αποστήματος (θετικός ορολογικός έλεγχος, ή/και θετικό αντιγόνο/PCR για *E. histolytica* σε υλικό αναρρόφησης αποστήματος), χορηγείται μετρονιδαζόλη (750 mg x 3, per os) για 7-10 ημέρες, ακολουθούμενη από χορήγηση ενδοαυλικών αμοιβαδοκτόνων με δράση έναντι των αμοιβαδικών κύστεων, όπως παρομομυκίνη (25-35 mg/kg συνολική ημερήσια δόση, διαιρεμένη σε 3 ισόποσες δόσεις) για διάστημα 7 ημερών. Τα συμπτώματα υποχωρούν εντός 4-5 ημερών. Επί εμμονής της συμπτωματολογίας, υποψίας λοιπών διαγνώσεων, ή/και σε ευμεγέθη αποστήματα (> 10cm), μπορεί να απαιτηθεί διαδερμική παροχέτευση.

2.10. Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος

Η συχνότερη αιτία μη προγραμματισμένης επανεισαγωγής ενός ασθενούς μετά από μια χειρουργική επέμβαση είναι η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος. Το 0,5-3% των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση θα εμφανίσουν λοίμωξη χειρουργικού τραύματος. Οι ασθενείς που εμφανίζουν λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος νοσηλεύονται 7-11 ημέρες περισσότερο από τους ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Η κατηγοριοποίηση των λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος περιλαμβάνει:

Επιφανειακή λοίμωξη χειρουργικής τομής. Αφορά μόνο το δέρμα ή και τον υποδόριο ιστό που περιλαμβάνεται στη χειρουργική τομή. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: τοπικό οίδημα, αυξημένη θερμότητα, εκροή υγρού, ερύθημα πέριξ της τομής, άλγος και διάσπαση του τραύματος.

Εν τω βάθει λοίμωξη χειρουργικής τομής. Αφορά τις περιτονίες και τα μυϊκά στρώματα που περιλαμβάνονται στη χειρουργική τομή. Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά της επιφανειακής λοίμωξης και επιπλέον μπορεί να εμφανιστούν, πυρετός και ψηλαφητή κλυδάζουσα μάζα. Συνήθως υπάρχει αύξηση των δεικτών φλεγμονής και λευκοκυττάρωση.

Λοίμωξη που αφορά τα όργανα/ανατομικό χώρο που προσπελάστηκαν κατά την επέμβαση. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη διάνοιξη και παροχέτευση του τραύματος με λήψη καλλιεργειών, τον καθαρισμό και έκπλυση με φυσιολογικό ορό, την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών καθώς και την εφαρμογή αρνητικής πίεσης τοπικά. Η τακτική αλλαγή και ο καθαρισμός του τραύματος επιτρέπουν την ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού και την

επούλωσή του κατά δεύτερο σκοπό. Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής συνιστάται σε περίπτωση εμφάνισης εκτεταμένης επιφανειακής λοίμωξης με ερύθημα που ξεπερνάει κατά 5cm τα όρια του χειρουργικού τραύματος, εν τω βάθει λοίμωξης και λοίμωξης που αφορά τα όργανα/ανατομικό χώρο που προσπελάστηκαν κατά το χειρουργείο και σε περίπτωση εμφάνισης συστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου.
Η επιλογή του αντιμικροβιακού σχήματος θα καθοριστεί από την εντόπιση της προηγηθείσας εγχείρησης και την προηγηθείσα χρήση αντιμικροβιακών. Τροποποίηση μπορεί να γίνει με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Η διάρκεια θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα και έκταση της λοίμωξης καθώς και την επάρκεια της παροχέτευσης του τραύματος. Επισημαίνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά αντιμικροβιακά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές.

2.11. Λοιμώξεις στον πολυτραυματία

Οι λοιμώξεις στον πολυτραυματία παραμένουν ένα μεγάλο πρόβλημα και είναι υπεύθυνες για το 20% των θανάτων που επισυμβαίνουν. Σχετίζονται συχνά με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων και εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες 4 ημέρες από τον τραυματισμό. Με τη λύση των φυσιολογικών φραγμών (δέρμα, βλεννογόνοι) κατά τον τραυματισμό, στείροι ιστοί επιμολύνονται με μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας, του δέρματος, των βλεννογόνων αλλά και του περιβάλλοντος. Ο κίνδυνος λοίμωξης εκτός από τη διάσπαση των ανατομικών φραγμών σχετίζεται και με τις διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά τη νοσηλεία. Οι συνήθεις λοιμώξεις στον πολυτραυματία περιλαμβάνουν, λοιμώξεις μαλακών μορίων και χειρουργικής θέσης, πνευμονία, λοιμώξεις κεντρικών φλεβικών γραμμών και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ανάλογα με τον εντοπισμό των τραυμάτων. Η τήρηση βασικών αρχών της χειρουργικής και η αντιμετώπιση του shock παραμένουν οι κεντρικοί πυλώνες αντιμετώπισης. Και στην περίπτωση του πολυτραυματία ισχύουν οι βασικοί κανόνες της αντιμικροβιακής προφύλαξης και χορηγούνται αντιμικροβιακά ανάλογα με την εντόπιση των τραυμάτων. Συνιστάται περιεγχειρητική κάλυψη (1-3 δόσεις) με χορήγηση κεφαλοσπορίνης 2ης ή 3ης γενιάς με την προσθήκη αντιαναερόβιου αντιμικροβιακού ή αμινοπενικιλλίνης με αναστολέα β-λακταμασών. Σε περίπτωση παρουσίας παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από MRSA συνιστάται προσθήκη 1-2 δόσεων αντιμικροβιακού με δράση έναντι του MRSA (Βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη, νταπτομυκίνη, λινεζολίδη).

2.12. Θλαστικά τραύματα

Ο χειρουργικός καθαρισμός με φυσιολογικό ορό και η καλή αιμόσταση, αποτελούν τις βασικές αρχές αντιμετώπισης. Η χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης θα εξαρτηθεί από τον μηχανισμό, την έκταση και την εντόπιση του τραύματος, την ηλικία και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς (**Πίνακας 6).**

Πίνακας 6: Αντιμετώπιση θλαστικών τραυμάτων

Είδος τραύματος	**Αντιμετώπιση**	**Αντιμικροβιακά**
Τριχωτού κεφαλής, προσώπου, καθαρά τέμνοντα όργανα.	Καθαρισμός και συρραφή	Όχι
Τραύματα ρυπαρά, τραύματα από πυροβόλο όπλο, τραύματα που αντιμετωπίζονται με καθυστέρηση.	Καθαρισμός, επούλωση κατά 2ο σκοπό	Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη **ή** αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, για 5 ημέρες **ή** κλινδαμυκίνη[1]
Μεγάλες κακώσεις μαλακών μορίων, λίαν ρυπαρά τραύματα περινέου, τραύματα που γειτνιάζουν με άλλους ιστούς.	Χειρουργικός καθαρισμός	Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη *ή* αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, για 5 ημέρες

1. Επί αλλεργίας στην αμπικιλλίνη

Η αντιτετανική κάλυψη σε περίπτωση τραυματισμού παρουσιάζεται στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 7. Ενδείξεις εμβολιασμού για τον τέτανο ασθενών με τραύμα

	Καθαρά, ελάσσονα τραύματα		**Όλα τα λοιπά τραύματα***	
	DTaP ή Tdap/Td/Tdap-IPV[1]	TIG[2]	DTaP ή Tdap/Td/Tdap-IPV[1]	TIG[2]
Άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού ή λιγότερες από 3 δόσεις	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι
3 ή περισσότερες δόσεις	Όχι[3]	Όχι	Όχι[4]	Όχι

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

** Όπως, για παράδειγμα, στις περιπτώσεις πρόσφατου ρυπαρού τραύματος (με χώμα, κόπρανα ή σίελο), συμπεριλαμβανομένων και των θλαστικών ή διατιτραινόντων τραυμάτων, των εγκαυμάτων ή του κρυοπαγήματος, καθώς και εκείνων από δήγματα ζώων ή από βλήμα.*

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

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

3. Ναι, εάν έχουν παρέλθει ≥10 έτη από την τελευταία δόση εμβολίου που περιέχει τοξοειδές τετάνου.

4. Ναι, εάν έχουν παρέλθει ≥5 έτη από την τελευταία δόση εμβολίου που περιέχει τοξοειδές τετάνου.

3. Λοιμώξεις στην αγγειοχειρουργική

Η συχνότητα της λοίμωξης ανέρχεται σε 0,5-5% και διακρίνεται σε:

1. **Πρώιμη λοίμωξη:** εμφάνιση <3 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση. Συνήθεις ενοχοποιούμενοι μικροοργανισμοί είναι: *S. aureus* (50-80%), *E. coli, Proteus* sp., *P. aeruginosa, Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp.
2. **Όψιμη λοίμωξη:** εμφάνιση >3 μήνες μετά την επέμβαση. Ενοχοποιούνται: *Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, Corynebacterium* sp., *B. fragilis, Candida* sp, αλλά και Gram-αρνητικά βακτήρια.

Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, ανάλογα με το βάθος της, χωρίζεται σε τρεις βαθμούς κατά Szilagyi:

Βαθμός I: επιπολής δερματική λοίμωξη.

Βαθμός II: λοίμωξη υποδορίου ιστού μέχρι την περιτονία του Scarpa.

Βαθμός III: εν τω βάθει στρώματα (περιτονίες, μύες) με συμμετοχή των μοσχευμάτων.

3.1. Αντιμετώπιση

Στους βαθμούς I και II δίδεται εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή. Στον βαθμό III γίνεται διάνοιξη τραύματος και 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, εφόσον είναι εφικτό.

Στον βαθμό III, αρχικά δίδεται ευρεία εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή με κάλυψη έναντι Gram-αρνητικών και Gram-θετικών παθογόνων και στη συνέχεια γίνεται τροποποίηση με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών. Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία θα εξαρτηθεί από τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για

ύπαρξη πολυανθεκτικών παθογόνων (προηγούμενη νοσηλεία, προηγούμενη χορήγηση αντιμικροβιακών τους τελευταίους 3- 6 μήνες).
Δεν υπάρχει ομοφωνία για την ιδανική διάρκεια θεραπείας των αγγειοχειρουργικών λοιμώξεων. Σε περίπτωση αφαίρεσης του ξένου σώματος και επαρκούς χειρουργικού καθαρισμού, προτείνεται η χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής, ανάλογα με το παθογόνο, για δύο εβδομάδες και αν υπάρχει επιλογή από του στόματος, για άλλες 2-4 εβδομάδες. Εάν γίνει στον ίδιο χρόνο αντικατάσταση του ξένου σώματος από νέο, προτείνεται η χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής για διάστημα 4-6 εβδομάδων για μείωση του κινδύνου υποτροπής. Μεγαλύτερο διάστημα θεραπείας, από 3 με 6 μήνες έως και ένα έτος, προτείνεται στη βιβλιογραφία για δυσίατες λοιμώξεις. Στους ασθενείς που δεν δύναται να αφαιρεθεί το ξένο σώμα η μακροχρόνια έως και δια βίου αντιμικροβιακή αγωγή είναι απαραίτητη.

4. Διαβητικό πόδι

Οι λοιμώξεις των μαλακών μορίων των κάτω άκρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της νοσηρότητας, από υψηλή πιθανότητα απώλειας του σκέλους και υπερβολική επιβάρυνση του κόστους παροχής υπηρεσιών υγείας. Ιδιαίτερο ρόλο στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού παίζει η ύπαρξη ελκών που, κατά κανόνα, σχετίζεται με την παρουσία διαβητικής νευροπάθειας. Η συνύπαρξη διαβητικής μικρο- ή μακρο-αγγειοπάθειας και η μεταβολή της ανοσολογικής απάντησης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, συμβάλλουν ιδιαίτερα στην εκδήλωση και στην εξέλιξη αυτών των λοιμώξεων. Τα κυριότερα μικροβιακά στελέχη που ευθύνονται για την επιμόλυνση των άτονων διαβητικών ελκών και την ανάπτυξη λοίμωξης των μαλακών μορίων των κάτω άκρων είναι **αερόβιοι Gram-θετικοί κόκκοι**, και κυρίως ο *S. aureus*. Σε ασθενείς, όμως, με χρόνιες ελκωτικές βλάβες ή με προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών συμμετέχουν και **Gram-αρνητικά βακτηρίδια,** ενώ όταν συνυπάρχουν ισχαιμικές ή γαγγραινώδεις βλάβες, τότε είναι πολύ πιθανή η συμμετοχή και **αναερόβιων μικροοργανισμών (Πίνακας 8**).
Ιδιαίτερη σημασία έχει η τεκμηρίωση της συμμετοχής των υποκείμενων οστών με την ανεύρεση σημείων οστεομυελίτιδας είτε με απεικονιστικό έλεγχο είτε ακόμη καλύτερα με τη λήψη οστικής βιοψίας.

Πίνακας 8. Παθογόνα μικροβιακά στελέχη που σχετίζονται με το είδος της λοίμωξης των μαλακών μορίων (βλέπε Πίνακα 9 για την κλινική κατηγοριοποίηση της λοίμωξης του διαβητικού ποδιού)

Είδος λοίμωξης μαλακών μορίων ποδιού	**Παθογόνα μικροβιακά στελέχη**
Κυτταρίτιδα χωρίς ανοικτό δέρμα.	β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (Group A, B, C, G), χρυσίζων σταφυλόκοκκος.
Φλεγμαίνον έλκος ήπιας βαρύτητας ± προηγηθείσα αντιμικροβιακή αγωγή, χωρίς προηγούμενη νοσηλεία.	Χρυσίζων σταφυλόκοκκος, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (Group A, B, C, G).
Φλεγμαίνον έλκος μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας. Προηγηθείσα αντιμικροβιακή αγωγή, ιστορικό υποτροπής ή αποτυχίας σε προηγούμενη θεραπεία, ιστορικό νοσηλείας, ισχαιμία σκέλους.	Χρυσίζων σταφυλόκοκκος, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (Group A, B, C, G), εντερόκοκκος, εντεροβακτηριακά, ψευδομονάδα, αναερόβια, μύκητες.

4.1. Διάγνωση

Η διάγνωση της λοίμωξης μαλακών μορίων που σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη είναι κλινική και βασίζεται στην παρουσία τοπικών και συστηματικών σημείων φλεγμονής. Απαραίτητη, επίσης, είναι η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της λοίμωξης με βάση συγκεκριμένα 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.
Η κλινική κατηγοριοποίηση του διαβητικού ποδιού καταγράφεται στον **Πίνακα 9**.
Η κατηγοριοποίηση αυτή βοηθά στην εκτίμηση του κινδύνου θανάτου, της πιθανότητας απώλειας του σκέλους και στον καθορισμό του χρόνου και του τρόπου αντιμετώπισης. Για ασθενείς που κατατάσσονται στην κατηγορία 3 ή 4 θα πρέπει να αποσαφηνίζεται εάν υπάρχει οστική συμμετοχή (οστεομυελίτιδα). Για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας αρχικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός κριτηρίων όπως θετικό τεστ επαφής στυλεού στο οστό (prone to bone test), απλή ακτινογραφία και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και εκτίμηση της οστικής συμμετοχής. Εναλλακτικές μέθοδοι είναι το PET-CT το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ή το SPECT.

Πίνακας 9. 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 τουλάχιστον εκδηλώσεων λοίμωξης: Τοπικό οίδημα ή σκληρία Ερύθημα >0,5 - <2 cm γύρω από το έλκος Τοπική ευαισθησία ή πόνος Αύξηση θερμότητας Πυώδης έκκριση και *απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης που οφείλεται σε άλλο αίτιο (ουρική αρθρίτιδα, τραύμα, άρθρωση Charcot, κάταγμα, θρόμβωση, ή φλεβική στάση)*
Μέτρια	**3**	Λοίμωξη χωρίς συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία περιλαμβάνει: Κυτταρίτιδα επεκτεινόμενη πέραν των 2 cm από τα χείλη του έλκους ή και συμμετοχή ιστών σε βάθος πέραν του δέρματος και της υποδορίου περιτονίας (μύες, τένοντες, αρθρώσεις και οστά).
Σοβαρή	**4**	Λοίμωξη σε ασθενή με συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (SIRS) με δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω: Θερμοκρασία >38° C ή <36° C Σφύξεις >90/λεπτό Αναπνοές >20/λεπτό ή pCO_2 <32 mmHg Λευκά αιμοσφαίρια >12.000/mm^3 ή >10% άωρες μορφές πολυμορφοπυρήνων.

Σε άτονα έλκη διαβητικών ποδιών που δεν έχουν κλινικά σημεία φλεγμονής, δεν συνιστάται η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων
Σε υπόνοια λοίμωξης, πριν την έναρξη αντιμικροβιακών, συνιστάται η λήψη ιστικής καλλιέργειας μετά τοπική αντισηψία και καθαρισμό νεκρωμάτων από το έλκος. Η ιστική καλλιέργεια προτιμάται έναντι της καλλιέργειας με στυλεό. Επανάληψη των καλλιεργειών μπορεί να αποβεί χρήσιμη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται

στη χορηγούμενη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση, υπάρχει κίνδυνος απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών τα οποία παριστούν αποικισμό και όχι αληθή παθογόνα.
Σε υπόνοια οστεομυελίτιδας, η λήψη οστικής καλλιέργειας θεωρείται κριτήριο για τη διάγνωση και τον καθορισμό του ή των παθογόνων μικροοργανισμών. Η καλλιέργεια πρέπει να λαμβάνεται με άσηπτες συνθήκες (διαδερμικά μέσω μη μολυσμένου ιστού ή διεγχειρητικά). Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμικροβιακά, για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων συνιστάται, αν είναι δυνατόν, η διακοπή των αντιμικροβιακών για λίγες ημέρες, ιδανικά τουλάχιστον για δύο εβδομάδες. Παράλληλα, η ιστολογική εξέταση μετά από λήψη οστικής βιοψίας έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιμικροβιακά και μεγαλύτερη ειδικότητα, αν υπάρχει υπόνοια επιμόλυνσης της καλλιέργειας με στυλεό. Σε κάθε περίπτωση, η στενή συνεργασία κλινικού ιατρού και μικροβιολογικού εργαστηρίου θεωρείται απαραίτητη.

4.2. Θεραπεία

Σε όλα τα μολυσμένα έλκη πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακοί παράγοντες με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, πάντα όμως σε συνδυασμό με τη σωστή, κατά περίπτωση, τοπική χειρουργική θεραπεία. Η εμπειρική επιλογή αντιμικροβιακού πριν τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών στηρίζεται στη σοβαρότητα της λοίμωξης και στο είδος των μικροβιακών στελεχών που πιθανολογούνται ως υπεύθυνα της λοίμωξης.
Εμπειρική θεραπεία έναντι στρεπτοκόκκων και σταφυλοκόκκων μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με οξεία, ήπιας βαρύτητας, φλεγμονή χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα, όπως η πρόσφατη νοσηλεία και το ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών (**Πίνακας 10**).
Σε μέτριας βαρύτητας ή σοβαρές λοιμώξεις και εν αναμονή των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος, απαιτείται η χορήγηση αντιμικροβιακών με ευρύ φάσμα δράσεως έναντι Gram-θετικών κόκκων, Gram-αρνητικών βακτηριδίων και αναεροβίων, ιδιαίτερα εάν έχουν ήδη χορηγηθεί αντιμικροβιακά ή υπάρχει ιστορικό απομόνωσης MRSA ή άλλων ανθεκτικών στελεχών (**Πίνακας 10**).
Μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών γίνεται τροποποίηση του αντιμικροβιακού σχήματος. Η ποιότητα του δείγματος για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, έχει ιδιαίτερη σημασία. Η συνεργασία με εξειδικευμένο ιατρό στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων θεωρείται απαραίτητη, ιδίως όταν απομονώνονται πολυανθεκτικά ή ασυνήθη παθογόνα.
Όλες οι σοβαρές λοιμώξεις και μέρος των μέτριας βαρύτητας λοιμώξεων των μαλακών μορίων του διαβητικού ποδιού, απαιτούν νοσηλεία και ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών 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, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει κλινική ανταπόκριση και δεν υπάρχει αντένδειξη για την από του στόματος αγωγή.
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 δέρματος και μαλακών μορίων,** χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων για **1-2 εβδομάδες** είναι αρκετή.
- Σε **μέτριες και σοβαρές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων,** η συνήθης διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής κυμαίνεται από **3 έως 4 εβδομάδες, εάν η λοίμωξη βελτιώνεται με ρυθμό βραδύτερο του αναμενόμενου** 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 **έως 6 εβδομάδες** και εξαρτάται από τη χειρουργική αφαίρεση ή όχι του μολυσμένου οστού.

Εάν η λοίμωξη δεν ελέγχεται με το αρχικό σχήμα αντιμικροβιακής αγωγής, τότε πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο της διακοπής όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων για μερικές ημέρες και τη λήψη εν συνεχεία καλλιεργειών.

Πίνακας 10. Προτεινόμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για τις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού

Σοβαρότητα Λοίμωξης	Πρόσθετοι Παράγοντες	Συνήθη Παθογόνα	Πιθανά εμπειρικά αντιμικροβιακά σχήματα
Ήπια	Απουσία παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα	Gram (+)	Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, β-γενεάς κεφαλοσπορίνη
	Αλλεργία ή δυσανεξία σε β-λακτάμες	Gram (+)	Κλινδαμυκίνη, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, κοτριμοξαζόλη, δοξυκυκλίνη
	Πρόσφατη χορήγηση αντιμικροβιακών	Gram (+) Gram (-)	Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη κοτριμοξαζόλη
	Υψηλού κινδύνου για MRSA	MRSA	Λινεζολίδη, κοτριμοξαζόλη, κλινδαμυκίνη, δοξυκυκλίνη, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη
Μέτρια ή Σοβαρή	Απουσία παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα	Gram (+) + Gram (-)	Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, Αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη, Κεφαλοσπορίνη 2ης ή 3ης γενιάς
	Παρουσία παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα	Gram (+) + Gram (-)	Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, Κεφαλοσπορίνη γ-γενεάς με δράση έναντι της ψευδομονάδας, κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη, μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, κολιστίνη, καρβαπενέμες. + Βανκομυκίνη *ή* δαπτομυκίνη *ή* λινεζολίδη

Πρέπει να τονισθεί ότι σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού έχει ο χειρουργικός καθαρισμός, όταν απαιτείται, με τακτικές και προσεκτικές αλλαγές και με αποφυγή κάθε μορφής πίεσης στην πάσχουσα περιοχή. Άμεση χειρουργική αντιμετώπιση είναι αναγκαία σε σοβαρές ή μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις που επιπλέκονται με γάγγραινα, νεκρωτική λοίμωξη, απόστημα, επέκταση κάτω από την περιτονία, σύνδρομο διαμερίσματος ή σοβαρή ισχαιμία σκέλους. Η αξιολόγηση της επάρκειας της αιμάτωσης είναι αναγκαία σε κάθε ασθενή και εφόσον υπάρχει διαταραχή της, η αποκατάστασή της είναι σημαντικός και καθοριστικός θεραπευτικός παράγοντας. Επισημαίνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικώς αντιμικροβιακά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές, διότι δεν είναι αποτελεσματικά, ενώ συγχρόνως επάγουν ανθεκτικά μικρόβια.

5. Λοιμώξεις μετά από σπληνεκτομή

Οι σπληνεκτομηθέντες παρουσιάζουν κίνδυνο για εμφάνιση συνδρόμου κεραυνοβόλου σήψης, η οποία παρουσιάζει θνητότητα 40-70%. Η επίπτωση του συνδρόμου ανέρχεται σε 0,13 επεισόδια/100 άτομα-έτη και είναι μεγαλύτερη τα 2-3 έτη μετά τη σπληνεκτομή, αλλά παραμένει αυξημένη δια βίου. Οφείλεται κυρίως σε μικροβιακά στελέχη που έχουν κάψα *όπως Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis,* και *Haemophilus influenzae* type b. Ταχεία αναγνώριση του συνδρόμου και άμεση χορήγηση αντιμικροβιακών είναι καθοριστικής σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου. Η πρόληψη εμφάνισης λοιμώξεων μετά από σπληνεκτομή περιλαμβάνει εμβολιασμούς, αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη και εκπαίδευση του ασθενούς. Τα συνιστώμενα εμβόλια στους ενήλικες (**Πίνακας 11**) σε προγραμματισμένη σπληνεκτομή πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί τουλάχιστον 14 ημέρες πριν την επέμβαση. Αν δεν χορηγηθούν πριν την επέμβαση, θα πρέπει

να γίνουν μετά, όταν η κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιηθεί (π.χ. κατά την έξοδο από το νοσοκομείο). Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συνιστάται για 2-3 έτη τουλάχιστον. Φάρμακα πρώτης επιλογής από του στόματος είναι η πενικιλλίνη V 250 mg δύο φορές την ημέρα ή η αμοξυκιλλίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αλλεργία στις β-λακτάμες συνιστάται κλαριθρομυκίνη 250 mg δύο φορές την ημέρα.

Πίνακας 11. Εμβολιασμοί ενηλίκων ασθενών με σπληνεκτομή

Εμβόλιο	**Συχνότητα χορήγησης**	**Σχόλιο**
Συζευγμένο πνευμονιοκόκκου (PCV20)	Άπαξ	Μετά το PCV20 δεν συστήνεται χορήγηση PPSV23
Τετραδύναμο συζευγμένο κατά μηνιγγιτιδοκόκκου (MenACWY)	Δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και επανάληψη κάθε 5 χρόνια.	
Πρωτεϊνικό έναντι μηνιγγιτιδοκόκκου ομάδας Β (MenB-4C ή MenB-FHbp)	Δύο δόσεις του εμβολίου MenB-4C με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μηνός. **ή** 3 δόσεις εμβολίου MenB-FHbp, τους μήνες 0, 1-2 και 6.	Τα δύο εμβόλια δεν είναι ανταλλάξιμα μεταξύ τους.
Συζευγμένο έναντι αιμοφίλου ινφλουένζας τύπου b, (Hib)	Άπαξ	Εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν*
Εποχικό έναντι γρίπης	Μία φορά το χρόνο κατά την περίοδο της γρίπης.	

** Ανεμβολίαστα θεωρούνται τα άτομα τα οποία α) δεν έχουν λάβει τον προβλεπόμενο αριθμό δόσεων εμβολίου Hib μέχρι την ηλικία των 14 μηνών ή β) δεν έχουν λάβει καμία δόση εμβολίου Hib μετά την ηλικία των 14 μηνών.*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49.
2. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L et al. Duration of antimicrobial therapy in treating complicated intra-abdominal infections: a comprehensive review. *Surg Infect (Larchmt)* 2016;17(1):9-12.
3. Marcus G, Levy S, Salhab G et al. Intra-abdominal Infections: the role of anaerobes, enterococci, fungi, and multidrug-resistant organisms. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):ofw232.
4. Zhang J, Yu WQ, Chen W et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric anti-enterococcal therapy for intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2021;22(2):131-43.
5. Mazuski JE, Tessier JM, May AK et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18(1):1-76.
6. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16.
7. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-1101.
8. Roediger R, Lisker-Melman M. Pyogenic and amebic infections of the liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):361-77.
9. Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(7):ofy161.
10. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis.

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):55-72. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(11):534.
11. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27.
12. Reuken PA, Albig H, Rödel J et al. Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome. *Pancreas.* 2018;47(1):92-8.
13. Ozgun H, Ertugrul B., Soyder A, Ozturk B, Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: Adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg.* 2010;8(2):159-63.
14. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
15. Sartelli M, Mefire A, Labricciosa F et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29.
16. Seidelman JL, Mantyh CR, Anderson DJ. Surgical site infection prevention: A Review. *JAMA.* 2023;329(3):244-52.
17. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3687.
18. Salminen P, Paajanen H, Rautio T et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;313(23):2340-8
19. CODA Collaborative; Flum DR, Davidson GH, Monsell SE et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1907-19.
20. Mazuski JE, Tessier JM, May AK et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1):1-76.
21. Stollman N, Smalley W, Hirano I; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1944-9.
22. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;160(3):906-11.e1.
23. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2020 May;15(1):32.
24. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. World J Emerg Surg. 2018;13:24.
25. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
26. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. N Engl J Med. 2017;377(23):2253-65.
27. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1116-31.
28. Piano S, Fasolato S, Salinas F et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology.* 2016;63(4):1299-309.
29. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-247.
30. Bass GA, Dzierba AL, Taylor B, Lane-Fall M, Kaplan LJ. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(2):811-25.
31. Bonomo RA, Chow AW, Edwards MS et al. 2024 Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on complicated intra-abdominal infections: risk assessment, diagnostic imaging, and microbiological evaluation in adults, children, and pregnant people. *Clin Infect Dis.* 2024;79 (Supplement_3):S81-S87.
32. Sartelli M, Tascini C, Coccolini F et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use. *World J Emerg Surg.* 2024;19(1):23.

Κεφάλαιο 20

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Συντονίστρια:
Δήμητρα Καββαθά

Ομάδα Εργασίας:
Κωνσταντίνος Θωμάς, Νικόλαος Δανιάς, Κωνσταντίνος Τσιούτης, Πολύδωρος Τόφας, Παναγιώτης Πετρίκκος, Γιώργος Σιακαλλής

1. Λοίμωξη χειρουργικού πεδίου

Ως «λοίμωξη χειρουργικού πεδίου (ΛΧΠ)» ή «λοίμωξη χειρουργικού τραύματος» ορίζεται η λοίμωξη που απαντά κατά τις πρώτες 30 ημέρες μετά την εγχείρηση ή εντός 1 έτους εφόσον έχουν τοποθετηθεί ξένα σώματα και αφορά είτε την χειρουργική τομή είτε τους εν τω βάθει ιστούς όλης της έκτασης του χειρουργικού πεδίου. Αποτελεί μία από τις συχνότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και την τρίτη (και κατ' άλλους, τη δεύτερη) σε συχνότητα λοίμωξη που σχετίζεται με φροντίδα υγείας. Το 0,5-10% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση θα αναπτύξει λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου, η οποία κατά τα δύο τρίτα αφορά τη χειρουργική τομή και κατά το υπόλοιπο ένα τρίτο όργανα ή χώρους που έγιναν προσιτά κατά την εγχείρηση. Η επίπτωση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου κυμαίνεται μεταξύ 0,1-5,7 λοιμώξεις ανά 1000 μετεγχειρητικές ασθενοημέρες, αναλόγως του είδους της επέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εν τω βάθει λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου ευθύνονται για το 77% της θνητότητας των χειρουργικών ασθενών. Γενικά, η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου πενταπλασιάζει την πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, αυξάνει μέχρι και 60% την πιθανότητα εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, διπλασιάζει την πιθανότητα θανάτου και εκτοξεύει το συνολικό κόστος αποκατάστασης, αφού και η απλή διαπύηση του τραύματος αυξάνει κατά 10 ημέρες περίπου τη νοσηλεία. Το 1980, για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών προεγχειρητικά μειώνει κατά το ήμισυ, τουλάχιστον, το ποσοστό των λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου.
Ως «περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη» ορίζεται η εφάπαξ ή βραχείας διαρκείας (στις περισσότερες περιπτώσεις όχι μεγαλύτερη των 24 ωρών) χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων, πριν την έναρξη του χειρουργείου και πριν από τον ενδεχόμενο ενοφθαλμισμό μικροβίων στο χειρουργικό τραύμα, που έχει σκοπό την αποτροπή ανάπτυξης λοίμωξης στο χειρουργικό πεδίο. Η απόφαση για χορήγηση χειρουργικής αντιμικροβιακής προφύλαξης βασίζεται σε παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Οι παράγοντες αυτοί ορίζονται από την κατηγορία της επέμβασης, τη φυσική κατάσταση και το ιστορικό του ασθενούς, όπως και τις ιδιότητες του αντιμικροβιακού παράγοντα.

Για τον σωστό σχεδιασμό των σχημάτων περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης, πρέπει να γνωρίζουμε την απάντηση στις παρακάτω ερωτήσεις:

1.1. Ποιά τα χαρακτηριστικά της;

Τα αντιμικροβιακά που θα χρησιμοποιηθούν πρέπει:

- Να είναι αποτελεσματικά έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών που έχουν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας στην περιοχή του χειρουργικού πεδίου.
- Να επιτυγχάνουν υψηλές στάθμες στο αίμα και κυρίως στους ιστούς του χειρουργικού πεδίου κατά τη διάρκεια της επέμβασης και τουλάχιστον για τις πρώτες 6-12 μετεγχειρητικές ώρες.
- Να συνοδεύονται από το μικρότερο δυνατό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Να είναι δραστικά έναντι της χλωρίδας του εκάστοτε οργάνου.
- **Να έχουν χαμηλό κόστος.**

Σημειώνεται ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη από μόνη της δεν αρκεί για την αποτελεσματική πρόληψη των ΛΧΠ. Άλλα μέτρα που έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την επίπτωση των ΛΧΠ είναι η εφαρμογή άσηπτης χειρουργικής τεχνικής στο μικρότερο δυνατό χρόνο, ο έλεγχος του περιβάλλοντος του χειρουργείου (χρήση αποστειρωμένων ρομπών από όλη τη χειρουργική ομάδα, αυστηρή εφαρμογή υγιεινής των χεριών), η αποφυγή ξυραφιών για την απομάκρυνση των τριχών από το χειρουργικό πεδίο και η χρήση ειδικών clippers, ο αποαποικισμός από *S. aureus* με ενδορρινικά και δερματικά σκευάσματα σε επεμβάσεις υψηλού κινδύνου, το μπάνιο του ασθενούς την προηγουμένη ημέρα με αντισηπτικό σαπούνι χλωρεξιδίνης και αλκοόλης και η διατήρηση νορμοθερμίας (> 36^{0}C) και ευγλυκαιμίας (<150 mg/dl) περιεγχειρητικά.

1.2. Πότε χορηγείται;

Ο κίνδυνος εμφάνισης χειρουργικών λοιμώξεων αυξάνει 2 με 3 φορές, αν το αντιμικροβιακό δοθεί αφού γίνει η τομή και πάνω από 6 φορές, αν δοθεί πολύ νωρίς. Ο καταλληλότερος χρόνος χορήγησης των αντιβιοτικών είναι 30-60 λεπτά πριν την τομή στο δέρμα, χρόνος που συμπίπτει με την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία. Για τη βανκομυκίνη και τις φθοριοκινολόνες, η έναρξη πρέπει γίνεται 120 λεπτά πριν την τομή στο δέρμα.

1.3. Πώς χορηγείται;

Ενδοφλεβίως.

1.4. Σε ποιες χειρουργικές επεμβάσεις χορηγείται;

Οι χειρουργικές επεμβάσεις σύμφωνα με την κατάταξη Altemeier (1964) και National Research Council διακρίνονται βάσει του βαθμού μικροβιακής μόλυνσης σε:

Καθαρές (clean). Είναι οι επεμβάσεις που δεν διανοίγονται, το βρογχικό δένδρο, το γαστρεντερικό και ο ουροποιογεννητικός σωλήνας, δηλαδή οι εγχειρήσεις θυρεοειδούς, παραθυρεοειδών, μαστού, καρωτίδων, επινεφριδίων και αποκατάστασης κηλών κοιλιακού τοιχώματος. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 1-3% και τα παθογόνα είναι εξωγενούς προέλευσης.

Δυνητικά μολυσμένες (clean-contaminated). Είναι οι εγχειρήσεις με πιθανότητα διάνοιξης κοίλων σπλάχνων ή δυνητικά μικροβιοφόρων οργάνων, δηλαδή οι προγραμματισμένες εγχειρήσεις πεπτικού καθ' όλο το μήκος του, χοληφόρων, παγκρέατος, αιδοίου, κ.ά όπως και οι επείγουσες επεμβάσεις σε καθαρή τομή. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος εκτιμάται στο 7-8% μετά τη προφυλακτική χρήση αντιμικροβιακών για παθογόνα ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης.

Μολυσμένες (contaminated). Είναι οι επεμβάσεις όπου υπάρχει ήδη ενοφθαλμισμός του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας πριν από τη χειρουργική επέμβαση π.χ. επεμβάσεις με μείζονα διασπορά μικροβίων, όπως ειλεός ή νέκρωση εντέρου, επέμβαση ουροποιογεννητικού ή γαστρεντερι-

κού σε οξεία λοίμωξη, επέμβαση σε ξηρούς νεκρωτικούς ιστούς, κ.ά. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 15-20%.

Ρυπαρές (dirty) όπου υπάρχει ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου πριν από τη χειρουργική επέμβαση π.χ. ανοικτό τραύμα, περιτονίτιδα, παραμελημένο τραύμα, διάτρηση οργάνου κ.ά. Η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος είναι 40-50%.

Στην πρώτη κατηγορία (καθαρές), η χορήγηση περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης δεν έχει ένδειξη. Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη έχει ένδειξη μόνο για τις δυνητικά μολυσμένες και τις μολυσμένες επεμβάσεις. Στις μολυσμένες και ρυπαρές επεμβάσεις, η αντιμικροβιακή αγωγή θεωρείται θεραπεία και όχι προφύλαξη.

1.5.Υπάρχουν παράγοντες που τροποποιούν τους κανόνες;

Οι παράγοντες που μπορεί να τροποποιήσουν τη διάρκεια της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης ή το είδος των αντιμικροβιακών που θα χορηγηθούν αναγράφονται στον **Πίνακα 1.**

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν την περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη:

Ως προς τη χρονική διάρκεια		**Ως προς το είδος των αντιμικροβιακών**
Γενικοί παράγοντες	**Τοπικοί παράγοντες**	
Ηλικία >70 ή νεογνά. Μετάγγιση αίματος. Ανοσοκαταστολή (νεοπλασία, ακτινο-, χημειο-θεραπεία, κορτικοειδή). Συστηματικά και μεταβολικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, ουραιμία, κίρρωση, αλκοολισμός, οξέωση). Κατά ASA γενική κατάσταση (υψηλού κινδύνου > II). Δυσθρεψία ή παχυσαρκία. Παρατεταμένη διάρκεια προεγχειρητικής νοσηλείας.	Ανεπαρκής ασηψία. Κακή τεχνική. Πολύωρες εγχειρήσεις. Κατάχρηση διαθερμίας. Ισχαιμία των ιστών. Ξένα σώματα. Αιματώματα. Κοιλότητες.	Διαμονή σε οίκους ευγηρίας ή άλλες μονάδες υγειονομικού χαρακτήρα. Πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακών (προηγούμενους 3 μήνες). Πρόσφατη νοσηλεία (προηγούμενους 3 μήνες).

1.6. Ποια η διάρκεια χορήγησής της;

Η πλειονότητα των δημοσιευμένων στοιχείων καταδεικνύει ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη μετά το πέρας της εγχείρησης είναι περιττή. Οι περισσότερες μελέτες που συγκρίνουν τη προφύλαξη μίας δόσεως με αυτή των πολλών δόσεων δεν έχουν παρουσιάσει όφελος των πρόσθετων δόσεων, ενώ η παρατεταμένη χρήση της προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως και ανάδυσης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Σε καθαρές και δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις, η χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης μετά τη σύγκλειση της χειρουργικής τομής δεν είναι απαραίτητη, ακόμα και σε περιπτώσεις τοποθέτησης παροχέτευσης. Ως εκ τούτου, γενικά συστήνεται 1 δόση περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης και όχι πέραν των 24 ωρών. Εφόσον, όμως, η χειρουργική επέμβαση διαρκεί πέραν των δύο χρόνων ημιζωής του αντιμικροβιακού ή υπάρχει απώλεια αίματος μεγαλύτερη των τριών μονάδων, τότε διεγχειρητικά απαιτείται επανάληψη του χορηγηθέντος αντιμικροβιακού. Επιπλέον, στις καρδιοθωρακικές επεμβάσεις η διάρκεια της προφύλαξης μπορεί να φθάσει τις 48 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής διαδικασίας.

1.7. Ποια αντιμικροβιακά χορηγούνται;

Προκειμένου να απαντήσουμε στο παραπάνω ερώτημα, πρέπει να γνωρίζουμε τα εξής:

- Σύμφωνα με στοιχεία από την Ευρωζώνη, ο *Staphylococcus aureus* είναι ο πλέον συχνός μικροοργανισμός

που απομονώνεται από τις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου, και ακολουθούν οι Coagulase-negative *Staphylococci*, οι *Enterococcus spp*., η *Escherichia coli* και η *Pseudomonas aeruginosa*. Αναερόβια βακτήρια απομονώνονται στο 5% περίπου, με μεγαλύτερη συχνότητα σε λοιμώξεις μετά από επεμβάσεις στο κατώτερο πεπτικό και στο ουροποιογεννητικό.

- Παρατηρείται πλέον υψηλή αναλογία ανθεκτικών στελεχών *E. coli* στον συνδυασμό αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης και ανθεκτικών στελεχών *Bacteroides fragilis* στην κλινδαμυκίνη και στην κεφοξιτίνη.
- Στις επεμβάσεις του παχέος εντέρου προτείνεται και ταυτόχρονη προετοιμασία του εντέρου με μηχανικό καθαρισμό με υποκλυσμούς ή καθαρτικές ουσίες.
- Συνιστάται να αποφεύγονται ως πρώτη επιλογή στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, κινολόνες, καρβαπενέμες και αντισταφυλοκοκκικά. Χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού ενδείκνυται στη γενική χειρουργική, σε εγχειρήσεις με τοποθέτηση ξένου σώματος και σε όλες τις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε νοσοκομεία όπου οι λοιμώξεις από MRSA έχουν συχνότητα >15%, όπως στα Ελληνικά νοσοκομεία, προτιμάται βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη ή δαπτομυκίνη (στη χώρα μας επικρατούν οι MRSA με ποσοστό ~40%).
- Σε ειδικές ομάδες ασθενών με πιθανό αποικισμό από ανθεκτικά μικρόβια (**Πίνακας 1**), τα αντιμικροβιακά που θα χορηγηθούν ως χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να είναι δραστικά έναντι της μικροβιακής χλωρίδας του περιβάλλοντος στο οποίο ήταν εκτεθειμένος/η ο/η ασθενής, καθώς και με το είδος των αντιμικροβιακών που έχει λάβει το τελευταίο 6μηνο. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιμικροβιακού της ίδιας ομάδας με αυτή που έχει λάβει ο ασθενής κατά τους τελευταίους 3-6 μήνες.
- Η παρουσία παροχετεύσεων, τραχειοστομίας, σωλήνα Bullau ή μονίμου ουροκαθετήρα, δεν αποτελούν επ' ουδενί αιτία χορήγησης ή παράτασης της περιεγχειρητικής προφύλαξης.
- Οι προγραμματισμένες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις εντάσσονται στις καθαρές επεμβάσεις. Επειδή, όμως, μία λοίμωξη θα είχε καταστρεπτικές συνέπειες για τον/την ασθενή, δικαιολογείται η χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Το ίδιο ισχύει και όταν τοποθετούνται ξένα σώματα.
- Οι ημισυνθετικές πενικιλλίνες με αναστολέα των β-λακταμασών (αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ), και οι κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς ± μετρονιδαζόλη αποτελούν τα αντιμικροβιακά εκλογής σε όλες τις δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις της κοιλίας, εφόσον ο ασθενής έρχεται από την κοινότητα και δεν έχει πρόσφατη έκθεση σε χώρους φροντίδας υγείας. Σε περιπτώσεις ιστορικού αλλεργίας του/της ασθενούς στις πενικιλλίνες, μπορεί να υπάρχει χαμηλή πιθανότητα διασταυρούμενης αλλεργίας και στις κεφαλοσπορίνες (4-8%). Στις περιπτώσεις αυτές και εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό αλλεργίας τύπου Ι (άμεση υπερευαισθησία), μπορεί να χορηγείται κεφαλοσπορίνη και εναλλακτικά αζτρεονάμη ή κινολόνη ή κλινδαμυκίνη.

Αναλυτικά, το είδος, η δοσολογία η διάρκεια χορήγησης καθώς και η δοσολογία του αντιμικροβιακού για ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΛΧΠ που έρχονται από την κοινότητα παρουσιάζονται στους **Πίνακες 2 και 3**, αντίστοιχα.

Για ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΛΧΠ (**Πίνακας 1**) πλέον προωθημένα αντιβιοτικά (κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη) αποτελούν εναλλακτική λύση σε σχέση με τις κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς και την αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, που προτείνονται για ασθενείς χωρίς επιβαρυντικούς παράγοντες για ΛΧΠ. Για ασθενείς οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε πολλαπλά αντιμικροβιακά σχήματα το τελευταίο τρίμηνο και υπάρχει υπόνοια αποικισμού από πολυανθεκτικά παθογόνα (π.χ. εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες), μπορεί να ενδείκνυται η χρήση πλέον προωθημένων αντιμικροβιακών (**Πίνακας 4**).

Σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται αναγκαία η στενή συνεργασία του χειρουργού με εξειδικευμένο στις λοιμώξεις ιατρό.

Πίνακας 2. Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη

Είδος επέμβασης	Αντιμικροβιακό	Διάρκεια	Σχόλια
Καθαρές χωρίς τοποθέτηση ξένων σωμάτων (βλέπε κείμενο)	Κανένα		Δεν συνιστάται η χορήγηση χημειοπροφύλαξης εκτός από ασθενείς υψηλού κινδύνου **(Πίνακας 1)**.
Σπληνεκτομή	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Ακολουθεί χημειοπροφύλαξη και εμβολιασμοί (βλέπε λοιμώξεις σε σπληνεκτομή, κεφ. 21, 4). Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* βανκομυκίνη + αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
Οισοφάγος **Στόμαχος** **Δωδεκαδάκτυλο** **Πάγκρεας** **Χοληφόρα** **Ήπαρ** **Λεπτό έντερο** (μέχρι τον τελικό ειλεό)	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Σε λαπαροσκοπική χολεκυστεκτομή σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν χρειάζεται χημειοπροφύλαξη. Σε ασθενείς με λοίμωξη χοληφόρων (χολοκυστίτιδα) που ήδη λαμβάνουν θεραπεία προ του χειρουργείου, χορήγηση επιπλέον χημειοπροφύλαξης αναλόγως των παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα (βλέπε κατωτέρω). Σε ασθενείς με απόφραξη λεπτού εντέρου, χρήση κεφαλοσπορίνης με αντιαναερόβιο δράση (κεφοξιτίνη) ή προσθήκη μετρονιδαζόλης στην κεφαλοσπορίνη.
Διαδερμική γαστροστομία ή νηστιδοστομία	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1]	1 δόση	Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
ERCP	Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη *ή* Κεφταζιντίμη+Μετρονιδαζόλη	1 δόση	
Σκωληκοειδεκτομή (ανεπίπλεκτη) **Ειλεός** **Ισχαιμία εντέρου** **Τραύμα: <4 ώρες** **Κολεκτομή** προγραμματισμένη	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] + Μετρονιδαζόλη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Δεν χρειάζεται μετρονιδαζόλη, αν χορηγηθούν κεφαλοσπορίνες με αναερόβιο δράση (κεφοξιτίνη). Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη ή αζτρεονάμη ή κινολόνη.
Περιτονίτιδα **Παραμελημένο τραύμα: > 4 ώρες** **Διάτρηση κοίλου σπλάχνου**	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] + Μετρονιδαζόλη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	5-7 ημέρες θεωρείται θεραπεία)	Δεν χρειάζεται μετρονιδαζόλη, αν χορηγηθούν κεφαλοσπορίνες με αναερόβιο δράση (κεφοξιτίνη). Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.

Υστερεκτομή (κολπική, κοιλιακή, λαπαροσκοπική ή ρομποτική) **Καισαρική τομή**	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] ± Μετρονιδαζόλη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Δεν χρειάζεται μετρονιδαζόλη, αν χορηγηθούν κεφαλοσπορίνες με αναερόβιο δράση (κεφοξιτίνη). Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
Ουρολογική επέμβαση	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] ± Αμινογλυκοσίδη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη ± Αμινογλυκοσίδη	1-2 δόσεις	Τροποποίηση της αγωγής ανάλογα με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ούρων. Ισχύει για όλες τις μεθόδους προστατεκτομής. Προσθήκη μετρονιδαζόλης σε διουρηθρική βιοψία προστάτου. Προσθήκη βανκομυκίνης σε τοποθέτηση προθέσεων πέους. Επι αλλεργίας στην πενικιλλίνη αμινογλυκοσίδη μονοθεραπεία για διουρηθρική ή σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη σε ριζική προστατεκτομή.
Πνευμονεκτομή Λοβεκτομή Τραύμα πνεύμονα	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] ± Μετρονιδαζόλη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
Καρδιοχειρουργική επέμβαση	Βανκομυκίνη + Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις Έως και 48 ώρες μετεγχειρητικά	Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
Τοποθέτηση βηματοδότη	Βανκομυκίνη	1 δόση	
Επέμβαση κοιλιάς με χρήση προσθετικών υλικών (π.χ. πλέγμα)	Βανκομυκίνη + Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
ΩΡΛ Γναθοχειρουργική	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] ± Μετρονιδαζόλη *ή* Κλινδαμυκίνη *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Δεν χρειάζεται χημειοπροφύλαξη σε καθαρές επεμβάσεις (αμυγδαλεκτομή, ενδοσκόπηση κόλπων). Προσθήκη μετρονιδαζόλης *ή* κλινδαμυκίνης σε δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις (π.χ. ογκολογικό χειρουργείο). Προσθήκη βανκομυκίνης σε τοποθέτηση ξένου σώματος (π.χ. ωτικά εμφυτεύματα). Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.

Πλαστική Χειρουργική	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Επιλογή αναλόγως ανατομικού σημείου. Προσθήκη βανκομυκίνης σε τοποθέτηση εμφυτευμάτων.
Ορθοπεδική*	Βανκομυκίνη ± Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς[1] *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις	Δεν χρειάζεται χημειοπροφύλαξη σε καθαρές επεμβάσεις (διορθωτικές σε χέρι, πόδι, αρθροσκόπηση). Σε παραμελημένα ανοικτά κατάγματα θεραπεία έως 48-72 ώρες. Σε αλλεργία στην πενικιλλίνη: κλινδαμυκίνη *ή* βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη *ή* αζτρεονάμη *ή* κινολόνη.
Νευροχειρουργική** (και τοποθέτηση καθετήρων)	Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις	Η συνιστώμενη χημειοπροφύλαξη αφορά καθαρές επεμβάσεις με ή χωρίς τοποθέτηση ξένου σώματος. Σε περιπτώσεις δυνητικά μολυσμένου ή μολυσμένου τραύματος, θεραπεία αναλόγως κλινικής εικόνας και ιστορικού.

1. Κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς που συνιστώνται: κεφουροξίμη, κεφοξιτίνη.
** Για προφυλακτική αγωγή σε συγκεκριμένες επεμβάσεις βλ. Κεφ. 10, **Πίνακα 4**.*
*** Βλ. επίσης Κεφ. 8, εδάφιο 4.4*

Η εφάπαξ δοσολογία και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων των ανωτέρω αντιμικροβιακών αναγράφονται στον **Πίνακα 3**.

1.8. Ασθενείς αποικισμένοι με πολυανθεκτικά μικρόβια

Παρά την ανομοιογένεια και τα περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στην περιεγχειρητική προφύλαξη σε ασθενείς που είναι αποικισμένοι με πολυανθεκτικά μικρόβια, ο αυξανόμενος αριθμός επεμβάσεων, όπως και οι καταγεγραμμένες παρατηρήσεις σε ασθενείς αποικισμένους με πολυανθεκτικά μικρόβια τα τελευταία χρόνια, καταδεικνύουν την ανάγκη για στοχευμένες παρατηρήσεις στον πληθυσμό αυτό. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό λοιμώξεων από ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους (MRSA), ο προεγχειρητικός έλεγχος ρινικού επιχρίσματος για MRSA μπορεί να έχει θέση σε επεμβάσεις και ασθενείς υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητική λοίμωξη με MRSA (ορθοπεδικές επεμβάσεις με τοποθέτηση προσθετικού υλικού, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, νευροχειρουργικές επεμβάσεις ειδικά επί τοποθέτησης προσθετικού υλικού ή συστήματος παροχέτευσης/shunt). Στις περιπτώσεις αυτές, ο έλεγχος αποικισμού έχει θέση, ώστε να τροποποιηθεί αναλόγως η περιεγχειρητική προφύλαξη.
- Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό λοιμώξεων ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντεροκόκκους (VRE), ο προεγχειρητικός έλεγχος ορθικού δείγματος για VRE μπορεί να έχει θέση σε επεμβάσεις με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης (μεταμόσχευση ήπατος, επεμβάσεις ήπατος/χοληφόρων με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης/stent). Στις περιπτώσεις αυτές, ο έλεγχος αποικισμού έχει θέση, ώστε να τροποποιηθεί αναλόγως η περιεγχειρητική προφύλαξη.
- Σε υψηλού κινδύνου επεμβάσεις (π.χ. παχέος εντέρου) και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. μεταμοσχευμένοι) για μετεγχειρητική λοίμωξη, ο προεγχειρητικός έλεγχος ορθικού δείγματος για αποικισμό με *Enterobacterales* που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάση (ESBL) ή με Gram-αρνητικά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες μπορεί να έχει θέση σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό.

- Σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε διορθική βιοψία προστάτη, έχει θέση ο προεγχειρητικός έλεγχος ορθικού δείγματος για αποικισμό από ανθεκτικά στις κινολόνες Enterobacterales. Στις περιπτώσεις αυτές, ο έλεγχος αποικισμού γίνεται, ώστε να τροποποιηθεί αναλόγως η περιεγχειρητική προφύλαξη.
- Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις θεωρείται απαραίτητη η στενή συνεργασία του χειρουργού με εξειδικευμένο στις λοιμώξεις ιατρό.

Πίνακας 3. Συνιστώμενες δόσεις και διαστήματα μεταξύ των δόσεων για αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στην περιεγχειρητική προφύλαξη

Αντιμικροβιακό	**Συνιστώμενη δόση**	**Χρόνος ημιζωής σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ώρες**	**Συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων, ώρες[1]**
Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	3 (2+1) g	0,8 - 1,3	2
Αμπικιλλίνη	2 g	1 - 1,9	2
Αζτρεονάμη	2 g	1,3 - 2,4	4
Βανκομυκίνη	15 mg/kg	4 - 8	NA
Γενταμικίνη[2]	5 mg/kg (μία δόση)	2 - 3	NA
Κεφαζολίνη	2 g (3 g αν ΣΒ ≥120 kg)	1,2 - 2,2	4
Κεφακλόρη	500 mg	2,3 - 2,8	6
Κεφοξιτίνη	2 g	0,7 - 1,1	2
Κεφοταξίμη	1 g[3]	0,9 - 1,7	3
Κεφοτετάνη	2 g	2,8 - 4,6	6
Κεφουροξίμη	1,5 g	1 - 2	4
Κεφτριαξόνη	2 g	5,4 - 10,9	NA
Κλινδαμυκίνη	900 mg	2 - 4	6
Λεβοφλοξασίνη	500 mg	6 - 8	NA
Μετρονιδαζόλη	500 mg	6 - 8	NA
Μοξιφλοξασίνη	400 mg	8 - 15	NA
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	3,375 g	0,7 - 1,2	2
Σιπροφλοξασίνη	400 mg	3 - 7	NA
Φλουκοναζόλη	400 mg	30	NA

1. Για αντιμικροβιακά με μικρό χρόνο ημιζωής (π.χ. κεφαζολίνη, κεφοξιτίνη), που χρησιμοποιούνται σε μακράς διάρκειας επεμβάσεις συνιστάται επιπλέον δόση, όταν έχει ξεπεραστεί το διπλάσιο του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

2. Η χορήγηση γενταμικίνης στη χειρουργική προφύλαξη πρέπει να περιορίζεται σε μία δόση προεγχειρητικά. Ο υπολογισμός της δόσης βασίζεται στο πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς. Όταν αυτό είναι περισσότερο από 20% πάνω από το ιδανικό σωματικό βάρος (IDW), το βάρος δόσης (DW) υπολογίζεται ως DW = IBW + 0,4 x (πραγματικό βάρος - IBW).

3. Σε παχύσαρκους ασθενείς προτείνεται δόση 2 g.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
3. Righi E, Mutters NT, Guirao X et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(4):463-79.
4. Sartelli M, Mefire A, Labricciosa F et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. Erratum in: *World J Emerg Surg*. 2017;12:36.
5. Sexton ME, Kuruvilla ME. Management of Penicillin Allergy in the Perioperative Setting. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 5;13(2):157.
6. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of *Infection after gynecologic procedures. Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e172.
7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

Κεφάλαιο 21

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Συντονιστής:
Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Ομάδα Εργασίας:
Νικόλαος Μουσσάς, Γεώργιος Ξυλωμένος

ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
1. Υγιεινή χεριών	Πριν από: ● Κάθε επαφή με τον ασθενή. ● Κάθε καθαρό ή άσηπτο χειρισμό. Μετά από: ● Επαφή με τον ασθενή και το άψυχο περιβάλλον του ασθενούς. ● Έκθεση σε αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις, μολυσμένα αντικείμενα. ● Αφαίρεση των γαντιών.
2. ΠΕΠ - Προσωπικός προστατευτικός εξοπλισμός ● Γάντια ● Ποδιά ● Μάσκα, γυαλιά, ασπίδα προσώπου	Για την επαφή με αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις, μολυσμένα αντικείμενα, βλεννογόνους και μη ακέραιο δέρμα. Σε ιατρονοσηλευτικές πράξεις που είναι πιθανή η επαφή των ρούχων ή του εκτεθειμένου δέρματος με αίμα, σωματικά υγρά και εκκρίσεις. Σε πράξεις που είναι πιθανή η εκτίναξη αίματος, σωματικών υγρών, εκκρίσεων (ιδιαίτερα κατά τη διενέργεια αναρρόφησης ή διασωλήνωσης).
3. Χρησιμοποιημένος ιατρικός εξοπλισμός	● Χειρισμός κατά τρόπο που να εμποδίζεται η διασπορά μικροοργανισμών σε άλλους ασθενείς ή το άψυχο περιβάλλον. ● Χρήση γαντιών. ● Υγιεινή των χεριών.
4. Νοσοκομειακό περιβάλλον	Εφαρμογή διαδικασιών φροντίδας, καθαρισμού και απολύμανσης των άψυχων επιφανειών ιδιαίτερα των συχνά αγγιζόμενων (πόμολα, διακόπτες, κ.ά.)
5. Ιματισμός	● Συλλογή και μεταφορά του ακάθαρτου ιματισμού κατά τρόπο που να παρεμποδίζεται διασπορά μικροοργανισμών. ● Πλύσιμο στους ≥71°C για >25' ή χρήση χημικών σκευασμάτων για χαμηλότερες θερμοκρασίες και μικρότερους κύκλους.
6. Χρησιμοποιημένα αιχμηρά	● Απόρριψη μόνο στο ειδικό δοχείο αιχμηρών. ● Χρήση ειδικών συσκευών ασφαλείας (με αυτόματη κάλυψη ή απόσυρση του αιχμηρού αμέσως μετά την χρήση στον ασθενή). ● Αποφυγή: επανατοποθέτησης του καλύμματος στη βελόνη, προσπάθειας λυγίσματος ή όποιου άλλου χειρισμού σε χρησιμοποιημένα αιχμηρά. ● Αν απαιτηθεί επανατοποθέτηση της βελόνης, θα πρέπει να ακολουθείται η τεχνική του ενός χεριού.

7. Απομόνωση ασθενούς **Μονόκλινο δωμάτιο ενδείκνυται** **Μονόκλινο δωμάτιο προτιμάται**	Προτεραιότητα στην απομόνωση ασθενών με: ● Αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων και μόλυνσης του περιβάλλοντος. ● Αδυναμία τήρησης κανόνων ατομικής υγιεινής. ● Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης και δυσμενούς έκβασης (λόγω π.χ. ανοσοκαταστολής, μακροχρόνιας νοσηλείας, κ.ά.). Για ασθενείς που απαιτούν αερογενείς προφυλάξεις ή προστατευτική απομόνωση, (π.χ. ανοσοκατεσταλμένοι). Για ασθενείς που απαιτούν προφυλάξεις σταγονιδίων και επαφής.
8. Στρατηγική αναπνευστικής υγιεινής κατά τη διαλογή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ασθενών με συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος	● Καθοδήγηση ασθενών (προφορική και με σήμανση) για - Κάλυψη στόματος/μύτης κατά το βήχα, πταρμό. - Κατάλληλη απόρριψη χρησιμοποιημένων μαντηλιών. - Επιτήρηση της εφαρμογής της υγιεινής χεριών. - Χρήση απλών μασκών. ● Τήρηση απόστασης >1 μέτρου στους χώρους αναμονής. ● Κατά την εξέταση το προσωπικό θα πρέπει να λαμβάνει προφυλάξεις σταγονιδίων.

2. Μέτρα προφύλαξης ανάλογα με την οδό μετάδοσης (σε συνδυασμό με τις βασικές προφυλάξεις)

2.1. Με επαφή

Απομόνωση ασθενούς	**Σε μονόκλινο δωμάτιο** **Αν τα μονόκλινα δωμάτια δεν επαρκούν:** ● Προτεραιότητα στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης. ● Cohorting (συννοσηλεία ασθενών με λοίμωξη ή αποικισμό από το ίδιο παθογόνο) **Σε περίπτωση συννοσηλείας** ● Αποφυγή συννοσηλείας με ασθενείς υψηλού κινδύνου για μετάδοση ή για σοβαρές επιπλοκές (ανοσοκατασταλμένοι, μακρός χρόνος νοσηλείας, ανοικτά τραύματα) ● Απόσταση >1 μέτρο μεταξύ των ασθενών. ● Χρήση διαχωριστικού μεταξύ των κλινών από εύκολα καθαριζόμενο υλικό.
Χρήση ΠΠΕ	**Γάντια – ποδιά** ● Όταν υπάρχει πιθανότητα επαφής με τον ασθενή ή με πιθανά μολυσμένες επιφάνειες του δωματίου νοσηλείας. ● Απόρριψη ΠΠΕ πριν την έξοδο από το δωμάτιο.
Μεταφορά ασθενούς	● Περιορισμός άσκοπων μετακινήσεων ● Όταν κριθεί απαραίτητο: κάλυψη των μολυσματικών περιοχών του σώματος, ενημέρωση του τμήματος στο οποίο πρέπει να μεταφερθεί ο ασθενής και επιλογή συγκεκριμένης διαδρομής.
Ιατρικός εξοπλισμός	● Χειρισμός του σύμφωνα με τις βασικές προφυλάξεις. ● Εξοπλισμός μιας χρήσης, όπου είναι εφικτό ή αποκλειστική χρήση για τον ασθενή την περίοδο νοσηλείας.
Περιβάλλον ασθενούς	● Εντατικοποιημένο πρόγραμμα καθαριότητας και απολύμανσης των επιφανειών που αγγίζει συχνά ο ασθενής και του δωματίου μετά την έξοδό του.

2.2. Με σταγονίδια

Απομόνωση ασθενούς	Ισχύει ότι στα μέτρα προφύλαξης επαφής
Χρήση ΠΠΕ	**Μάσκα:** σε απόσταση <1 μέτρου από τον ασθενή **Μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας:** όταν πρόκειται να διενεργηθούν ιατρικές πράξεις υψηλού κινδύνου για παραγωγή αερολύματος. **Γυαλιά, ασπίδα προσώπου:** σε πράξεις που είναι πιθανή η εκτίναξη αίματος, σωματικών υγρών, εκκρίσεων (ιδιαίτερα κατά την διενέργεια στοματοτραχειακής αναρρόφησης ή διασωλήνωσης).
Μεταφορά ασθενούς	● Περιορισμός των μετακινήσεων του ασθενούς. Όταν κριθεί απαραίτητη η μετακίνηση: - Ο ασθενής πρέπει να φορά μάσκα, εφόσον είναι ανεκτή, και να ακολουθούνται οι κανόνες αναπνευστικής υγιεινής. - Σε αντίθετη περίπτωση οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να φορούν απλή μάσκα. ● Ενημέρωση του τμήματος στο οποίο πρέπει να μεταφερθεί ο ασθενής και επιλογή συγκεκριμένης διαδρομής.

2.3. Αερογενής

Απομόνωση ασθενούς	Σε ειδικό θάλαμο απομόνωσης που έχει κατασκευαστεί σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες (αρνητική πίεση και 6-20 εναλλαγές αέρα/ώρα και φίλτρα HEPA).
Χρήση ΠΠΕ	**Μάσκα:** χρήση μάσκας υψηλής αναπνευστικής προστασίας με την είσοδο στο θάλαμο. Ο υπόλοιπος προστατευτικός εξοπλισμός όπως στις ενδείξεις για προφυλάξεις σταγονιδίων και επαφής.
Μεταφορά ασθενούς	● Όπως στη μετάδοση με σταγονίδια ● Σε ασθενείς με δερματικές βλάβες κάλυψη των προσβεβλημένων περιοχών

4. Συνιστώμενες προφυλάξεις ανάλογα με το νόσημα

Συνιστώμενες προφυλάξεις	**Λοιμώξεις - Νοσήματα**
Βασικές μόνο	Άνθρακας δερματικός και πνευμονικός, Ασκαριδίαση, Ασπεργίλλωση, Αλλαντίαση, Βρουκέλλωση, Καντιντίαση, Επιπεφυκίτιδα (οξεία μικροβιακή, χλαμυδιακή, γονοκοκκική). Φλέγμων μαλακών μορίων (Κυτταρίτιδα), Χλαμυδιακές λοιμώξεις, Νόσος Creutzfeld-Jacob, Κρυπτοκοκκίαση, Λοίμωξη από CMV, Δάγγειος πυρετός, Εχινοκοκκίαση, Λοίμωξη από EBV. Γαστρεντερίτιδες (εκτός από *C. difficile* ή Rotavirus), Γονοκοκκικές λοιμώξεις, Σύνδρομο Guillain-Barre, Λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Ιογενείς Ηπατίτιδες (εκτός της Α σε άτομα με ακράτεια κοπράνων), Λεγιονέλλωση, Λέπρα, Λεπτοσπείρωση, Φθειρίαση σώματος ή εφηβαίου, Λιστερίωση, Ελονοσία, Μηνίγγιτιδα (άσηπτη, μυκητιακή, πνευμονιοκοκκική, φυματιώδης), Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια, Ζυγομύκωση, Βουβωνική πανώλη, Πνευμονία (βακτηριακή, χλαμυδιακή, μυκητιακή, από *Pneumocystis jirovecii*), Πυρετός Q, Υπόστροφος πυρετός, Λύσσα, Ψιττάκωση, Σχιστοσωμίαση, Ρικετσιώσεις, Σύφιλη, Τέτανος, Τοξοπλάσμωση, Τριχίνωση.

Επαφής	Αποστήματα (μεγάλα με εκροή υγρού), Βρογχιολίτιδα, Διάρροια από *C. difficile*, Διφθερίτιδα δερματική, Οξεία αιμορραγική επιπεφυκίτιδα, Γαστρεντερίτιδα από Rotavirus, Ηπατίτιδα Α (σε ασθενείς με ακράτεια κοπράνων),Έρπητας ζωστήρας, Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια, HIV, Φθειρίαση κεφαλής, Λοίμωξη από ιό παραϊνφλουένζας, Επιγλωττίτιδα από *Haemophilus influenzae*, Πνευμονία σε ασθενείς με κυστική ίνωση (συμπεριλαμβανομένου του αποικισμού), Λοίμωξη από RSV σε βρέφη και μικρά παιδιά και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες, Πολιομυελίτιδα, SARS, Ευλογιά, Ιογενείς Αιμορραγικοί πυρετοί, Ευλογιά πίθηκων (Monkey pox – Mpox), SARS και SARS-Cov2, MERS.
Σταγονιδίων	Διφερίτιδα φαρυγγική, Γρίπη (εποχική, πτηνών, πανδημική), Μηνιγγίτιδα από *H. influenzae*, *N. meningitidis* (διαγνωσμένη ή πιθανή), Κοκκύτης, Μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος πέραν μηνιγγίτιδας (σήψη, πνευμονία), Πνευμονική πανώλης, Παρωτίτιδα, Πνευμονία από μυκόπλασμα, *H. influenzae* σε βρέφη και παιδιά, αδενοϊούς, στρεπτόκοκκο ομάδας Α, Λοίμωξη από Παρβοϊό Β19, Λοιμώξεις από ρινοϊούς, Ερυθρά, SARS, Οστρακιά, Ιογενείς Αιμορραγικοί πυρετοί, Στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα σε μικρά παιδιά, Mpox.
Αερογενείς	'Ερπητας Ζωστήρας (διάσπαρτη νόσος), Ιλαρά, Ευλογιά, Φυματίωση (πνευμόνων, λάρυγγα), SARS, MERS, SARS-Cov2.

Νοσήματα τα οποία αναφέρονται σε περισσότερες από μία κατηγορίες προφυλάξεων απαιτούν συνδυασμό από αυτές.

4. Πρόληψη λοιμώξεων σε σπληνεκτομή/ασπληνία/υποσπληνισμό

Οι ασθενείς με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία ή υποσπληνισμό, διατρέχουν κίνδυνο κεραυνοβόλου σήψης από ελυτροφόρα βακτήρια, κυρίως *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* και *H. influenzae*. Υπάρχουν περιπτώσεις κεραυνοβόλου σήψης από *Capnocytophaga canimorsus* μετά από δάγκωμα σκύλου ή γάτας.

Καταστάσεις με υποσπληνισμό: ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία, κοιλιοκάκη, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, ενεργός νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή, άτομα που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία του σπλήνα.

Περίπου 30% των ατόμων με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν δυσλειτουργία του σπλήνα. Δεν υπάρχει εξέταση εκλογής που να καθορίζει την δυσλειτουργία του σπλήνα. Τα σωμάτια Howell-Jolly, αν βρεθούν, μπορούν να θεωρηθούν δείκτης υποσπληνισμού, η απουσία τους όμως δεν μπορεί να αποκλείσει τον υποσπληνισμό.

4.1. Εμβολιασμοί

Ο εμβολιασμός πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 14 ή περισσότερες ημέρες πριν την προγραμματισμένη σπληνεκτομή. Αν η σπληνεκτομή είναι επείγουσα ή μη-προγραμματισμένη τότε ο εμβολιασμός θα ξεκινήσει 14 ημέρες μετά την χειρουργική επέμβαση. Η ιδανική ανοσοποίηση θα έχει ολοκληρωθεί 4-6 εβδομάδες πριν την προγραμματισμένη σπληνεκτομή, όμως η αναβολή της επέμβασης με στόχο τη μέγιστη ανοσοποίηση ΔΕΝ προτείνεται.

Βάσει των συστάσεων της ΕΕ για την προστασία έναντι του πνευμονιοκόκκου χορηγείται το **PCV20** (βλ. σημειώσεις για PCV20 στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών).

Εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου τετραδύναμο, συζευγμένο (MenACWY): χορηγούνται δύο δόσεις με μεσοδιαστήματα 8 εβδομάδων και επαναλαμβάνεται σε 5 χρόνια.

Εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου ομάδας Β, πρωτεϊνικό (MenB-4C, MenB-FHbp): χορηγούνται δύο δόσεις του MenB-4C με μεσοδιάστημα 1 μηνός ή τρείς δόσεις του MenB-FHbp στους μήνες 0,1-2 και 6. Τα δυο πρωτεϊνικά εμβόλια δεν είναι εναλλάξιμα μεταξύ του. Μπορούν να συγχορηγηθούν με το συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο, σε διαφορετικό όμως σημείο.

Εμβόλιο αιμόφιλου ινφλουένζας τύπου b, συζευγμένο (Hib): προτείνεται μια δόση.
Εμβόλιο γρίπης: προτείνεται να γίνεται ετησίως.

4.2. Χημειοπροφύλαξη

Ο κίνδυνος των λοιμώξεων στους ασθενείς με υποσπληνισμό και ασπληνία είναι παρόν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, είναι όμως ιδιαίτερα αυξημένος κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και για τουλάχιστον 2-3 έτη μετά. Ιδιαίτερα σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι:
1. Ηλικία <16 ή >50 έτη.
   Υποαπαντητικότητα στον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό.
2. Ιστορικό διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου.
3. Σπληνεκτομή για αιματολογικά νοσήματα, ιδιαίτερα όταν η ανοσοκαταστολή συνεχίζεται.
4. Ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια, ιδιαίτερα οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοβόληση σπληνός.
5. Ασθενείς με ενεργό νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

Οι ασθενείς των κατηγοριών (1) και (2) είναι φρόνιμο να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για τουλάχιστον 2-3 έτη μετά την σπληνεκτομή.
Οι ασθενείς των κατηγοριών (3) - (5) είναι φρόνιμο να λαμβάνουν δια βίου χημειοπροφύλαξη.
Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή λόγω τραύματος έχουν αυξημένο μετεγχειρητικό κίνδυνο κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο οπότε αυτοί πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη τουλάχιστον κατά την περίοδο αυτή.
Αν κάποιος ασθενής θεωρείται ότι βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη, η χημειοπροφύλαξη παρατείνεται για όσο χρειάζεται.
Προτείνουμε την χημειοπροφύλαξη όλων των ασθενών για τουλάχιστον 1 έτος μετά τη σπληνεκτομή και στη συνέχεια βάσει παραγόντων κινδύνου (όπως έχουν περιγραφεί).

Χωρίς αλλεργία στην πενικιλλίνη	Penicillin V (phenoxymethylpenicillin) 250 mg x 2. Αν υπάρχει ιστορικό διηθητικής νόσου από αιμόφιλο να χρησιμοποιηθεί Amoxicillin 500 mg x 2. Η Amoxicillin προτιμάται όταν δεν υπάρχει στην αγορά πενικιλλίνη.
Αλλεργία στη πενικιλλίνη αλλά όχι στις κεφαλοσπορίνες	Cefuroxime axetil 250 mg bd.
Αλλεργία στη πενικιλλίνη και στις κεφαλοσπορίνες	Azithromycin 250 mg x 1. Εναλλακτικά: αναπνευστικές κινολόνες ή TMP/SMX ή Clarithromycin (αν και υπάρχει υψηλό ποσοστό αντοχής των πνευμονιοκόκκων).

4.3. Συνταγογράφηση θεραπευτικών δόσεων αντιμικροβιακών φαρμάκων για θεραπεία ως απαιτείται

Προτείνεται η συνταγογράφηση αντιμικροβιακών προκειμένου να υπάρχουν στο σπίτι του ασθενούς, στην εργασία, κ.τ.λ. για επείγουσα λήψη σε περίπτωση εκδήλωσης λοίμωξης και μέχρι την μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο/ιατρείο.

Μη αλλεργικοί στη πενικιλλίνη	Amoxicillin/clavulanate 875/125 mg x 2 - θεραπεία εκλογής
Αλλεργία στη πενικιλλίνη, αλλά όχι στις κεφαλοσπορίνες	Cefuroxime 500 mg x 2 ή Cefditoren 400 mg x 2
Αλλεργία σε πενικολλίνη και στις κεφαλοσπορίνες	Levofloxacin 750 mg x 1 ή Moxifloxacin 400 mg x 1

Η επιλογή του αντιμικροβιακού γίνεται με τρόπο ορθολογικό και βάσει του ιστορικού χημειοπροφύλαξης (π.χ. αν ο ασθενής ήταν υπό χημειοπροφύλαξη με Cefuroxime θα χορηγήσουμε αναπνευστική κινολόνη κτλ).
Σε περίπτωση παρεμβάσεων στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (εκτός από οδοντιατρικές πράξεις) προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών. Τέτοιες πράξεις περιλαμβάνουν την βρογχοσκόπηση, ρινοσκόπηση με παρακέντηση κόλπων, φαρυγγοσκόπηση και βιοψίες. Στη περίπτωση αυτή χορηγούμε Amoxicillin 2 g p.o., 30-60 λεπτά πριν την παρέμβαση και εναλλακτικά κεφαλοσπορίνες ή αναπνευστικές φθοριοκινολόνες ή Azithromycin ή Clindamycin (αναλόγως του ιστορικού αλλεργιών).
Ο ασθενής σε περίπτωση εμπύρετης νόσου πρέπει να εκτιμηθεί από ιατρό, ιδανικά με λήψη καλλιεργειών αίματος, ακτινογραφίας θώρακα και προσδιορισμού δεικτών φλεγμονής. Αναλόγως του ιστορικού του, μπορεί να κριθεί απαραίτητη ολιγοήμερη νοσηλεία.

5. Προφύλαξη μετά από έκθεση σε HIV (PEP)

Προφύλαξη μετά από έκθεση σε HIV (PEP) συνιστάται αν:

Έκθεση σε:	**Τύπος έκθεσης**	**Άτομο - Πηγή**
Αίμα	● Υποδόριος ή ενδομυϊκός τραυματισμός με i.v. ή i.m. βελόνα ή ενδαγγειακή συσκευή. ● Διαδερμικός τραυματισμός με αιχμηρό αντικείμενο (νυστέρι), βελόνα i.m. ή s.c., βελόνα χειρουργικών ραμμάτων.	HIV (+) ή άγνωστη οροθετικότητα, αλλά ύπαρξη παραγόντων για HIV
	● Επαφή βλενογόννου ή μη άθικτου δέρματος για >15min.	HIV (+)
Γεννητικές εκκρίσεις	Πρωκτική ή κολπική σεξουαλική επαφή, απουσία PREP (pre-exposure prophylaxis) ή PREP χαμηλής συμμόρφωσης.	HIV (+) ή άγνωστη οροθετικότητα, αλλά ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για HIV.
	Παθητική στοματική επαφή με εκσπερμάτιση	HIV (+)
Χρήστης IV ναρκωτικών ουσιών	Από κοινού χρήση σύριγγας ή βελόνας, υλικού προετοιμασίας ή οποιουδήποτε άλλου υλικού	HIV (+)

● Συνιστάται γρήγορος έλεγχος του ατόμου πηγή για HBV-HCV-HIV (εάν δεν είναι γνωστό).
● Εάν ο ασθενής πηγή είναι HIV (+) και λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή, διενέργεια ελέγχου γονοτυπικής αντοχής, εάν είναι ανιχνεύσιμο το ιικό φορτίο.
● Εξατομίκευση της PEP, σύμφωνα με το ιστορικό θεραπείας και τους προηγούμενους ελέγχους αντοχής του ατόμου-πηγή.
● Σε σεξουαλική έκθεση αν η πηγή έχει αποδεδειγμένα μη ανιχνεύσιμο HIV ιικό φορτίο, δεν συνιστάται πλέον PEP.
● Έναρξη προφύλαξης ιδανικά <4 ώρες από την έκθεση και όχι μετά τις 48 ώρες.
● Διάρκεια προφυλακτικής αγωγής: 4 εβδομάδες.
● PEP σχήματα: TDF/FTC ή TAF/FTC + RAL bid ή qd, ή + DRV/b qd. Ενναλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν TDF/FTC ή TAF/FTC+ DTG qd, ή TAF/FTC/BIC.
● Πλήρης έλεγχος σεξουαλικώς μεταδιδομένων νοσημάτων, σε περίπτωση σεξουαλικής έκθεσης.
● Επείγουσα συμβουλευτική αντισύλληψης σε σεξουαλική έκθεση.

Παρακολούθηση με:

- ορολογικό έλεγχο HIV, HBV, HCV, τεστ κυήσεως (γυναίκες) εντός 48 ωρών από την έκθεση.
- επανεκτίμηση της ένδειξης για έναρξη προφυλακτικής αγωγής, από ειδικό στην HIV. λοίμωξη, εντός 48-72 ωρών.
- εκτίμηση ανοχής του σχήματος προφύλαξης.
- έλεγχος τρανσαμινασών, HCV-RNA με PCR και ορολογικός έλεγχος για HCV τον πρώτο μήνα, εαν η πηγή είναι HCV (+) (γνωστή ή πιθανολογούμενη).
- επανάληψη ορολογικού ελέγχου για HIV μετά το τέλος της PEP και 6-8 εβδομάδες αργότερα.
- συζήτηση για πιθανό όφελος από έναρξη PrEP (pre exposure prophylaxis).

5.1. PrEP (pre-exposure prophylaxis)

PrEP θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από HIV, όταν τα προφυλακτικά δεν χρησιμοποιούνται με συνέπεια. Πριν την έναρξη PrEP συνιστάται επιβεβαίωση της ορολογικής κατάστασης για HIV.

- Συνιστάται σε HIV (-) άνδρες που κάνουν sex με άνδρες (MSM) και transgender άτομα, όταν τα προφυλακτικά δεν χρησιμοποιούνται με συνέπεια, με περιστασιακούς συντρόφους ή με συντρόφους HIV (+) που δεν είναι ιολογικά κατεσταλμένοι. Πρόσφατο σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα, χρήση PEP, chemsex, αποτελούν δείκτες αυξημένου κινδύνου.
- Μπορεί να χορηγηθεί σε HIV (-) ετεροφυλόφιλους άνδρες ή γυναίκες που είναι ασυνεπείς στην χρήση προφυλακτικών και έχουν πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, ορισμένοι εκ των οποίων δεν λαμβάνουν αγωγή ή λαμβάνουν αγωγή με ανεπαρκή καταστολή της HIV λοίμωξης.
- Η PrEP αποτελεί ιατρική παρέμβαση που παρέχει υψηλό επίπεδο προστασίας για μόλυνση από HIV, αλλά δεν προστατεύει από άλλα ΣΜΝ ή κύηση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυαστικά με άλλα προληπτικά μέτρα. Πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία σε νοσήματα σεξουαλικής υγείας και χορήγησης φαρμάκων. Συνιστάται:
- Τεκμηριωμένο αρνητικό HIV test μια εβδομάδα πριν την έναρξη PrEP. Σε περίπτωση υποψίας οξείας HIV λοίμωξης, πρέπει να πραγματοποιηθεί εξέταση RNA και επανάληψη HIV test σε ένα μήνα και μετά κάθε 3 μήνες. Σε σταθερούς χρήστες που λαμβάνουν 6μηνιαίες συνταγές, μπορεί να γίνει ένα ενδιάμεσο HIV test εκτός Μονάδας Λοιμώξεων.
- Η PrEP πρέπει να τροποποιηθεί σε ART τριπλού συνδυασμού, χωρίς διακοπή, σε περίπτωση πρώιμων κλινικών σημείων HIV ορομετατροπής ή θετικού HIV test (παραπομπή για αξιολόγηση σε Μονάδα Λοιμώξεων).
- Η PrEP μπορεί να συνεχιστεί κατά την διάρκεια κύησης και θηλασμού, εάν ο κίνδυνος για HIV μόλυνση παραμένει.
- Πριν την PrEP επιβάλλεται η τεκμηρίωση της ορολογικής κατάστασης για HBV.
- Ενημέρωση ότι η PrEP δεν αποτρέπει άλλα ΣΜΝ κατά την έναρξη και κατά την διάρκεια χορήγησης.
- Ενημέρωση για πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από νεφρούς και οστά σε χορήγηση PrEP που περιλαμβάνει TDF. Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και οστικής μάζας στον τρίτο μήνα από την έναρξη και περιοδικά κατά την χορήγηση της PrEP.
- Ενημέρωση για την αποτελεσματικότητα της PrEP μόνον εφόσον λαμβάνεται συστηματικά και αξιολόγηση της συμμόρφωσης του ασθενούς ένα μήνα μετά την έναρξη.

5.2. Σχήματα PrEP

- TDF/FTC 300*/200 mg x 1. Τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, PrEP πρέπει να λαμβάνεται για 7 ημέρες πριν από την πρώτη έκθεση και να διακόπτεται 7 ημέρες μετά την τελευταία έκθεση.
- Μελέτη καθημερινής χορήγησης TAF/FTC σε MSM και transgender γυναίκες έδειξε μη κατωτερότητα σε σχέση με το σχήμα TDF/FTC. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου.
- Μόνο σε άνδρες, PrEP μπορεί να χορηγηθεί «κατ' επίκληση» (διπλή δόση TDF/FTC 2-24 ώρες πριν από

κάθε σεξουαλική επαφή, ακολουθούμενη από δυο μονές δόσεις TDF/FTC 24 και 48 ώρες μετά την πρώτη λήψη του φαρμάκου. Δεν υπάρχουν δεδομένα για TAF/FTC και δεδομένα για «κατ' επίκληση» χορήγηση σε γυναίκες.

- Η χρήση γενόσημων σκευασμάτων TDF/FTC, εφόσον είναι διαθέσιμα, βελτιώνει την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.
- Τα δεδομένα για επίδραση στη νεφρική λειτουργία με χρήση TDF έναντι TAF, χορηγούμενων ως PrEP σε νεφρική δυσλειτουργία, είναι περιορισμένα (σύσταση για χρήση των οδηγιών χορήγησης TDF).
- Το cabotegravir μακράς δράσης (LA-CAB), εάν είναι διαθέσιμο, αποτελεί εναλλακτική αγωγή στα ανωτέρω καθημερινά σχήματα. Η αποτελεσματικότητά του, σε σύγκριση με το σχήμα TDF/FTC, έχει μελετηθεί σε γυναίκες, άνδρες και transgender γυναίκες.

6. Προφύλαξη μετά από έκθεση σε HBV

- Οι χρόνοι των δόσεων του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β είναι 0, 1 και 6 μήνες. Ταχέα σχήματα χορηγούνται σε 0, 1 και 4 μήνες ή 0, 2 και 4.
- Τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τον HBV δεν χρειάζονται προφύλαξη.
- Αν η έκθεση ανεμβολίαστου (ή ατόμου με χαμηλή απαντητικότητα – anti-HBs <10 mIU/ml) αφορά σε άτομο με άγνωστο ορολογικό προφίλ αλλά υψηλού κινδύνου, αυτό πρέπει να αντιμετωπίζεται ως HBsAg (+) και να του χορηγείται τόσο HBIG όσο και εμβολιασμός.
- Οι παρεμβάσεις ιδανικά να γίνονται εντός 24 ωρών. Η παρέμβαση μετά από έκθεση δεν θα έχει το αναμενόμενο όφελος αν γίνει >7 ημέρες μετά την παρεντερική έκθεση ή >14 μετά από σεξουαλική έκθεση.

Άτομο που εκτέθηκε	**Άτομο πηγή HBsAg (+)**	**Άτομο πηγή HBsAg (-)**	**Άγνωστο ορολογικό προφίλ του ατόμου πηγή**
Ανεμβολίαστος	Χορηγούμε υπεράνοσο γ-σφαιρίνη (HBIG) για τον HBV σε δόση 0,06mL/kg, i.m. ΚΑΙ ξεκινάμε τον εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β (με προτίμηση στα ταχέα σχήματα).	Έναρξη εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β	Αν η έκθεση αφορά σε επαγγελματία υγείας, χορηγείται HBIG και γίνεται έναρξη εμβολιασμού έναντι ηπατίτιδας Β. Σε έκθεση μη σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας γίνεται έναρξη εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β
Εμβολιασμένος	Προσδιορισμός των αντισωμάτων του ατόμου που εκτέθηκε. **Αν τίτλος anti-HBs >10mIU/ml** δεν απαιτείται καμία παρέμβαση. Μπορεί να δοθεί μια ενισχυτική δόση εμβολίου αν η τελευταία δόση ήταν >1 έτος πριν. **Αν τίτλος anti-HBs <10mIU/ml** χορηγείται HBIG και μια δόση εμβολίου έναντι ηπατίτιδας Β. Δεύτερη δόση HBIG μπορεί να δοθεί ένα μήνα μετά.	Καμία παρέμβαση.	Να προσδιορίζονται τα αντισώματα του ατόμου που εκτέθηκε. **Αν τίτλος anti-HBs >10mIU/ml** δεν απαιτείται καμία παρέμβαση. **Αν τίτλος anti-HBs <10mIU/ml** χορηγείται μια δόση εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β.

7. Έκθεση σε HCV

Δεν υπάρχει προφύλαξη μετά από έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας C. Σε έκθεση των βλεννογόνων σε βιολογικά υγρά αλλά και σε έκθεση μέσω τρυπήματος από βελόνη αιμοληψίας, ραμμάτων κ.τ.λ. προβαίνουμε στα γνωστά μέτρα (πλύσιμο με άφθονο νερό/φυσιολογικό ορό των βλεννογόνων, πλύσιμο με σαπούνι και νερό του δέρματος, κ.λπ.).
Γίνεται ορολογικός έλεγχος τόσο του ατόμου πηγή όσο και του ατόμου που εκτέθηκε σε βιολογικά υγρά. Αν το άτομο πηγή είναι anti-HCV (+) προσδιορίζουμε και το HCV-RNA. Αν το HCV-RNA είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης του αναλυτή, το άτομο που εκτέθηκε τίθεται σε τακτική παρακολούθηση. Η τακτική παρακολούθηση αφορά στο προσδιορισμό στο αίμα HCV-RNA 3-6 εβδομάδες μετά την έκθεση και αν είναι αρνητικός επανάληψη του σε 6 μήνες.
Αν στο άτομο που εκτέθηκε βρεθεί θετικό HCV-RNA κατά τη διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης οφείλουμε να προβούμε σε γονοτυπική τυποποίηση του HCV και στοχευμένη αγωγή με άμεσης δράσης αντιικά φάρμακα έναντι του HCV.
Η ανοσοσφαιρίνη είναι αναποτελεσματική και δεν χρησιμοποιείται.
Παράγοντες αυξημένου κινδύνου θεωρούνται: η διαδερμική νύξη με βελόνα που χρησιμοποιήθηκε σε αιμοληψία από αρτηρία ή φλέβα, βαθιά τραύματα, το άρρεν φύλο του επαγγελματία υγείας και όταν το άτομο-πηγή έχει ιικό φορτίο $>10^6$ αντίγραφα/ml.
Ποτέ δεν παραλείπουμε τον αντίστοιχο έλεγχο και μέτρα προφύλαξης για τους υπόλοιπους ιούς αιματογενούς μετάδοσης (HIV και HBV).

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2025, Υπουργείο Υγείας, Ελληνική Δημοκρατία, https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/12678-tropopoihsh-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2024
2. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Πρόληψη των Λοιμώξεων, κεφάλαιο 19, Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και Θεραπεία των Λοιμώξεων, 2015, Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, 2015, https://www.loimoxeis.gr/wp-content/uploads/2017/10/Kefalaio19.pdf
3. The Green Book on Immunisation, GOV.UK, https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v12.1, November 2024
5. Gloucestershire Hospitals, NHS Foundation Trust, Trust Guidelines, February 2023, Hyposplenism, https://www.gloshospitals.nhs.uk/media/documents/Hyposplenism.pdf
6. Trust guideline for patients with an absent or dysfunctional spleen, Norfolk and Norwich University Hospitals, NHS Foundation Trust, April 2023, http://80.6.88.110/publication/download/splenectomy-guidelines-patients-with-an-absent-or-dysfunctional-spleen-ca4012-v5
7. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2023 (53d edition).
8. Prevention of infection in patients with impaired splenic function, Mark S Pasternack et al, UpToDate, September 2022, https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function

Κεφάλαιο 22

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΕΝΗΛΙΚΩΝ - 2025

Ομάδα εργασίας:
Άγγελος Πεφάνης, Μαρία Χίνη

Οι συστάσεις βασίζονται στις Εθνικές Συστάσεις Εμβολιασμού Ενηλίκων 2025. Περιλαμβάνουν αναλυτικές οδηγίες όσον αφορά στον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών.

1. Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων

Εμβόλιο	**Ηλικία**				
	18 έως 26	**27 έως 59**	**60 έως 64**	**65 έως 75**	**>75**
[1]**Γρίπης**	1 δόση ετησίως (QIVe, QIVc)		1 δόση ετησίως (QIVe, QIVc)	1 δόση ετησίως (ενισχυμένα 4-δύναμα αδρανοποιημένα: QIV-HD, aQIV ή QIVe, QIVc)	
[2]**Τετάνου, Διφθερίτιδας, Κοκκύτη Td, Tdap ή Tdap-IPV**	Αναμνηστική δόση 18 με 25 ετών με Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια				
[3]**Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)**	1-2 δόσεις, ανάλογα με το ιστορικό εμβολιασμών (γεννηθέντες μετά το 1970)				
[4]**Ανεμευλογιάς (VAR)**	2 δόσεις (γεννηθέντες μετά το 1990	2 δόσεις			
[5]**Ερπητα ζωστήρα (RZV)**	2 δόσεις σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα		2 δόσεις		
[6]**Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)**	2 ή 3 δόσεις** 18 με 45 ετών				
[7]**Πνευμονιοκόκκου (PCV20)**	1 δόση PCV20			1 δόση PCV20	
[8]**Ηπατίτιδας Α (HepA)**	2 δόσεις				
[9]**Ηπατίτιδας Β (HepB)**	3-4 δόσεις (βλέπε σχόλιο)				
[10]**Μηνιγγιτιδόκοκκου συζευμένο Α,CW135,Y (MenACWY)**	1, 2 ή 3 δόσεις (βλέπε σχόλιο)				
[11]**Μηνιγγιτιδόκοκκου Β, πρωτεϊνικό (MenB-fHbp)**	2-3 δόσεις (βλέπε σχόλιο)				
[12]**Αιμόφιλου Ινφλουένζας τύπου b συζευγμένο (Hib)**	1-3 δόσεις αναλόγως ενδείξεων				
[13]**COVID-19**	1 ή περισσότερες δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις		1 δόση		2 δόσεις
[14]**Αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)**			1 δόση		1 δόση

Συνιστάται για ενήλικες με ηλικιακά κριτήρια που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενου εμβολιασμού ή νόσησης.

Συνιστάται για ενήλικες με συνοδές ιατρικές εξετάσεις (ομάδες αυξημένου κινδύνου) ή άλλες ενδείξεις.

Δεν συνιστάται

2. Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων 2025, ανά νόσο ή άλλη ένδειξη (βλ. επίσης 5.2.3 και 5.2.4)

Εμβόλιο	Κύηση ή λοχεία	Ανοσο-καταστολή (εκτός HIV)	Λοίμωξη HIV (CD4+)		Ασπληνία, μόνιμη έλλειψη τελικών κλασμάτων συμπληρώματος	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοδιύλιση	Χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, κάπνισμα, χρόνιος αλκοολισμός	Χρόνιες ηπατικές παθήσεις	Σακχα-ρώδης διαβήτης	Υγειο-νομικό προσωπικό	MSM
			<200	≥200							
[1]Γρίπης	1 δόση ετησίως										
[2]Tdap ή Tdap-IPV ή Td	1 δόση σε κάθε κύηση	Μία δόση Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια αναμνηστική δόση Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια									
[3]MMR	Αντενδείκνυται	1-2 δόσεις (βλ. σχόλιο)									
[4]VAR	Αντενδείκνυται	2 δόσεις									
[5]HZV (RZV)		2 δόσεις >18 ετών			2 δόσεις >60 ετών	2 δόσεις >18 ετών	2 δόσεις >60 ετών				
[6]HPV γυναίκες		3 δόσεις ≤45 ετών									
[6]HPV άνδρες		3 δόσεις ≤45 ετών									2 δόσεις ≤45 ετών
[7]PCV20		1 δόση PCV ≥18 ετών								1 δόση PCV20 ≥65 ετών	
[8]Hep A	2 δόσεις		2 δόσεις		2 δόσεις			2 δόσεις	2 δόσεις	2 δόσεις	2 δόσεις
[9]Hep B	3 δόσεις	3 ή 4 δόσεις	3 δόσεις		3 δόσεις	Βλ. σχόλιο	3 δόσεις	3 δόσεις			
[10]MenACWY	Βλ. σχόλιο	1 ή 2-3 δόσεις (βλ. σχόλιο)	περισσότερες δόσεις, ανάλογα με τις ενδείξεις								
[11]MenB	Βλ. σχόλιο	1 ή 2-3 δόσεις (βλ. σχόλιο)			2-3 δόσεις (βλ. σχόλιο)						
[12]Hib		1 δόση ή 3 δόσεις σε HSCT (βλ. σχόλιο)			1 δόση						
[13]COVID-19	Βλ. 5.2.4	1 ή περισσότερες δόσεις, ανάλογα με τις ενδείξεις			1 δόση ετησίως						
[14]RSV	Βλ. 5.2.3	1 δόση (βλ. σχόλιο)									

Συνιστάται για ενήλικες με ηλικιακά κριτήρια που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενου εμβολιασμού ή νόσησης.

Συνιστάται για ενήλικες με παράγοντες κινδύνου ή άλλες ενδείξεις.

Αντενδείκνυται

Δεν συνιστάται

3. Ανοσοποίηση για τέτανο μετά από τραυματισμό

Ιστορικό αντιτετανικού εμβολίου	Τραύμα ρυπαρό †		Τραύμα καθαρό	
	DTaP ή Tdap/Td[1]	**TIG***	**DTaP ή Tdap/Td[1]**	**TIG***
Άγνωστο ή <3 δόσεις	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
>3 δόσεις (η τελευταία δόση σε <5 έτη)	ΟΧΙ[2]	ΟΧΙ	ΟΧΙ[3]	ΟΧΙ

1. Σε παιδιά <7 ετών, συνιστάται το DTaP. Σε παιδιά 7-10 ετών που δεν είναι πλήρως εμβολιασμένα συνιστάται η χορήγηση μίας δόσης Tdap ή Tdap-IPV. Σε εφήβους και ενήλικες χορηγείται μια δόση Tdap ή Tdap-IPV.

2. Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 5 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση.

3. Ναι, εάν έχουν μεσολαβήσει 10 και παραπάνω έτη από την τελευταία δόση.

† Περιλαμβάνονται και τα θλαστικά ή διατριτραίνοντα τραύματα, τα εγκαύματα, τα κρυοπαγήματα καθώς και εκείνα από δήγματα ζώων.

** Άτομα με HIV λοίμωξη ή σοβαρή ανοσοανεπάρκεια που έχουν επιμολυσμένα τραύματα (συμπεριλαμβανομένων των μικρών τραυμάτων) θα πρέπει να λάβουν TIG, ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού έναντι του τετάνου.*

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

Σχόλια

1. Εμβόλιο γρίπης

Χορηγείται σε άτομα που ανήκουν στις παρακάτω ομάδες αυξημένου κινδύνου:

(α) Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω.

(β) Ενήλικες με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου ή χρόνια νοσήματα:

- Χρόνια αναπνευστικά νοσήματα: άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Χρόνια καρδιακά νοσήματα.
- Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη).
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών και συμπαγών οργάνων.
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες.
- Σακχαρώδης διαβήτης ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα.
- Χρόνια νεφροπάθεια.
- Χρόνιες ηπατοπάθειες.
- Νευρολογικά και νευρομυϊκά νοσήματα.
- Σύνδρομο Down.
- Έγκυες ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης, λεχωίδες και θηλάζουσες.
- Νοσογόνο παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος >40 kg/m^2.
- Άτομα που έρχονται σε επαφή με παιδιά μικρότερα των 6 μηνών ή φροντίζουν ή διαβιούν με άτομα με υποκείμενο νόσημα που αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών της γρίπης.
- Κλειστοί πληθυσμοί: προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές (σχολείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων κ.λπ.), νεοσύλλεκτοι (όταν η κατάταξη συμπίπτει με την περίοδο της εποχικής γρίπης), ιδρύματα χρονίως πασχόντων και μονάδες φιλοξενίας ηλικιωμένων, σωφρονιστικά καταστήματα, κ.ά.).
- Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας.
- Άστεγοι.

- Κτηνίατροι, πτηνοτρόφοι, χοιροτρόφοι, σφαγείς, εκτροφείς και άλλα άτομα που έρχονται σε συστηματική επαφή με πτηνά και χοίρους.

Τα ενισχυμένα τετραδύναμα αδρανοποιημένα εμβόλια QIV-HD (εμβόλιο υψηλής δόσης) και aQIV (εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό) συνιστώνται στα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω έναντι του συμβατικού εμβολίου γρίπης, τονίζεται όμως ότι εφόσον δεν υπάρχει διαθεσιμότητα, ο αντιγριπικός εμβολιασμός δεν πρέπει να καθυστερεί και συνιστάται να διενεργείται με οποιοδήποτε εμβόλιο. Σε συνθήκες περιορισμένης διαθεσιμότητας η ΕΕΕ συνιστά την προτεραιοποίση του εμβολιασμού με τα ενισχυμένα εμβόλια των ατόμων 75 ετών και άνω, λόγω ανοσογήρανσης.

Το τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο που παρασκευάζεται σε κυτταροκαλλιέργειες (QIVc) μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα ηλικίας >2 ετών που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργία στο αυγό (αναφυλαξία).

- aQIV: Τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης με ανοσοενισχυτικό MF59.
- QIV-HD: Τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο υψηλής δόσης.
- QIVe: Τετραδύναμο αδρανοποιημένο συμβατικό εμβόλιο παρασκευαζόμενο με επώαση σε ωά ορνίθων.
- QIVc: Τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο παρασκευαζόμενο σε κυτταροκαλλιέργειες.

2. Εμβόλιο τετάνου – διφθερίτιδας και ακυτταρικό κοκκύτη (Td/Tdap/Tdap-IPV)

- Σε ενήλικες που έχουν πλήρη εμβολιασμό έναντι του τετάνου κατά την παιδική ηλικία προτείνεται μία δόση Tdap ή Tdap-IPV μεταξύ 18 και 25 ετών και μετά αναμνηστική δόση Td ή Tdap ανά δεκαετία.
- Ενήλικες με άγνωστο ή ελλιπή εμβολιασμό έναντι του τετάνου, πρέπει να αρχίζουν ή να συμπληρώνουν με μια δόση Tdap. Σε ενήλικες που εμβολιάζονται για πρώτη φορά, χορηγούνται δύο δόσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδες και μια 3η δόση 6 έως 12 μήνες μετά την 2η. Σε άτομα με λιγότερες από 3 δόσεις θα πρέπει να συμπληρώνονται οι δόσεις που υπολείπονται.
- Σε κάθε κύηση πρέπει να χορηγείται μια δόση Tdap ή Tdap-IPV, κατά προτίμηση από την 27η έως την 36η εβδομάδα κύησης, καθώς και σε ανεμβολίαστες λεχωΐδες, ανεξάρτητα από το διάστημα που μεσολάβησε από προηγούμενο εμβολιασμό με Td/Tdap.
- Η ανθρώπινη αντιτετανική ανοσοσφαιρίνη (TIG) χορηγείται ως προφύλαξη σε άτομα με ελλιπές ή άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού (πχ <3 δόσεις με τοξοειδές τετάνου), καθώς και αν έχουν παρέλθει ≥ 5 έτη από τον τελευταίο εμβολιασμό ΜΟΝΟ στις περιπτώσεις πρόσφατου ρυπαρού τραύματος, θλαστικών ή διατιτραινόντων τραυμάτων, εγκαυμάτων ή κρυοπαγήματος, καθώς και εκείνων από δήγματα ζώων ή βλήματος. Η χορήγηση της TIG γίνεται πάντα κατά προτίμηση ταυτόχρονα, με μία αναμνηστική δόση Td ή Tdap ή επί ελλείψεως, με Tdap-IPV και επαναπροσδιορισμό του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμού. Η μη ταυτόχρονη χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης και του εμβολίου δεν επηρεάζει την ανοσοαπάντηση (Βλ. πίνακα ανοσοποίησης για τέτανο μετά από τραυματισμό**).**

3. Εμβόλιο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR)

- Τα άτομα που γεννήθηκαν πριν το 1970 θεωρούνται άνοσα. Όσοι έχουν γεννηθεί μετά το 1970, θα πρέπει να έχουν εμβολιαστεί με 2 δόσεις MMR, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη ή ιστορικό νόσου.
- Ομάδες πληθυσμού σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο που θα πρέπει να εμβολιάζονται είναι: **(1)** Εργαζόμενοι σε μονάδες υγείας, **(2)** Φοιτητές, σπουδαστές τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, **(3)** Ενήλικες που πρόκειται να ταξιδέψουν στο εξωτερικό, **(4)** Μέλη οικογένειας ατόμων με ανοσοκαταστολή, **(5)** ασθενείς με HIV λοίμωξη και CD4+ Τ λεμφοκύτταρα >200/μL.
- Η ανοσία έναντι της ερυθράς θα πρέπει να εκτιμάται με μέτρηση αντισωμάτων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ανεξάρτητα από το έτος γέννησής τους. Αν δεν υπάρχει τεκμηριωμένη ανοσία θα πρέπει οι γυναίκες να εμβολιασθούν πριν την εγκυμοσύνη, ενώ μετά τον εμβολιασμό θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για ένα μήνα.
- Έλεγχος για πιθανή εγκυμοσύνη με test κύησης πριν την διενέργεια εμβολιασμού δεν συνιστάται, ενώ

επίσης τυχόν εμβολιασμός κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης δεν αποτελεί λόγο για την διακοπή της κύησης.
- Οι έγκυες που δεν έχουν ανοσία θα πρέπει να εμβολιάζονται με MMR αμέσως μετά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης ή την διακοπή της κύησης και πριν την έξοδό τους από το μαιευτήριο.

4. Εμβόλιο ανεμευλογιάς (VAR)
- Όλοι οι ενήλικες που γεννήθηκαν μετά το 1990 και δεν έχουν αποδεδειγμένη ανοσία στην ανεμευλογιά (νόσηση ή εμβολιασμός), πρέπει να εμβολιάζονται με 2 δόσεις εμβολίου ανεμευλογιάς, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη.
- Ειδικότερα θα πρέπει να εμβολιάζονται όλα τα επίνοσα άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας που ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες: **(1)** άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος καθώς και υγειονομικό προσωπικό που βρίσκεται σε στενή επαφή με άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από τον ιό της ανεμευλογιάς, π.χ. άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή ανοσοκαταστολή. **(2)** Όσοι έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης και μετάδοσης του ιού, π.χ. εκπαιδευτές, νηπιαγωγοί, τρόφιμοι ιδρυμάτων, φοιτητές που διαμένουν σε φοιτητικές εστίες, στρατιώτες, έφηβοι και διεθνείς ταξιδιώτες. **(3)** Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και πρόκειται να τεκνοποιήσουν (μετά τον εμβολιασμό θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για ένα μήνα). Έλεγχος για πιθανή εγκυμοσύνη με τεστ κύησης, πριν την διενέργεια εμβολιασμού ΔΕΝ συνιστάται, ενώ επίσης τυχόν εμβολιασμός κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης ΔΕΝ αποτελεί λόγο για διακοπή της.
- Άτομα που έχουν εκτεθεί σε ασθενή με ανεμοβλογιά (εκτός εγκύων και ανοσοκατεσταλμένων ασθενών), θα πρέπει να εμβολιάζονται ιδανικά τις πρώτες 3 ημέρες (έως και 5 ημέρες) από την έκθεση, εφόσον δεν έχουν στο παρελθόν νοσήσει ή εμβολιαστεί. Η 2η δόση του εμβολίου θα πρέπει να να χορηγείται σε διάστημα 4 εβδομάδων από την 1η σε όσους είναι ανεμβολίαστοι.

Η επιβεβαίωση της ανοσίας στην ανεμευλογιά στους ενήλικες γίνεται με:
- Γραπτή πιστοποίηση 2 δόσεων εμβολίου ανεμοβλογιάς με ελάχιστο μεσοδιάστημα 4-6 εβδομάδων.
- Πιστοποιημένη από γιατρό νόσηση από ανεμοβλογιά ή έρπητα ζωστήρα.
- Εργαστηριακή επιβεβαίωση της ανοσίας.

5. Εμβόλιο έρπητα ζωστήρα (RZV)

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV).

Χορηγείται ενδομυϊκά σε δύο δόσεις:
- σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με ανοσοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με HIV) με συνιστώμενο μεσοδιάστημα 1-2 μηνών.
- σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, με συνιστώμενο μεσοδιάστημα 2 μηνών (ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί το αργότερο σε μεσοδιάστημα 6 μηνών από την πρώτη δόση).*

*Η ΕΕΕ προκρίνει τον εμβολιασμό ατόμων ηλικίας 70 ετών και άνω λόγω της ανοσογήρανσης που παρατηρείται προϊούσης της ηλικίας.

Τα άτομα με προηγούμενο εμβολιασμό με το ζώντα εξασθενημένο ιό (ZVL) μπορούν να λάβουν το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV) εμβόλιο. Το RZV είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χορηγείται ένα χρόνο μετά από νόσηση από έρπητα ζωστήρα και 5 ή περισσότερα χρόνια μετά από προηγούμενο εμβολιασμό με ZVL. Αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών, το διάστημα των 5 ετών μετά από προηγούμενο εμβολιασμό μπορεί να συντομευτεί.

Ειδικές περιπτώσεις και κατηγορίες:
- Αν ο ασθενής έχει προηγούμενο επεισόδιο έρπητα ζωστήρα, το εμβόλιο να χορηγείται μετά από 12 μήνες.
- Εφόσον ο ασθενής είναι ανοσοκατεσταλμένος >18 ετών, η δεύτερη δόση του ανασυνδυασμένου εμβολίου έρπητα (RZV) να χορηγείται όχι αργότερα από 1-2 μήνες.
- Εάν ο ασθενής έχει ήδη λάβει το ζων εμβόλιο του έρπητα (ZVL), ο εμβολιασμός μπορεί να επαναληφθεί με ανασυνδυασμένο εμβόλιο του έρπητα (RZV), σε δύο δόσεις μετά από 12 μήνες.
- Δεν απαιτείται έλεγχος αντισωμάτων έναντι του ιού VSV πριν τον εμβολιασμό για τον έρπητα ζωστήρα.

Σχεδόν όλοι οι ενήλικες >50 ετών έχουν μολυνθεί με τον VZV, ανεξάρτητα αν αναφέρουν συμπτώματα συμβατά με ανεμοβλογιά στο παρελθόν. Αν όμως είναι γνωστό ότι ο ασθενής είναι επίνοσος στον ιό VZV, προτιμάται η χορήγηση 2 δόσεων του εμβολίου ανεμοβλογιάς (με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων).

- Εγκυμοσύνη: δεν υπάρχουν δεδομένα για τα εμβόλια έναντι του έρπητα σε εγκύους. Δεν προτείνονται.
- Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο να χορηγείται κατά προτεραιότητα σε ασθενείς με υποκείμενη ανοσοκαταστολή.
- Η Εθνική πολιτική χρήσης του εμβολίου καθορίζεται από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών.

6. Εμβόλιο ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το εννεαδύναμο HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) εμβόλιο. Το HPV9 συνιστάται για ανεμβολίαστους γυναίκες και άνδρες, ηλικίας 18-45 ετών και ανήκουν στις παρακάτω ειδικές ομάδες αυξημένου κινδύνου:

- Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία, όπως ανεπάρκειες Β και Τ-κυττάρων.
- Λοίμωξη HIV.
- Κακοήθη νεοπλάσματα.
- Μεταμόσχευση.
- Αυτοάνοσα νοσήματα.
- Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.
- Γυναίκες που είναι ανεμβολίαστες και έχουν υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθούν σε κωνοειδή εκτομή (CIN2+).
- Άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες (MSM).

Στις ειδικές ενδείξεις ΔΕΝ περιλαμβάνονται καταστάσεις όπως, ασπληνία, άσθμα, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, χρόνια πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές συμπληρώματος, καρδιοπάθεια, ανατομικά ελλείμματα ΚΝΣ.

Συνιστάται η διενέργεια δύο δόσεων με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0, 6) για όλες τις παραπάνω ομάδες με τις παρακάτω εξαιρέσεις: άτομα με λοίμωξη HIV και άτομα με ανοσοκαταστολή ή λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής στα οποία συνιστάται η διενέργεια τριών δόσεων (σχήμα 0,1-2, 6 μήνες).

Τα εμβόλια έναντι του HPV δεν συνιστώνται κατά την κύηση, ωστόσο δεν είναι απαραίτητο να προηγείται test εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί εγκυμοσύνη μετά τη χορήγηση του εμβολίου, δεν συνιστάται διακοπή της, αλλά ο εμβολιασμός συμπληρώνεται μετά την ολοκλήρωσή της.

7. Εμβόλιο πνευμονιοκόκκου συζευγμένο (PCV20)

Ενήλικες ≥65 ετών

- Συνιστάται η διενέργεια μιας δόσης συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20. Μετά τον εμβολιασμό με PCV20 δεν συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση PPSV23.
- Σε άτομα που έχουν λάβει μόνο μια δόση PCV13 συνιστάται να λάβουν μια δόση PCV20 τουλάχιστον 1 χρόνο μετά για να ολοκληρώσουν τον εμβολιασμό τους κατά του πνευμονιοκόκκου.
- Σε άτομα που έχει τυχόν προηγηθεί το PPSV23, ακολουθεί το PCV20 ένα έτος αργότερα.
- Σε άτομα που έχουν λάβει το PCV13 και το PPSV23 συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση του PCV20, μετά την παρέλευση πενταετίας από τον τελευταίο εμβολιασμό..

Άτομα ηλικίας 18 έως 64 ετών με υποκείμενα νοσήματα.

- Σε άτομα με ανοσοκαταστολή, διαφυγή ΕΝΥ, κοχλιακό εμφύτευμα, χρόνια καρδιοπάθεια (εκτός υπέρτασης), χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό ή που είναι καπνιστές, πρέπει να χορηγείται μια δόση συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20. Μετά τον εμβολιασμό με PCV20 δεν συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση του PPSV23.
- Σε άτομα με ανοσοκαταστολή ή διαφυγή ΕΝΥ ή κοχλιακό εμφύτευμα, που έχουν εμβολιαστεί με PCV13

& PPSV23 συνιστάται να ακολουθήσει μια δόση PCV20 τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την τελευταία δόση πνευμονιοκοκκικού εμβολίου.

- Σε άτομα με χρόνια καρδιοπάθεια (εκτός υπέρτασης), χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό ή που είναι καπνιστές, που έχουν λάβει μια δόση PCV13 ή PPSV23 χορηγείται μια δόση PCV20 ένα έτος αργότερα.

Καταστάσεις ανοσοκαταστολής: συγγενής ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας των B- και T- λεμφοκυττάρων, των ανεπαρκειών του συμπληρώματος, ανεπαρκειών της φαγοκυτταρικής λειτουργίας, λοίμωξης HIV), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, λευχαιμία, λέμφωμα, νόσος Hodgkin, γενικευμένη κακοήθεια, ιατρογενής ανοσοκαταστολή (π.χ. φαρμακευτική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία), μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, πολλαπλούν μυέλωμα, ανατομική λειτουργική ασπληνία (συμπεριλαμβανομένης της δρεπανοκυτταρικής νόσου και άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών).

8. Εμβόλιο ηπατίτιδας Α (HepA)

Ο εμβολιασμός για τον ιό της ηπατίτιδας Α συνιστάται να γίνεται σε άτομα που ανήκουν στις παρακάτω ομάδες: **(1)** MSM, **(2)** Χρήστες ναρκωτικών ουσιών (ενδοφλέβιων και μη), **(3)** Άτομα με HIV λοίμωξη, **(4)** Άστεγοι, **(5)** Άτομα που είναι δυνατόν να εκτεθούν σε μολυσμένα βιολογικά υλικά, π.χ. επαγγελματίες υγείας, σε ιδρύματα με τρόφιμους που παρουσιάζουν νοητική στέρηση, κ.λπ. **(6)** Άτομα που ασχολούνται με επεξεργασία ή διακίνηση τροφίμων, **(7)** Άτομα που ασχολούνται με πειραματόζωα, **(8)** Ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες πήξης καθώς και άτομα του στενού τους περιβάλλοντος, **(9)** Ταξιδιώτες σε περιοχές με υψηλή και μέση ενδημικότητα της νόσου, **(10)** Άτομα που πρόκειται να αναλάβουν φροντίδα υιοθετημένου παιδιού προερχόμενου από χώρα με μέση ή υψηλή ενδημικότητα, κατά τις πρώτες 60 ημέρες από την άφιξή του στην χώρα υποδοχής. Η πρώτη από τις δύο δόσεις του εμβολίου συστήνεται να γίνεται κατά προτίμηση ≥2 εβδομάδες πριν την άφιξη του παιδιού. **(11)** Υγιείς ενήλικες ηλικίας ≤40 ετών μη εμβολιασμένοι με πρόσφατη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α. **(12)** Έγκυες γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Χορηγείται σε δύο δόσεις σε χρόνο 0 και 6 έως 12 μήνες.

9. Εμβόλιο ηπατίτιδας Β (HepB)

Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β συνιστάται σε όλους τους επίνοσους ενήλικες που δεν έχουν εμβολιαστεί στην παιδική ηλικία και ανήκουν σε ομάδες ατόμων σε αυξημένο κίνδυνο: **(1)** Άτομα με περισσότερους από έναν ερωτικούς συντρόφους στη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών. **(2)** MSM, **(3)** Χρήστες ναρκωτικών ουσιών, **(4)** Άτομα που παρουσιάζουν κάποιο σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα, **(5)** Άτομα που είναι δυνατόν να εκτεθούν σε αίμα ή μολυσμένα βιολογικά υλικά, πχ επαγγελματίες υγείας, εργαζόμενοι και κρατούμενοι σε καταστήματα κράτησης, εργαζόμενοι σε σώματα ασφαλείας, σε υπηρεσίες καθαριότητας κτλ. **(6)** Ταξιδιώτες που πρόκειται να επισκεφθούν χώρες με μέση και υψηλή ενδημικότητα ηπατίτιδας Β. **(7)** Άτομα με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (εάν είναι δυνατόν πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης). **(8)** Άτομα με χρόνιες παθήσεις του ήπατος (ηπατίτιδα C, κίρρωση, λιπώδης διήθηση ήπατος, αλκοολική ηπατοπάθεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα). **(9)** Άτομα του στενού περιβάλλοντος πασχόντων από χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β. **(10)** Άτομα που παρακολουθούνται ή εργάζονται σε Μονάδες ειδικών λοιμώξεων, κέντρα για νοσήματα που μεταδίδονται σεξουαλικά, για HIV, για χρήση ναρκωτικών. **(11)** Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. **(12)** Έγκυες γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Σε ανεμβολίαστους ή ατελώς εμβολιασμένους ενήλικες πρέπει να χορηγηθούν ή να έχουν χορηγηθεί συνολικά 3 δόσεις σε χρόνους 0,1 και 6 μήνες.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση και οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή πρέπει να εμβολιάζονται με σκεύασμα αυξημένες δόσης αντιγόνου (40 μg) ανά δόση σε σχήμα τριών δόσεων (0, 1 και 6 μήνες) ή με σκεύασμα 20 μg σε σχήμα 4 διπλών (40 μg) δόσεων (0, 1, 2 και 6 μήνες).

10. Εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου τετραδύναμο, συζευγμένο (MenACWY).

Το τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου, ανεξάρτητα αν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με το παλαιότερο πολυσακχαριδικό, συνιστάται στις εξής περιπτώσεις:

α. Χορήγηση 1 δόσης και επανάληψη σε 5 χρόνια (εφόσον παραμένει ο κίνδυνος):

- Άτομα που διαμένουν ή θα ταξιδέψουν σε υπερενδημικές περιοχές (ζώνη μηνιγγίτιδας – υποσαχάριος Αφρική) ή όπου υπάρχει επιδημία σε εξέλιξη και ιδιαίτερα αν πρόκειται να υπάρξει μακρά επαφή με τους κατοίκους της περιοχής και προσκυνητές ταξιδιώτες στη Μέκκα για το προσκύνημα Hajj ή το προσκύνημα Umrah.
- Σε προσωπικό μικροβιολογικών εργαστηρίων που είναι δυνατόν να εκτεθούν σε καλλιέργειες μηνιγγιτιδοκόκκου.

β. Χορήγηση 1 δόσης εμβολίου σε:

Ανεμβολίαστους νεοσύλλεκτους στρατιώτες ή επαγγελματίες οπλίτες, καθώς και σε πρωτοετείς μαθητές παραγωγικών σχολών των ενόπλων δυνάμεων και της αστυνομίας και σε μόνιμο στρατιωτικό προσωπικό.

Άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο να νοσήσουν κατά τη διάρκεια επιδημικών εξάρσεων, σύμφωνα με τις οδηγίες ΕΟΔΥ και της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών.

γ. Χορήγηση 2 δόσεων εμβολίου με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και επανάληψη σε 5 χρόνια (εφόσον παραμένει ο κίνδυνος):

- Σε άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία ή ανεπάρκεια τελικών κλασμάτων συμπληρώματος. Στις περιπτώσεις προγραμματισμένης σπληνεκτομής ο εμβολιασμός έναντι MenACWY συνιστάται να έχει ολοκληρωθεί 14 ή περισσότερες ημέρες πριν την επέμβαση.
- Άτομα με HIV λοίμωξη.
- Άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα Eculizumab ή Ravulizumab.
- Άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με το μακροκυκλικό πεπτίδιο ζιλουκοπλάνιο.

Το εμβόλιο δε συστήνεται κατά την κύηση, εκτός εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος και τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

11. Εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου ομάδος Β, πρωτεϊνικό (MenB-4c ή MenB-FHbp).

Συνιστάται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο όπως **(1)** Σε άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία ή ανεπάρκεια τελικών κλασμάτων συμπληρώματος, **(2)** Άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα Eculizumab ή Ravulizumab, **(3)** Σε προσωπικό μικροβιολογικών εργαστηρίων που είναι δυνατόν να εκτεθούν σε καλλιέργειες μηνιγγιτιδοκόκκου, **(4)** Άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο να νοσήσουν κατά τη διάρκεια επιδημικών εξάρσεων σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥΥ. Χορηγούνται 2 δόσεις του εμβολίου MenB-4C με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μηνός ή 3 δόσεις του εμβολίου MenB-FHbp στους μήνες 0,1-2 και 6.

Τα δύο πρωτεϊνικά εμβόλια μηνιγγιτιδοκόκκου δεν είναι εναλλάξιμα μεταξύ τους. Μπορούν να συγχορηγηθούν με το συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο, αλλά σε διαφορετικό σημείο.

Το εμβόλιο δε συστήνεται κατά την κύηση, εκτός εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος και τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

12. Εμβόλιο αιμόφιλου ινφλουένζας τύπου b, συζευγμένο (Hib)

Συνιστάται να χορηγείται στους παρακάτω ειδικούς πληθυσμούς που είναι ανεμβολίαστοι

- Άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία), ή σε άτομα που πρόκειται

να υποβληθούν προγραμματισμένα σε σπληνεκτομή καθώς και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν όπου χορηγείται μια δόση εμβολίου. Στις περιπτώσεις προγραμματισμένης σπληνεκτομής ο εμβολιασμός έναντι Hib συστήνεται να γίνεται 14 ή περισσότερες ημέρες πριν την επέμβαση.

- Σε ασθενείς με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, **ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού,** ως εξής: εμβολιασμός με 3 δόσεις, 6-12 μήνες μετά από μια επιτυχή μεταμόσχευση. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Ανεμβολίαστα θεωρούνται τα άτομα τα οποία (α) δεν έχουν λάβει τον προβλεπόμενο αριθμό δόσεων εμβολίου Hib μέχρι την ηλικία των 14 μηνών ή (β) δεν έχουν λάβει καμία δόση εμβολίου Hib μετά την ηλικία των 14 μηνών.

13. Εμβόλιο έναντι του κορονοϊού (COVID-19)

Χορηγείται μια δόση του επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου σε άτομα που ανήκουν στις παρακάτω ομάδες αυξημένου κινδύνου:

α. Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω

β. Ενήλικες με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:

- Χρόνια νοσήματα αναπνευστικού, όπως άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Χρόνια καρδιακά νοσήματα.
- Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη).
- Μεταμόσχευση οργάνων και μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες.
- Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα.
- Χρόνια νεφροπάθεια.
- Χρόνιες παθήσεις ήπατος.
- Νευρολογικά ή νευρομυϊκά νοσήματα.
- Σύνδρομο Down.
- Έγκυες γυναίκες με υποκείμενα νοσήματα που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής νόσου **(βλ. 5.2.4. και 5.7. για τη διαφοροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων)**
- Άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία (Δείκτη Μάζας Σώματος >40 kg/m^2).
- Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά μικρότερα των 6 μηνών ή φροντίζουν ή διαβιούν με άτομα με υποκείμενο νόσημα που αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών.
- Άτομα που διαμένουν σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων και μονάδες φιλοξενίας ηλικιωμένων.
- Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας.

Το ελάχιστο προτεινόμενο μεσοδιάστημα από προηγούμενο εμβολιασμό ή νόσηση για τον εμβολιασμό με το επικαιροποιημένο μονοδύναμο εμβόλιο για τη χρονική περίοδο 2024-2025 είναι τουλάχιστον 3 μήνες.

Άτομα με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή

Σε ανεμβολίαστα άτομα με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή χορηγούνται 3 δόσεις του μονοδύναμου επικαιροποιημένου εμβολίου, ως βασικός εμβολιασμός.

Σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή που έχουν προηγουμένως μερικώς εμβολιαστεί με 1 ή 2 δόσεις, χορηγούνται 2 ή 1 δόση επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου, αντίστοιχα, ώστε να συμπληρωθεί ο βασικός εμβολιασμός με 3 δόσεις.

Σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή που έχουν συμπληρώσει στο παρελθόν εμβολιασμό με 3 ή περισσότερες δόσεις εμβολίου χορηγείται μία δόση του νέου επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου. Στα άτομα αυτά χορηγείται μια επιπλέον δόση επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου με μεσοδιάστημα 6 μηνών από τον προηγούμενο εμβολιασμό.

Το εμβόλιο κατά του κορονοϊού μπορεί να χορηγηθεί ακόμη και την ίδια ημέρα με το αντιγριπικό εμβόλιο - αλλά σε διαφορετικά ανατομικά σημεία - όπως και οποιαδήποτε άλλη ημέρα πριν και μετά το αντιγριπικό εμβόλιο.

14. Εμβόλιο έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)

Χορηγείται μια δόση του εμβολίου σε άτομα που ανήκουν στις παρακάτω ομάδες αυξημένου κινδύνου.

Άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω.

Άτομα ηλικίας 60-74 ετών με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:

- Χρόνιες σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή άλλης αιτιολογίας, μυοκαρδιοπάθεια, συγγενής καρδιοπάθεια, αλλά όχι απλή αρτηριακή υπέρταση).
- Χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε χρόνια αγωγή, εμφύσημα, κυστική ίνωση, διάμεση πνευμονοπάθεια υπό αγωγή).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 ή 5 (υπό εξωνεφρική κάθαρση).
- Σακχαρώδης διαβήτης με βλάβες οργάνων στόχων (διαβητική νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, καρδιαγγειακή νόσος).
- Σοβαρή νοσογόνος παχυσαρκία με ΔΜΣ ≥40 kg/m^2.
- Καταστάσεις μέτριας ή σοβαρής ανοσοκαταστολής (φαρμακευτική ή λόγω νόσου).
- Νευρολογικές ή νευρομυϊκές καταστάσεις που επηρεάζουν τον μηχανισμό της κατάποσης ή το αντανακλαστικό του βήχα, ή προκαλούν αδυναμία των μυών της αναπνοής.
- Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση).
- Σοβαρές αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. δρεπανοκυτταρική νόσος, θαλασσαιμία).
- Άτομα που διαμένουν σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων και μονάδες φιλοξενίας ηλικιωμένων.
- Άτομα που πάσχουν από άλλη χρόνια νόσο ή κατάσταση που κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο ή επιπλοκές.
- Έγκυες ηλικίας ≥18 ετών. Το εμβόλιο RSVpreF (Abrysvo) συστήνεται σε έγκυες, ηλικίας ≥18 ετών, μεταξύ 32-36ης εβδομάδων κύησης με αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού μεταξύ Οκτωβρίου και Μαρτίου. Χορηγείται ενδομυϊκά σε 1 δόση και μπορεί να συγχορηγηθεί με την anti-D ανοσοσφαιρίνη, το εμβόλιο της γρίπης, το Tdap και το εμβόλιο του κορωνοϊού. Προηγηθέν ιστορικό λοίμωξης από RSV στην έγκυο δεν αποτελεί αντένδειξη εμβολιασμού. Σε οξεία εμπύρετη νόσο της εγκύου, ο εμβολιασμός αναβάλλεται μέχρι την ανάρρωση. Το εμβόλιο αντενδείκνυται σε άτομα με σοβαρή αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.

4. Συστάσεις εμβολιασμών σε ενήλικες με μεταμόσχευση

4.1. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

4.1.1. Εμβόλια πριν τη μεταμόσχευση

Όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι εμβολιασμένοι σύμφωνα με την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών. Εμβολιασμοί πριν τη μεταμόσχευση μπορούν να γίνουν έως **2 εβδομάδες πριν** με τα εμβόλια που περιέχουν μη ζώντα παθογόνα και **έως 4 εβδομάδες πριν** με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς. Για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β προτείνονται σύντομα σχήματα εμβολιασμού με 3 δόσεις σε σχήμα 0, 1, 2 μηνών. Στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου συνιστάται εμβολιασμός με αυξημένη δόση αντιγόνου (διπλάσια δόση ενήλικα). Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική χρόνια νόσο πρέπει να εμβολιάζονται πλήρως στα αρχικά στάδια της νόσου ώστε να αποφεύγεται η μειωμένη ανοσιακή απάντηση που παρατηρείται στα τελικά στάδια.

4.1.2. Εμβόλια για ειδικές περιπτώσεις και αναμνηστικές δόσεις μετά την μεταμόσχευση

Η έναρξη των εμβολιασμών συνιστάται 3-6 μήνες μετά την μεταμόσχευση. Εξαίρεση μπορεί να αποτελέσει ο αντιγριπικός εμβολιασμός, ο οποίος σε μεταμοσχευμένους νεφρού μπορεί να ξεκινήσει 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Αντενδείκνυται ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς (MMR, VZV).

ΕΜΒΟΛΙΟ	ΔΟΣΕΙΣ	ΣΧΟΛΙΑ
Διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη (DTaP)	**1 δόση**	Κατόπιν, κάθε 10 έτη σύμφωνα με το ΕΠΕ
Πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο (IPV)	**1 δόση**	
Γρίπης	**1 δόση**	Ετήσιος εμβολιασμός
Πνευμονιοκόκκου συζευγμένο (PCV20)	**1 δόση**	
Μηνιγγιτιδοκόκκου (MCV4)	**2 δόσεις**	Σε ασθενείς με: - υψηλό επιδημιολογικό κίνδυνο - πιθανή χορήγηση eculizumab ή ravulizumab μετά τη μεταμόσχευση
Μηνιγγιτιδόκοκκου (MenB)	**2 δόσεις**	Σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλ. σημείωση 11 στο ΕΠΕ)
Ηπατίτιδας Β (HepB)	**1-3 δόσεις**	Εφόσον τα επίπεδα αντισωμάτων είναι χαμηλά (<10 IU/l) – διπλάσια δόση ενήλικα
Ηπατίτιδας Α (HepA)	**2 δόσεις**	Μέτρηση αντισωμάτων – αν χρειάζεται, εμβολιασμός με μεσοδιάστημα 6-12 μηνών, κυρίως σε ταξιδιώτες.
Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)	**3 δόσεις**	Σύμφωνα με το ΕΠΕ συμπλήρωση των προμεταμοσχευτικών δόσεων
Ιού έρπητα ζωστήρα (αδρανοποιημένο, ανασυνδυασμένο, RZV)	**2 δόσεις**	Μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων: 1-2 μήνες
Ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς (MMR)	**Αντενδείκνυται**	
Ανεμευλογιάς (VZV)	**Αντενδείκνυται**	
Φυματίωσης (BCG)	**Αντενδείκνυται**	
Κορονοϊού (COVID-19)	**1 δόση**	(βλ. σημείωση 13 στο ΕΠΕ)
Αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)	**1 δόση**	Σε άτομα ηλικίας ≥60 ετών

Σχόλια: οι συστάσεις για εμβολιασμό είναι οι ίδιες ανεξάρτητα από το μεταμοσχευμένο όργανο. Εξαιρέσεις: στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ο εμβολιασμός για ηπατίτιδα Β είναι υποχρεωτικός ανεξάρτητα από τη διενέργεια μεταμόσχευσης. Στη χρόνια ηπατική νόσο είναι υποχρεωτικοί οι εμβολιασμοί έναντι ηπατίτιδας Α και Β. Άτομα του στενού περιβάλλοντος του ασθενούς, καθώς και επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε τμήματα μεταμοσχεύσεων πρέπει να είναι πλήρως εμβολιασμένοι, σύμφωνα με το Εθνικό Πρό-

γραμμα Εμβολιασμών. Ο εμβολιασμός των ατόμων του στενού περιβάλλοντος δεν αντενδείκνυται και μετά την μεταμόσχευση.

4.2. Μεταμόσχευση μυελού των οστών (αιμοποιητικών κυττάρων, ΜΜΟ)

4.2.1. Εμβολιασμός πριν τη μεταμόσχευση

Εμβολιασμός έναντι της ανεμευλογιάς, σε διάστημα >4 εβδομάδων πριν τη μεταμόσχευση, εάν υπάρχει χρόνος, σε ασθενείς που δεν έχουν αντισώματα, και στο οικογενειακό του περιβάλλον. Εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β, σε διάστημα >2 εβδομάδων πριν τη μεταμόσχευση σε ασθενείς που δεν έχουν anti-HBs αντισώματα και πρόκειται να λάβουν αιμοποιητικά κύτταρα από anti-HBc (+) δότη.

4.2.2. Εμβολιασμοί μετά την μεταμόσχευση ανεξάρτητα από την προηγούμενη εμβολιαστική κάλυψη

Σχόλια:

- Οι εμβολιασμοί μπορεί να καθυστερήσουν αν ο ασθενής εμφανίσει νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD, graft versus host disease), λάβει IgG ανοσοσφαιρίνη ή αντι-CD20 (Rituximab) παράγοντα.
- Εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου: ο εμβολιασμός αρχίζει 3-6 μήνες μετά την μεταμόσχευση με 3 δόσεις PCV20 (μεσοδιάστημα ≥4 εβδομάδων). Ακολουθεί η 4η δόση τουλάχιστον 6 μήνες μετά την 3η δόση ή τουλάχιστον 12 μήνες μετά την μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Εμβολιασμός έναντι COVID-19: ο εμβολιασμός αρχίζει 3-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.
- Εμβολιασμός έναντι RSV: ο εμβολιασμός αρχίζει 3-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση με 1 δόση.
- Ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης είναι ετήσιος και ξεκινά από τους 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση, ενώ σε καιρό επιδημίας δύναται να ξεκινήσει στους 4 μήνες. Μία δόση για ενήλικες και παιδιά, 2 δόσεις για παιδιά <9 ετών που εμβολιάζονται για πρώτη φορά.
- Εμβολιασμός έναντι τετάνου, διφθερίτιδας, κοκκύτη: λόγω μεγαλύτερης ανοσογονικότητας γίνεται το DTaP αντί του dTap.
- Εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β: 3 δόσεις (0, 1, 6 μήνες), και τουλάχιστον 3 μήνες αργότερα έλεγχος αντισωμάτων και επί μη απάντησης (<10 IU/l), 2η σειρά εμβολιασμού.
- Εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Α: σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς/ταξιδιώτες σε ενδημικές χώρες 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα 6-12 μηνών.
- Το εμβόλιο της ανεμευλογιάς δύναται να χορηγηθεί 24 μήνες μετά την μεταμόσχευση σε ασθενείς χωρίς αντισώματα για τη νόσο, που δεν έχουν εμφανίσει GVHD ή βαριά ανοσοκαταστολή.
- Το εμβόλιο της ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες (σε γυναίκες που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, δεν έχουν αντισώματα και δεν εμφανίζουν GVHD ή βαριά ανοσοκαταστολή).

4.2.3 Εμβολιασμοί στο περιβάλλον του μεταμοσχευμένου

Άτομα του στενού περιβάλλοντον του ασθενούς, καθώς και επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε τμήματα μεταμοσχεύσεων πρέπει να είναι πλήρως εμβολιασμένοι, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού. Συνιστάται ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός με το αδρανοποιημένο τετραδύναμο εμβόλιο, καθώς και εμβολιασμός με το εμβόλιο ανεμευλογιάς. Οι εμβολιασμοί ΜΜR και ανεμευλογιάς ατόμων του στενού περιβάλλοντος γίνονται κανονικά, απομάκρυνση των εμβολιασθέντων έναντι της ανεμευλογιάς γίνεται μόνο στην περίπτωση που παρουσιάσουν φυσσαλιδώδες εξάνθημα, μέχρι την εφελκιδοποίησή του. Αποφεύγεται η επαφή του μεταμοσχευμένου με κόπρανα και πάνες βρέφους που εμβολιάσθηκε έναντι του Rota ιού για 4 εβδομάδες.

Εμβόλιο	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	12ος μήνας	24ος μήνας
Γρίπης	1 δόση							
Πνευμονιοκόκκου συζευγμένο (PCV20)			3 δόσεις				+1 δόση >6 μήνες μετά την 3η δόση ή >12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	
Διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη (DTaP)						3 δόσεις		
Αιμόφιλου ινφλουένζας τύπο b, συζευγμένο (Hib)						3 δόσεις		
Πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο (IPV)						3 δόσεις		
Ηπατίτιδας Β (HepB)						3 δόσεις (διπλάσια δοσολογία ενήλικα, έλεγχος αντισωμάτων)		
Ηπατίτιδας Α (HepA)						2 δόσεις σε αυξημένου κινδύνου/ταξιδιώτες		
Μηνιγγιτιδόκοκκου (MCV4)						2-3 δόσεις ανάλογα με το σκεύασμα		
Μηνιγγιτιδόκοκκου (MenB)						2 δόσεις		
Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)						3 δόσεις		
Ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς (MMR)								1-2 δόσεις
Ανεμευλογιάς (VZV)								1-2 δόσεις σε οροαρνητικούς
Ιού έρπητα ζωστήρα (αδρανοποιημένο, ανασυνδυασμένο, RZV)							2 δόσεις	
Φυματίωσης (BCG)	Αντενδείκνυται							
Πολιομυελίτιδας από του στόματος (OPV)	Αντενδείκνυται							
Γρίπης (ζων εξασθενημένος ιός, ενδορινική χορήγηση)	Αντενδείκνυται							
Χολέρας	Αντενδείκνυται							
Τύφου	Αντενδείκνυται							
Κίτρινου πυρετού	Αντενδείκνυται (χορηγείται σε εξαιρετικές περιπτώσεις όταν ο ασθενής πρέπει να ταξιδέψει σε ενδημική χώρα)							
Κορονοϊού (COVID-19)			3 δόσεις					
Αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)			1 δόση σε άτομα ≥60 ετών					

Αντενδείκνυται *Συνιστώνται* *Δεν συνιστώνται*

5. Ανοσοποίηση κατά την κύηση

5.1. Εισαγωγή

Η ενεργητική ανοσοποίηση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας προστατεύει τόσο τις ίδιες όσο και τα έμβρυά τους από τη νοσηρότητα που προκαλούν διάφορες λοιμώξεις. Ιδανικά η ενεργητική ανοσοποίηση των γυναικών πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν τη σύλληψη. Εντούτοις, η χορήγηση συγκεκριμένων εμβολίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ανεξαρτήτως τριμήνου κυήσεως, συστήνεται, καθώς είναι επωφελής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, χωρίς ουσιαστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα εμβόλια που συνιστώνται κατά τη διάρκεια της κύησης στην παρούσα φάση αφορούν τη γρίπη, τον κοκκύτη, τον SARS-CoV-2 και τον RSV. Η χρήση των εμβολίων κατά τη διάρκεια της κύησης διακρίνεται σε εμβόλια που οφείλουν να γίνονται σε κάθε έγκυο, σε εμβόλια η χρήση των οποίων ενδείκνυται μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και σε εμβόλια η χρήση των οποίων αντενδείκνυται.

5.2. Εμβολιασμοί που συστήνονται σε κάθε κύηση

5.2.1. Εμβολιασμός έναντι του τετάνου, της διφθερίτιδας και του κοκκύτη

Οι θάνατοι που προκαλούνται από τον κοκκύτη στο 90% αφορούν βρέφη μικρότερα των 6 μηνών. Η χρήση του συνδυασμένου εμβολίου έναντι του τετάνου της διφθερίτιδας και του κοκκύτη (Tdap) συστήνεται σε κάθε κύηση. Οι έγκυες γυναίκες που έχουν ανοσοποιηθεί με το πλήρες σχήμα στο παρελθόν, χρήζουν χορήγησης μίας δόση του Tdap ιδανικά μεταξύ 27ης και 36ης εβδομάδας κύησης. Οι έγκυες που δεν έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα έναντι του τετάνου και της διφθερίτιδας θα πρέπει να λάβουν το πλήρες εμβολιαστικό σχήμα αντικαθιστώντας την δόση που είναι πιο κοντά στο διάστημα μεταξύ 27ης και 36ης εβδομάδας κύησης με μία δόση Tdap. Ο εμβολιασμός συστήνεται σε κάθε κύηση ανεξάρτητα από το χρόνο της προηγούμενης. Η χορήγηση μίας αναμνηστικής δόσης κατά την κύηση αυξάνει τον τίτλο αντισωμάτων στο αίμα της μητέρας. Τα IgG αντισώματα διέρχονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο με αποτέλεσμα το νεογνό κατά τη γέννηση να διαθέτει παθητική ανοσία. Τα αντισώματα αυτά προστατεύουν το νεογνό μέχρι να ξεκινήσει τον εμβολιασμό στους 2 μήνες ζωής. Η χρήση του Tdap μπορεί να γίνει νωρίτερα στην κύηση σε περιπτώσεις επιδημίας κοκκύτη ή μετά από τραυματισμό της εγκύου για προφύλαξη από τον τέτανο. Στην περίπτωση που παραβλεφθεί η χορήγηση του Tdap κατά τη διάρκεια της κύησης, η χορήγησή του πρέπει να γίνει κατά τη λοχεία, με σκοπό τόσο την ανοσοποίηση του περιβάλλοντος του νεογνού έναντι του κοκκύτη όσο και την παθητική μεταφορά αντισωμάτων σε αυτό μέσο του θηλασμού. Τέλος, ο εμβολιασμός με μία δόση Tdap συστήνεται και στο άμεσο περιβάλλον του νεογνού, δηλαδή τα άτομα που έρχονται σε επαφή με αυτό και ασχολούνται με τη φροντίδα του. Σε περιπτώσεις μη διαθεσιμότητας το εμβολίου Tdap, αυτό μπορεί να αντικατασταθεί από το TdapIPV, το οποίο έχει δειχθεί πως έχει αντίστοιχο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην κύηση.

5.2.2. Εμβόλιο έναντι της γρίπης

Όλες οι γυναίκες που είναι έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες, οφείλουν να εμβολιαστούν κατά τη διάρκεια της έξαρσης της εποχικής γρίπης με το αδρανοποιημένο εμβόλιο. Η ασφάλεια του αδρανοποιημένου εμβολίου έναντι της γρίπης τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό έχει τεκμηριωθεί με πλήθος μελετών. Η χορήγηση του εμβολίου μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης. Η ασφάλεια του εμβολίου είναι τεκμηριωμένη σε όλα τα τρίμηνα της κύησης, με εξαίρεση μια μελέτη που παρουσίασε αύξηση των αυτόματων αποβολών μετά από χορήγηση του εμβολίου με το στέλεχος H1N1 στο πρώτο τρίμηνο. Λόγω των περιορισμών της παραπάνω μελέτης καθώς και της μεγάλης νοσηρότητας που προκαλεί η εποχική γρίπη στην κύηση οι συστάσεις σχετικά με τον εμβολιασμό των εγκύων ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης δεν έχουν αλλάξει. Ο εμβολιασμός της εγκύου μειώνει την πιθανότητα νόσησης από εποχική γρίπη, μειώνει τη μητρική νοσηρότητα, τις εισαγωγές των εγκύων γυναικών στο νοσοκομείο και βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, προσφέρει προστασία στο έμβρυο αλλά και στο νεογνό για μήνες μετά τη γέννηση, καθώς τα IgG αντισώματα

περνούν στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, ενώ επιπρόσθετη προστασία στο νεογνό προσφέρει ο θηλασμός μέσω μεταφοράς IgA αντισωμάτων.

5.2.3. Εμβόλιο έναντι του Αναπνευστικού Συγκυτιακού Ιού - RSV (Respiratory Syncytial Virus)

Το εμβόλιο RSVpreF αποτελείται από ένα ανασυνδυασμένο αντιγόνο της πρωτεΐνης RSV F (με βάση και τους δύο υποτύπους RSV-A και RSV-B). Εγκρίθηκε για χρήση στις εγκύους από τον EMA στις 23/08/2023. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι το εμβόλιο RSVpreF είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για χρήση σε έγκυες με στόχο την πρόληψη της σοβαρής νόσησης από RSV των βρεφών, από τη γέννηση τους έως και την ηλικία των 6 μηνών. Το εγκεκριμένο από τον EMA δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει μία άπαξ δόση του δισθενούς εμβολίου RSVpreF καθ' όλη τη διάρκεια του έτους σε έγκυες ηλικίας κύησης 24 έως 36 εβδομάδων. Το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) και η Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) της Αμερικής, προτείνουν τη διενέργεια του εμβολιασμού μεταξύ 32ης και 36ης εβδομάδας κύησης και για το διάστημα Σεπτεμβρίου – Ιανουαρίου κάθε έτους. Με βάση τα Ελληνικά επιδημιολογικά προτείνεται ο εμβολιασμός των εγκύων να διενεργείται μεταξύ 32ης και 36ης εβδομάδας κύησης κατά τους μήνες εποχιακής έξαρσης του RSV (Σεπτέμβριος - Μάρτιος). Εντούτοις, ενθαρρύνεται ο εμβολιασμός καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, με στόχο την αύξηση της συμμόρφωσης των γυναικών και την κατά το δυνατόν πληρέστερη προστασία των βρεφών.

Επίσης, προτείνεται οι μαιευτήρες-γυναικολόγοι να ενημερώνουν τις εγκύους για τη δυνατότητα και τα οφέλη του εμβολιασμού καθώς και για τη δυνατότητα χορήγησης στο νεογνό μονοκλωνικού αντισώματος (nirsevimab) έναντι του RSV μετά τη γέννηση. Με δεδομένη την ανάγκη παρόδου τουλάχιστον 14 ημερών για την δημιουργία και διαπλακουντιακή μεταφορά αντισωμάτων, νεογνά που γεννιούνται πριν από αυτό το χρονικό παράθυρο καθώς και νεογνά που γεννιούνται πριν τις 34 εβδομάδες κύησης θα πρέπει να λαμβάνουν το nirsevimab ανεξάρτητα από τον εμβολιασμό της μητέρας κατά την κύηση. Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις μητέρων με ανοσοκαταστολή ή επηρεασμένη διαπλακουντιακή μεταφορά αντισωμάτων (μητέρες με λοίμωξη από HIV κ.ά.), θα πρέπει να συζητείται το ενδεχόμενο χορήγησης του μονοκλωνικού αντισώματος στο νεογνό.

Το εμβόλιο RSVpreF δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομο με ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, όπως αναφυλαξία, σε οποιοδήποτε συστατικό αυτού του εμβολίου. Οι ενήλικες με μια ήπια οξεία ασθένεια, όπως ένα κρυολόγημα, μπορούν να λάβουν εμβολιασμό κατά του RSV. Η μέτρια ή σοβαρή οξεία ασθένεια, με ή χωρίς πυρετό, αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό και θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να βελτιωθεί η υγεία της/του ασθενούς.

Ο εμβολιασμός έναντι RSV μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με τα εμβόλια έναντι της γρίπης και του SARS-CoV-2. Προτείνεται να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες μεταξύ του εμβολιασμού με το Tdap και του εμβολιασμού έναντι του RSV, καθώς με βάση τη μελέτη, ενδέχεται να μειώνεται η ανοσογονικότητα του εμβολίου Tdap όταν μεσολαβεί μικρότερο χρονικό διάστημα. Το μεσοδιάστημα ανάμεσα στους εμβολιασμούς δύναται να βραχυνθεί κατά την κρίση του θεράποντος, ειδικά σε περίοδο επιδημικής έξαρσης RSV.

Σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες με εικονικό φάρμακο, περίπου 3600 έγκυες γυναίκες που έλαβαν το μητρικό εμβόλιο για τον RSV, συγκρίθηκαν με όμοιο αριθμό εγκύων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στην κλινική δοκιμή φάσης 3, το μητρικό εμβόλιο κατά του RSV φάνηκε να μειώνει α) τον κίνδυνο νοσηλείας για RSV του νεογνού κατά 68%, β) τις επισκέψεις σε υγειονομική δομή λόγω λοίμωξης από RSV κατά 57% εντός 3 μηνών μετά τη γέννηση και γ) τον κίνδυνο νοσηλείας του νεογνού για RSV κατά 57% και τις επισκέψεις σε υγειονομική δομή λόγω λοίμωξης από RSV κατά 51% εντός 6 μηνών μετά τη γέννηση. Το μητρικό εμβόλιο κατά του RSV μείωσε τον κίνδυνο σοβαρής νόσου του RSV κατά 82% εντός 3 μηνών και κατά 69% εντός 6 μηνών μετά τη γέννηση, σε σχέση με τα νεογνά εγκύων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη δοκιμή, η σοβαρή νόσος του RSV ορίστηκε ως λοίμωξη από RSV που οδηγεί σε ταχύπνοια, υποξαιμία, χρήση ρινικού καθετήρα υψηλής ροής ή μηχανικό αερισμό, εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή.

Στις κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από εγκύους που έλαβαν το εμβόλιο RSVpreF ήταν πόνος στο σημείο της έγχυσης (40,6%), πονοκέφαλος (31%), μυαλγία (26,5%) και ναυτία (20%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μητέρες εντός ενός μηνός μετά τον εμβολιασμό ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εμβολίου (14%) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (13%). Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης (συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας) εμφανίστηκαν στο 1,8% των εγκύων που έλαβαν το εμβόλιο για τον RSV σε σύγκριση με το 1,4% των εγκύων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
Στις μείζονες εκβάσεις του τοκετού που αξιολογήθηκαν στην ομάδα του εμβολίου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκαταλέγονταν πρόωρος τοκετός [n=201 (6%) και n=169 (5%), αντίστοιχα], χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση [n=181 (5%) και n=155 (4%), αντίστοιχα] και συγγενείς ανωμαλίες [n=174 (5%) και n=203 (6%), αντίστοιχα], χωρίς ωστόσο, αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στα βρέφη εντός ενός μηνός από τη γέννηση ήταν παρόμοιες στην ομάδα του RSVpreF (37%) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (35%). Δεν εντοπίστηκαν σήματα ασφάλειας στα βρέφη έως 24 μηνών.
Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν ή να αποκλείσουν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ πρόωρου τοκετού και του εμβολίου RSVpreF. Για να εξαλειφθεί ο θεωρητικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού μετά τη χορήγηση του μητρικού εμβολίου RSV, ο FDA ενέκρινε το εμβόλιο για χρήση μεταξύ της 32ης έως 36ης εβδομάδας της κύησης, σύσταση με την οποία συμφωνεί και το ACOG. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του μητρικού εμβολίου έναντι του RSV παρακολουθείται συνεχώς και η παρούσα οδηγία θα επικαιροποιείται με βάση τα νεότερα δεδομένα.

5.2.4. Εμβολιασμός έναντι COVID-19

Η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 διαδράμει ασυμπτωματικά σε σημαντικό ποσοστό των εγκύων που κυμαίνεται μεταξύ 54 έως και 95%. Σε περίπτωση όμως συμπωματικής νόσου της εγκύου, τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο που έχουν οι γυναίκες που κυοφορούν, τόσο για βαριά νόσηση, όσο και για θάνατο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.
Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση από COVID-19 και θάνατο κατά την κύηση αποτελούν η ηλικία της μητέρας ≥35 ετών, η παχυσαρκία (BMI >35), ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσηση στο 3ο τρίμηνο της κύησης, παθήσεις του καρδιαγγειακού ή του αναπνευστικού και ο μη εμβολιασμός. Επιπροσθέτως, η μητρική λοίμωξη από SARS-CoV-2 φαίνεται να έχει δυνητικά δυσμενή επίδραση στην έκβαση της κύησης αυξάνοντας τον αριθμό των πρόωρων τοκετών και τις γεννήσεις θνησιγενών εμβρύων. Ειδικά στο τρίτο τρίμηνο, οι έγκυες γυναίκες με πνευμονία έχουν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης λόγω της αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου, της μειωμένης λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας του πνεύμονα και της μετατόπισης του διαφράγματος ειδικά σε πολύδυμες κυήσεις ή κυήσεις που επιπλέκονται από υδράμνιο.
Τα εμβόλια τεχνολογίας mRNA, λειτουργούν μέσω μετάφρασης του RNA εντός του κυτταροπλάσματος σε πρωτεΐνη του ιού SARS-CoV-2, εκλύοντας έτσι ανοσιακή απάντηση. Το mRNA δεν εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και δεν αλληλοεπιδρά με το DNA του δέκτη. Το εμβόλιο έχει αποτελεσματικότητα 95% στη μείωση των συμπτωματικών περιστατικών COVID-19, σε ηλικίες άνω των 16 ετών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με άσθμα, χρόνιες πνευμονοπάθειες, διαβήτη, υπέρταση και δείκτη μάζας σώματος ≥30 kg/m2. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις στην κύηση, ενώ δεν αναμένονται επιβλαβείς επιπτώσεις στο θηλασμό.
Το δοσολογικό σχήμα χορήγησης για γυναίκες που δεν έχουν εμβολιαστεί έναντι του SARS-CoV-2 περιλαμβάνει 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 3 έως 8 εβδομάδων και ακολούθως μία τρίτη δόση 8 εβδομάδες μετά τη δεύτερη. Έγκυες γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα προτείνεται να κάνουν την αναμνηστική – επικαιροποιημένη δόση του mRNA εμβολίου με την προϋπόθεση ότι έχουν παρέλθει τουλάχιστον 3 μήνες από την τελευταία δόση εμβολίου ή τη νόσηση τους.

Τα mRNA εμβόλια φαίνεται πως προκαλούν επαρκή ανοσιακή απάντηση τόσο σε εγκύους όσο και σε θηλάζουσες γυναίκες, η οποία είναι συγκρίσιμη ή και υψηλότερη σε σχέση με την ανοσιακή απάντηση μετά από νόσηση από SARS-CoV-2. Επιπροσθέτως, μετά από τον εμβολιασμό, αντισώματα έναντι SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκαν στο αίμα του ομφαλίου λώρου, κατά τη γέννηση. Ο εμβολιασμός κατά την κύηση φάνηκε ότι μειώνει την επίπτωση της COVID-19 σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (OR 0,46, 95% CI 0,28-0,76) καθώς και τη σχετιζόμενη με λοίμωξη από SARS-CoV-2 νοσηλεία σε νοσοκομείο (OR 0,41, 95% CI 0,33-0,51).
Η ασφάλεια των εμβολίων έναντι της COVID-19 κατά την κύηση έχει πλέον αξιολογηθεί σε πολύ μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών. Από τις πλέον πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταναλύσεις, με 362.353 εγκύους, δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του εμβολιασμού κατά την κύηση με καμία από τις περιγεννητικές επιπλοκές που μελετήθηκαν.
Παρά τον περιορισμένο αριθμό δεδομένων σχετικά με τον εμβολιασμό κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και λαμβάνοντας υπόψιν πως αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 έχουν ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα μετά από εμβολιασμό, προτείνεται ο εμβολιασμός των θηλαζουσών γυναικών έναντι του ιού SARS-CoV-2, αντίστοιχα με τις συστάσεις άλλων διεθνών φορέων όπως του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων (CDC), του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) και του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων (RCOG).
Διευκρινίζεται ότι το εμβόλιο έναντι της COVID-19, μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια που προτείνονται στην κύηση όπως αυτό έναντι της γρίπης, το Tdap και το εμβόλιο έναντι του RSV. Δεν απαιτείται μεσοδιάστημα μεταξύ των εμβολιασμών.
Οι συστάσεις σχετικά με τον εμβολιασμό εγκύων έναντι της COVID-19 βρίσκονται σε ομοφωνία με συστάσεις αντίστοιχων διεθνών φορέων και επιστημονικών οργανώσεων όπως του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων, του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και του Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής.

5.3. Εμβολιασμοί που συστήνονται με βάση συγκεκριμένες ιατρικές ενδείξεις

5.3.1. Εμβόλιο έναντι του Πνευμονιοκόκκου

Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου συστήνεται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (άτομα με ανοσοκαταστολή, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια πνευμονοπάθεια, κάπνισμα, αλκοολισμό, σακχαρώδη διαβήτη, κοχλιακό εμφύτευμα, διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού). Οι γυναίκες που ανήκουν στις παραπάνω κατηγορίες θα πρέπει ιδανικά να εμβολιάζονται πριν την σύλληψη, με το νέο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο PCV20. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του PCV20 κατά τη διάρκεια της κύησης.
Σε περίπτωση που μια έγκυος γυναίκα χρήζει εμβολιασμού και δεν εμβολιάστηκε πριν τη σύλληψη, προτιμάται το PPSV23, εάν αυτό είναι διαθέσιμο. Η χρήση του PPSV23 φαίνεται να είναι ασφαλής στο 2ο και το 3ο τρίμηνο της κύησης. Η χρήση του PPSV23 δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στο 1ο τρίμηνο της κύησης, αν και γυναίκες που εμβολιάστηκαν ακούσια στο 1ο τρίμηνο δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κύηση.

5.3.2. Εμβόλιο έναντι του αιμόφιλου της Ινφλουένζας

Η χρήση του εμβολίου έναντι του αιμόφιλου της ινφλουένζας κατά την κύηση ενδείκνυται στις ομάδες υψηλού κινδύνου (άτομα με ανοσοκαταστολή, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, δέκτες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων). Η κύηση δεν αλλάζει τις ενδείξεις του εμβολιασμού, ο οποίος έχει δειχθεί ότι είναι ασφαλής στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

5.3.3. Εμβολιασμός έναντι του Μηνιγγιτιδόκοκκου

Οι ενδείξεις για εμβολιασμό έναντι του Μηνιγγιτιδόκοκκου (ορότυπων ACWY) δεν αλλάζουν λόγω της εγκυμοσύνης. Έτσι, το εμβόλιο πρέπει να χορηγηθεί όταν η έγκυος ανήκει στις ομάδες υψηλού κινδύνου (άτομα

με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, ανεπάρκεια τελικών κλασμάτων του συμπληρώματος, άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα Eculizumab, προσωπικό μικροβιολογικών εργαστηρίων που μπορεί να εκτεθεί σε καλλιέργειες μηνιγγιτιδόκοκκου, κατά τη διάρκεια επιδημιών με βάση τις οδηγίες του ΕΟΔΥ και της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών). Ομοίως, όσον αφορά τον ορότυπο Β και τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Εντούτοις, η ACIP συνιστά να αναβάλλεται ο εμβολιασμός με το εμβόλιο MenB μέχρι μετά την εγκυμοσύνη, εκτός αν κρίνεται ότι τα οφέλη του εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρούνται ότι υπερβαίνουν τους αβέβαιους κινδύνους. Η ανασκόπηση 103 περιπτώσεων εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της κύησης δεν ανέδειξε αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε στη μητέρα είτε στο έμβρυο.

5.3.4. Εμβόλιο έναντι της Ηπατίτιδας Β

Η κύηση δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β. Το διαθέσιμο εμβόλιο περιέχει μη λοιμογόνο HBsAg και δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την κύηση. Η χορήγηση του εμβολίου συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης σε εγκύους υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν την ύπαρξη περισσότερων του ενός σεξουαλικών συντρόφων τους τελευταίους 6 μήνες, την πρόσφατη θεραπεία για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, την πρόσφατη χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών καθώς και την ύπαρξη οροθετικού σεξουαλικού συντρόφου για το HBsAg.

5.3.5. Εμβόλιο έναντι της Ηπατίτιδας Α

Παρ' όλο που η ασφάλεια του εμβολίου έναντι της Ηπατίτιδας Α δεν έχει αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, το εμβόλιο παράγεται από αδρανοποιημένους ιούς της Ηπατίτιδας Α με αποτέλεσμα ο θεωρητικός κίνδυνος για το έμβρυο να είναι μικρός. Ο γυναικολόγος οφείλει να σταθμίσει αυτό τον κίνδυνο με τον κίνδυνο έκθεσης της εγκύου στον ιό της Ηπατίτιδας Α.

5.3.6. Εμβόλιο έναντι του Κίτρινου Πυρετού

Το εμβόλιο έναντι του κίτρινου πυρετού περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς. Σε αντίθεση όμως με τα περισσότερα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, που αντενδείκνυνται στην εγκυμοσύνη, η χορήγηση του κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να είναι αιτιολογημένη στην περίπτωση που το ταξίδι της εγκύου σε ενδημικές περιοχές δεν μπορεί να αποφευχθεί. Αν ο κίνδυνος έκθεσης σταθμίζεται μικρότερος από τους κινδύνους του εμβολίου, ο γυναικολόγος δύναται να χορηγήσει βεβαίωση στην έγκυο για τις αρμόδιες αρχές, σχετικά με το μη εμβολιασμό αυτής. Οι έγκυες που έχουν εμβολιαστεί χρήζουν ελέγχου ανταπόκρισης στο εμβόλιο, λόγω των αλλαγών που προκαλούνται από την κύηση στο ανοσοποιητικό σύστημα της εγκύου. Γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες και πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές, πρέπει να εμβολιαστούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν τη σύλληψη.

5.3.7. Εμβόλιο έναντι της πολιομυελίτιδας

Η χορήγηση του αδρανοποιημένου εμβολίου έναντι της πολιομυελίτιδας (IPV) σε εγκύους δεν έχει φανεί να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κύηση ή το έμβρυο. Οι έγκυες που έχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από πολιομυελίτιδα μπορούν να λάβουν το κανονικό εμβολιαστικό σχήμα όπως αυτό προτείνεται για τους ενήλικες.

5.3.8. Εμβόλιο έναντι του Τυφοειδούς πυρετού

Το πολυσακχαριδικό εμβόλιο έναντι του τυφοειδούς πυρετού (Typhim Vi) συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο στις περιπτώσεις που η έγκυος δεν δύναται να αποφύγει να ταξιδέψει σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος. Αντιθέτως, η χρήση του Ty21a εμβολίου που περιέχει ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς αντενδείκνυται κατά την κύηση. Γενικά τα δεδομένα σχετικά με τον εμβολιασμό των εγκύων είναι πενιχρά.

5.3.9. Εμβόλιο έναντι της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας

Το εμβόλιο κατά της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας, που εγκρίθηκε για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2009, μπορεί να δοθεί σε έγκυες που κινδυνεύουν σημαντικά από έκθεση στη νόσο και όπου τα πιθανά οφέλη από τον εμβολιασμό υπερέχουν των ενδεχόμενων κινδύνων. Παρόλο που τα δεδομένα για τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας (JEV) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα, υπάρχουν αναφορές περιστατικών ενδομήτριας μόλυνσης και αποβολών σε γυναίκες που μολύνθηκαν από τον JEV κατά την αρχική φάση της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την ασφάλεια αυτού του εμβολίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

5.3.10. Εμβόλιο έναντι της λύσσας

Το εμβόλιο έναντι της λύσσας είναι αδρανοποιημένο εμβόλιο και μπορεί να χορηγηθεί στην κύηση είτε προ της έκθεσης, εάν ο κίνδυνος είναι αυξημένος, είτε σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη έναντι της λύσσας μετά από επιβεβαιωμένη έκθεση κατά τη διάρκεια της κύησης. Η έκθεση της μητέρας στη λύσσα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αποτελεί αιτία διακοπής της εγκυμοσύνης.

5.3.11. Εμβόλιο έναντι της ευλογιάς

Ο εμβολιασμός μια εγκύου έναντι της ευλογιάς δεν συστήνεται εκτός αν η έγκυος έχει εκτεθεί στο λοιμογόνο παράγοντα. Ο κίνδυνος λοίμωξης μετά από τον εμβολιασμό είναι περιορισμένος όμως η πιθανή εμβρυική λοίμωξη δύναται να έχει σοβαρές συνέπειες. Η λοίμωξη της εγκύου από ευλογιά προκαλεί βαρύτερη νόσηση σε σχέση με μη έγκυες γυναίκες. Έτσι είναι εμφανές πως ο κίνδυνος στη μητέρα και το έμβρυο είναι σαφώς μεγαλύτερος από την ίδια τη νόσο σε σχέση με τον εμβολιασμό. Όταν ο βαθμός της έκθεσης της εγκύου στην ευλογιά δεν είναι σαφώς καθορισμένος, η απόφαση για εμβολιασμό λαμβάνεται μετά από ενδελεχή ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους τόσο της νόσου όσο και του εμβολίου.

5.3.12. Εμβόλιο έναντι του άνθρακα

Ο εμβολιασμός έναντι του άνθρακα κατά τη διάρκεια της κύησης συστήνεται μόνο μετά από έκθεση σε αερόλυμα (εισπνοή) σπόρων *B. anthracis*. Η κύηση σε αυτή την περίπτωση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του AnthraxVaccineAdsorbed (AVA). Επιπλέον η έγκυος που έχει εκτεθεί χρήζει αντιμικροβιακής αγωγής για 60 ημέρες. Η χρήση του εμβολίου δεν συστήνεται σε εγκύους που ο κίνδυνος έκθεσης είναι μικρός.

5.4. Εμβολιασμοί που αντενδείκνυνται στην κύηση

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται εμβόλια η χορήγηση των οποίων δεν ενδείκνυται κατά την κύηση λόγω ανεπαρκών επιστημονικών στοιχείων ή αντενδείκνυται λόγω επιστημονικών δεδομένων που υποδεικνύουν πιθανή βλαπτική επίδραση στη μητέρα ή το έμβρυο. Ο γενικός κανόνας συνοψίζεται στην παραδοχή ότι εμβόλια που φέρουν ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς αντενδείκνυνται κατά την κύηση.

5.4.1. Εμβόλιο έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Παγκοσμίως κυκλοφορούν διάφορα εμβόλια έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (διδύναμο, τετραδύναμο, εννεαδύναμο). Η χρήση αυτών των εμβολίων δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν για τη χρήση τους. Εάν μια γυναίκα είχε ξεκινήσει ακούσια το 3πλό εμβολιαστικό σχήμα πριν ανακαλύψει ότι είναι έγκυος, η ολοκλήρωσή του θα πρέπει να γίνει μετά το πέρας της κύησης. Εάν μία γυναίκα εμβολιαστεί ακούσια κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν χρήζει διακοπής της κύησης.

5.4.2. Εμβόλιο έναντι της Ερυθράς, τη Ιλαράς και της Παρωτίτιδας

Το εμβόλιο έναντι της Ερυθράς, της Ιλαράς και της Παρωτίτιδας (measles, mumps, rubella) (MMR) περιέχει

ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς και η χορήγησή του αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οφείλουν να έχουν ανοσοποιηθεί έναντι της ερυθράς της ιλαράς και της παρωτίτιδας πριν τη σύλληψη, λόγω της σοβαρής νοσηρότητας καθώς και των ενδεχόμενων περιγεννητικών επιπλοκών. Λόγω των θεωρητικών κινδύνων από τη χορήγηση ενός εμβολίου με ζώντες εξασθενημένους ιούς, οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες για 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Σε περίπτωση έκθεσης μη εμβολιασμένης εγκύου στον ιό της Ιλαράς η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης εντός 6 ημερών από την έκθεση. Τέλος, η χορήγηση του εμβολίου συστήνεται σε μη εμβολιασμένες λεχωίδες, ανεξάρτητα αν θηλάζουν ή όχι, προ της εξόδου τους από το νοσοκομείο. Ο ιός της ερυθράς έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα και δύναται να προκαλέσει ορομετατροπή σε θηλάζοντα νεογνά αλλά δεν έχει αναφερθεί σοβαρή λοίμωξη.
Έλεγχος για πιθανή εγκυμοσύνη πριν την διενέργεια εμβολιασμού δεν συνιστάται, ενώ επίσης τυχόν εμβολιασμός κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης δεν αποτελεί λόγο για διακοπή της κύησης, καθώς δεν έχει παρατηρηθεί σύνδρομο συγγενούς ερυθράς ή ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στην Ιλαρά μετά από εμβολιασμό. Οι έγκυες που δεν έχουν ανοσία θα πρέπει να εμβολιάζονται με MMR αμέσως μετά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης ή τη διακοπή της κύησης και πριν την έξοδό τους από το μαιευτήριο. Αντίστοιχα με το MMR, το MMRV που περιέχει επιπλέον ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς έναντι της ανεμευλογιάς αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

5.4.3. Εμβόλιο έναντι της ανεμευλογιάς
Το εμβόλιο έναντι της ανεμευλογιάς περιέχει ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς και η χορήγησή του αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο εμβολιασμός των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι επιβεβλημένος λόγω της βαριάς νοσηρότητας και των πιθανών ανεπιθύμητων περιγεννητικών συμβαμάτων που σχετίζονται με τη λοίμωξη από ανεμευλογιά κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και πρόκειται να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για ένα μήνα μετα τον εμβολιασμό. Γυναίκες που δεν έχουν εμβολιαστεί πριν την κύηση και έχουν εκτεθεί στον ιό κατά τη διάρκεια της κύησης, χρήζουν αγωγής με ανοσοσφαιρίνη. Η χορήγηση του εμβολίου σε λεχωίδες που δεν έχουν ανοσία συστήνεται πριν την έξοδό τους από το μαιευτήριο. Μικρές μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες δεν έδειξαν ανίχνευση του DNA του ιού στο μητρικό γάλα ή ορομετατροπή των νεογνών. Τέλος, έλεγχος για πιθανή εγκυμοσύνη πριν την διενέργεια εμβολιασμού δεν συνιστάται, ενώ δε συστήνεται διακοπή της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν ακούσια λίγο πριν τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα σύνδρομο συγγενούς λοίμωξης από ανεμευλογιά μετά από εμβολιασμό, παρά τον θεωρητικό κίνδυνο.

5.4.4. Εμβόλιο έναντι της Φυματίωσης
Η χρήση του εμβολίου BCG αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης παρόλο που μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί επιβλαβείς επιδράσεις στη μητέρα ή το έμβρυο σχετιζόμενες με το εμβόλιο.

5.4.5. Εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα
Το νεότερο εμβόλιο (RZV) είναι ανασυνδυασμένο. Επί του παρόντος, δε συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χορήγηση αυτού του εμβολίου στην κύηση.

5.5. Παθητική ανοσοποίηση κατά τη διάρκεια της κύησης
Δεν υπάρχουν γνωστοί κίνδυνοι για το έμβρυο από την παθητική ανοσοποίηση της εγκύου με ανοσοσφαιρίνη.

5.6. Ενεργητική ανοσοποίηση και θηλασμός
Ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό της γυναίκας είτε με αδρανοποιημένα εμβόλια είτε

με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς. Η πλειονότητα των ζώντων ιών δεν ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα, ενώ ακόμα και στην περίπτωση της ερυθράς που ο ιός έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα, ο ιός συνήθως δεν προκαλεί λοίμωξη στο νεογνό και ακόμα και αν προκληθεί λοίμωξη αυτή είναι καλά ανεκτή καθώς ο ιός είναι εξασθενημένος. Το εμβόλιο έναντι του κίτρινου πυρετού χορηγείται κατά το θηλασμό μόνο εάν η μητέρα δεν μπορεί να αποφύγει να ταξιδέψει σε ενδημικές περιοχές. Διαφορετικά πρέπει να αποφεύγεται. Τέλος, το εμβόλιο έναντι της ευλογιάς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού λόγω της πιθανότητας μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο νεογνό μέσω της άμεσης επαφής.

5.7. Σύνοψη

- Συστήνεται ο εμβολιασμός των εγκύων έναντι της γρίπης με το αδρανοποιημένο εμβόλιο, ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης.
- Συστήνεται ο εμβολιασμός των εγκύων έναντι του τετάνου, διφθερίτιδας και κοκκύτη σε κάθε κύηση με το εμβόλιο Tdap ή επί ελλείψεως αυτού με το Tdap-IPV, ιδανικά μεταξύ 27ης και 36ης εβδομάδας κύησης.
- Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του RSV σε κάθε κύηση, μεταξύ 32ης και 36ης εβδομάδας κύησης κατά τους μήνες εποχιακής έξαρσης του RSV (Σεπτέμβριος - Μάρτιος). Εντούτοις, ενθαρρύνεται ο εμβολιασμός καθ' 'όλη τη διάρκεια του έτους.
- Συστήνεται ο εμβολιασμός των εγκύων γυναικών έναντι του SARS-CoV2 με εμβόλιο mRNA, ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης, καθώς και η χορήγηση επικαιροποιημένων και αναμνηστικών δόσεων μετά το πέρας 3 μηνών από την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος και 3 μηνών από τη νόσηση από τον SARS-CoV-2, για όσο χρονικό διάστημα η νόσος ενδημεί στην Ελλάδα. Ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη για εμβολιασμό της μητέρας έναντι COVID-19 και ενδέχεται να προσφέρει παθητική ανοσοποίηση στο νεογνό. Ο εμβολιασμός έναντι της COVID-19, μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με τα άλλα εμβόλια που προτείνονται στην κύηση όπως έναντι της γρίπης, του RSV και το Tdap. Δεν απαιτείται μεσοδιάστημα μεταξύ των εμβολιασμών.
- Τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς όπως αυτά έναντι της ανεμευλογιάς, του έρπητα ζωστήρα, της φυματίωσης, της ιλαράς, της ερυθράς και της παρωτίτιδας αντενδείκνυνται κατά την κύηση.
- Τα εμβόλια έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων δεν συστήνονται κατά την κύηση λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν για τη χρήση τους.
- Εμβολιασμοί έναντι άλλων παθογόνων μπορούν δυνητικά να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της κύησης με βάση συγκεκριμένες ιατρικές ενδείξεις, όπως αυτές αναλύονται στην παρούσα οδηγία και συνοψίζονται στον **Πίνακα** που ακολουθεί.
- Ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό της μητέρας με βάση τις ενδείξεις εμβολιασμού του γενικού πληθυσμού, με εξαίρεση τα εμβόλια έναντι της ευλογιάς και του κίτρινου πυρετού.

Ενδείξεις εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της κύησης

Εμβόλιο	Σύσταση για χρήση στην κύηση	Ένδειξη
Tdap (Τέτανος, διφθερίτιδα, κοκκύτης)	Συστήνεται	Σε κάθε κύηση ιδανικά μεταξύ 27 και 36 εβδομάδων κύησης.
Td (Τέτανος, διφθερίτιδα)	Προτιμάται το Tdap	Συστήνεται για την ολοκλήρωση του τριπλού εμβολιαστικού σχήματος. Ως αναμνηστική δόση προτιμάται το Tdap.
Γρίπη (αδρανοποιημένο)	Συστήνεται	Σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης.
Γρίπη LAIV (με ζώντες εξασθενημένους ιούς	Αντενδείκνυται	Καμία

RSV	Συστήνεται	Σε κάθε κύηση μεταξύ 32 και 36 εβδομάδων κύησης.
COVID-19	Συστήνεται	Σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης.
Ανεμευλογιάς	Αντενδείκνυται	Καμία
Έρπητα Ζωστήρα (RZV)	Δεν συστήνεται	Καμία
MMR (Ιλαρά, Ερυθρά, Παρωτίτιδα)	Αντενδείκνυται	Καμία
BCG (Φυματίωση)	Αντενδείκνυται	Καμία
Ηπατίτιδα Α	Ανάλογα με τον κίνδυνο έκθεσης	Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου έκθεσης στον ιό. (μικρός θεωρητικός κίνδυνος καθώς παράγεται από αδρανοποιημένο ιό
Ηπατίτιδα Β	Συστήνεται σε κάποιες περιπτώσεις	Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου (περισσότεροι του ενός σεξουαλικοί σύντροφοι τους τελευταίους 6 μήνες, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, γυναίκες με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, σύντροφος με θετικό HBsAg).
Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων	Δεν συστήνεται	Καμία (σύσταση για διακοπή του εμβολιαστικού σχήματος μέχρι το πέρας της κύησης).
Μηνιγγιτιδόκοκκου (ACWY)	Επί ενδείξεων	Η κύηση δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό.
Μηνιγγιτιδόκοκκου (Β)	Στάθμιση κινδύνων - οφέλους	Σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.
Πνευμονιοκόκκου (PCV20)	Δεν συστήνεται	Καμία
Πνευμονιοκόκκου (PPSV23)	Μη επαρκή δεδομένα	Στάθμιση κινδύνων/οφέλους σε ομάδα υψηλού κινδύνου
Πολιομυελίτιδας (IPV)	Δύναται να χορηγηθεί	Πληθυσμός υψηλού κινδύνου
Κίτρινου Πυρετού	Χορήγηση ΜΟΝΟ μετά από προσεκτική στάθμιση του κινδύνου έκθεσης της εγκύου και των κινδύνων του εμβολιασμού (ζώντες εξασθενημένοι ιοί).	
Λύσσας	Προ έκθεσης: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για έκθεση. Μετά από έκθεση: Συστήνεται.	
Τύφου	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Εάν απαιτείται χορήγηση προτιμάται το πολυσακχαριδικό Vi.	
Ιαπωνικής Εγκεφαλίτιδας	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα Σε υψηλό κίνδυνο έκθεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί.	
Άνθρακα (AVA)	Χαμηλός κίνδυνος έκθεσης: δεν συστήνεται Υψηλός κίνδυνος έκθεσης: μπορεί να χρησιμοποιηθεί	
Ευλογιάς	Προ έκθεσης: αντενδείκνυται Μετά από έκθεση: συστήνεται	

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2025. 26/3/2025.
2. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2025 - Χρονοδιάγραμμα και Συστάσεις 15/4/2025. ΑΔΑ: Ψ5ΓΞ465ΦΥ-Ο-ΥΨΙ
3. Tormen M, Taliento C, Salvioli S et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine in pregnant women: A systematic review with meta-analysis. *BJOG*. 2023;130:348-57.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): “Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People”. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Sep 2023. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html
5. Ψαρρής Α, Θεοδωρά Μ, Προκοπάκης Ι., Ζαρμακούπη Π., Ακινόσογλου Κ., Τσιάκαλος Α., Σύψας Ν., Σύνδος Μ., Σωτηριάδης Α., Δασκαλάκης Γ. Συστάσεις για την ανοσοποίηση κατά την κύηση της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Μαιευτικών και Γυναικολογικών Λοιμώξεων, της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής και της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, Αθήνα 2024.

Κεφάλαιο 23

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Συντονιστής:
Μάριος Κ. Λαζανάς

Ομάδα Εργασίας:
Απόστολος Παπαβασιλείου, Αικατερίνη Μανίκα, Σοφία Χατζηναστασίου

Η Φυματίωση (ΤΒ) είναι μια πανάρχαια μολυσματική νόσος που εξακολουθεί να προκαλεί τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα από κάθε άλλο λοιμώδες νόσημα, γεγονός που οφείλεται κυρίως στον υψηλό επιπολασμό της στις φτωχές, αναπτυσσόμενες χώρες.

1. Επιδημιολογία

Εκτιμάται ότι 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι (23% του παγκόσμιου πληθυσμού) έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis* - MTb) και αποτελούν δεξαμενή από την οποία προκύπτουν περίπου 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ΤΒ το χρόνο. Η ΤΒ είναι μία από τις δέκα συχνότερες αιτίες θανάτου και η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου μετά την COVID-19 παγκοσμίως, προκαλώντας περίπου 1,5 εκατομμύριο θανάτους το χρόνο, συνιστώντας ένα από τα κύρια προβλήματα δημόσιας υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο. Δυστυχώς, οι περισσότεροι από τους θανάτους θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.
Στην Ελλάδα, η ΤΒ είναι υποχρεωτικώς δηλούμενο νόσημα. Από τα διαθέσιμα δεδομένα για το διάστημα 2004-2018, προκύπτει ότι το 2018 δηλώθηκαν συνολικά 432 περιπτώσεις ΤΒ στην χώρα μας, με τη δηλούμενη επίπτωση της νόσου να υπολογίζεται σε 4,02/100.000. Παρόλο που με βάση τα παραπάνω η Ελλάδα θεωρείται χώρα χαμηλής επίπτωσης, από μελέτες καταγραφής της κατανάλωσης αντιφυματικών φαρμάκων προκύπτει η ύπαρξη σημαντικότατου και διαχρονικού προβλήματος υποδήλωσης, με αποτέλεσμα η πραγματική επίπτωση της ΤΒ στην Ελλάδα να εκτιμάται τουλάχιστον τριπλάσια της δηλούμενης. Από την επιδημιολογική επιτήρηση του νοσήματος στην Ελλάδα προκύπτουν, επιπλέον, αυξανόμενο ποσοστό περιπτώσεων ΤΒ σε αλλοδαπής εθνικότητας ασθενείς προερχόμενους από χώρες υψηλής επίπτωσης ΤΒ και, πρόσφατα, και υψηλού φορτίου συλλοίμωξης HIV/TB, καθώς και αυξανόμενο ποσοστό ανίχνευσης MDR-TB και XDR-TB μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε κατάλληλο έλεγχο ευαισθησίας.

2. Λανθάνουσα φυματιακή λοίμωξη

2.1. Διάγνωση

Η λανθάνουσα φυματική λοίμωξη (LTBI) και η ενεργός ΤΒ έχουν αναγνωριστεί ως τα δύο άκρα ενός φάσματος καταστάσεων που ξεκινά από την ασυμπτωματική λοίμωξη και φτάνει στην έκδηλη νόσο. Με βάση αυτό, οι ασθενείς που εμφανίζουν εξέλιξη από τη λανθάνουσα ΤΒ στην ενεργό νόσο ενδέχεται να περνούν από διαδοχικές ασυμπτωματικές ενδιάμεσες καταστάσεις, κατά τις οποίες ενδέχεται να παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες εκδηλώσεις που υποδηλώνουν τη νόσο, παρέχοντας ευκαιρίες για διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επομένως, η LTBI ορίζεται ως η κατάσταση εμμένουσας ανοσιακής απάντησης στη διέγερση από αντιγόνα του *Mycobacterium tuberculosis*, χωρίς να είναι δυνατή η ανίχνευση του MTb στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα άτομα με λανθάνουσα φυματική λοίμωξη είναι ασυμπτωματικά και μη μεταδοτικά. Με δεδομένο ότι η πλειονότητα (80%) των περιπτώσεων ενεργού ΤΒ είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας λανθάνουσας ΤΒ, είναι σημαντικό να ανιχνευθούν και να θεραπευθούν, προκειμένου να ενισχυθεί η πρόληψη για την ενεργό ΤΒ και να διασφαλιστεί η μείωση των ατόμων που θα νοσήσουν. Συστήνεται στοχευμένη αναζήτηση για λανθάνουσα νόσο στα άτομα υψηλού κινδύνου. Ο μη στοχευμένος έλεγχος δεν συστήνεται, διότι είναι πιθανό να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, για την επιλογή των ατόμων που θα υποβληθούν σε έλεγχο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της LTBI λαμβάνονται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος για μόλυνση και ο αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης της μόλυνσης σε ενεργό νόσο (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Υποψήφιοι για θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης (LTBI)

Κατηγορία του ατόμου που ελέγχεται για LTBI	**Αποτέλεσμα Mantoux (σκληρία) ή IGRA**			
	< 5 mm	**≥ 5 mm**	**≥ 10 mm**	**Θετική IGRA[1]**
Παιδί<5 ετών και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενής με HIV λοίμωξη και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ανοσοκατασταλμένος και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Πρόσφατη επαφή ασθενούς με μεταδοτική ΤΒ	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενής με HIV λοίμωξη	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ανοσοκατασταλμένοι και όσοι πρόκειται να λάβου ή είναι υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος (παλαιά ανενεργός ΤΒ)	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Αλλοδαπός προερχόμενος από χώρα υψηλής επίπτωσης	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Άτομα που μολύνθηκαν από ΤΒ τα τελευταία 2 χρόνια	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Εργαζόμενοι και τρόφιμοι σε φυλακές, γηροκομεία, κέντρα αστέγων, μονάδες περίθαλψης ασθενών με HIV/AIDS	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Προσωπικό εργαστηρίου μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων και επαγγελματίες υγείας που νοσηλεύουν και παρακολουθούν ασθενείς με ΤΒ	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενείς σε αιμοκάθαρση, ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς με πυριτίαση	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία

Υψηλού κινδύνου υποκείμενα νοσήματα ή καταστάσεις[3]	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Παιδί ή έφηβος με έκθεση σε υψηλού κινδύνου ενήλικα	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Απουσία παράγοντα κινδύνου (ο έλεγχος αποθαρρύνεται)	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία
Έγκυοι: οι υποψήφιες για θεραπεία με βάση τα κριτήρια στον πίνακα, θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία στη διάρκεια της κύησης, εάν έχουν HIV λοίμωξη ή πρόσφατη έκθεση.				

1 Δοκιμασία απελευθέρωσης Ιντερφερόνης (QuantiFERON, T-SPOT).

2 Επαφές υψηλού κινδύνου που βρίσκονται αρχικά με αρνητική Mantoux ή/και IGRA, θα πρέπει να ξεκινήσουν άμεσα «θεραπεία για την περίοδο παραθύρου» και να επαναλάβουν τη Mantoux ή/και IGRA 8-10 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση σε ασθενή με ΤΒ. Προκειμένου για τα παιδιά, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί, εάν η επαναληπτική Mantoux ή/και IGRA είναι αρνητική. Για τις επαφές με HIV λοίμωξη με αρνητική επαναληπτική Mantoux ή/και IGRA, εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης πλήρους θεραπείας για LTBI.

3 Χρήση τοξικών ουσιών, σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθες νεόπλασμα κεφαλής-τραχήλου-πνεύμονα, νόσημα του αίματος ή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (π.χ. λέμφωμα Hodgkin ή λευχαιμία), γαστρεκτομή, νησιδοειλεϊκή παράκαμψη, αλκοολικοί, άστεγοι, καπνιστές, χρόνια δυσαπορρόφηση, υποθρεψία (δείκτης μάζας σώματος ≤20).

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για μόλυνση από MTb είναι οι παρακάτω:

- Στενή επαφή με ασθενή με ενεργό ΤΒ.
- Προέλευση ή διαμονή σε χώρες με υψηλή επίπτωση ΤΒ (>20/100.000).
- Εργασία σε εργαστήρια μυκοβακτηριδίων, σε Νοσοκομεία ή Κλινικές που νοσηλεύουν ή παρακολουθούν ασθενείς με ΤΒ.
- Διαμονή ή εργασία σε φυλακές, γηροκομεία, κέντρα αστέγων, μονάδες περίθαλψης ασθενών με HIV/AIDS.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου εξέλιξης σε ενεργό νόσο σε περίπτωση μόλυνσης είναι οι παρακάτω:

- Ανοσοκαταστολή ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συγκεκριμένα, τα άτομα με HIV λοίμωξη, τα άτομα με μεταμόσχευση οργάνου ή μυελού των οστών, όσοι λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν παράγοντες anti-TNFα, κορτικοειδή (ανάλογα της πρεδνιζόνης ≥15 mg/ημέρα για ≥1 μήνα) ή άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.
- Μόλυνση από ΤΒ τα τελευταία 2 χρόνια.
- Ηλικία <5 ετών.
- Ευρήματα συμβατά με προηγηθείσα ΤΒ στην ακτινογραφία θώρακος.
- Χρήση τοξικών ουσιών.
- Αιμοκάθαρση, πυριτίαση, καρκίνος κεφαλής-τραχήλου-πνεύμονα, λευχαιμία-λέμφωμα, γαστρεκτομή, νησιδοειλεϊκή παράκαμψη, χρόνια δυσαπορρόφηση, σακχαρώδης διαβήτης, δείκτης μάζας σώματος ≤20, αλκοολισμός, κάπνισμα.

Η στοχευμένη αναζήτηση LTBI πραγματοποιείται με τη διενέργεια δοκιμασίας φυματινοαντίδρασης Mantoux ή δοκιμασιών απελευθέρωσης της ιντερφερόνης-γ (IGRA). Ένα αρνητικό αποτέλεσμα IGRA ή αρνητική Mantoux δεν αποκλείει την ενεργό ΤΒ. Στην πραγματικότητα, ένα αρνητικό IGRA ή Mantoux σε ασθενή με ενεργό ΤΒ μπορεί να αποτελεί ένδειξη εκτεταμένης ΤΒ και πιθανής κακής έκβασης.

Η φυματινική υπερευαισθησία εκφράζει την ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας έναντι του *M. tuberculosis* και ανιχνεύεται με την φυματινοαντίδραση Mantoux. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται μετά από 48-72 ώρες από την ενδοδερμική χορήγηση 0,1ml κεκαθαρμένης φυματίνης στο έσω τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας του πήχη, πάντα με τη μέτρηση της διήθησης-σκληρίας και όχι της ερυθρότητας στο σημείο της δοκιμασίας. Στην Ελλάδα τα 10 mm θεωρούνται το όριο θετικότητας της δοκιμασίας Mantoux, πλην των ακολούθων περιπτώσεων για τις οποίες Mantoux ≥5 mm θεωρείται θετική:

- Ασθενείς με HIV λοίμωξη.
- Άτομα με πρόσφατη (<2 έτη) επαφή με ασθενή με ενεργό ΤΒ.
- Άτομα με ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα, συμβατά με παλαιά ΤΒ.
- Ασθενείς με μεταμόσχευση και ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. άτομα υπό anti-TNFa παράγοντες ή κορτικοειδή σε δόση αντίστοιχη με ≥15 mg πρεδνιζόνης ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα, κ.λπ.)

Οι δύο βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ειδικότητα της δοκιμασίας Mantoux είναι η λοίμωξη από άτυπα ή μη φυματικά μυκοβακτηρίδια (NTM) και ο εμβολιασμός με BCG. Παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση των αντιγόνων των NTM με τη φυματίνη, με συνέπεια ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας Mantoux, αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι αντιδράσεις από τα NTM είναι της τάξης των 5-9 mm και σπανιότερα 10-14 mm. Ο προηγηθείς εμβολιασμός με BCG μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος της αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux και αυτό εξαρτάται σημαντικά από την ηλικία του εμβολιασμού. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία στην οποία πραγματοποιήθηκε ο εμβολιασμός τόσο μικρότερη είναι και η πιθανότητα η αντίδραση Mantoux να είναι ≥10 mm λόγω του εμβολιασμού. Επομένως, λόγω των παραπάνω προβλημάτων στην αξιολόγηση της, τα άτομα που έχουν εμβολιασθεί με BCG, λόγω μεγαλύτερης ειδικότητας, είναι προτιμότερο να ελέγχονται με δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (IGRA).

Σε κάποιες περιπτώσεις, όπως σε άτομα με παλιά μόλυνση ή προηγηθέντα εμβολιασμό ή σε ηλικιωμένα άτομα, η έγχυση της φυματίνης μπορεί να μην είναι επαρκής, ώστε να δημιουργήσει την ανοσολογική κινητοποίηση που απαιτείται για να θετικοποιηθεί η δοκιμασία Mantoux, αλλά να διεγείρει την ανοσιακή μνήμη με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγαλύτερης (θετικής) αντίδρασης μετά από δεύτερη έγχυση 1-4 εβδομάδες αργότερα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται φαινόμενο booster και στην περίπτωση αυτή αξιολογείται το δεύτερο αποτέλεσμα. Ο κυρίαρχος προβληματισμός σχετικά με το φαινόμενο booster είναι η διάκρισή του από τη μετατροπή λόγω πρόσφατης μόλυνσης. Στην περίπτωση μετατροπής λόγω πρόσφατης έκθεσης, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους της αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux ≥10 mm, όταν η προηγούμενη μέτρηση ήταν κάτω των 5mm, οκτώ εβδομάδες μετά την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης. Προκειμένου να ελαττωθεί η πιθανότητα της λανθασμένης θεώρησης ως μετατροπής μίας θετικής αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux που όμως «θετικοποιήθηκε» λόγω φαινομένου booster, σε άτομα που πρόκειται να υποβάλλονται τακτικά σε δοκιμασία λόγω κινδύνου μόλυνσης, προτείνεται η διενέργεια Mantoux δύο βημάτων στην πρώτη εξέταση.

Οι δοκιμασίες απελευθέρωσης της ιντερφερόνης-γ (IGRAs) μετρούν in vitro την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ που παράγεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα του αίματος, όταν αυτά διεγερθούν από αντιγόνα του *M. tuberculosis*. Αν και πιο ειδικά από τη φυματίνη, τα αντιγόνα αυτά δεν βρίσκονται αποκλειστικά στο *M. tuberculosis* αλλά και στα *M. marinum, M. kansasii, M. szulgai* και *M. flavescens*.

Μεταξύ των βασικών πλεονεκτημάτων των IGRAs είναι η μεγαλύτερη ειδικότητα όσον αφορά στη διάκριση της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια ή της αντίδρασης λόγω ιστορικού εμβολιασμού με BCG, διότι δεν επηρεάζονται από προηγηθέντα εμβολιασμό με BCG. Απαιτείται μόνο μία επίσκεψη για τη μέτρηση τους και επιπλέον δεν προκαλούν φαινόμενο booster. Ωστόσο, η προηγηθείσα δοκιμασία Mantoux μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα IGRA, και γι' αυτό η δοκιμασία IGRA ιδανικά πρέπει να γίνεται την ημέρα ανάγνωσης της δοκιμασίας Mantoux (<72 ώρες). Σε παιδιά <2 ετών προτιμάται η Mantoux λόγω της έλλειψης δεδομένων γι' αυτήν την ηλικιακή ομάδα αναφορικά με τα IGRAs.

Είναι προτιμότερο να γίνονται και οι δύο δοκιμασίες Mantoux και IGRA, για να αυξηθεί η ευαισθησία, ακόμα και εις βάρος της ειδικότητας, σε ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, σε παιδιά <5 ετών με στενή επαφή και στα άτομα με πιθανή μόλυνση και υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό νόσο. Λαμβάνεται υπόψη οποιοδήποτε θετικό αποτέλεσμα.

Σε όλα τα άτομα που διαγιγνώσκονται θετικά για LTBI (είτε με IGRA είτε με Mantoux), είναι εξαιρετικά σημαντικό να αποκλειστεί η περίπτωση ενεργού ΤΒ με τη βοήθεια ακτινογραφίας θώρακος, συμπτωματικού ελέγχου, κλινικής εξέτασης και, εφόσον απαιτείται, με μικροβιολογικό έλεγχο.

2.2. Θεραπεία

Το 2020, μετά από περίπου μια εικοσαετία, οι ΗΠΑ εξέδωσαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της LTBI (**Πίνακας 2**). Τα νεότερα θεραπευτικά σχήματα είναι σχήματα που προέκυψαν κατόπιν σύγκρισης για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα, κυρίως την ηπατοτοξικότητα, όλων των φαρμακευτικών σχημάτων με την 9μηνη και την 6μηνη χορήγηση ισονιαζίδης καθώς και με placebo. Περιλαμβάνουν τρία προτιμώμενα και δύο εναλλακτικά σχήματα θεραπείας της LTBI.

Τα προτιμώμενα και συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα, βασισμένα στις ριφαμυκίνες, περιλαμβάνουν τη χορήγηση για:

α. 3 μήνες, μία φορά την εβδομάδα, ισονιαζίδης με ριφαπεντίνη.

β. 4 μήνες, μία φορά την ημέρα, ριφαμπικίνης.

γ. 3 μήνες, μία φορά την ημέρα, ισονιαζίδης με ριφαμπικίνη.

Τα σχήματα των 6 και 9 μηνών καθημερινής χορήγησης ισονιαζίδης, αν και αποτελεσματικά, έχουν υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας και χαμηλότερα ποσοστά ολοκλήρωσης της θεραπείας που μειώνουν την αποτελεσματικότητα και προτείνονται ως εναλλακτικά.

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη*

	Σχήμα	Διάρκεια	Συχνότητα	Αριθμός δόσεων	Δόση ανά ηλικιακή ομάδα
Προτιμώμενα	Ισονιαζίδη (INH) και Ριφαπεντίνη (RPT)† **(3 HP)**	3 μήνες	άπαξ εβδομαδιαίως	12	**Ενήλικες και παιδιά ≥12 ετών:** **INH**: 15 mg/kg, με στρογγυλοποίηση στα πλησιέστερα 50-100 mg, με μέγιστη τα 900 mg **RPT**† 10-14,0 kg: 300 mg 14,1-25,0 kg: 450 mg 25,1-32,0 kg: 600 mg 32,1-49,9 kg: 750 mg ≥50,0 kg: 900 mg (μέγιστη δόση)
					Παιδιά 2-11 ετών: **INH**: 25 mg/kg, με μέγιστη δόση 900 mg **RPT**: βλ. πιο πάνω
	Ριφαμπικίνη (RIF) **(4R)**	4 μήνες	άπαξ ημερησίως	120	**Ενήλικες:** RIF: 10 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg **Παιδιά:** RIF: 15-20 mg/kg§, με μέγιστη δόση 600 mg
	Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη **(3 HR)**	3 μήνες	άπαξ ημερησίως	90	**Ενήλικες:** INH#: 5 mg/kg, με μέγιστη δόση 300 mg RIF†: 10 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg
					Παιδιά: INH: 10-20 mg/kg#, με μέγιστη δόση 300 mg RIF: 15-20 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg

	Σχήμα	Διάρκεια	Συχνότητα	Αριθμός δόσεων	Δόση ανά ηλικιακή ομάδα
Εναλλακτικά	Ισονιαζίδη[#] **(6H/9H)**	6 μήνες	άπαξ ημερησίως	180	**Ενήλικες:** **Άπαξ ημερησίως:** INH: 5 mg/kg, με μέγιστη δόση 300 mg **Δις εβδομαδιαίως:** INH: 15 mg/kg, με μέγιστη δόση 900 mg
			δις εβδομαδιαίως[¶]	52	
		9 μήνες	άπαξ ημερησίως	270	**Παιδιά:** **Άπαξ ημερησίως:** INH: 10-20 mg/kg[#], με μέγιστη δόση 300 mg **Δις εβδομαδιαίως:** INH: 20-40 mg/kg[#], με μέγιστη δόση 900 mg
			δις εβδομαδιαίως[¶]	76	

** Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος θα πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα ευαισθησίας του στελέχους που έχει απομονωθεί από τον ασθενή-πηγή (εάν είναι γνωστός), τα υπάρχοντα υποκείμενα νοσήματα (π.χ. HIV λοίμωξη) και ενδεχόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.*

† Η ριφαπεντίνη, προς το παρόν, δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη

§ Ορισμένοι ειδικοί χρησιμοποιούν τη ριφαμπικίνη σε ημερήσια χορήγηση σε δόση 20-30 mg/kg σε βρέφη και νήπια (Πηγή: American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:829-53).

 # Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία συστήνει χορήγηση της INH σε δόση 10-15 mg/kg επί χορήγησης άπαξ ημερησίως και 20-30 mg/kg επί χορήγησης δις εβδομαδιαίως.

¶ Τα διακεκομμένα φαρμακευτικά σχήματα θα πρέπει να χορηγούνται μέσω άμεσα εποπτευόμενης θεραπείας (DOT).

Βεβαίως, η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

- Το προφίλ αντοχής του *M. tuberculosis* που απομονώθηκε από την πηγή μόλυνσης, στα αντιφυματικά φάρμακα, αν αυτό είναι γνωστό.
- Την πιθανότητα συμμόρφωσης του ατόμου
- Το ιστορικό τυχόν δυσανεξίας ή ανεπιθύμητων ενεργειών από προηγούμενη χρήση των αντιφυματικών φαρμάκων και
- Την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με τα υπόλοιπα φάρμακα που τυχόν λαμβάνει ο ασθενής.

Ποτέ δεν πρέπει να χορηγείται θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης σε ασθενή με υποψία ενεργού νόσου.

2.3. Παρακολούθηση των ασθενών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για LTBI είναι απαραίτητη η αναγνώριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα, κυρίως της ηπατίτιδας, και η αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Συστήνεται έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας και γενική αίματος πριν την έναρξη και σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της λήψης της φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, το άτομο που θα λάβει θεραπεία θα πρέπει να εκπαιδευτεί για τα πιθανά σημεία και συμπτώματα της ηπατοτοξικότητας από τα φάρμακα όπως ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, ίκτερος και επί εμφάνισης κάποιου εξ αυτών να δίνονται σαφείς οδηγίες για την άμεση διακοπή των φαρμάκων και τη διενέργεια ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Γενικά, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνει με την ηλικία. Κατά συνέπεια, στις μεγαλύτερες ηλικίες η προσέγγιση πρέπει να εξατομικεύεται και οι κίνδυνοι να συναξιολογούνται με τα οφέλη.

2.4. Εγκυμοσύνη

Η χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης είναι ασφαλής στην κύηση, ωστόσο ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνει στην εγκυμοσύνη καθώς και 2-3 μήνες μετά τον τοκετό. Για τις εγκυμονούσες με συνοδό HIV λοίμωξη ή με ιστορικό πρόσφατης επαφής με ασθενή με ενεργό TB που έχουν θετική Mantoux/IGRA, επιβάλλεται τόσο ο αποκλεισμός ενεργού νόσου με ακτινογραφία θώρακα όσο και η άμεση έναρξη θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση ανεξάρτητα από την εβδομάδα της κύησης.

2.5. Έκθεση σε ασθενή με ανθεκτική TB

Σε περίπτωση αντοχής στην ισονιαζίδη, συστήνεται η χορήγηση ριφαμπικίνης για 4 μήνες, αφού αποκλειστεί ενδελεχώς η περίπτωση ενεργού πνευμονικής ή και εξωπνευμονικής νόσου.

Σε περίπτωση αντοχής μόνο στη ριφαμπικίνη, αν και πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια περίπτωση, συστήνεται η χορήγηση 6μηνου σχήματος με ισονιαζίδη. Σημειώνεται ότι σε αυτήν την περίπτωση ο κίνδυνος πολυανθεκτικής (MDR-TB) νόσου είναι μεγάλος.

Η θεραπεία επαφής που μολύνθηκε από ασθενή με πολυανθεκτικό στέλεχος θα καθοριστεί από τον έλεγχο ευαισθησίας στο πολυανθεκτικό στέλεχος του ασθενή που είναι η πηγή της μόλυνσης. Εάν είναι εφικτό από τον έλεγχο ευαισθησίας, συστήνεται η 6μηνη χορήγηση αναπνευστικής κινολόνης, μόνης ή συνδυαστικά με εθαμβουτόλη.

Σε κάθε περίπτωση, η χορήγηση θεραπείας για LTBI μπορεί να εξατομικευθεί, ανάλογα με το προφίλ αντοχής του συγκεκριμένου στελέχους και μετά από συζήτηση με ειδικό και έμπειρο ιατρό σε θέματα ανθεκτικής TB. Επιπρόσθετα, οι επαφές θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και ενδελεχώς για χρονικό διάστημα ≥2 ετών, με ακτινογραφία θώρακος στην έναρξη παρακολούθησης και στους 6, 12, 18 και 24 μήνες, προκειμένου να αποκλειστεί ενδεχόμενη εξέλιξη σε ενεργό TB.

2.6. Επανέκθεση σε μολυσματικό ασθενή μετά τη θεραπεία της LTBI

Σε περίπτωση επανέκθεσης σε μολυσματικό ασθενή ατόμου που έχει ήδη λάβει θεραπεία για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη, είναι προφανές ότι η διενέργεια δοκιμασίας Mantoux ή IGRA δεν έχει νόημα. Αν το άτομο που επανεκτέθηκε είναι ανοσοεπαρκές, τότε θεωρείται ότι η πρώτη μόλυνση παρέχει προστασία από νέα μόλυνση σε ποσοστό 80%. Οπότε δε συστήνεται επαναληπτική θεραπεία LTBI. Ωστόσο, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, όπως ασθενείς με HIV λοίμωξη, ή σε παιδιά <5 ετών, η προηγηθείσα μόλυνση μπορεί να μην έχει προστατευτικό ρόλο και ενδεχομένως η χορήγηση δεύτερης θεραπείας για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη να έχει νόημα, αν και δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση.

Στην περίπτωση στην οποία ένα άτομο με λανθάνουσα φυματική λοίμωξη, για οποιοδήποτε λόγο, δεν λάβει αγωγή ή έλαβε ανεπαρκή αγωγή, συστήνεται απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφία θώρακα κάθε 6 μήνες για δύο έτη.

3. Πνευμονική και εξωπνευμονική TB

Πνευμονική TB θεωρείται κάθε περίπτωση TB που προσβάλλει το πνευμονικό παρέγχυμα ή το τραχειοβρογχικό δέντρο, ενώ εξωπνευμονική θεωρείται κάθε περίπτωση TB που αφορά κάθε όργανο εκτός του πνεύμονα. Σε περίπτωση συνύπαρξης πνευμονικής και εξωπνευμονικής προσβολής η TB καλείται πνευμονική.

Κλειδί για τη διάγνωση της TB είναι η υποψία του γιατρού ενώπιον ενός ασθενούς με συμβατά συμπτώματα και απεικονιστικά ευρήματα. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση, τον απεικονιστικό έλεγχο, τις δοκιμασίες ανίχνευσης μόλυνσης από το Mtb και τον εργαστηριακό μικροβιολογικό έλεγχο. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση, η διάγνωση τίθεται κλινικά με βάση τη βελτίωση που παρατηρείται μετά τη χορήγηση εμπειρικής θεραπείας.

3.1. Εργαστηριακή διάγνωση της ΤΒ

Η συμβολή του εργαστηρίου τόσο στη διάγνωση της φυματιώσεως όσο και στην επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου είναι πολύ σημαντική. Κατά γενικό κανόνα, η συλλογή δειγμάτων που αποστέλλονται στο εργαστήριο προς εξέταση είναι προτιμότερο να γίνεται πριν από την έναρξη θεραπείας. Η συλλογή και η μεταφορά τους θα πρέπει να γίνεται υπό κατάλληλες συνθήκες, ώστε να μην επηρεαστούν τα αποτελέσματα. Ακατάλληλα θεωρούνται τα δείγματα μέσα σε φορμόλη ή οινόπνευμα, σε μη αποστειρωμένα δοχεία, τα δείγματα ιστών με ελάχιστη ποσότητα υλικού μέσα σε μεγάλη ποσότητα φυσιολογικού υγρού ή σε γάζες ή όταν υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση στην αποστολή τους.

Τα περισσότερα δείγματα προέρχονται από το αναπνευστικό σύστημα και είναι συνήθως δείγματα πτυέλων. Εξετάζονται τρία διαδοχικά δείγματα πτυέλων από τρεις συνεχείς ημέρες ή εναλλακτικά λαμβάνονται τρία δείγματα ανά 8ωρο με το ένα τουλάχιστον να είναι πρωινό. Ένα καλό δείγμα πτυέλων θα πρέπει να έχει όγκο τουλάχιστον 3-5 ml και να προέρχεται από βαθύ βήχα. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει απόχρεμψη ενδείκνυται η πρόκληση πτυέλων.

Άλλα δείγματα από το αναπνευστικό λαμβάνονται με βρογχοσκόπηση και είναι οι βρογχικές εκκρίσεις (ελάχιστος όγκος 2-5 ml), το βρογχικό έκπλυμα (washing) και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) (ελάχιστος όγκος 20-50 ml). Τα κυτταρολογικά και τα ιστολογικά δείγματα που λαμβάνονται θα πρέπει να διατηρούνται υγρά κατά την μεταφορά τους στο εργαστήριο με την προσθήκη 0,5-1 ml αποστειρωμένου αλατούχου διαλύματος (φυσιολογικού ορού).

Τα εξωπνευμονικά δείγματα περιλαμβάνουν πύο, μυελό των οστών, αίμα, υγρά σωματικών κοιλοτήτων (πλευριτικό, περικαρδιακό, εγκεφαλονωτιαίο, ασκιτικό, αρθρικό κ.ά.) καθώς και υλικά που δεν συλλέγονται άσηπτα όπως γαστρικό υγρό, νεκροτομικά υλικά, βλεννογόνος της μήτρας.

Το πλευριτικό υγρό δεν αποτελεί βέλτιστο δείγμα για την απομόνωση του Mtb, καθώς οι βάκιλλοι της ΤΒ εντοπίζονται κυρίως στον υπεζωκότα και όχι στο υγρό. Ο ελάχιστος όγκος πλευριτικού υγρού που πρέπει να συλλεχθεί είναι 20-50 ml. Ιδανικότερα, συλλέγεται ιστοτεμάχιο υπεζωκότα.

Όσον αφορά το γαστρικό υγρό, θα πρέπει να λαμβάνεται υλικό με όγκο >5ml από ασθενή με άδειο στομάχι από το προηγούμενο βράδυ και να μεταφέρεται γρήγορα για επεξεργασία στο εργαστήριο. Σε περίπτωση καθυστέρησης >4 ώρες απαιτείται εξουδετέρωση του δείγματος με 3ml $NaHCO_3$, συγκέντρωσης 100 mg/ml και φύλαξη του στο ψυγείο.

Οι μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης των νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ) επιτρέπουν την ταχεία (εντός 24-48 ωρών) ανίχνευση του *M. tuberculosis* complex στα κλινικά δείγματα, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, όταν ο ασθενής έχει συμβατή κλινικοαπεικονιστική εικόνα με ΤΒ, είναι εφικτή η πρώιμη διάγνωση της ΤΒ, επί αρνητικής άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης για οξεάντοχα. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν η άμεση χρώση είναι θετική αλλά ο μοριακός έλεγχος αρνητικός, απαιτείται επανάληψη της εξέτασης καθώς, συνήθως, η θετική άμεση χρώση οφείλεται στην παρουσία μη φυματικών μυκοβακτηριδίων (NTM).

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί δύο δοκιμές ΝΑΑ από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, η μέθοδος XpertMTB/RIF και το Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test (AMTD). Από τις αρχές του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει την εφαρμογή του XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIF Ultra ως πρώτη εξέταση εκλογής για τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο επί κλινικής υποψίας ΤΒ σε δείγματα του αναπνευστικού αλλά και σε εξωπνευμονικά υλικά, τόσο σε ενηλίκους όσο και σε ανηλίκους. Η δοκιμασία AMTD ανιχνεύει αξιόπιστα και ταχέως (εντός 4 ωρών) το rRNA του *Mycobacterium tuberculosis* στα κλινικά δείγματα, όμως δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία στα φάρμακα. Οι μοριακές δοκιμασίες αντοχής του *M. tuberculosis* επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό να επιλέξει την κατάλληλη θεραπεία, εν αναμονή του φαινοτυπικού ελέγχου.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ταχεία διάγνωση ανθεκτικότητας περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες Line Probe Assays (LPAs), την μέθοδο Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra και τη μέθοδο Xpert MTB/XDR. Οι LPAs δοκιμασίες έχουν δύο διαθέσιμες μεθόδους, τη GenoType MTBDRplus και την INNO-LiPARif. TB. Ειδικά η GenoType MTBDRplus εξετάζει ταυτόχρονα την ανίχνευση του MTb και την αντοχή του στη ρι-

φαμπικίνη και/ή στην ισονιαζίδη, ανιχνεύοντας χαρακτηριστικές μεταλλάξεις στα γονίδια rpoB και katG/inhA (αντοχή σε υψηλή/χαμηλή συγκέντρωση ισονιαζίδης, αντίστοιχα).

Σε περίπτωση αντοχής στη ριφαμπικίνη, στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει αντοχή και στην ισονιαζίδη, θέτοντας λοιπόν τη διάγνωση της πολυανθεκτικής (MDR) TB. Οι δοκιμασίες Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra ανιχνεύουν ταυτόχρονα το Mtb και παρέχουν πληροφορίες για την ευαισθησία του στελέχους στη ριφαμπικίνη.

Η δοκιμασία Xpert MTB/XDR ανιχνεύει ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη, φθοριοκινολόνες, ενέσιμους παράγοντες 2ης γραμμής (αμικασίνη, καπρεομυκίνη, καναμυκίνη) και εθειοναμίδη.

Οι νεότερες μέθοδοι Sequence-based tests αποτελούν μοριακές δοκιμές που επιτρέπουν μεγάλο «βάθος» αλληλουχισης, με αποτέλεσμα να ανιχνεύουν πολύ μικρότερους πληθυσμούς ανθεκτικών βακίλλων. Η στοχευμένη αλληλουχία επόμενης γενιάς (tNGS) και η αλληλουχία ολόκληρου γονιδιώματος (WGS) μπορούν να ανιχνεύουν την παρουσία ή την απουσία μεταλλάξεων αλλά και την ταυτότητα μιας μετάλλαξης, με αποτέλεσμα ακόμη και την αναγνώριση μίας σιωπηλής μετάλλαξης που δεν σχετίζεται με αντοχή στο φάρμακο ή την αναγνώριση μετάλλαξης που ευθύνεται για αντοχή στον έλεγχο ευαισθησίας.

3.2. Επιλογή μοριακών δοκιμών

- Εάν είναι διαθέσιμη, μέθοδος που βασίζεται σε αλληλουχία (sequencing), αυτή αποτελεί τη μέθοδο επιλογής.
- Το Xpert MTB/RIF εφαρμόζεται για την ανίχνευση φυματίωσης και αντοχής στη RIF. Όταν ανιχνεύεται μετάλλαξη, ιδανικά πρέπει να επιβεβαιώνεται με μέθοδο που βασίζεται σε sequencing.
- Σε υποψία αντοχής στην INH, απαιτείται μια μέθοδος που μπορεί να ανιχνεύσει τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την INH (katG και inhA).
- Εάν ανιχνευθεί αντοχή στη RIF, τότε είναι πιθανό να πρόκειται για πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) και το δείγμα θα πρέπει να ελεγχθεί για μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή και στα άλλα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα αποτελεί μια εργαστηριακή μέθοδο που βασίζεται στην ιδιότητα των μυκοβακτηριδίων να μην αποχρωματίζονται από τους διαλύτες όξινης αλκοόλης, όπως γίνεται με τα υπόλοιπα βακτήρια και τις παραδοσιακές χρώσεις κατά Gram. Τα μυκοβακτηρίδια επιτρέπουν την πρόσληψη χρώσεων όπως η βασική φουξίνη (χρώσεις Ziehl-Neelsen [ZN] ή Kinyoun) ή χρώσεις με φθοριοχρώματα όπως η Auramine-O (χρώση του Truant). Άλλα συγγενή βακτηρίδια πέραν των μυκοβακτηριδίων με το παραπάνω χαρακτηριστικό είναι τα είδη *Nocardia, Rhodococcus, Legionella* κ.α. Για τη θετική άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτείται παρουσία 5.000-10.000 μικροοργανισμών/ml, ενώ για θετική καλλιέργεια απαιτούνται 10-100 μυκοβακτηρίδια/ml. Η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης αυξάνει σε ασθενείς με κοιλοτική πνευμονική νόσο και αποτελεσματικό βήχα καθώς και με την αύξηση της συγκέντρωσης των βακίλλων στο υλικό, και επομένως είναι μεγαλύτερη σε δείγματα του αναπνευστικού και μικρότερη στα βιολογικά υγρά. Σε περίπτωση αρνητικής άμεσης χρώσης, η TB δεν αποκλείεται, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχουν συμβατά κλινικοαπεικονιστικά ευρήματα. Η οξεάντοχη χρώση είναι μη ειδική, διότι δεν μπορεί να ξεχωρίζει εάν πρόκειται για *M. tuberculosis* ή για κάποιο άτυπο μυκοβακτηρίδιο. Οι ασθενείς με θετική χρώση θεωρούνται μεταδοτικοί και θα πρέπει να νοσηλεύονται σε χώρο αναπνευστικής απομόνωσης. Εφόσον το εργαστήριο επιβεβαιώσει ότι τρία δείγματα πτυέλων που συλλέχθηκαν με 8-24 ώρες διαφορά μεταξύ τους είναι αρνητικά για την παρουσία οξεάντοχων, υπάρχει κλινική βελτίωση, πρόκειται για ευαίσθητο στέλεχος και έχει ληφθεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ο ασθενής μπορεί να εξέλθει του χώρου απομόνωσης. Στην περίπτωση επίμονων θετικών επιχρισμάτων, παρόλο που ο ασθενής είναι υπό θεραπεία και βελτιώνεται κλινικοαπεικονιστικά, αυτά μπορεί να αντιπροσωπεύουν μη βιώσιμους μικροοργανισμούς. Διαφορετικά, εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται κλινικά και ακτινολογικά, μάλλον υποδεικνύουν κακή ανταπόκριση στη θεραπεία. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της TB γίνεται με την απομόνωση του MTb στην καλλιέργεια σε ασθενή με συμβατή κλινική και απεικονιστική εικόνα. Καθώς το *M. tuberculosis* αναπτύσσεται αργά, με έναν χρόνο αναπαραγωγής 18-24 ώρες, συγκριτικά με άλλα βακτήρια που αναπαράγονται μέσα σε λίγα λεπτά, οι συνήθεις

βακτηριολογικές τεχνικές δεν εφαρμόζονται στις μυκοβακτηριδιακές καλλιέργειες.
Οι καλλιέργειες για την απομόνωση του Mtb διακρίνονται στις στερεές (Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10/11), που απαιτούν διάστημα 42-54 ημερών, και τις υγρές (ημιαυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC 460, αυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC/MGIT 960), που απαιτούν 14-21 ημέρες. Μια καλλιέργεια αναφέρεται ως θετική, όταν υπάρχει παρουσία 10-100 βακίλων/ml πτυέλων, ενώ για να αναφερθεί ως αρνητική θα πρέπει να επωάζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν συνήθως λάθος ή επιμόλυνση κατά τη συλλογή ή την επεξεργασία του δείγματος. Κάθε θετική καλλιέργεια ακολουθείται από ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα (DSTs). Ο έλεγχος ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη) θα υπαγορεύσει την κατάστρωση του θεραπευτικού πλάνου με την επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων. Η διάγνωση της αντοχής του MTb γίνεται με φαινοτυπικές και μοριακές (Line Probe Assays (LPAs), Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra, Xpert MTB/XDR) τεχνικές. Ο φαινοτυπικός έλεγχος απαιτεί περίπου δυο εβδομάδες μετά τη θετικοποίηση της καλλιέργειας. Επί αντοχής στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, πρέπει να διεξάγεται ταυτόχρονα και έλεγχος ευαισθησίας στα δευτερεύοντα.
Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και CD4+ <50/μL, φαίνεται ότι η ανίχνευση στα ούρα του γλυκολιπιδιακού αντιγόνου LAM (Lipoarabinomannan) θέτει τη διάγνωση της ενεργού ΤΒ με ευαισθησία μεγαλύτερη του 60%, γεγονός που οδήγησε στην πρωϊμότερη διάγνωση της ΤΒ και σε μείωση της θνητότητας σε φτωχές ενδημικές χώρες, όταν χρησιμοποιήθηκε στο screening οροθετικών ασθενών με κλινική υποψία νόσου.

4. Θεραπεία φυματίωσης

4.1. Βασικές αρχές

Από in vitro και in vivo παρατηρήσεις, φαίνεται ότι υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί στον πάσχοντα από ΤΒ, καθοριζόμενοι από τα χαρακτηριστικά ανάπτυξής τους και το μικροπεριβάλλον που διαβιούν. Ο **κύριος πληθυσμός**, που αριθμεί 10^7-10^9 βακίλλους, αποτελείται από τους μεταβολικά ενεργούς και αναπτυσσόμενους βακίλλους και ανευρίσκεται εξωκυττάρια σε ιδανικό pH και οξυγόνο, όπως το περιβάλλον μέσα στα σπήλαια, και πολλαπλασιάζεται με ταχείς ρυθμούς. Ο πληθυσμός αυτός θανατώνεται νωρίς μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, έχοντας ως αποτέλεσμα το 80% των ασθενών να έχουν αρνητική καλλιέργεια πτυέλων στο τέλος του δευτέρου μήνα θεραπείας. Ο πληθυσμός αυτός εξουδετερώνεται χάρη στη βακτηριοκτόνο ικανότητα κατά κύριο λόγο της ισονιαζίδης και σε μικρότερο βαθμό της ριφαμπικίνης και της στρεπτομυκίνης. Ο **δεύτερος πληθυσμός** είναι ένας μικρός πληθυσμός που περιλαμβάνει πολλαπλασιαζόμενους περιστασιακά βακίλλους, εντοπιζόμενους σε ουδέτερο pH, με μικρές περιόδους μεταβολικής δραστηριότητας, έναντι των οποίων το δραστικότερο φάρμακο είναι η ριφαμπικίνη. Ο **τρίτος πληθυσμός** περιλαμβάνει βακίλλους που διαβιούν σε όξινο περιβάλλον, έχουν περιορισμένη μεταβολική δραστηριότητα και εξουδετερώνονται χάρη στην αποστειρωτική ικανότητα της πυραζιναμίδης. Οι δύο τελευταίοι μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί εξουδετερώνονται με μεγαλύτερη δυσκολία και αποτελούν αίτιο υποτροπών και αποτυχίας της θεραπείας. Ο **τέταρτος πληθυσμός** αποτελείται από τους μεταβολικά μη ενεργούς βακίλλους, έναντι των οποίων κανένα φάρμακο δεν είναι δραστικό και τίθενται σε έλεγχο από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.
Με βάση τα παραπάνω, οι βασικές αρχές της αντιφυματικής θεραπείας είναι δύο:
1. **Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων** για την αποφυγή εμφάνισης αντοχής και τελικά θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής.
2. **Παρατεταμένη θεραπεία**, προκειμένου να επιτευχθεί αποστείρωση των βλαβών.
Επομένως, οι στόχοι της αντιφυματικής θεραπείας περιλαμβάνουν:
- Την ελάττωση του βακτηριακού φορτίου και ιδίως του ταχέως αναπτυσσόμενου πληθυσμού του.
- Την εξόντωση του πληθυσμού των βραδέως αναπτυσσόμενων, για να επιτευχθεί αποστείρωση των βλαβών.

● Την αποτροπή εμφάνισης ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Τα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα διαθέτουν διαφορετικούς συνδυασμούς ιδιοτήτων και διαφορετική ικανότητα αντιμετώπισης των μυκοβακτηριδιακών πληθυσμών.

4.2. Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (Πίνακας 3)

4.2.1. Ισονιαζίδη

Δρα αναστέλλοντας το ένζυμο enoyl-ACP reductase, το οποίο εμπλέκεται στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηριδίου. Έχει εξαιρετική βακτηριοκτόνο δράση έναντι των εξωκυττάριων και ενδοκυττάριων βακίλων, καλή απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα και μεγάλη διεισδυτικότητα στους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Η αντοχή στην ισονιαζίδη οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις σε δύο γονίδια, το KatG και το inA. Παγκοσμίως, το 64% της φαινοτυπικής αντοχής στην ισονιαζίδη οφείλεται σε μετάλλαξη του KatG, η οποία δεν μπορεί να υπερνικηθεί από τη χορήγηση υψηλών δόσεων ισονιαζίδης και δεν συνοδεύεται από διασταυρούμενη αντοχή με εθειοναμίδη. Αντίθετα, η μετάλλαξη στο γονίδιο inA ευθύνεται για το 19% της φαινοτυπικής αντοχής στην ισονιαζίδη, η οποία προσδίδει χαμηλού επιπέδου αντοχή που μπορεί να υπερνικηθεί από υψηλές δόσεις της, αλλά συνοδεύεται από διασταυρούμενη αντοχή με την εθειοναμίδη.

4.2.2. Ριφαμπικίνη

Δρα αναστέλλοντας τη μεταγραφή και εμποδίζοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών του Mtb. Είναι δραστική έναντι μιας σειράς μικροβίων που εκτός από τα μυκοβακτηρίδια περιλαμβάνει τον *Staphylococcus aureus* και τη *Neisseria meningitidis*. Η ριφαμπικίνη έχει πολύ καλή βακτηριοκτόνο δράση έναντι των εξωκυττάριων και ενδοκυττάριων βακίλλων, εξαιρετική αποστειρωτική δράση και απορροφάται καλά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Αποβάλλεται με τα κόπρανα και τα ούρα και χρωματίζει πορτοκαλί τα υγρά του σώματος. Η αντοχή στη ριφαμπικίνη συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο rpoB στο 97% των περιπτώσεων.

4.2.3. Εθαμβουτόλη

Δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του Mtb. Απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποβάλλεται από τους νεφρούς.

4.2.4. Πυραζιναμίδη

Είναι δραστική μόνο έναντι του *M. tuberculosis*, στο οποίο δρα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Έχει καλή δράση έναντι των λαθροβιούντων βακίλλων και είναι δραστική σε όξινο περιβάλλον και ενδοκυτταρίως.

Πίνακας 3. Πρωτεύοντα αντιφυματικά

Φάρμακο	**Οδός χορήγησης-Σκεύασμα**	**Πληθυσμός**	**Ημερησίως**	**2 φορές/εβδομάδα**	**3 φορές/εβδομάδα**
Ισονιαζίδη	**Per os χορήγηση:** INH: 100 mg INH + RIF: 100 + 150 mg **IV χορήγηση:** 300 mg/5ml	Ενήλικες	5 mg/kg Συνήθως 300 mg	15 mg/kg Συνήθως 900 mg	15 mg/kg Συνήθως 900 mg
		Παιδιά	10-15 mg/kg	20-30 mg/kg	-
Ριφαμπικίνη	**Per os χορήγηση:** RIF: 300 mg INH + RIF: 100 + 150 mg **IV χορήγηση:** 600 mg/φιαλίδιο	Ενήλικες	10 mg/kg Συνήθως 600 mg	10 mg/kg Συνήθως 600 mg	10 mg/kg Συνήθως 600 mg
		Παιδιά	10-20 mg/kg	10-20 mg/kg	

Ριφαμπουτίνη	Tab 150 mg	Ενήλικες	5 mg/kg Συνήθως 300mg	-	-
Εθαμβουτόλη	Tab 500 mg	Ενήλικες	15-25 mg/kg 40-55 kg: 800 mg 56-75 kg: 1200 mg 76-90 kg: 1600 mg	40-55 kg: 2000 mg 56-75 kg: 2800 mg 76-90 kg: 4000 mg	40-55 kg: 1200 mg 56-75 kg: 2000 mg 76-90 kg: 2400 mg
		Παιδιά	20 (15-25) mg/kg	50 mg/kg	
Πυραζιναμίδη	Tab 500 mg	Ενήλικες	20-30 mg/kg 40-55 kg: 1000 mg 56-75 kg: 1500 mg 76-90 kg: 2000 mg	40-55 kg: 2000 mg 56-75 kg: 3000 mg 76-90 kg: 4000 mg	40-55 kg: 1500 mg 56-75 kg: 2500 mg 76-90 kg: 3000 mg
		Παιδιά	35 (30-40) mg/kg	50 mg/kg	

4.3. Δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

Τα φάρμακα αυτά δεν περιλαμβάνονται στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα, αλλά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις εμφάνισης αντοχής ή όταν κάποια πρωτεύοντα αντιφυματικά δεν δύναται να χρησιμοποιηθούν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή δυσανεξίας. Περιλαμβάνουν τις αναπνευστικές κινολόνες, τη λινεζολίδη, την κλοφαζιμίνη την κυκλοσερίνη, την εθειοναμίδη, την αμικασίνη κ.ά. Τα τελευταία χρόνια έχουν κυκλοφορήσει τρία νέα αντιφυματικά φάρμακα, η βεδακιλίνη, η δελαμανίδη και η πρετομανίδη που ενδείκνυνται για την πολυανθεκτική ΤΒ και αποτελούν τα πρώτα νέα αντιφυματικά φάρμακα εδώ και δεκαετίες. Τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα έχουν γενικότερα ασθενέστερη δράση και σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά και η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ειδικούς σε περιπτώσεις ανθεκτικής και γενικότερα «δύσκολης» ΤΒ. Ειδικότερα για τις αναπνευστικές κινολόνες, μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη, πρόκειται για φάρμακα με επιβεβαιωμένα σημαντική δραστικότητα έναντι του *M. tuberculosis*.

Δεν συστήνεται η χρήση κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας χωρίς έλεγχο ευαισθησίας. Επίσης, η χρήση των κινολονών στην αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Θα πρέπει να μη γίνεται αλόγιστη χρήση, διαφορετικά ελλοχεύει ο κίνδυνος καθυστέρησης της διάγνωσης και ανάπτυξης αντοχής στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι η «πνευμονία» ήταν τελικά ΤΒ, ιδίως επί χορήγησής τους για περισσότερο από 10 ημέρες.

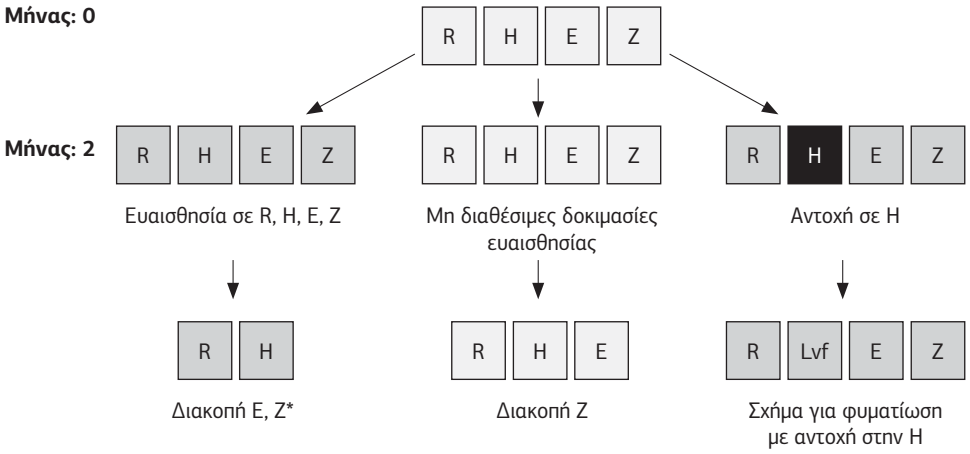
4.4. Θεραπευτικά σχήματα

Η αντιφυματική θεραπεία αποτελείται από δύο φάσεις. Η **αρχική, βακτηριοκτόνος φάση** έχει διάρκεια 2 μήνες και περιλαμβάνει και τα 4 πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη. Η ισονιαζίδη με την εξαιρετική βακτηριοκτόνο και η ριφαμπικίνη με την πολύ καλή βακτηριοκτόνο και την εξαιρετική αποστειρωτική της δράση αποτελούν τους πυλώνες της αντιφυματικής θεραπείας. **Η δεύτερη, αποστειρωτική φάση** της αντιφυματικής θεραπείας περιλαμβάνει την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει διαπιστωμένη ευαισθησία σε αυτά και έχει διάρκεια τουλάχιστον 4 μήνες. Επομένως, η αρχική προσθήκη της εθαμβουτόλης γίνεται με το σκεπτικό της πιθανής αντοχής στην ισονιαζίδη και διακόπτεται μόλις είναι διαθέσιμες οι δοκιμασίες ευαισθησίας. Στην περίπτωση διακοπής της εθαμβουτόλης χωρίς επιβεβαιωμένη ευαισθησία στην ισονιαζίδη, εάν το στέλεχος έχει ανθεκτικότητα σε αυτή, πιθανότητα που αγγίζει το 9%, ουσιαστικά ο ασθενής θα λαμβάνει μονοθεραπεία με ριφαμπικίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επέκταση της αντοχής και την ιατρογενή δημιουργία μιας περίπτωσης πολυανθεκτικής ΤΒ. Η πυραζιναμίδη προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα, προκειμένου να επιτευχθεί βράχυνση της θεραπείας στους 6 μήνες, συνολικά. Σε περίπτωση που δεν θα προστεθεί λόγω ηπατοτοξικότητας, κύησης ή προχωρημένης ηλικίας, η συνολική διάρκεια της θεραπείας παρατείνεται απαραίτητα στους 9 μήνες, συνολικά.

Το προτιμώμενο θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία ενηλίκων με πνευμονική ή εξωπνευμονική ΤΒ, που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε ευαίσθητο στέλεχος, περιλαμβάνει 2 μήνες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη

και πυραζιναμίδη (αρχική φάση) και 4 μήνες ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (φάση συνέχισης). Επί παρουσίας κοιλότητας στην αρχική ακτινογραφία ή θετικής καλλιέργειας μετά από δύο μήνες αγωγής ή εκτεταμένης νόσου, η φάση συνέχισης παρατείνεται επιπλέον 3 μήνες (τουλάχιστον 9 μήνες). Σε περίπτωση φυματιώδους μηνιγγίτιδας και ΤΒ οστών και αρθρώσεων, ενδείκνυται θεραπεία 12 μηνών. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την ελάχιστη διάρκεια αγωγής. Επομένως, η τελική απόφαση για τη διάρκεια λαμβάνεται από τον θεράποντα γιατρό ανάλογα με τη συνολική κατάσταση του ασθενούς και την εξέλιξή του κατά τη θεραπεία. Παράγοντες που θα συνυπολογιστούν είναι το θεραπευτικό σχήμα, η αρνητικοποίηση των πτυέλων, η εντόπιση και η έκταση της αρχικής νόσου, οι τυχόν διακοπές της αγωγής και η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, η ολοκλήρωση της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από τον συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την ανταπόκρισή του στην φαρμακευτική αγωγή. Η διαχείριση του ασθενούς βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**.
Το ποσοστό βακτηριολογικής επιβεβαίωσης της νόσου είναι κατά κανόνα κάτω του 60%. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως υψηλή κλινική υποψία, συμβατά κλινικοαπεικονιστικά χαρακτηριστικά και ζητήματα δημόσιας υγείας, μετά την αρχική βακτηριοκτόνο φάση αξιολογείται η συνολική κατάσταση του ασθενούς. Εφόσον διαπιστωθεί ανταπόκριση στην αγωγή, ακόμη και επί αρνητικών καλλιεργειών ή μη διαθεσιμότητας του ελέγχου ευαισθησίας, διακόπτεται η πυραζιναμίδη αλλά επιβάλλεται η συνέχιση της εθαμβουτόλης μέχρι το τέλος της θεραπείας.

Σχήμα 1. Διαχείριση του ασθενούς βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά



R: ριφαμπικίνη, H: ισονιαζίδη, E: εθαμβουτόλη, Z: πυραζιναμίδη, Lvf: λεβοφλοξασίνη
* Η διακοπή φαρμάκων γίνεται μόνο επί κλινικής και ακτινολογικής ανταπόκρισης

Άγνωστες δοκιμασίες ευαισθησίας *Ευαισθησία* *Αντοχή*

4.5. Κορτικοειδή στη θεραπεία της ΤΒ

Τα κορτικοειδή χορηγούνται σε ορισμένες περιπτώσεις εξωπνευμονικής ΤΒ. Στη φυματιώδη περικαρδίτιδα δεν χορηγούνται ως γενική αρχή, αλλά η χρήση τους μπορεί να αποβεί ωφέλιμη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεγμονωδών επιπλοκών. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι ασθενείς με μεγάλες συλλογές, υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής στο περικαρδιακό υγρό και όσοι έχουν πρώιμα σημεία συμπιεστικής περικαρδίτιδας. Η δόση των κορτικοειδών είναι 60 mg

πρεδνιζόνης ημερησίως για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 30 mg για 4 εβδομάδες, 15 mg για 2 εβδομάδες και τέλος 5 mg για 1 εβδομάδα.
Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι από τις λίγες περιπτώσεις ΤΒ που τα κορτικοειδή συνιστώνται αναμφισβήτητα. Οι ασθενείς με Glasgow Coma score <15 ή εστιακό νευρολογικό έλλειμα, τίθενται σε IV δεξαμεθαζόνη για 4 εβδομάδες, 0,4 mg/kg/ημέρα IV για 1 εβδομάδα, 0,3 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα, 0,2 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα και 0,1 mg/kg/ημέρα την τέταρτη εβδομάδα. Στη συνέχεια περνούν σε per os χορήγηση με προοδευτική μείωση της δόσης ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από 4 mg ημερησίως και μείωση κατά 1 mg την ημέρα ανά εβδομάδα, για μια συνολική διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων. Οι ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης και χωρίς νευρολογικά ευρήματα τίθενται σε IV δεξαμεθαζόνη για 2 εβδομάδες, 0,2 mg/kg/ημέρα την πρώτη εβδομάδα και 0,1 mg/kg/ημέρα την δεύτερη εβδομάδα. Στη συνέχεια περνούν σε per os χορήγηση με προοδευτική μείωση της δόσης ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από 4 mg ημερησίως και μείωση κατά 1 mg την ημέρα, ανά εβδομάδα. Τα κορτικοειδή θα πρέπει να ξεκινήσουν όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας για μια συνολική διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων.
Στη βιβλιογραφία υπάρχει σκεπτικισμός ως προς την χορήγηση κορτικοειδών στην κεγχροειδή ΤΒ, γενικά όμως θεωρείται ότι ενδείκνυνται στην περίπτωση σοβαρής αναπνευστικής και επινεφριδιακής ανεπάρκειας.
Στη φυματιώδη πλευρίτιδα, η χορήγηση κορτικοειδών δεν έχει αποδειχθεί επωφελής ως προς την υπολειμματική πάχυνση του υπεζωκότα ή την πρόληψη επιπλοκών και δεν συστήνεται, εκτός ίσως από τη συνύπαρξη σοβαρών συστηματικών συμπτωμάτων.

4.6. Πώς λαμβάνονται τα αντιφυματικά φάρμακα

Τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί, άπαξ ημερησίως, με άδειο στομάχι. Οι διαιρούμενες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη βιοδιαθεσιμότητα. Επί συγχορήγησης με αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο, τα αντιφυματικά πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση 2 ωρών από τα αντιόξινα.
Ιδιαίτερα η απορρόφηση της ισονιαζίδης ελαττώνεται όταν λαμβάνεται με γλυκόζη ή λακτόζη. Η βιταμίνη Β6 ανταγωνίζεται την ισονιαζίδη και για το λόγο αυτό η δόση της περιορίζεται σε 10-25 mg, μόνο σε ασθενείς με διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και λοίμωξη από HIV.
Σε βαρέως πάσχοντες μπορεί να απαιτηθεί η ενδοφλέβια λήψη των φαρμάκων. Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη, οι κινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες διατίθενται σε ενέσιμη μορφή.

5. Παρακολούθηση του ασθενή με ενεργό ΤΒ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση για έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία, ελάττωσης της μεταδοτικότητας και εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα. Εξέταση πτυέλων με καλλιέργεια γίνεται απαραίτητα στο τέλος του πρώτου και του δεύτερου μήνα αγωγής για την εκτίμηση της πορείας και τον καθορισμό της διάρκειας της αγωγής. Καλλιέργεια καλό είναι να λαμβάνεται επιπλέον κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της αγωγής, μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες αρνητικές, και στο τέλος της. Οι καλλιέργειες αρνητικοποιούνται μετά από δύο μήνες θεραπείας στο 80% των περιπτώσεων και μετά από τρείς μήνες στο 95%. Αν μετά από τρεις μήνες οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές, θεωρείται ότι η θεραπεία έχει αποτύχει, επιβάλλεται διενέργεια νέων δοκιμασιών ευαισθησίας και πρέπει να αναζητηθούν τα αίτια (κακή συμμόρφωση, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κακή απορρόφηση, αντοχή, αναμόλυνση με νέο στέλεχος).
Ο μηνιαίος εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γενική αίματος, κρεατινίνη και δείκτες φλεγμονής. Οφθαλμολογικός έλεγχος γίνεται μηνιαία όσο λαμβάνεται εθαμβουτόλη. Ακτινογραφία θώρακα διενεργείται στο τέλος της αρχικής φάσης της θεραπείας, στη συνέχεια ανά τρίμηνο και στο τέλος της αγωγής. Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η θεραπεία της ΤΒ οδηγεί

σε ίαση, με το ποσοστό επιτυχούς έκβασης να αγγίζει παγκοσμίως το 85%. Η θνητότητα ανέρχεται περίπου στο 8%, με παράγοντες κινδύνου τη μεγαλύτερη ηλικία, τις συννοσηρότητες, την κατάχρηση αλκοόλ, τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, την εκτεταμένη νόσο με παρουσία κοιλότητας και θετική άμεση χρώση καθώς και την καθυστέρηση στη διάγνωση, μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων.
Μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας και αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υποτροπιάσει με νέες θετικές καλλιέργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Υποτροπή νόσου παρατηρείται συχνότερα 6-12 μήνες μετά το πέρας της αγωγής. Αυξημένο κίνδυνο υποτροπής παρουσιάζουν ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, θετική καλλιέργεια μετά την αρχική φάση θεραπείας, κακή συμμόρφωση, μη λήψη ριφαμπικίνης, διαλείπον σχήμα αντί για καθημερινό. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη, τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες HR) και αναμένεται η νέα ευαισθησία από τον μοριακό κυρίως αλλά και τον συμβατικό έλεγχο. Σε περίπτωση που κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς (βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια), χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχουν ληφθεί στο παρελθόν, μέχρι να ληφθεί ο νέος έλεγχος ευαισθησίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμότερο να συμβουλευόμαστε ειδικό γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΤΒ.
Η θεραπευτική αποτυχία αναφέρεται στην περίπτωση κατά την οποία, μετά τον τέταρτο μήνα της ενδεδειγμένης αντιφυματικής αγωγής, οι καλλιέργειες είτε παραμένουν είτε επανεμφανίζονται θετικές. Ανάμεσα στις αιτίες μη ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι η μη συμμόρφωση, η ύπαρξη αντοχής που δεν ανιχνεύθηκε αρχικά, ο σακχαρώδης διαβήτης και η κακή απορρόφηση των φαρμάκων. Στην περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας αποστέλλονται εκ νέου υλικά για εξέταση. Το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο ή, ακόμα καλύτερα, τρία νέα φάρμακα για τα οποία πιθανολογείται η ευαισθησία, και στη συνέχεια τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου ευαισθησίας.

6. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων, όταν είναι ήπιες, αντιμετωπίζονται κατά κανόνα συμπτωματικά, ενώ οι σοβαρές μπορεί να απαιτήσουν διακοπή του φαρμάκου και τροποποίηση της θεραπείας, με αντικατάσταση του από φάρμακο άλλης κατηγορίας.
Οι διαταραχές από το πεπτικό σύστημα είναι συχνές ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αφού αποκλεισθεί ηπατοτοξικότητα, προτείνεται η λήψη των φαρμάκων το βράδυ πριν την κατάκλιση, η λήψη αντιόξινων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή η χορήγηση τους με ένα ελαφρύ άλιπο γεύμα. Όλες οι παραπάνω επιλογές είναι προτιμότερες από τη διαίρεση των δόσεων ή την αλλαγή ενός φαρμάκου.
Σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος, η σοβαρότητά του καθορίζει την αντιμετώπιση. Όταν είναι γενικευμένο χωρίς όμως συνοδά γενικά συμπτώματα, η χορήγηση ενός αντισταμινικού συνήθως επαρκεί για την αντιμετώπιση του κνησμού και δεν διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή. Εάν είναι πετεχειώδες και προκύψει από τον εργαστηριακό έλεγχο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, επιβάλλεται διακοπή της ριφαμπικίνης. Τα φάρμακα πρέπει να διακοπούν στην περίπτωση γενικευμένου εξανθήματος με προσβολή των βλεννογόνων και συστηματικών συμπτωμάτων, ενώ σε βαρύτερες περιπτώσεις ο ασθενής πρέπει να νοσηλευθεί.
Ανάμεσα στις συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ηπατοτοξικότητα. Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη και η πυραζιναμίδη μπορεί να προκαλέσουν ηπατική βλάβη. Αύξηση των τρανσαμινασών 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο με συμπτώματα ή 5 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό χωρίς συμπτώματα επιβάλλει διακοπή της θεραπείας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμέτους, μετεωρισμό και ίκτερο. Παράλληλα, μία σημαντική αύξηση στη χολερυθρίνη ή/και την αλκαλική φωσφατάση αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο. Δυσανάλογη αύξηση της χολερυθρίνης σε σχέση με τις τρανσαμινάσες οφείλεται συνήθως σε τοξικότητα από ριφαμπικίνη. Μετά την επιστροφή των τρανσαμινασών

και της χολερυθρίνης στο διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής ή στα επίπεδα πριν τη θεραπεία, τα φάρμακα επανεισάγονται ανά εβδομάδα, με βάση τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που προκαλούν, αρχής γενομένης με τη ριφαμπικίνη (έχει χαμηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας) και ακολουθεί η ισονιαζίδη, ενώ η πυραζιναμίδη δεν προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα και η θεραπεία παρατείνεται στους 9 μήνες. Σε περίπτωση εκτεταμένης νόσου ή/και μεγάλης καθυστέρησης μέχρι την πτώση των τρανσαμινασών και βαριάς κλινικής εικόνας, μέχρι την πτώση των τιμών, χορηγείται θεραπεία με μη ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως λεβοφλοξασίνη, αμικασίνη, εθαμβουτόλη και κυκλοσερίνη.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της ισονιαζίδης είναι η περιφερική νευρίτιδα που παρατηρείται συχνότερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, κύηση, γαλουχία, νεφρική ανεπάρκεια, αλκοολισμό, HIV λοίμωξη και υποσιτισμό. Στις παραπάνω περιπτώσεις χορηγούνται προληπτικά 10-25 mg πυριδοξίνης ημερησίως.

Διαταραχές της όρασης λόγω της εθαμβουτόλης παρατηρούνται σε 22,5/1000 ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, οφθαλμολογικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται στην αρχή και κάθε μήνα, όσο ο ασθενής λαμβάνει εθαμβουτόλη. Αν παρατηρηθεί διαταραχή, η εθαμβουτόλη πρέπει να διακοπεί. Αν η όραση δεν βελτιωθεί, προτείνεται η διακοπή και της ισονιαζίδης που έχει επίσης ενοχοποιηθεί για οπτική νευρίτιδα.

7. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων **(Πίνακας 4)**

Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα τόσο των αντιφυματικών όσο και των υπόλοιπων φαρμάκων, με συχνότερες και σημαντικότερες τις επιδράσεις των ριφαμυκινών στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

Πίνακας 4. Αλληλεπιδράσεις ριφαμυκινών με άλλα φάρμακα

Κατηγορία φαρμάκων	**Φάρμακα των οποίων η συγκέντρωση μεταβάλλεται (ελαττώνεται) από τις ριφαμυκίνες**	**Σχόλια**
Αντιμικροβιακά	Μακρολίδες	Η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά. Η συγχορήγηση κλαριθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις, με αποτέλεσμα τοξικότητα από ριφαμπουτίνη. Τα επίπεδα της ερυθρομυκίνης μπορεί να μειωθούν σε συγχορήγηση με ριφαμυκίνες.
	Δοξυκυκλίνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού.
	Αζόλες	Τα επίπεδα της ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης και βορικοναζόλης ελαττώνονται με τις ριφαμυκίνες. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά ίσως απαιτηθεί αύξηση της δόσης.
	Ατοβακόνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
	Χλωραμφενικόλη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
	Μεφλοκίνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
Ναρκωτικές ουσίες	Μεθαδόνη	Η ριφαμπικίνη μπορεί να οδηγήσει σε ανάγκη για αύξηση της δόσης της μεθαδόνης.

Ορμόνες	Ethinylestradiol, norethindrone	Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν επιπλέον αντισυλληπτικές μεθόδους, τύπου «φραγμού», όταν λαμβάνουν ριφαμυκίνες.
	Tamoxifen	Προτιμάται η χορήγηση άλλου σκευάσματος ή αντιφυματικη αγωγή χωρίς ριφαμυκίνη.
	Levothyroxine	Απαιτείται μέτρηση της TSH, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της θυροξίνης.
Αντιπηκτικά	Βαρφαρίνη	Απαιτείται μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της βαρφαρίνης κατά 2-3 φορές.
	Κλοπιδογρέλη	Επειδή αυξάνεται ο μεταβολισμός στον ενεργό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, η αντιαιμοπεταλιακή της δράση μπορεί να αυξηθεί και να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.
Ανοσοκατασταλτικά	Κυκλοσπορίνη, tacrolimus	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να συγχορηγηθεί, αλλά απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus, ώστε να βρεθεί η κατάλληλη δοσολογία.
	Κορτικοστεροειδή	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των κορτικοειδών κατά 2-3 φορές.
Αντιεπιληπτικά	Φαινυτοϊνη, lamotrigine	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης των αντιεπιληπτικών.
Φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος	Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη)	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων. Τα επίπεδα της νιφεδιπίνης ελαττώνονται κατά 92-97%, οπότε η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται.
	β-αποκλειστές	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων
	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης.
	Διγοξίνη	Απαιτείται μέτρηση των επιπέδων της διγοξίνης στο αίμα και προσαρμογή της δόσης.
Θεοφυλλίνη	Θεοφυλλίνη	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης.
Σουλφονυλουρίες	Tolbutamide, glyburide, chlorpropamide, glimepiride, repaglinide	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων σακχάρου. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων.
Στατίνες	Ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη	Με τη ριφαμπικίνη τα επίπεδα της ατορβαστατίνης ελαττώνονται κατά 80% και της σιμβαστατίνης 82-97%. Μπορεί να χρειαστεί αλλαγή της ριφαμπικίνης σε ριφαμπουτίνη, αύξηση της δόσης της στατίνης, αλλαγή σε άλλο φάρμακο της κατηγορίας στην περίπτωση της ατορβαστατίνης, σιμβαστατίνης, πραβαστατίνης, λοβαστατίνης και φλουβαστατίνης.

Ψυχιατρικά φάρμακα	Αντιψυχωσικά: αλοπεριδόλη, aripiprazole, clozapine, ziprasidone, paliperidone, quetiapine, olanzapine, risperidone	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης του αντιψυχωσικού φαρμάκου. Η συγχορήγηση ρισπεριδόνης και ριφαμπικίνης αποφεύγεται στην κλινική πράξη.
	Βενζοδιαζεπίνες: zolpidem, diazepam, midazolam, alprazolam, buspirone	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης της βενζοδιαζεπίνης. Η buspirone και η μιδαζολάμη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με ριφαμπικίνη.
	Αντικαταθλιπτικά: nortriptyline, citalopram, duloxetine, trazodone, venlafaxine, escitalopram, desvenlafaxine, sertraline	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης.

8. Ειδικές ομάδες

Στην **κύηση**, η θεραπεία της ΤΒ δεν πρέπει να αναβάλλεται ή να καθυστερεί, καθώς ο κίνδυνος μη θεραπευθείσας ΤΒ για τη μητέρα και το κύημα είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο από τη φαρμακευτική αγωγή. Χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Υπάρχει σκεπτικισμός ως προς τη χορήγηση της πυραζιναμίδης και συστήνεται η απόφαση να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψη η επιθυμία της ασθενούς. Η καπρεομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες δεν είναι ασφαλή φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη και δεν χορηγούνται. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση Β6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως. Σε **έλλειψη του ενζύμου G6PD** χορηγείται το σχήμα RZE. Εάν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο, το σχήμα RZE χορηγείται το πρώτο 2μηνο και μετά η θεραπεία συνεχίζεται με RE για άλλους 4-7 μήνες. Η ισονιαζίδη, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενοχοποιούνται για αιμόλυση επί έλλειψης G6PD.

Οι **ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση λαμβάνουν καθημερινά τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση: Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη. Η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδη χορηγούνται τρεις φορές εβδομαδιαίως στην κανονική τους δόση και οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη σε δόση 12-15 mg/kg, δύο-τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250 mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500 mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4 g x 2. Συνιστάται η χορήγηση όλων των φαρμάκων μετά την αιμοκάθαρση. Η δοσολογία των αντιφυματικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία παρουσιάζεται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5. Προσαρμογή της δοσολογίας των αντιφυματικών φαρμάκων σε ελαττωμένη νεφρική λειτουργία

Φάρμακο	**Αλλαγή στη συχνότητα χορήγησης;**	**Δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min ή σε αιμοκάθαρση**
Ισονιαζίδη	Όχι	300 mg ημερησίως
Ριφαμπικίνη	Όχι	600 mg ημερησίως
Πυραζιναμίδη	Ναι	25-35 mg/kg, 3 φορές την εβδομάδα
Εθαμβουτόλη	Ναι	20-25 mg/kg, 3 φορές την εβδομάδα
Λεβοφλοξασίνη	Ναι	750-1000 mg, 3 φορές την εβδομάδα
Μοξιφλοξασίνη	Όχι	400 mg ημερησίως

Κυκλοσερίνη	Ναι	250 mg ημερησίως ή 500 mg, 3 φορές την εβδομάδα
Εθειοναμίδη	Όχι	250-500 mg ημερησίως
Παράμινο σαλικυλικό οξύ	Όχι	4 g, 2 φορές την ημέρα
Στρεπτομυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Καπρεομυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Καναμυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Αμικασίνη	Ναι	15 mg/kg 2-3 φορές την εβδομάδα

Αδυναμία χορήγησης εθαμβουτόλης λόγω δυσανεξίας/αλλεργίας: αντικατάσταση της εθαμβουτόλης από αναπνευστική κινολόνη (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη). Προϋπόθεση το στέλεχος να είναι ευαίσθητο, τουλάχιστον μοριακά, στη ριφαμπικίνη (XpertMTB/RIF). Θα χορηγηθούν για τουλάχιστον 6 μήνες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φθοριοκινολόνη και πυραζιναμίδη.
Αδυναμία χορήγησης ριφαμπικίνης λόγω δυσανεξίας/αλλεργίας (το στέλεχος είναι ευαίσθητο στα πρωτεύοντα αντιφυματικά): Συστήνεται η χορήγηση ισονιαζίδης, εθαμβουτόλης και φθοριοκινολόνης για 12-18 μήνες με την προσθήκη επιπλέον της πυραζιναμίδης για τους πρώτους 2 μήνες.

9. Ανθεκτική ΤΒ

Ανθεκτική θεωρείται η ΤΒ, όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE. Πολυανθεκτική (multidrug-resistant, MDR) θεωρείται, όταν υπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, στα δύο βασικότερα αντιφυματικά φάρμακα. Στην ΤΒ με εκτεταμένη αντοχή (pre-extensively drug-resistant pre-XDR) διαπιστώνεται αντοχή, εκτός από την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, στις κινολόνες ή σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες του CDC στα δεύτερης γραμμής ενέσιμα. Στην ΤΒ με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή (extensively drug-resistant, XDR) παρατηρείται συνδυασμός αντοχής σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνες και στη βεδακιλίνη και/ή στη λινεζολίδη και/ή στα δεύτερης γραμμής ενέσιμα (**Πίνακας 6**).
Άτομα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος *M. tuberculosis* είναι αυτά που έχουν λάβει αντιφυματική θεραπεία στο παρελθόν με κακή συμμόρφωση, άτομα που εκτίθενται σε νοσούντες από ανθεκτική ΤΒ και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με υψηλό επιπολασμό αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα.
Η πιθανότητα ανθεκτικής ΤΒ είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για >15 ημέρες, καθώς και σε ασθενείς με επιμένουσες θετικές καλλιέργειες πέραν του 3μήνου, παρά τη χορηγούμενη θεραπεία.
Λάθη που οδηγούν σε ανθεκτική ΤΒ είναι η διακοπή των φαρμάκων χωρίς να είναι διαθέσιμος ο έλεγχος ευαισθησίας, η τυφλή εμπιστοσύνη στον έλεγχο ευαισθησίας, η χορήγηση ή λήψη υποθεραπευτικών δόσεων, η προσθήκη ενός μόνο φαρμάκου σε ένα θεραπευτικό σχήμα που δεν αποδίδει, η χορήγηση μεγάλης δόσης πυριδοξίνης, η ακατάλληλη διάρκεια θεραπείας, η ακατάλληλη αντιμετώπιση παρενεργειών, η απρόσωπη σχέση με τον ασθενή και η μη συνεργασία με ειδικούς στη θεραπεία της ΤΒ. Προσπάθεια για τη διαπίστωση αντοχής πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή.

Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση ανθεκτικής ΤΒ

Ανθεκτική ΤΒ	Αντοχή σε τουλάχιστον 1 από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα (HRZE)
Πολυανθεκτική Multidrug-resistant (MDR)	Αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη
ΤΒ με εκτεταμένη αντοχή Pre-extensively drug-resistant (Pre-XDR)	Αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη **και** - Φθοριοκινολόνες (WHO January 2021) - Φθοριοκινολόνες ή δεύτερης γραμμής ενέσιμα (CDC Jan 2022)

ΤΒ με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή Extensively drug-resistant (XDR)	Αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη **και** - Φθοριοκινολόνες + [βεδακιλίνη ή λινεζολίδη] (WHO Jan2021) - Φθοριοκινολόνες + [βεδακιλίνη ή λινεζολίδη ή 2ης γραμμής ενέσιμα] (CDC Jan 2022)

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι το δραστικότερο φάρμακο της αντιφυματικής θεραπείας και η αντοχή σε αυτή είναι εύκολα ανιχνεύσιμη, διότι οφείλεται στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου, η ταχεία ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη, ιδανικά, πρέπει να επιχειρείται σε κάθε ασθενή με πιθανή ΤΒ άμεσα στο δείγμα πτυέλων με Xpert TB/RIF.

9.1. Θεραπεία Ανθεκτικής ΤΒ

*9.1.1. Μονοανθεκτική φυματίωση **(Πίνακας 7)***

Η αντοχή μόνο στην ισονιαζίδη αποτελεί μια σχετικά συχνή μορφή φυματίωσης με ανθεκτικότητα στα φάρμακα (9%), ιδίως σε άτομα που έχουν λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν (17%). Η μονο-ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη είναι σχετικά πιο σπάνια. Υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή με τη ριφαμπουτίνη (80%) και τη ριφαπεντίνη (100%) και ως εκ τούτου δεν δύναται να χρησιμοποιηθούν. Να σημειωθεί πως, όταν υπάρχει ανθεκτικότητα στην ριφαμπικίνη, είναι συχνή η ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη και επομένως μιλάμε για πολυανθεκτική φυματίωση.

Παρότι υπάρχουν προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα σε περίπτωση μονο-ανθεκτικότητας, όταν υπάρχει συνδυασμένη ανθεκτικότητα, τα προτεινόμενα σχήματα βασίζονται σε expert opinion και εμπειρικά δεδομένα. Για την επιλογή του σχήματος συναξιολογούνται πάντα η θέση και η έκταση της νόσου, η ασφάλεια και η ανοχή των φαρμάκων αλλά και η ανταπόκριση στην θεραπεία.

9.1.2. Πολυανθεκτική Φυματίωση (MDR-TB, Multi-drug resistant M.tuberculosis)

Η θεραπεία της πολυανθεκτικής ΤΒ βασίζεται στις ίδιες θεμελιώδεις αρχές με αυτή της ΤΒ που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη, δηλαδή την ανάγκη χορήγησης συνδυασμού φαρμάκων και την παρατεταμένη διάρκεια της θεραπείας. Λόγω της πολυπλοκότητας της θεραπείας αλλά και του χαμηλού ποσοστού επιτυχούς έκβασης σε ευρωπαϊκό επίπεδο, που αγγίζει μόλις το 27,6%, είναι εμφανές ότι αυτή πρέπει να γίνεται από ειδικούς, με γνώση και εμπειρία, καθώς μπορεί να μην υπάρχει περιθώριο για δεύτερη ευκαιρία στην αποτελεσματική θεραπεία.

Η επιλογή γίνεται σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2022) και από τις ATS/CDC/ERS/IDSA (2019) που συμφωνούν στο μεγαλύτερο μέρος τους, αν και όχι απόλυτα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τον 5ο/2022, για πρώτη φορά, εξέδωσε οδηγίες για τη χρήση ενός συγκεκριμένου βραχύτερου σχήματος, διάρκειας 6 μηνών, με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, που συνοδεύεται από μικρότερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, μικρότερο κόστος και καλύτερη συμμόρφωση. Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει πλέον τα νεότερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα καθώς και τα παλαιότερα μακρύτερα σχήματα με κάποιες τροποποιήσεις. Τα νεότερα σχήματα αποτελούνται από έναν σταθερό συνδυασμό φαρμάκων και δύναται να χρησιμοποιηθούν ακόμη και όταν ο έλεγχος ευαισθησίας στα φάρμακα είναι περιορισμένος π.χ. έλεγχος μόνο για ριφαμπικίνη ή/και ισονιαζίδη. Φυσικά, εάν υπάρχει αξιόπιστος έλεγχος ευαισθησίας και διαπιστωθεί ανθεκτικότητα σε κάποιο υποψήφιο φάρμακο, η αγωγή τροποποιείται σε μακρύτερο εξατομικευμένο σχήμα, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Γενικότερα, η επιλογή ενός βραχέος σχήματος (6 ή 9 μήνες) ή ενός μακρύτερου (15-24 μήνες) εξαρτάται από:

- Τον διαθέσιμο έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα.
- Το ιστορικό αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν.
- Τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων και τη δυνατότητα ασφαλούς παρακολούθησης για την ανίχνευση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Τις συννοσηρότητες.

- Την τυχόν λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή που δεν επιτρέπει συγχορήγηση κάποιων φαρμάκων
- Τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου.
- Την εμπειρία του θεράποντος γιατρού και
- Την επιθυμία του ασθενούς.

Πίνακας 7. Θεραπεία ανθεκτικής ΤΒ

Ανθεκτικότητα	Προτεινόμενη αγωγή	Ελάχιστη διάρκεια αγωγής	Σχόλια
Ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη (ευαισθησία στη RIF)			
INH	RIF, EMB, PZA (για 2-6 μήνες) και κινολόνη[1] ή RIF, EMB, PZA	6 μήνες	2 μήνες PZA σε περιορισμένη νόσο ή σε περίπτωση τοξικότητας. Σε περίπτωση ανθεκτικότητας ή δυσανεξίας σε κινολόνη.
INH + EMB[2]	RIF, κινολόνη[1] και PZA (για 2-6 μήνες)	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.
INH + PZA[2]	RIF, κινολόνη[1] και EMB	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.
INH+EMB+PZA[2]	RIF, κινολόνη[1] και λινεζολίδη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Δυνατότητα χρήσης επιπλέον φαρμάκου, όπως για την πολυανθεκτική ΤΒ, έπειτα από γνώμη ειδικού.
INH + κινολόνη[2]	RIF, EMB, PZA	6-9 μήνες	Δυνατότητα προσθήκης και λινεζολίδης, ιδίως σε εκτεταμένη μορφή νόσου.
Ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη (ευαισθησία σε INH ± ανθεκτικότητα σε EMB ή PZA)			
RIF[2]	BDQ, Pa, LZD ή BBQ, Pa, LZD, MPX ή INH, EMB, κινολόνη και PZA (για 2 μήνες στην αρχή)	6-9 μήνες 12-18 μήνες	Παράταση της διάρκειας αγωγής στους 9 μήνες (39 εβδ.), εάν υπάρχει καθυστερημένη κλινική, απεικονιστική ή μικροβιολογική (χρόνος για αρνητικοποίηση καλλιεργειών) ανταπόκριση. Σε εκτεταμένη νόσο με κοιλότητα ή εάν χρειάζεται βράχυνση θεραπευτικού σχήματος, μπορεί να προστεθεί και η λινεζολίδη.
Ανθεκτικότητα στην πυραζιναμίδη (ευαισθησία σε RIF + INH)			
PZA	INH, RIF	9 μήνες	Συνήθης σε λοίμωξη από *M.bovis*

1. Η λεβοφλοξασίνη προτιμάται έναντι της μοξιφλοξασίνης λόγω αλληλεπίδρασης της τελευταίας με την ριφαμπικίνη.

2. Απαιτείται συμβουλή από εξειδικευμένο κέντρο πριν την έναρξη της αγωγής. Ιδανικά απαιτείται έλεγχος ευαισθησίας τουλάχιστον για τις κινολόνες, αν όχι για όλα τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα του σχήματος. Η διάρκεια της αγωγής πρέπει να υπολογίζεται από την έναρξη του κατάλληλου σχήματος, π.χ. εάν ξεκινήσει HRZE αγωγή και μετά διαπιστωθεί ανθεκτικότητα στην INH, η αγωγή θεωρείται ότι ξεκινά με την προσαρμογή του σχήματος.

INH: Ισονιαζίδη, **RIF**: Ριφαμπικίνη, **EMB**: Εθαμβουτόλη, **PZA**: Πυραζιναμίδη, **BDQ**: Βεδακιλίνη, **Pa**: Πρετομανίδη, **LZD**: Λινεζολίδη, **MPX**: Μοξιφλοξασίνη, **HRZE αγωγή**: INH+RIF+PZA+EMB.

9.1.2.1. Νεώτερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα BPaL και BPaLM (διάρκειας 6 μηνών)

Τα νεώτερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα BPaL και BPaLM (**Πίνακας 8**) απευθύνονται σε άτομα με πνευμονική νόσο και

- πολυανθεκτική (MDR) φυματίωση,
- εκτεταμένη (pre-XDR) πολυανθεκτική φυματίωση,
- εξαιρετικά εκτεταμένη (XDR) πολυανθεκτική φυματίωση (MDR + αντοχή σε φθοριοκινολόνες και σε δεύτερης γραμμής ενέσιμα - CDC January 2022),
- σε πολυανθεκτική νόσο (MDR) με δυσανεξία στα φάρμακα ή που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει είτε να μην έχουν λάβει στο παρελθόν βεδακιλίνη (για >1 μήνα) και λινεζολίδη ή να υπάρχει τεκμηριωμένη ευαισθησία στα φάρμακα αυτά, σε περίπτωση προηγούμενης χρήσης τους. Η διάρκεια της αγωγής μπορεί να αυξηθεί στους 9 μήνες (39 εβδομάδες), εάν υπάρχει καθυστερημένη απάντηση στη θεραπεία και άλλοι παράγοντες, όπως τροποποιήσεις στην αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι απαραίτητος ο συχνός κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 8. 6μηνα θεραπευτικά σχήματα: BPaL and BPaLM (για άτομα ≥ 15 ετών) (*Expert consensus dosing recommendations combining WHO and CDC)*

BPaL	
Βεδακιλίνη	400 mg x 1 ημερησίως, για 2 εβδομάδες (δόση εφόδου) 200 mg x 1, τρεις φορές την εβδομάδα, για 24 εβδομάδες
Πρετομανίδη	200 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες
Λινεζολίδη *	600 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες
BPaLM	
Βεδακιλίνη, πρετομανίδη, λινεζολίδη ως ανωτέρω συν Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες	
Το σχήμα BPaLM συστήνεται έναντι του BPaL όταν υπάρχει τεκμηριωμένη ευαισθησία στις φθοριοκινολόνες	

** Η δόση δύναται να τροποποιηθεί εάν προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες*

9.1.2.2. Εξατομικευμένα μακρύτερα θεραπευτικά σχήματα (διάρκειας 15-24 μηνών)

Όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί το νεότερο βραχύτερο σχήμα, επιλέγεται το εξατομικευμένο μακρύτερο σχήμα (**Πίνακας 9**).

Το σχήμα αυτό αποτελείται από μία αρχική φάση με πέντε δραστικά φάρμακα και μία φάση συνέχισης με τέσσερα δραστικά φάρμακα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται επίσης από τη βακτηριολογική κατάσταση του ασθενούς και εκτείνεται σε 15-21 μήνες από την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για την MDR TB και σε 15-24 μήνες για την XDR TB. Φυσικά, η έκταση της νόσου, η ανταπόκριση στη θεραπεία όπως και άλλοι παράγοντες θα καθορίσουν την τελική διάρκεια της αγωγής.

Πίνακας 9. Θεραπεία πολυανθεκτικής ΤΒ

Αριθμός φαρμάκων για την εντατική και τη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας	
Εντατική φάση	**5** φάρμακα τουλάχιστον
Συνεχιζόμενη φάση	**4** φάρμακα
Φάρμακα πτωχής ή αμφίβολης αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να προστίθενται στο σχήμα, ώστε να επιτευχθεί ο απαιτούμενος αριθμός φαρμάκων.	

Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής	
Εντατική φάση	**5-7 μήνες** από την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για MDR ασθενείς.
Συνολική διάρκεια	**15-21** μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για MDR ασθενείς. **15-24** μήνες, για pre-XDR και XDR ασθενείς.

Το σχήμα δομείται από φάρμακα που προστίθενται με τη σειρά προτεραιότητας που υποδεικνύεται βάσει του ελέγχου ευαισθησίας στα φάρμακα και των ιδιαιτεροτήτων του ασθενούς (συννοσηρότητες, δυσανεξία, ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων), αλλά και τις εκάστοτε διαθεσιμότητας των φαρμάκων (**Πίνακας 10**).

Η θεραπεία της ανθεκτικής ΤΒ μπορεί να είναι μία χρονοβόρα και επίπονη διαδικασία, στην οποία πρωταρχικό ρόλο παίζουν η στενή σχέση γιατρού και ασθενούς και η εξατομικευμένη προσέγγιση. Ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής συστήνεται τακτική παρακολούθηση αρχικά ανά τρίμηνο (το πρώτο έτος) και έπειτα ανά εξάμηνο για τουλάχιστον 2 έτη.

Πίνακας 10. Θεραπευτικά σχήματα πολυανθεκτικής ΤΒ

ATS / CDC / ERS / IDSA				**WHO**
1	Επιλογή φθοριοκινολόνης	- Λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη	LFX MFX	**Group A** Περιλαμβάνονται και τα 3 φάρμακα
2	Χρήση βεδακιλίνης και λινεζολίδης	- Βεδακιλίνη - Λινεζολίδη	BDQ LZD	
3	Χρήση κλοφαζιμίνης και κυκλοσερίνης	- Κλοφαζιμίνη - Κυκλοσερίνη	CFZ CS	**Group B** Προστίθενται ένα ή δύο
4	Προστίθεται ενέσιμο εάν χρειάζεται	- Αμικασίνη ή στρεπτομυκίνη[1]	AK (SM)	**Group C** Προστίθενται φάρμακα ώστε να συμπληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός τους, με την εξής σειρά: EMB, DLM, PZA, IMP ή MPM (με CLV), AK ή SM, ETA ή prothionamide, PAS
5	Προστίθενται όπως χρειάζεται	- Δελαμανίδη - Εθαμβουτόλη - Πυραζιναμίδη	DLM EMB PZA	
6	Προστίθενται όπως χρειάζεται	- Εθειοναμίδη - Ιμπενέμη-σιλαστίνη ή Μεροπενέμη (συν κλαβουλανικό) - p-αμινοσαλικυλικό οξύ - Υψηλή δόση ισονιαζίδης	ETA IPM MPM (CLV) PAS INHHD	

1 Αμικασίνη ή στρεπτομυκίνη χρησιμοποιούνται μόνον εφόσον τεκμηριωθεί ευαισθησία και δεν υπάρχει δυνατότητα προσθήκης λιγότερου τοξικού φαρμάκου.

Σημειώνεται πως η πρετομανίδη ακόμη δεν συμπεριλαμβάνεται στους δημοσιευμένους πίνακες του WHO ή των ΗΠΑ. Δεν συστήνεται πλέον χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε ιδιαίτερα τις ιατρούς Αγγελική Λουκέρη και Ευγενία Παπαθανασίου για τη συμβολή τους στη συγγραφή του κειμένου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mehta JB, Dutt AK. Epidemiology and Host Factors. *Microbiol Spectr.* 2016; 4:10.1128.
2. WHO Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Lytras T, Spala G, Bonovas S, Panagiotopoulos T. Evaluation of tuberculosis underreporting in Greece through comparison with anti-tuberculosis drug consumption. *PLoS One.* 2012;7(11):e50033.
4. Ibarz-Pavón AB, Papaventsis D, Kalkouni R et al. Pilot study of the completeness of notification of adult tuberculosis in Athens, Greece. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(7):920-5.
5. Rieder HL; International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. New Delhi: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
6. Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, Pavlik I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(8):924-37.
7. Menzies D, ed Canadian TB Standards (7th edition). Canada: Canadian Lung Association, 2014;293-320.
8. Sutherland, The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years, The Hague, Netherlands, 1968.
9. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of re-infection. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):183-201.
10. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease in the context of immune response. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 4):S1179-86.
11. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013
12. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-49.
13. Pai M, Kunimoto D, Jamieson F, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of latent tuberculosis infection. *In:* Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005;54 (RR15);1-37.
15. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
16. Guidelines for the treatment of latent Tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep. 2020*;69(1):1-11.
17. World Health Organisation. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO 2018.
18. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X et al. Pulmonary tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics.* 2017;37(1):52-72.
19. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: The essentials. *Radiology.* 1999;210(2):307-322.
20. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW. Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 1969;2(5652):273-6.
21. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, Thelmo W, Hill AR. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):901-3.
22. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987;13(3):175-82.
23. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1350-1357.
24. Arora VK, Chopra KK. Extra pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2007;54(4):165-7.
25. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):316-53.
26. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med J* 2006;82(963):46-51.
27. Mukewar S, Mukewar S, Ravi R, Prasad A, S Dua K. Colon tuberculosis: endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3(10):e24.
28. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):642-51.

29. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis.* 1967;95(4):670-3.
30. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241(3):264-8.
31. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17(6):987-94
32. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016
33. World Health Organization. Manual of basic techniques for a health laboratory, 2nd ed. Geneva: WHO 2003.
34. Isenberg HD. Clinical microbiology procedures handbook. Washington: ASM Press 1992.
35. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2008.
36. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935–52.
37. Keeping JA, Searle CW. Optic neuritis following isoniazid therapy. *Lancet* 1955;269(6884):278.
38. Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995;346(8969):199–200.
39. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998;15(5):303–6.
39. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019.
40. Nahid P, Mase SR, Migliori GB et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93–e142.
41. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment of drug-resistant tuberculosis. 2022 update.
42. Daley CI, Chen L. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 3rd edition/ 2022 updates. University of California, San Francisco. 2022.
43. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed.

Κεφάλαιο 24

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

Ομάδα εργασίας:
Μαρκέλα-Παγωνίτσα Ζώρζου, Μάριος Κ. Λαζανάς

1. Εισαγωγή

Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωονόσος με παγκόσμια κατανομή που προκαλείται από Gram αρνητικούς κοκκοβάκιλους του γένους *Brucella*. Τέσσερα είδη βρουκέλλας έχουν ταυτοποιηθεί ως παθογόνα για τον άνθρωπο: *Brucella melitensis* (αιγοπρόβατα), *B. abortus* (βοοειδή), *B. canis* (σκύλος), *B. suis* (χοίρος). Επιπλέον, είδη βρουκέλλας έχουν απομονωθεί από ζώα και ενίοτε προκαλούν νόσηση στον άνθρωπο: *B. ceti* και *B. pinipedialis* (θαλάσσια θηλαστικά), *B. ovis* (πρόβατα), *B. neotomae* (αρουραίος), *B. microti* (άγρια ζώα), *B. vulpis* (κόκκινη αλεπού). Στην Ελλάδα, όλες σχεδόν οι νοσήσεις οφείλονται στην *B. melitensis*, με σποραδικές αναφορές *B. abortus* και *B. suis*, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για *B. canis*.
Η οξεία βρουκέλλωση εκδηλώνεται 5 ημέρες μέχρι 6 μήνες μετά τη μόλυνση (κατά μέσο όρο σε 2-4 εβδομάδες) με διαλείποντα ή συνεχή πυρετό και συνοδό κεφαλαλγία, κακουχία, ανορεξία, νυχτερινές εφιδρώσεις, αρθραλγίες και ενίοτε ήπατο/σπληνομεγαλία (20-30%) και λεμφαδενοπάθεια (10-20%). Αν μεταπέσει σε χρονιότητα (κυρίως στους ενηλίκους), μπορεί να επιπλακεί με εντοπισμένες προσβολές, κυρίως σε οστά, ουρογεννητικό, ΚΝΣ, καρδιά ή αγγεία.

2. Επιδημιολογία

Η βρουκέλλωση παραμένει η συχνότερη ανθρωποζωονόσος παγκοσμίως, αν και η επίπτωσή της μειώνεται σταθερά τα τελευταία έτη. Η νόσος ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου, Βαλκανική χερσόνησο (ιδίως Αλβανία και Βόρεια Μακεδονία), Μέση Ανατολή (ιδίως Συρία, Τουρκία, Ιράν, Ιράκ, Αφγανιστάν, αλλά και τις χώρες της Αραβικής Χερσονήσου), Κεντρική Ασία (πρώην Σοβιετικές Δημοκρατίες), Κίνα, Ινδία, Μεξικό και Ν. Αμερική και στην υποσαχάρια Αφρική. Η Ελλάδα εμφανίζει την υψηλότερη επίπτωση στην Ευρώπη και μέχρι το 2006 βρισκόταν στη λίστα των 25 χωρών με την υψηλότερη επίπτωση παγκοσμίως.
Η δηλούμενη ετήσια επίπτωση στη χώρα μας παρουσίασε πτωτική τάση από το 2005 έως σήμερα και υπολογίζεται στις 1,3 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού. Είναι όμως βέβαιο ότι υπάρχει σημαντικό ποσοστό υποδήλωσης, ειδικά την περίοδο 2020-2021, το οποίο μπορεί να αποδοθεί στις ιδιαιτερότητες της περιόδου της πανδημίας COVID-19.
Η νόσος αποτελεί κυρίως επαγγελματικό νόσημα στην Ελλάδα, προσβάλλει δηλαδή άτομα που απασχολού-

νται στην κτηνοτροφία ή έρχονται σε επαφή με ζωντανά ή νεκρά ζώα (κρεοπώλες, εκδοροσφαγείς, κτηνίατροι). Σε μικρότερο ποσοστό προσβάλλει άτομα που καταναλώνουν μολυσμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί μολύνσεις από παράγωγα αίματος και μεταμόσχευση οργάνων. Η μόλυνση μέσω μολυσμένων προϊόντων έχει βαρύνουσα σημασία για τη Δημόσια Υγεία, λόγω του κινδύνου εμφάνισης συρροής κρουσμάτων.

Η νόσος έχει μεγαλύτερη επίπτωση τους ανοιξιάτικους και τους καλοκαιρινούς μήνες, περίοδο που αντιστοιχεί στην περίοδο τοκετών των αιγοπροβάτων, της αυξημένης παραγωγής γάλακτος, αλλά και της διασταυρούμενης μετάδοσης μεταξύ των κοπαδιών, λόγω της μετακίνησής τους σε κοινά βοσκοτόπια. Η υψηλότερη επίπτωση της νόσου καταγράφεται στη Θεσσαλία και η χαμηλότερη στα νησιά του Αιγαίου και την Κρήτη.

3. Διάγνωση

Η διάγνωση τεκμηριώνεται:

α) με την απομόνωση της βρουκέλλας σε καλλιέργεια αίματος ή άλλου υλικού (μυελός οστών, ΕΝΥ, ήπαρ, οστό),

β) με ορολογικές μεθόδους και

γ) με μοριακές τεχνικές.

Η καλλιέργεια αίματος παραμένει το "gold standard": η ευαισθησία της κυμαίνεται από 15 έως 94% και είναι συνήθως αρνητική σε εντοπισμένη νόσο και σε χρόνιες μορφές. Με τα ημιαυτόματα και αυτόματα συστήματα καλλιέργειας αίματος (BACTEC, BACTALERT) ο χρόνος επώασης βραχύνεται σημαντικά και τα περισσότερα στελέχη αναπτύσσονται σε μία εβδομάδα. Ως εκ τούτου, η επώαση των καλλιεργειών αίματος για το συγκεκριμένο παθογόνο δεν χρειάζεται να ξεπερνά τις 2 εβδομάδες. Για άλλα υγρά ή ιστούς η επώαση χρειάζεται μέχρι 3 εβδομάδες.

Για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται επίσης ορολογικές (Wright, Elisa, Rose-Bengal, Wright-Coombs, καθήλωση συμπληρώματος) και μοριακές μέθοδοι (κλασική και real time PCR). Η συγκολλητινοαντίδραση Wright είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ορολογική μέθοδος με ευαισθησία που κυμαίνεται από 77 έως 92%. Τίτλοι >1:160 σε μη ενδημικές περιοχές ή >1:320 σε ενδημικές θεωρούνται διαγνωστικοί, όπως επίσης και τετραπλασιασμός των τίτλων σε δύο δείγματα με διάστημα >2 εβδομάδων. Η μέθοδος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αναζήτηση λοίμωξης από *B. canis*. Η Elisa προσδιορίζει IgG, IgA, IgM ανοσοσφαιρίνες. Ο συνδυασμός IgM και IgG είναι ισάξιος της Wright για τη διάγνωση της νόσου και χρησιμοποιείται για τη διάκριση των ψευδώς θετικών της αντίδρασης Wright. Αποτελεί επίσης χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση νευροβρουκέλλωσης και την παρακολούθηση των ασθενών, δεδομένου ότι παρατηρείται πτώση του τίτλου των IgG μετά τη θεραπεία και άνοδος επί υποτροπής της νόσου.

Η δοκιμασία Rose Bengal και η ανοσοχρωματογραφία (quantum dot) χρησιμοποιούνται ως point-of-care screening test. Οι δοκιμασίες Brucellacapt και η έμμεση δοκιμασία Coombs είναι χρήσιμες για τη διάγνωση των χρόνιων ή επιπλεγμένων μορφών. Ο συνδυασμός καλλιέργειας και ορολογικών μεθόδων αυξάνει τα ποσοστά ευαισθησίας για τη διάγνωση της νόσου στο 96%.

Οι μοριακές μέθοδοι, παρότι με υψηλή ευαισθησία (88-100%) και ειδικότητα (92-100%), δεν αποτελούν προς το παρόν εργαλείο ρουτίνας για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης και χρήζουν περαιτέρω συγκριτικής αξιολόγησης.

4. Θεραπεία

Για τη θεραπεία της βρουκέλλωσης απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με αντιμικροβιακά που επιτυγχάνουν καλές ενδοκυττάριες συγκεντρώσεις και είναι δραστικά στο

όξινο ενδοκυττάριο pH (**Πίνακας 1**). Τα ποσοστά υποτροπής σε μη επιπλεγμένη νόσο κυμαίνονται από 5 έως 15%, ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα. Υποτροπή συνήθως συμβαίνει μέσα σε 6 μήνες αλλά και μέχρι ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επί υποτροπής πρέπει να γίνεται έλεγχος για εντοπισμένη νόσο. Σπάνια οι υποτροπές οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής. Οι περισσότερες υποτροπές αντιμετωπίζονται επιτυχώς με επανάληψη του σχήματος πρώτης επιλογής για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Εάν διαπιστωθεί αντοχή στο σχήμα πρώτης επιλογής ή συμβεί δεύτερη ή τρίτη υποτροπή επιλέγεται ένα εναλλακτικό σχήμα.
Στο 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν η ενδοκαρδίτιδα, τα παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα και η παρουσία ξένου σώματος (καλώδια βηματοδότη, προσθετική άρθρωση).

Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα βρουκέλλωσης

Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Ενήλικες, παιδιά >8 ετών	● Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη, για 7-10 ημέρες. ● Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + στρεπτομυκίνη για 2-3 εβδομάδες. ● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες. Συνδυασμός θεραπείας για τη μείωση των υποτροπών. Ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη υπερτερεί του συνδυασμού δοξυκυκλίνης + ριφαμπικίνη σε σχέση με το ποσοστό των υποτροπών και της θεραπευτικής αποτυχίας. Η χρήση ριφαμπικίνης σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή του μυκοβακτηριδίου. Επιπλέον, η συγχορήγηση με δοξυκυκλίνη μειώνει τα επίπεδα της δοξυκυκλίνης στον ορό. Παρόλα αυτά η ρο χορήγησή της την καθιστά ελκυστική τόσο στους γιατρούς όσο και στους ασθενείς.
Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Παιδιά < 8 ετών	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 6 εβδομάδες. Αντενδείκνυται η δοξυκυκλίνη.
Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Έγκυες	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες Αντενδείκνυται η δοξυκυκλίνη. Σε κύηση >36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.
Οστεομυελίτιδα Ενήλικες, παιδιά >8 ετών	● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες, ● Οφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη σε περίπτωση δυσανεξίας, σε συνδυασμό με δύο ακόμα αντιμικροβιακά
Οστεομυελίτιδα Παιδιά <8 ετών	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες
Οστεομυελίτιδα Έγκυες	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + κεφτριαξόνη τις 4-6 πρώτες εβδομάδες. ● Σε κύηση > 36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.
Νευροβρουκέλλωση Ενήλικες, παιδιά >8 ετών	● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη, για 4-6 εβδομάδες. ● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη + TMP/SMX, για τουλάχιστον 3 μήνες ως εναλλακτικό σχήμα. ● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για τουλάχιστον 3 μήνες + λεβοφλοξασίνη. για 4-6 εβδομάδες, σε αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες.
Νευροβρουκέλλωση Παιδιά < 8 ετών	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες.
Νευροβρουκέλλωση Έγκυες	● TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες. Σε κύηση > 36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.

Ενδοκαρδίτιδα- αρτηριίτιδα (μυκωτικό ανεύρυσμα)	● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες. ● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + κεφτριαξόνη τις πρώτες 14 ημέρες. ● TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες.
Προφύλαξη μετά έκθεση (PEP)	● Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 3-6 εβδομάδες. ● TMP/SMX + ριφαμπικίνη (σε αντένδειξη στην δοξυκυκλίνη) (μειωμένη αποτελεσματικόητητα). ● Δοξυκυκλίνη + γενταμικίνη σε επαφή με στέλεχος RB-51. Βλ. Πρωτόκολλο αντιμετώπισης έκθεσης ΕΟΔΥ

4.1. Επιπλεγμένη νόσος

4.1.1. Οστική νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή εντοπισμένης νόσου, με κύρια εντόπιση την ιερολαγόνια άρθρωση σε οξεία νόσηση και τη σπονδυλική στήλη σε ηλικιωμένους και χρόνιες μορφές (35-50% των οστεοαρθρικών επιπλοκών αφορούν σπονδυλίτιδα).

Θεραπεία εκλογής αποτελεί ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης, ριφαμπικίνης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες και γενταμικίνης για τις πρώτες 14 ημέρες. Στα παιδιά, η δοξυκυκλίνη αντικαθίσταται από τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Στις εγκύους προτείνεται κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες με ριφαμπικίνη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Σε κύηση >36 εβδομάδων παραλείπουμε την TMP-SMX. Σε οστική νόσο τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 0 έως 14%, ενώ χειρουργική παρέμβαση απαιτείται σε ποσοστό 3-33%, ειδικά σε περίπτωση εν τω βάθει αποστήματος.

4.1.2. Νευροβρουκέλλωση

Προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται στο 3 έως 5% των ασθενών με βρουκέλλωση. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση της βρουκέλλας με απευθείας καλλιέργεια ή με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών (PCR) ή αντισωμάτων έναντι της βρουκέλλας στο ΕΝΥ.

Σε ενηλίκους και παιδιά > 8 ετών προτείνεται σχήμα με κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη και δοξυκυκλίνη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μέχρι και 6 μήνες. Εναλλακτικά, προτείνεται η χορήγηση δοξυκυκλίνης, ριφαμπικίνης, TMP/SMX για τουλάχιστον 12 εβδομάδες.

Σε παιδιά η δοξυκυκλίνη αντικαθίσταται από TMP/SMX. Σε εγκύους προτείνεται κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες με ριφαμπικίνη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Σε κύηση >36 εβδομάδων παραλείπουμε την TMP-SMX. Η θεραπεία μπορεί να παρατείνεται μέχρι και 6 μήνες αναλόγως των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων και της ανταπόκρισης. Ο ρόλος των κορτικοειδών δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 0 έως 5,5%, ενώ οι νευρολογικές επιπλοκές είναι συχνές, με συχνότερη την νευροαισθητήριο βαρηκοϊα στους ενηλίκους, τον υδροκέφαλο, το απόστημα εγκεφάλου και την πάρεση του απαγωγού στα παιδιά.

4.1.3. Ενδοκαρδίτιδα - Αρτηριίτιδα

Η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί σπάνια επιπλοκή με μεγάλη θνητότητα. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από βρουκέλλωση. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση και αντιμικροβιακή αγωγή. Βασικό κορμό της θεραπείας αποτελεί η δοξυκυκλίνη με ριφαμπικίνη σε συνδυασμό με στρεπτομυκίνη ή γενταμικίνη για τις πρώτες 14 ημέρες. Σε περίπτωση αντένδειξης, στη θέση της δοξυκυκλίνης χορηγείται τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Η προσθήκη ριφαμπικίνης προτείνεται για τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής. Η θεραπεία παρατείνεται για 4-6 μήνες. Εναλλακτικά, η αμινογλυκοσίδη μπορεί να αντικατασταθεί από κεφτριαξόνη.

Στη βιβλιογραφία περιγράφεται, επίσης, και η προσβολή της αορτής (ανιούσης, κατιούσης ή κοιλιακής αορτής) με δημιουργία μυκωτικών ανευρυσμάτων. Παρότι σπάνια επιπλοκή, χρήζει αναφοράς λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας και της δυσκολίας ταυτοποίησης του μικροοργανισμού. Η τρέχουσα βιβλιογραφία

προτείνει τριπλό συνδυασμό αντιμικροβιακών ως επί ενδοκαρδίτιδας και αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση. Την τελευταία δεκαετία, η ενδοαγγειακή χειρουργική κερδίζει έδαφος ως γέφυρα πριν την οριστική θεραπεία, παρά την υπαρκτή πιθανότητα προσβολής του μοσχεύματος. Η χρόνια, δια βίου κατασταλτική αγωγή μετά την τοποθέτηση ενδαγγειακού μοσχεύματος μπορεί, ενδεχομένως, να έχει θέση σε ασθενείς μη υποψήφιους για ανοικτή χειρουργική επέμβαση.

4.2. Ειδικές Ομάδες

4.2.1. Έγκυες

Δεν υπάρχουν μελέτες ασφάλειας αναφορικά με τη θεραπεία της βρουκέλλωσης στην κύηση. Η πιο διαδεδομένη θεραπεία είναι η μονοθεραπεία με ριφαμπικίνη 15-20 mg/kg/ημέρα (maximum 600-900 mg) για 6 εβδομάδες (κατηγορία C). Στη βιβλιογραφία προτείνεται επίσης η χορήγηση κοτριμοξαζόλης 160 mg/800mg PO bid και ριφαμπικίνης 600-900 mg PO qd για 6 εβδομάδες. Απαιτείται προσοχή για τον κίνδυνο εμφάνισης πυρηνικού ικτέρου στο νεογνό, όταν η κοτριμοξαζόλη δίδεται τον τελευταίο μήνα της κύησης.

4.2.2. Παιδιά

Στα παιδιά ηλικίας <8 ετών αντενδείκνυται η χορήγηση τετρακυκλινών, ενώ οι κινολόνες χορηγούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

2. Προφύλαξη μετά έκθεση σε κτηνιατρικά εμβόλια (Rev-1, RB-51)

Επαφή βλεννογόνου (ιδιαίτερα οφθαλμικού), ανοιχτών πληγών ή λύσεων της συνεχείας του δέρματος με περιεχόμενο εμβολίου που φέρει ζωντανό μικροοργανισμό *Brucella spp* αποτελεί ιδιαίτερα επικίνδυνο τρόπο μετάδοσης του παθογόνου και χρήζει χημειοπροφύλαξης εντός 24 ωρών με δοξυκυκλίνη 100 mg δις ημερησίως per os και ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως για 3-6 εβδομάδες. (εμβόλιο Rev-1). Σε αντένδειξη χορήγησης δοξυκυκλίνης, προτείνεται η χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg δις ημερησίως για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. Σε επαφή με στέλεχος του εμβολίου RB-51, το οποίο είναι ανθεκτικό στην ριφαμπικίνη, συνιστάται δοξυκυκλίνη και στρεπτομυκίνη 1 g ημερησίως ενδομυϊκά για 14-21 ημέρες ή γενταμικίνη 5 mg/kg ημερησίως ενδομυϊκά για 7-10 ημέρες. Η παρακολούθηση μετά έκθεση γίνεται με τη δοκιμασία Wright σε χρόνο 0 και μετά στις 6, 12, 18 και 24 εβδομάδες ή όποτε εμφανιστούν συμπτώματα. Η δοκιμασία Wright δεν ανιχνεύει αντισώματα κατά του στελέχους RB-51. Για περισσότερες λεπτομέρειες, αναζητήστε οδηγίες στο Πρωτόκολλο αντιμετώπισης έκθεσης σε εμβολιαστικό στέλεχος *Brucella spp* του ΕΟΔΥ. Προφύλαξη μετά έκθεση συστήνεται και σε προσωπικό εργαστηρίων που εκτέθηκε σε δείγμα βρουκέλλας, αλλά και σε άτομα που ήταν παρόντα σε χειρισμό δειγμάτων υπό συνθήκες δημιουργίας αερολύματος, εφόσον δεν τηρούνταν τα Μέτρα Ατομικής Προστασίας ή ο χειρισμός των δειγμάτων έγινε εκτός καμπίνας βιοασφάλειας.

Παρόλο που έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για ανάπτυξη εμβολίου με ζώντα εξασθενημένα στελέχη, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ασφαλή εμβόλια για τους ανθρώπους.

Ευχαριστίες

Προς τον ιατρό Μιχάλη Μιχαηλίδη για τη βοήθειά του στην επισκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Επιδημιολογικά στοιχεία για τη βρουκέλλωση στην Ελλάδα (2004-2022) Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης για Λοιμώδη Νοσήματα, Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων, ΕΟΔΥ.
2. Πρωτόκολλα αντιμετώπισης έκθεσης σε εμβολιακό στέλεχος *Brucella spp,* ΕΟΔΥ.
3. Annual Epidemiological Report for 2021, ECDC.
4. Brucellosis in humans and animals WHO/CDS/EPR, 2006.
5. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, and Prevention, CDC. Updated February 2017.
6. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis. M. Bosilkovski. *UpToDate*, 2022.
7. Willems SA, Brouwers JJWM, Eefting D. Aortic and iliac involvement in Brucellosis - A rare but life threatening manifestation: A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63(5):743-50.
8. Kurmanov B, Zincke D, Su W et al. Assays for identification and differentiation of Brucella species: a review. *Microorganisms*. 2022;10(8):1584.
9. Taamallah K, Hammami F, Gharsallah H, Koubaa M, Ben Jemaa M, Fehri W. Brucella prosthetic valve endocarditis: A Systematic Review. *J Saudi Heart Assoc.* 2021;33(3):198-212.
10. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1865.
11. Patra S, Kalwaje Eshwara V, Pai AR, Varma M, Mukhopadhyay C. Evaluation of clinical, diagnostic features and therapeutic outcome of neurobrucellosis: a case series and review of literature. *Int J Neurosci.* 2022;132(11):1080-90.
12. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological laboratory diagnosis of human Brucellosis: An Overview. *Pathogens.* 2021;10(12):1623.
13. Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R, Azar E, Afif C, Jabbour R. Neurobrucellosis: Brief Review. *Neurologist.* 2021;26(6):248-252.
14. Tajerian A, Sofian M, Zarinfar N, Ramezani A. Manifestations, complications, and treatment of neurobrucellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2024;134(3):256-66.
15. Soares CN, da Silva MTT, Lima MA. Neurobrucellosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2023;36(3):192-7.
16. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A et al; International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4(12):e317.
17. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):91-9.
18. Li X, Wang T, Wang Y, Xie S, Tan W, Li P. Short- and long-term follow-up outcomes of patients with Brucella endocarditis: a systematic review of 207 Brucella endocarditis cases. *Bioengineered.* 2021;12(1):5162-72.

Κεφάλαιο 25

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

Ομάδα εργασίας:
Γεώργιος Τσεκές, Μάριος Κ. Λαζανάς

1. Εισαγωγή - επιδημιολογία

Η σπλαγχνική λεϊσμανίαση (ΣΛ) είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η νόσος προκαλείται από τα είδη *Leishmania donovani* (Νότια Ασία και Ανατολική Αφρική) και *Leishmania infantum/chagasi* (λεκάνη Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική). Σπάνια, σπλαγχνική νόσος μπορεί να προκληθεί και από άλλα είδη λεϊσμάνιας, όπως η *Leishmania tropica* (σπλαγχνοτρόπος λεϊσμανίαση).
Η νόσος θεωρείται σήμερα ενδημική σε 83 χώρες, μεταξύ των οποίων και οι χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, και εκτιμάται (WHO) ότι προσβάλλει 50.000-90.000 άτομα/έτος, παγκοσμίως. Ανοσοεπαρκή άτομα μπορούν να εκδηλώσουν τη νόσο, ωστόσο η υποθρεψία και καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας από HIV λοίμωξη, ανοσοκατασταλτική αγωγή για αυτοάνοσα νοσήματα ή μεταμόσχευση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης.

2. Κύκλος του παράσιτου - τρόποι μετάδοσης

Υποδόχα του πρωτοζώου θεωρούνται ο σκύλος (ο κύριος ξενιστής στη λεκάνη της Μεσογείου και στον Νέο Κόσμο), άλλα κυνοειδή και τρωκτικά, ενώ σε ορισμένες περιοχές δεν έχει βρεθεί ζωική δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται από τον κύκλο άνθρωπος-έντομο-άνθρωπος. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται με το τσίμπημα ειδών φλεβοτόμου (*Phlebotomus* και *Lutzomyia* spp.), που μολύνονται προσλαμβάνοντας μολυσμένα μακροφάγα από το αίμα του παρασιτούμενου θηλαστικού. Το έντομο λαμβάνει τη μη μαστιγοφόρο μορφή του παρασίτου από το μολυσμένο θηλαστικό, η οποία μετατρέπεται στην προμαστιγοφόρο μορφή στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του εντέρου του. Άλλοι, σπανιότεροι τρόποι μετάδοσης, είναι με μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνου, κοινή χρήση σύριγγας σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, η συγγενής λοίμωξη και το επαγγελματικό ατύχημα στο εργαστήριο.

3. Κλινική εικόνα - διάγωνση

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και

την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Οι περισσότεροι μολυνθέντες παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα. Η κλασική μορφή της ΣΛ, γνωστή και ως kala-azar, χαρακτηρίζεται από κακουχία, πυρετό, σπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία. Σε ασθενείς με AIDS και σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή, η νόσος συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις (προσβολή γαστρεντερικού συστήματος, περιτοναίου, πνευμόνων, υπεζωκότα, δέρματος). Η σπλαγχνοτρόπος λεϊσμανίαση, που οφείλεται στην *L. tropica* και περιεγράφηκε το 1991 σε Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του Περσικού Κόλπου, προκαλεί ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με: (α) την ανεύρεση του παρασίτου με άμεση μικροσκοπική εξέταση ή καλλιέργεια σε ειδικά θρεπτικά υλικά σε μυελικά επιχρίσματα ή ιστούς (ήπαρ, λεμφαδένες, σπλήνας σε εξαιρετικές περιπτώσεις), (β) μοριακές μεθόδους (αναζήτηση του DNA του παρασίτου με PCR στο αίμα, μυελό ή ιστούς) και (γ) ορολογικές μεθόδους για ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου rk39). Επισημαίνεται ότι οι ορολογικές μέθοδοι έχουν μικρότερη ευαισθησία σε άτομα με HIV λοίμωξη.

3. Θεραπεία

Η ΣΛ χωρίς θεραπεία οδηγεί στο θάνατο σε >90% των περιπτώσεων. Υποστηρικτική αγωγή είναι απαραίτητη, με ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση βακτηριακών επιλοιμώξεων. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΛ θα πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη. Παλαιότερα, οι **πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου** (meglumine antimonate και sodium stibogluconate) αποτελούσαν την κύρια θεραπεία έναντι της ΣΛ, όμως πλέον χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά λόγω αντοχής (60% στην Ινδία), αυξημένων υποτροπών και τοξικότητας (ηπατοτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα). Επίσης, δεν συνιστώνται σε ανοσοκατεσταλμένους. Στην Ελλάδα διατίθενται ως Glucantime® (αντιμονιακή μεγλουμίνη), όπου 1,5 g περιέχουν 405 mg πεντασθενούς αντιμονίου ανά 5 mL.

Σήμερα, θεραπεία εκλογής για τα περισσότερα μέρη του κόσμου αποτελεί η **λιποσωμική αμφοτερικίνη Β** (Ambisome®), μειονέκτημα της οποίας αποτελεί το αυξημένο κόστος. Οι **λοιπές μορφές αμφοτερικίνης Β (δεοξυχολική και λιπιδικά συμπλέγματα)** αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες, λόγω μεγαλύτερης τοξικότητας σε σχέση με τη λιποσωμική ή έλλειψης κλινικών δεδομένων. Απαραίτητη είναι η επαρκής ενυδάτωση προ της έγχυσης ενώ, σε περίπτωση ανόδου της κρεατινίνης, τα παράγωγα της αμφοτερικίνης μπορούν να χορηγηθούν με μεσοδιάστημα >24 ωρών.

Πλην της λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β, χρησιμοποιούνται επίσης **μιλτεφοσίνη** PO (φάρμακο με περιορισμένη δραστικότητα έναντι της *L. infantum* και με απόλυτη αντένδειξη για χρήση σε εγκυμοσύνη) και **παρομομυκίνη** IM. Η **πενταμιδίνη** χρησιμοποιείται πλέον σπάνια λόγω τοξικότητας και μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η ευαισθησία στα αντιλεϊσμανιακά φάρμακα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και είδος παρασίτου. Αυτό έχει ως συνέπεια να διαφέρει η συνιστώμενη θεραπεία, αλλά και η διάρκειά της, από περιοχή σε περιοχή. Συγκεκριμένα, στην Ινδία και το Νεπάλ παρατηρείται υψηλή αντοχή στα άλατα του αντιμονίου και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις περιοχές αυτές. Στη Ν. Ασία η *L. donovani* απαντά σε χαμηλότερες δόσεις λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β απ' ό,τι η *L. infantum* που ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου και τη Ν. Αμερική. Η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΛ από το FDA (δοσολογία σε ανοσοεπαρκή άτομα: 3 mg/kg ΒΣ τις ημέρες 1-5, 14 και 21) και θεωρείται φάρμακο εκλογής για τον Δυτικό κόσμο. Ο WHO συνιστά τη λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ως πρώτης επιλογής φάρμακο τόσο για τις περιοχές του Μπαγκλαντές, Μπουτάν, Ινδία και Νεπάλ, όσο και για τις χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική, ενώ για τις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής και την Υεμένη προτείνει ως πρώτη επιλογή τα πεντασθενή άλατα του αντιμονίου σε συνδυασμό με την παρομομυκίνη. Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη χορήγηση της λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β (**Πίνακας 1**).

Αυτό που φαίνεται ότι έχει σημασία είναι η συνολική δόση του φαρμάκου (18 - 21 mg/kg σε ανοσοεπαρκείς και 40mg/kg σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς), και όχι ο αριθμός και τα μεσοδιαστήματα των δόσεων. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και επί εγκυμοσύνης (κατηγορία Β κατά FDA). Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται κλινικά (υποχώρηση του πυρετού εντός 1-2 εβδομάδων, βελτίωση της γενικής αίματος, μείωση του μεγέθους του σπλήνα εντός μηνός και ανάκτηση βάρους).

Πίνακας 1. Θεραπεία της σπλαγχνικής λεϊσμανίασης

I. Ανοσοεπαρκή άτομα			
Προέλευση	**Θεραπεία εκλογής**	**Εναλλακτική θεραπεία**	**Άλλες θεραπείες και σχόλια**
Ευρώπη - Αμερική	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, τις ημέρες 1-5, 14 & 21, *ή* 3 mg/kg/d IV για 7 ημέρες (συνολική δόση 21 mg/kg) Καλά αποτελέσματα σε παιδιά με 10 mg/kg/d, IV, για 2 ημέρες.	**ABLC** *ή* **Δεοξυχολική Ampho B**: 1 mg/kg/d, για 14-21 ημέρες (μέγιστη δόση 50 mg/d).	**SSb:** 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες. Δεν συνιστάται η μιλτεφοσίνη λόγω πτωχής δραστικότητας έναντι της *L. infantum*.
Ανατολική Αφρική	**SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, + **Παρομομυκίνη**: 15 mg/kg/d, IM, για 17 ημέρες.	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, για 10 ημέρες, *ή* **Μιλτεφοσίνη**: 2,5 mg/kg/d ή 50 mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO + **Παρομομυκίνη**: 20 mg/kg/d, IM, για 14 ημέρες	**SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες *ή* **ABLC** *ή* **Δεοξυχολική Ampho B**
Νότια Ασία	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 14 & 21.	**Μιλτεφοσίνη**: 2,5 mg/kg/d ή 50 mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO, για 28 ημέρες	
II. Άτομα με HIV συλλοίμωξη ή ανοσοκαταστολή			
Ευρώπη - Αμερική	**L-AmB**: 4 mg/kg/d, IV, ημέρες: 1-5, 10, 17, 24, 31 & 38 (συνολική δόση 40 mg/kg).	**Δεοξυχολική Ampho B:** 0,7-1 mg/kg/d για 28 ημέρες (μέγιστη δόση 50 mg/d).	Έναρξη ή βελτιστοποίηση ART. Πιθανότητα για IRIS. Αν είναι δυνατόν, μείωση των ανοσοκατασταλτικών. Στην Ευρώπη και την Αμερική δεν συνιστώνται τα άλατα αντιμονίου. Επί θεραπευτικής αποτυχίας σε Ανατολική Αφρική και Νότια Ασία: **SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες **ή ABLC.**
Ανατολική Αφρική	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 **+ Μιλτεφοσίνη**: 100 mg/d για 28 ημέρες, PO.	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 10, 17 & 24.	
Νότια Ασία	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 **+ Μιλτεφοσίνη**: 100 mg/d για 14 ημέρες, PO.	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-4, 8, 10, 17 & 24.	

L-AmB*: Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (Ambisome®),* ***ABLC****: Λιπιδικό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β,* ***SSb****: Sodium stibogluconate, άλας πεντασθενούς αντιμονίου,* ***ART****: Αντιρετροϊική αγωγή.*

Οι ανοσοεπαρκείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υποτροπή για ένα τουλάχιστον έτος, ενώ άτομα με ανοσοκαταστολή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Υποτροπές παρατηρούνται σε περίπου 5% των ανοσοεπαρκών ασθενών και σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να χορηγηθεί επαναληπτική θεραπεία με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, ενδεχομένως σε μεγαλύτερες δόσεις (30 - 40 mg/kg) ή/και για μακρότερο χρονικό διάστημα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων (λιποσωμική αμφοτερικίνη Β σε συνδυασμό με μιλτεφοσίνη ή παρομομυκίνη ή, εναλλακτικά, μιλτεφοσίνη + παρομομυκίνη). Σε άτομα με HIV λοίμωξη (όχι όμως και για τους λοιπούς ασθενείς με ανοσοκαταστολή – εκτός επί υποτροπής) συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη, κατά προτίμηση με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (4 mg/kg ΒΣ κάθε 2-4 εβδομάδες). Αξιολόγηση για διακοπή της προφύλαξης μπορεί να γίνει εφόσον διατηρούνται τα CD4+ >200-350 κύτταρα/μL και το HIV ιϊκό φορτίο είναι μη ανιχνεύσιμο για τουλάχιστον 3-6 μήνες, δεν υπάρχουν ενδείξεις υποτροπής επί τουλάχιστον 6 μήνες και η PCR για λεϊσμάνια στο αίμα παραμένει αρνητική.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):e202–e264.
2. Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas. Second Edition. Pan American Health Organization, 2022.
3. UpToDate. Available at: www.uptodate.com (Accessed on April 21, 2023).
4. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. World Health Organization, Geneva 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294 (Accessed on April 21, 2023).
5. EACS Guidelines, version 11.1, October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf

Κεφάλαιο 26

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΛΟΝΟΣΙΑΣ

Ομάδα εργασίας:
Μαρκέλα-Παγωνίτσα Ζώρζου, Μάριος Κ. Λαζανάς

1. Εισαγωγή

Η ελονοσία είναι η πιο διαδεδομένη παρασιτική νόσος, ενδημεί σε 85 χώρες του πλανήτη, κυρίως στην υποσαχάρια Αφρική, την Ασία και τη Λατινική Αμερική και προσβάλλει 250 εκατομμύρια ανθρώπους προκαλώντας πάνω από 600 χιλιάδες θανάτους ανά έτος, το 95% των οποίων καταγράφεται στην Αφρική. Από το 2009 και μετά, εμφανίζονται σποραδικά περιστατικά αυτόχθονης ελονοσίας (χωρίς ιστορικό ταξιδιού) και στη χώρα μας. Πρόκειται για κρούσματα *P. vivax* ελονοσίας, εκτός από πέντε κρούσματα *P. falciparum*, ένα το 2017, ένα το 2020 και συρροή τριών κρουσμάτων το 2021 με πιθανή ενδονοσοκομειακή μετάδοση. Τα είδη πλασμωδίων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, είναι: i) ***P. falciparum***, ii) ***P. vivax***, iii) ***P. ovale***, iv) ***P. malariae*** και v) ***P. knowlesi*** (το οποίο έχει ζωονοτική μετάδοση). Η νόσος μεταδίδεται στον άνθρωπο από δήγματα θηλυκών ανωφελών κωνώπων.

2. Κλινικές εκδηλώσεις

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να εμφανιστούν 6 ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την πιθανή έκθεση στο πλασμώδιο. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα **με την ηλικία του ξενιστή, το επίπεδο της ανοσιακής προστασίας και το είδος του πλασμωδίου**. Ο βαθμός της παρασιταιμίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη βαρύτητα της νόσου. Το *P. falciparum,* το οποίο προσβάλλει τα ερυθροκύτταρα σε όλα τα στάδια ωρίμανσης, προκαλεί σημαντική παρασιταιμία και κατά κανόνα σοβαρή νόσο. Σε αντιδιαστολή, τα *P. ovale, P. vivax* που προσβάλλουν κυρίως τα δικτυοερυθροκύτταρα και το *P. malariae* το οποίο προσβάλλει τα γηρασμένα ερυθρά, προκαλούν ηπιότερη νόσο. Στην παθογένεση της νόσου εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, οι σπουδαιότεροι των οποίων είναι: α) η υπερπαραγωγή κυτταροκινών από τον ξενιστή και β) η προσκόλληση των παρασιτούμενων ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων, προκαλώντας διαταραχή της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία.
Η ελονοσία χαρακτηρίζεται από περιοδικούς πυρετικούς παροξυσμούς, που σχετίζονται με τη ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την είσοδο των μεροζωϊτών στο αίμα. Ο πυρετός, ωστόσο, στην αρχή μπορεί να είναι άτυπος. Ο τυπικός παροξυσμός εισβάλει με ρίγος και αίσθημα έντονου ψύχους (ψυχρή φάση). Ακολουθεί υψηλός πυρετός (θερμή φάση), ο οποίος λύεται με έντονες εφιδρώσεις (υγρή φάση). Ανάλογα με τη διάρκεια

του σχιζογονικού κύκλου του πλασμωδίου, οι πυρετικοί παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 48 ώρες για το *P. vivax* και *P. ovale* (τριταίος πυρετός) ή κάθε 72 ώρες για *P. malariae* (τεταρταίος πυρετός). Το *P. falciparum* προκαλεί κακοήθη τριταίο ή ακανόνιστο μη περιοδικό πυρετό.

2.1. Επιπλεγμένη ελονοσία

Σοβαρές κλινικές μορφές ελονοσίας εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά 6-36 μηνών, σε έγκυες, σε ανοσοκατασταλμένους και σε μη άνοσους ταξιδιώτες. Οι σοβαρές μορφές της νόσου προκαλούνται κυρίως από *P. falciparum* και έχουν ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

1. Διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως (Glascow coma scale < 11) ή πολλαπλά επεισόδια σπασμών (> 2 μέσα σε 24 ώρες).
2. Υπογλυκαιμία (< 40 mg/dL).
3. Παρασιταιμία > 2% (χαμηλότερα ποσοστά παρασιταιμίας δεν αποκλείουν σοβαρή ελονοσία).
4. Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL με παρασιτικό φορτίο >10.000/μL.
5. Αιμορραγία και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.
6. Αιμοσφαιρινουρία (χωρίς ανεπάρκεια G6PD).
7. Νεφρική ανεπάρκεια και οξεοβασικές διαταραχές (pH < 7,3, HCO_3- < 15mmol/L ή επίπεδα γαλακτικού οξέος ≥ 5mmol/L).
8. Πνευμονικό οίδημα ή ARDS.
9. Καταπληξία (αποκλείστε βακτηριαιμία από Gram αρνητικά).
10. Σωματική κατάπτωση: γενικευμένη αδυναμία, που καθιστά το άτομο αδύνατο να καθίσει, σταθεί ή περπατήσει δίχως βοήθεια.
11. Ίκτερος (χολερυθρίνη ορού > 3 mg/ dL με παρασιτικό φορτίο > 100.000/μL.

Αντιστοίχως ορίζεται η σοβαρή ελονοσία από *P. knowlesi,* με 2 διαφορές:
- η υπερπαρασιταιμία από *P. knowlesi* ορίζεται ως παρασιτικό φορτίο > 100.000/μL
- επί ικτέρου αρκεί παρασιτικό φορτίο > 20.000/μL.

Στη σοβαρή ελονοσία από *P. vivax* δεν υφίστανται όρια παρασιτικής πυκνότητας στα κριτήρια.

3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ελονοσίας βασίζεται στη **μικροσκοπική εξέταση** του περιφερικού αίματος, στην **ανίχνευση αντιγόνων** του πλασμωδίου ή στην ανίχνευση **πλασμωδιακού DNA** με μοριακές τεχνικές.

Η ανεύρεση των παρασίτων σε **εξέταση επιχρίσματος παχιάς ή λεπτής σταγόνας** αίματος με χρώση Giemsa είναι η βασική εξέταση για τη διάγνωση της ελονοσίας. Η εξέταση της παχιάς σταγόνας έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε χαμηλού βαθμού παρασιταιμία (δυνατότητα ανίχνευσης 50 παρασίτων/μL), ενώ με την εξέταση της λεπτής σταγόνας είναι δυνατή η ταυτοποίηση του είδους του πλασμωδίου, ο προσδιορισμός του ποσοστού των παρασιτουμένων ερυθροκυττάρων, καθώς και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Δεδομένης της κυκλικότητας της παρασιταιμίας, πρέπει να αξιολογούνται τρία επιχρίσματα περιφερικού αίματος κατά τις πρώτες 48-72 ώρες (κατά προτίμηση η λήψη τους στις 0, 12 και 24 ώρες). Εάν δεν ανευρεθούν πλασμώδια σε τρία διαδοχικά επιχρίσματα περιφερικού αίματος, η πιθανότητα της ελονοσίας απομακρύνεται.

Οι ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες είναι εύκολες και γρήγορες, δίνουν αποτελέσματα σε 15-20 λεπτά και αποτελούν σημαντικά εργαλεία για τη διάγνωση της ελονοσίας. Προσδιορίζουν αντιγόνα, είτε το HRP-2, το οποίο είναι ειδικό για το *P. falciparum,* είτε την παρασιτική LDH (pLDH) ή την αλδολάση (για την ανίχνευση όλων των ειδών πλασμωδίου). Αναλόγως του είδους του διαγνωστικού τεστ, επομένως, μπορεί να γίνει διάγνωση ελονοσίας ή/και διάκριση λοίμωξης από *P. falciparum* και/ή *P. vivax*. Τα τεστ που βασίζονται στην

ανίχνευση pLDH ή αλδολάσης έχουν καλή συσχέτιση με την πυκνότητα του παρασίτου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την ανταπόκριση στην θεραπεία. Για την ανίχνευση λοίμωξης από *P. falciparum,* οι δοκιμασίες που βασίζονται στο HRP-2 είναι περισσότερο ευαίσθητες, με την εξαίρεση παρασίτων με μετάλλαξη στο συγκεκριμένο γονίδιο (Κέρας της Αφρικής, Ερυθραία), οπότε δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα συμβαίνουν ενίοτε με τις παραπάνω δοκιμασίες σε υψηλά επίπεδα παρασιταιμίας, λόγω φαινομένου προζώνης.
Οι δοκιμασίες που βασίζονται στο pLDH είναι λιγότερο ευαίσθητες για το *P. falciparum,* ειδικά σε χαμηλή παρασιταιμία, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε μη ενδημικές περιοχές. Τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιώνονται με μικροσκόπηση, που είναι χρήσιμη και για την εκτίμηση της παρασιταιμίας.
Η χρήση μοριακών μεθόδων (PCR) για τη διάγνωση της ελονοσίας γίνεται επί του παρόντος μόνο στο πλαίσιο ερευνητικών και επιδημιολογικών μελετών.

4. Αντιμετώπιση

Η ελονοσία θεωρείται νόσημα που χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης και κάθε ασθενής με πυρετό και ταξιδιωτικό ιστορικό σε ενδημική περιοχή θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα. Η χώρα ταξιδιού, οι ενδιάμεσοι σταθμοί και η ημερομηνία επιστροφής αποτελούν σημαντικές και απαραίτητες πληροφορίες. Επίσης, κατά την εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το είδος της προφυλακτικής αγωγής (φάρμακο, δόση, συμμόρφωση). Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ελονοσία καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες: 1) **τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης** του ασθενούς, 2) **το είδος του πλασμωδίου** και 3) **την αντοχή του πλασμωδίου στα ανθελονοσιακά φάρμακα.** Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη από *P. falciparum* ή με επιπλεγμένη μορφή της νόσου ανεξαρτήτως πλασμωδίου, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο.
Για την αρχική αξιολόγηση και αντιμετώπιση ενηλίκων με ελονοσία στην Ελλάδα ανατρέξτε στο σχετικό αλγόριθμο του ΕΟΔΥ.

4.1. Μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο πλασμώδιο

Στις λοιμώξεις αυτές, τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα πρώτης επιλογής είναι **κατά σειρά** 1) οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης (artemether/lumefantrine, dihydroartemisinin/piperaquine), 2) ο συνδυασμός ατοβακόνης με προγουανίλη, 3) κινίνη σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη και 4) μεφλοκίνη (**Πίνακας 1**). **Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας**. Σημειωτέον, η αρτεμισινίνη και τα παράγωγά της δρουν σε όλες τις μορφές ωρίμανσης του παρασίτου, από τις δακτυλιοειδείς μορφές έως τα σχιστά, και επιπλέον έχουν δράση και έναντι των γαμετοκυττάρων (με εξαίρεση τους υπνοζωΐτες) με αποτέλεσμα την ταχεία κάθαρση της παρασιταιμίας. Η μεφλοκίνη δεν είναι ανεκτή στις συνιστώμενες δόσεις από αρκετούς ασθενείς.

4.2. Μη επιπλεγμένη ελονοσία από είδη εκτός *P. falciparum*

Η ελονοσία από *P. malariae* θεραπεύεται με χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Στο *P. knowlesi* δεν έχει καταγραφεί αποδεδειγμένη αντοχή στη χλωροκίνη. Σε ανεύρεση, ωστόσο, λοίμωξης από *P. knowlesi* είναι δόκιμη η εισαγωγή στο νοσοκομείο για παρακολούθηση της παρασιτικής πυκνότητας. Στις λοιμώξεις από *P. ovale* και *P. vivax* από περιοχές χωρίς αντοχή στην χλωροκίνη, χορηγείται χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη σε συνδυασμό πάντα με πριμακίνη για την εκρίζωση των υπνοζωϊτών από το ήπαρ. Σε περίπτωση ελονοσίας από *P. vivax* με αντοχή στη χλωροκίνη (είτε επί μη αναπόκρισης σε αυτή, είτε λόγω συσχέτισης με περιοχές με αυξημένη αντοχή στη χλωροκίνη, όπως Papua New Guinea ή Ινδονησία), η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα παράγωγα της αρτεμισινίνης (**Πίνακας 2**). Εναλλακτικά, χρησιμοποιούνται είτε ατοβακόνη/προγουανίλη, είτε κινίνη

σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη είτε μεφλοκίνη. Τα αναφερθέντα θεραπευτικά σχήματα συνδυάζονται πάντα με πριμακίνη.

Πίνακας 1. Θεραπεία μη επιπλεγμένης ελονοσίας από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο είδος πλασμωδίου

Συνιστώμενη θεραπεία	**Σχόλια**
Artemether/lumefantrine (CoArtem/Riamet) 1 tab = 20 mg artemether και 120 mg lumefantrine 4 tabs αρχική δόση 4 tabs 8 ώρες αργότερα 4 tabs q12h τις ημέρες 2 και 3	**Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισίνης (CoArtem/Riamet, Eurartesim) θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα 1ης επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας.** Τα παράγωγα της αρτεμισίνης δεν συνιστώνται κατά την κύηση, χορηγούνται όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Το **CoArtem/Riamet** δεν κυκλοφορεί στα φαρμακεία, η παραγγελία γίνεται μέσω **ΙΦΕΤ (τηλ:210-5239689).** Συνιστάται λήψη με φαγητό ή γάλα.
Διυδροαρτεμισινίνη/πιπεράκίνη (Eurartesim) 1 tab = 40 mg διυδροαρτεμισινίνη και 320 mg πιπεράκίνη Σε άτομα με ΣΒ 36 έως <60 kg: 3 tabs/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ 60 έως <80 kg: 4 tabs/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ >80 kg: 5 tabs/ημέρα Διάρκεια χορήγησης: 3 ημέρες	Το **Eurartesim** μπορεί να παρατείνει το QT διάστημα στο καρδιογράφημα και δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φάρμακα που προκαλούν παράταση του QT. Συνιστάται να χορηγείται εφάπαξ άνευ τροφής την ίδια ώρα καθημερινά.
Κινίνη: 1 tab Quinine Sulfate 300 mg = 248 mg βάσης 2 tabs q8h για 5 έως 7 ημέρες σε συνδυασμό **με**: **α) Δοξυκυκλίνη** tab 100 mg q12h x 7ημέρες *ή* **β) Τετρακυκλίνη** tab 250 mg q6h x 7ημέρες *ή* **γ) Κλινδαμυκίνη** (caps 300 mg) 2 caps q8h x 7 ημέρες	Η **θειική κινίνη πρέπει** να συνδυάζεται με ένα δεύτερο φάρμακο (δοξυκυκλίνη για παιδιά άνω των 8 ετών και ενηλίκους ή κλινδαμυκίνη για εγκύους και παιδιά <8 ετών). **Διάρκεια θεραπείας** 7 ημέρες σε ασθενείς από ενδημικές περιοχές της Ν.Α Ασίας ή 5 ημέρες για τις περιοχές της Αφρικής και Νότιας Αμερικής. **Κιγχονισμός.** Είναι σύνδρομο σχετικά συχνό στη χρήση της κινίνης και χαρακτηρίζεται από ναυτία, υποακουσία, ίλιγγο, εμβοές ώτων, φωτοφοβία.
Ατοβακόνη/προγουανίλη (Malarone) 1 tab = 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλη 4 tabs q 24 h x 3 ημέρες	Η χορήγηση του Malarone σε εγκύους θεωρείται φάρμακο κατηγορίας C.
Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin) 1 tab = 250 mg = 228 mg βάσης 3 tabs αρχική δόση, 2 tabs 6 έως 12 ώρες αργότερα Συνολική δόση = 1.250 mg άλατος	**Μειονέκτημα** αποτελεί το υψηλό ποσοστό παρενεργειών στο προαναφερθέν δοσολογικό σχήμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ολοκλήρωση της θεραπείας σε αρκετές των περιπτώσεων. **Δεν συνιστάται** η χρήση της Μεφλοκίνης σε ασθενείς προερχόμενους από την Ν.Α Ασία.

Πίνακας 2. Θεραπεία μη επιπλεγμένης ελονοσίας / είδη εκτός *P. falciparum*

Συνιστώμενη θεραπεία	**Σχόλια**
1) Περιοχή χωρίς αντοχή στη χλωροκίνη **Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil):** 1 tab 200 mg = 150 mg βάσης 4 tabs αρχική δόση και 2 tabs στις 6, 24, 48 ώρες Συνολική δόση 2.000 mg άλατος. *ή* **Χλωροκίνη φωσφορική (Avloclor):** 250 mg = 155 mg βάσης 4 tabs αρχική δόση και 2 tabs στις 6, 24, 48 ώρες Συνολική δόση 2.500 mg άλατος **Αμφότερα σε συνδυασμό με:** **Πριμακίνη φωσφορική** **(Primaquine phosphate):** 1tab = 15 mg βάσης 2 tabs μια φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το *P. vivax* και 1 tab μια φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το *P. ovale*	Η **πριμακίνη είναι απαραίτητη** για την εκρίζωση των υπνοζωϊτών που παραμένουν στο ήπαρ και ευθύνονται για τις υποτροπές από ***P. vivax*** ή ***P. ovale*** (δεν χρειάζεται για τα είδη *P. malariae και P. knowlesi*). Συνιστάται έλεγχος για έλλειψη G6PD πριν από τη χορήγηση πριμακίνης. Σε περίπτωση **ήπιας έλλειψης G6PD**, μπορεί να χορηγηθεί το εναλλακτικό σχήμα: 0,75mg/kg βάσης **πριμακίνης 1 φορά την εβδομάδα, για 8 εβδομάδες.** Σε περίπτωση **μέτριας ή σοβαρής έλλειψης G6PD**, **δεν χορηγείται πριμακίνη**
2) Περιοχή με αντοχή στη χλωροκίνη **Α. Artemether/lumefantrine** **(CoArtem/Riamet)** **+ πριμακίνη** **Β. Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη** **(Eurartesim)** **+ πριμακίνη** **Γ. Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone)** **+ πριμακίνη** **Δ. Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin)** **+ πριμακίνη** **Ε. Θειική κινίνη + δοξυκυκλίνη,** **ή κλινδαμυκίνη + πριμακίνη**	Η θεραπεία αυτή αφορά είδη ***P. vivax* με αντοχή στην χλωροκίνη**. Κατά τον ΠΟΥ, ως θεραπεία 1ης επιλογής θεωρούνται τα παράγωγα της αρτεμισίνης. Αντοχή έχει αναφερθεί στη Νέα Γουϊνέα, στην Ινδονησία και στα σύνορα Καμπότζης-Ταϋλάνδης).

Σχόλια

1. Σύμφωνα με στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, από το 2009 έως το 2022 διαπιστώθηκαν 838 κρούσματα ελονοσίας (723 εισαγόμενα και 115 με ενδείξεις εγχώριας μετάδοσης) στην Ελλάδα. Το 2022 και το 2023 δεν διαπιστώθηκαν κρούσματα με ενδείξεις εγχώριας μετάδοσης. Περίπου το 25% ήταν *P. falciparum* (όλα εισαγόμενα) και τα υπόλοιπα *P. vivax*.
2. Η διάγνωση της ελονοσίας βασίζεται στη μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος, στην ανίχνευση αντιγόνων του πλασμωδίου ή στην ανίχνευση πλασμωδιακού DNA με μοριακές τεχνικές. Δεδομένης της κυκλικότητας της παρασιταιμίας, πρέπει να αξιολογούνται τρία επιχρίσματα περιφερικού αίματος κατά τις πρώτες 48-72 ώρες.
3. Σοβαρή μορφή ελονοσίας, που χρήζει ενδοφλέβιας θεραπείας, θεωρείται όταν υπάρχει ένα από τα παρακάτω: διαταραχή επιπέδου συνείδησης (Glasgow coma score <11), σπασμοί (>2 επεισόδια σε 24 ώρες), shock, πνευμονικό οίδημα, ARDS, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ίκτερος (χολερυθρίνη >3 mg/dL), Hct <20%, νεφρική ανεπάρκεια (Cr >3 mg/dL), αιμοσφαιρινουρία, γαλακτική οξέωση, υπογλυκαιμία, (<40 mg/dL) ή παρασιταιμία >5%.

4. Το Coartem/Riamet και η Artesunate δεν κυκλοφορούν στα φαρμακεία, **η παραγγελία γίνεται μέσω ΙΦΕΤ (τηλ: 210-5239689) ή ΕΟΔΥ (τηλ: 2108899052 ή 21052120540).**
5. Κατά τη θεραπεία με κινίνη ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει ναυτία, υποακουσία, ίλιγγο, εμβοές ώτων, φωτοφοβία (Κιγχονισμός). Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση κινίνης, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με ΗΚΓ λόγω πρόκλησης αρρυθμιών. Η ενδοφλέβια χορήγηση κινίνης δύναται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.
6. Η χλωροκίνη δεν συνιστάται για θεραπεία ελονοσίας από το *P. falciparum* λόγω αντοχής. Αντοχή στην χλωροκίνη έχει περιγραφεί και στο *P. vivax*. κυρίως στην Papua New Guinea και Indonesia.
7. Πριν από τη χορήγηση πριμακίνης συνιστάται έλεγχος για έλλειψη G6PD. Σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας έλλειψης G6PD, μπορεί να χορηγηθεί το εναλλακτικό σχήμα: 45mg πριμακίνης 1 φορά την εβδομάδα, για 8 εβδομάδες. Σε περίπτωση σοβαρής έλλειψης G6PD, δεν χορηγείται πριμακίνη.
8. Επί μακροχρόνιας χορήγησης χλωροκίνης πρέπει να γίνεται οφθαλμολογική εξέταση 2 φορές το χρόνο για τυχόν βλάβες στον αμφιβληστροειδή.
9. Σε έγκυες γυναίκες (βλ. 4.5.) με μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. malariae, P. vivax, P. ovale*, ή ευαίσθητο στη χλωροκίνη *P. falciparum,* το φάρμακο εκλογής είναι η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Σε περίπτωση λοίμωξης από χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. Falciparum,* συνιστάται κινίνη σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη, φάρμακα τα οποία θεωρούνται ασφαλή και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να χορηγηθούν παράγωγα της αρτεμισινίνης.

4.3. Επιπλεγμένη ελονοσία (όλα τα είδη του πλασμωδίου)

Οι ασθενείς με σοβαρές μορφές της νόσου χρειάζονται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, καθώς η κατάστασή τους ενδέχεται να επιδεινωθεί ταχέως. Στις περιπτώσεις αυτές, ανεξαρτήτως του είδους του πλασμωδίου, συνιστάται έγκαιρη έναρξη ανθελονοσιακής θεραπείας με αρτεσουνάτη (artesunate) ενδοφλεβίως (**Πίνακας 3**). Η αρτεσουνάτη φαίνεται ότι ελαττώνει το παρασιτικό φορτίο ταχύτερα σε σύγκριση με την κινίνη και σύμφωνα με τον ΠΟΥ θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα. Ο ΕΟΔΥ διατηρεί απόθεμα αρτεσουνάτης, το οποίο διαθέτει με τη σύμφωνη γνώμη του λοιμωξιολόγου του ΕΟΔΥ. Σημειωτέον, ότι τόσο η κινίνη και η κινιδίνη όσο και η αρτεσουνάτη χορηγούνται πάντα σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη. Το CDC, πλέον, δεν συνιστά τη χρήση αφαιμαξομεταγγίσεων ως θεραπευτική παρέμβαση.

Πίνακας 3. Θεραπεία επιπλεγμένης ελονοσίας / όλα τα είδη πλασμωδίου

Συνιστώμενη θεραπεία	**Σχόλια**
Artesunate: 2,4 mg/kg ΣΒ i.v. (ή i.m. εάν δεν είναι δυνατή η i.v. χορήγηση), στις 0, 12 και 24h κι έπειτα μια φορά ημερησίως έως ότου ο ασθενής είναι σε θέση να λάβει από του στόματος θεραπεία, οπότε συνεχίζει με παράγωγα αρτεμισίνης p.o. ως ανωτέρω (συνολική δόση artesunate έως 18 mg/kg). **σε συνδυασμό με:** **Δοξυκυκλίνη:** 100 mg i.v. q12h ή 100 mg p.o. q12h *ή* **Κλινδαμυκίνη:** φωσφορική κλινδαμυκίνη-150 mg/ml) Αν ο ασθενής δεν ανέχεται p.o. θεραπεία: 10 mg βάσης/kg i.v. ως δόση εφόδου κι έπειτα 5 mg βάσης/kg i.v. q8h. Αλλαγή σε p.o. αγωγή, όποτε είναι εφικτό (600 mg q8h μέχρι να συμπληρώσει 7 ημέρες συνολικής θεραπείας). Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες	Το **Artesunate** θεωρείται φάρμακο 1ης επιλογής κατά τον ΠΟΥ και επιπλέον πλεονεκτεί στις κάτωθι περιπτώσεις: 1) σοβαρή ελονοσία με υψηλή παρασιταιμία (>10%) 2) σε ασθενείς, που δεν ανέχονται την μέγιστη δόση κινίνης (άτομα με καρδιαγγειακή νόσο) 3) σε ασθενείς με *P. falciparum* από Ν.Α Ασία με πιθανή αντοχή στην κινίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται παρακολούθηση με ΗΚΓ για παράταση του QT και αρρυθμίες. Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας για **όψιμη εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας.**

Γλυκονική Κινιδίνη: amp 10 ml με περιεκτικότητα 80mg άλατος/ml = 50 mg βάσης/ml **Σχήμα 1:** Δόση εφόδου 10 mg άλατος/kg i.v. σε έγχυση διάρκειας 1-2 ωρών, ακολουθούμενη από 0,02 mg άλατος/kg/min σε συνεχή έγχυση όλο το 24ωρο. **Σχήμα 2:** Δόση εφόδου 15 mg βάσης/kg (24 mg άλατος/kg) i.v. σε 4ωρη έγχυση, ακολουθούμενη από 7,5 mg βάσης/kg (12 mg άλατος/kg) i.v. σε 4ωρη έγχυση q8h (1η δόση, 8h μετά τη δόση εφόδου). Αλλαγή σε p.o. αγωγή με δισκία κινίνης, μόλις είναι εφικτό ή/και η παρασιταιμία είναι <1%. **σε συνδυασμό με** **Δοξυκυκλίνη** ή **Κλινδαμυκίνη** ως ανωτέρω Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες	**Μειονεκτήματα:** πολύ μικρή εμπειρία στη χρήση της, συχνές σοβαρές παρενέργειες, όπως κοιλιακές αρρυθμίες, υπόταση, υπογλυκαιμία, παράταση QT. **Αντενδείξεις:** κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό υπερευαισθησίας στο φάρμακο ή στην κινίνη, τοξικός δακτυλιδισμός, σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό torsade des pointes, θρομβοπενία, μυασθένεια. Προσοχή: όχι συγχορήγηση με φάρμακα που παρατείνουν το QT. Συνιστάται 24ωρη καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ και παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, λόγω συχνής πρόκλησης αρρυθμιών.
Κινίνη δι-υδροχλωρική (Quinine Dhcl, 600 mg/2ml) Δόση εφόδου, 20 mg/kg ΣΒ σε D/W 5% σε 4ωρη ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h. Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο χορηγείται κάθε 12h (10 mg/Kg) **σε συνδυασμό με:** **Δοξυκυκλίνη** ή **Κλινδαμυκίνη** ως ανωτέρω **Η εκάστοτε χορηγούμενη δόση κινίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,4 g.** Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες	Χορήγηση κινίνης αρχικά i.v. και εν συνεχεία p.o. εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την i.v. χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με ΗΚΓ λόγω πρόκλησης **αρρυθμιών** (ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι και άτομα με καρδιολογικά προβλήματα). Η δόση εφόδου i.v. της κινίνης δεν χρειάζεται αν ο ασθενής παίρνει ήδη p.o. αγωγή με κινίνη ή μεφλοκίνη. Η ενδοφλέβια χορήγηση κινίνης δύναται να προκαλέσει **υπογλυκαιμία.** Η κινίνη πρέπει πάντα να συνδυάζεται με 2ο φάρμακο (κλινδαμυκίνη ή δοξυκυκλίνη).

4.4. Ελονοσία στα παιδιά

Τα θεραπευτικά σχήματα για τα παιδιά είναι τα ίδια με αυτά των ενηλίκων. Η δοσολογία των ανθελονοσιακών φαρμάκων στα παιδιά παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4.**

Πίνακας 4. Παιδιατρικές δόσεις ανθελονοσιακών φαρμάκων

Co-Artem/Riamet **1 tab = 20 mg artemether και 120 mg lumefantrine**	5 έως <15 kg: αρχική δόση 1 δισκίο, στη συνέχεια 1 δισκίο στις 8, 24, 36, 48 και 60h. 15 έως <25 kg: αρχική δόση 2 δισκία, στη συνέχεια 2 δισκία στις 8, 24, 36, 48 και 60h. 25 έως <35 kg: αρχική δόση 3 δισκία, στη συνέχεια 3 δισκία στις 8, 24, 36, 48 και 60h. ≥35 kg: αρχική δόση 4 δισκία, στη συνέχεια 4 δισκία στις 8, 24, 36, 48 και 60h.
Eurartesim (DEA + PQP) **1 tab = 40 mg διυδροαρτεμισινίνη και 320 mg πιπερακίνη**	5 έως <25 kg: 2,5 mg/kg DHA + 20 mg/kg PQP qd, για 3 ημέρες. 25 έως <36 kg: 2 δισκία qd, για 3 ημέρες. 36 έως <60 kg: 3 δισκία qd, για 3 ημέρες. 60 έως <80 kg: 4 δισκία qd, για 3 ημέρες.
Artesunate	<20 kg: 3 mg/kg/δόση i.v. ≥20 kg: 2,4 mg/kg/δόση i.v.

Atovaquone-proguanil (Malarone) 1 δισκίο ενηλίκων: 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλη 1 παιδιατρικό δισκίο: 62,5 mg ατοβακόνη και 25 mg προγουανίλη	5-8 kg: 2 παιδιατρικά δισκία qd, για 3 ημέρες. 9-10 kg: 3 παιδιατρικά δισκία qd, για 3 ημέρες. 11-20 kg: 1 δισκίο ενηλίκων qd, για 3 ημέρες. 21-30 kg: 2 δισκία ενηλίκων qd, για 3 ημέρες. 31-40 kg: 3 δισκία ενηλίκων qd, για 3 ημέρες. >40 kg: 4 δισκία ενηλίκων qd, για 3 ημέρες.
Γλυκονική Κινιδίνη	Δοσολογία σε mg/kg βάρους και οδηγίες θεραπευτικού σχήματος, όπως στους ενήλικες.
Κινίνη	PO: 10 mg άλατος/kg q8h, για 7 ημέρες. IV: Δόση εφόδου 20 mg/kg σε D/W 5% σε 4ωρη έγχυση ακολουθούμενη από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h. Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο χορηγείται κάθε 12h (10 mg/Kg). **Προσοχή** μέγιστη συγκέντρωση κινίνης στο διάλυμα έγχυσης 2 mg/ml.
Μεφλοκίνη Lariam ή Mephaquin 1 δισκίο, 250 mg = 228 mg βάσης	15 mg άλατος/kg p.o. ως δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 10 mg άλατος/kg p.o. 6-12 ώρες μετά την αρχική δόση. Συνολική δόση: 25 mg άλατος/kg
Κλινδαμυκίνη	PO: 20 mg βάσης/kg/ημέρα, διαιρεμένη σε 3 δόσεις, για 7 ημέρες. IV: Αρχικά δόση εφόδου: 10 mg βάσης/kg και ακολούθως 5 mg βάσης/kg q8h. Αλλαγή σε αγωγή p.o., όταν αυτό είναι εφικτό, στην ανωτέρω δοσολογία μέχρι συμπληρώσεως συνολικά 7 ημερ.
Δοξυκυκλίνη (για παιδιά >8ετών)	2,2 mg/kg p.o. q 12 h, για 7 ημέρες.
Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil©-200 mg=150 mg βάσης) **Χλωροκίνη φωσφορική** (Avloclor 250 mg=155 mg βάσης)	10 mg βάσης/kg p.o. ως δόση εφόδου ακολουθούμενη από 5 mg βάσης/kg p.o. στις 6, 24 και 48 ώρες Συνολική δόση: 25 mg βάσης/kg
Πριμακίνη φωσφορική Primaquine phosphate, 1tab = 15 mg βάσης	0,5 mg βάσης/kg/ημέρα p.o. qd για 14 ημέρες, για *P. vivax.* 0,25 mg βάσης/kg/ημέρα p.o. qd για 14 ημέρες, για *P. ovale*

4.5. Ελονοσία σε έγκυες

Οι έγκυες γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή νόσο συγκριτικά με τις μη έγκυες. Η ελονοσία κατά την κύηση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, και αυξημένη θνητότητα στη μητέρα. Οι πληροφορίες που υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των περισσοτέρων ανθελονοσιακών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένες. Σε έγκυες γυναίκες με μη επιπλεγμένη ελονοσία, τα φάρμακα εκλογής είναι χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, με ολοκλήρωση της αγωγής με πριμακίνη μετά τον τοκετό και το πέρας του θηλασμού. Στις περιπτώσεις αυτές, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με χλωροκίνη, συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με 300 mg βάσης χλωροκίνης, μία φορά την εβδομάδα έως τον τοκετό. Σε περίπτωση λοίμωξης από *P. falciparum* κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συνιστάται κινίνη σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη, φάρμακα τα οποία και θεωρούνται ασφαλή. Τα παράγωγα της αρτεμισινίνης, πλέον, συστήνονται από το WHO και το CDC για τη θεραπεία στην κύηση, ανεξαρτήτως τριμήνου. Επί του παρόντος ο ΕΟΔΥ προτείνει τη χρήση τους κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο σε λοίμωξη από *P. falciparum*. Σε επιπλεγμένη ελονοσία παρόλα αυτά, ανεξαρτήτως του είδους του πλασμωδίου, μπορεί να χορηγηθεί αρτεσουνάτη ενδοφλέβια, ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, εάν κριθεί απαραίτητο. Η μεφλοκίνη πλέον συνιστάται τόσο για τη θεραπεία όσο και για τη χημειοπροφύλαξη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αφού με βάση νεώτερα δεδομένα έχει χαρακτηριστεί κατηγορίας Β για την κύηση. Η κινιδίνη και η ατοβακόνη-προγουανίλη θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας C και δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ελονοσίας κατά την κύηση.

Σε λοίμωξη από *P. vivax*, ή *P. ovale*, η χορήγηση πριμακίνης για την εκρίζωση των υπνοζωϊτών στο ήπαρ και την αποφυγή υποτροπών θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό. Μετά τον τοκετό, οι μητέρες με λοίμωξη από *P. vivax* ή *P. ovale*, δίχως έλλειψη G6PD, συνεχίζουν την αγωγή τους με πριμακίνη, αναλόγως του θηλασμού. Για θηλάζουσες μητέρες, τα νεογνά πρέπει να ελεγχθούν για πιθανή έλλειψη του ενζύμου G6PD. Εάν δεν υφίσταται έλλειψή του, η μητέρα μπορεί να ξεκινήσει αγωγή με πριμακίνη. Ειδάλλως, συνεχίζεται η αγωγή με χλωροκίνη μία φορά την εβδομάδα για ένα χρόνο.

4.6. Πρόληψη υποτροπών

Συνιστάται η φωσφορική πριμακινη (Primaquine phosphate, 1 tab = 15 mg βάσης) σε δόση 2 tabs μια φορά την ήμερα για 14 ημέρες για το *P. vivax* και 1 tablet μια φορά την ήμερα για 14 ημέρες για το *P. ovale*. Η πριμακίνη είναι απαραίτητη για την εκρίζωση των υπνοζωϊτών που παραμένουν στο ήπαρ και ευθύνονται για τις υπότροπες από *P. vivax* ή *P. ovale* (δεν χρειάζεται για τα είδη *P. falciparum*, *P. malariae* και *P. knowlesi*). Η χορήγηση της πριμακίνης συνιστάται να αρχίζει μαζί με ένα από τα παραπάνω ανθελονοσιακά φάρμακα.
Για αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία της ελονοσίας ανατρέξτε στις οδηγίες του ΕΟΔΥ (2020).

5. Μέτρα πρόληψη

Σε όλους τους ταξιδιώτες, πριν από την αναχώρησή τους σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από οργανωμένα ιατρεία ταξιδιωτικής ιατρικής. Οι περισσότερες περιπτώσεις ελονοσίας συμβαίνουν σε άτομα που δεν έλαβαν τα απαραίτητα μέτρα προστασίας για την αποφυγή δηγμάτων εντόμων ή δεν ακολούθησαν την προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη. Τα κουνούπια που μεταδίδουν την ελονοσία τσιμπούν κυρίως από τη δύση έως την ανατολή του ήλιου. Για τον λόγο αυτό συστήνεται στους ταξιδιώτες:

- Να προτιμούν ρούχα με μακριά μανίκια και μακριά παντελόνια.
- Το βράδυ να κοιμούνται σε δωμάτια με κουνουπιέρα ή με σήτες στα παράθυρα και στις πόρτες.
- Να χρησιμοποιούν εντομοκτόνα (ταμπλέτες, φιδάκια ή σπρέι) για ψεκασμό των δωματίων πριν από τον ύπνο.
- Να μην κυκλοφορούν, έστω και για μικρά χρονικά διαστήματα, χωρίς κάλυψη με εντομοαπωθητικό. Τα πιο αποτελεσματικά εντομοαπωθητικά είναι αυτά που περιέχουν DEET σε συγκέντρωση 30-50%.
- Να μην κοιμούνται χωρίς σκηνή στην ύπαιθρο.

6. Χημειοπροφύλαξη ταξιδιωτών σε ενδημικές περιοχές

Η χημειοπροφύλαξη καθορίζεται με βάση τον κίνδυνο ελονοσίας στην περιοχή προορισμού και τα κατά τόπους δεδομένα, που αφορούν στην αντοχή στα ανθελονοσιακά φάρμακα. Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι καμία ανθελονοσιακή αγωγή δεν παρέχει απόλυτη προστασία, αλλά η συμμόρφωση στην προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα που χορηγούνται καθημερινά, θα πρέπει να αρχίζουν να λαμβάνονται 1-2 ημέρες πριν από την άφιξη στην επικίνδυνη περιοχή, ενώ η χλωροκίνη και η μεφλοκίνη 1-2 εβδομάδες πριν. Η χημειοπροφύλαξη συνεχίζεται καθ› όλη τη διάρκεια του ταξιδιού και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή για τη χλωροκίνη, μεφλοκίνη, δοξυκυκλίνη και 7 ημέρες μετά την επιστροφή για την ατοβακόνη/προγουανίλη (**Πίνακας 5**).
Σε ταξιδιώτες με προορισμό περιοχές όπου δεν έχει αναφερθεί χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum*, τα συνιστώμενα φάρμακα είναι χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, ενώ σε περιοχές με χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum* χορηγείται ατοβακόνη/προγουανίλη, μεφλοκίνη ή δοξυκυκλίνη. Τα πλασμώδια *P. vivax* και *P. ovale*

είναι δυνατό να παραμείνουν στο ήπαρ ως υπνοζωΐτες και να προκαλέσουν υποτροπή έως και 4 χρόνια μετά την αναχώρηση από την ενδημική περιοχή. Εάν ο ταξιδιώτης παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα σε περιοχή που υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε *P. vivax* ή *P. ovale*, εκτός από τη χημειοπροφύλαξη που αναφέρθηκε παραπάνω, συνιστάται και η χορήγηση πριμακίνης, 30 mg βάσης ημερησίως για 14 ημέρες μετά την επιστροφή (anti-relapse prophylaxis).

Πίνακας 5. Χημειοπροφύλαξη ταξιδιωτών σε ενδημικές περιοχές

Σε περιοχές με αντοχή στη χλωροκίνη
Ατοβακόνη - προγουανίλη (Malaron): 1 tab την ημέρα. Έναρξη 1 ήμερα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 7 ημέρες μετά την επιστροφή. **ή** **Δοξυκυκλίνη**: 1 tab την ημέρα. Έναρξη 1 ήμερα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή. **ή** **Μεφλοκίνη (Lariam**): 1 tab 250 mg = 228 mg βάσης): 1 tab την εβδομάδα. Έναρξη 2-3 εβδομάδες πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή.
Σε περιοχές άνευ αντοχής στη χλωροκίνη
Χλωροκίνη (Avloclor): 300mg βάσης χλωροκίνης την εβδομάδα. Έναρξη 1 εβδομάδα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή.

Για αναλυτικές οδηγίες για την ανθελονοσιακή χημειοπροφύλαξη για ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές ανατρέξτε στις οδηγίες του ΕΟΔΥ.

7. Αυτοθεραπεία (Stand by emergency treatment - SBET)

Η στρατηγική της αυτοθεραπείας αντί της χημειοπροφύλαξης ενδείκνυται, σε καλά ενημερωμένους ασθενείς, στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Σε άτομα που θα ταξιδέψουν σε γεωγραφικές περιοχές, όπου ο κίνδυνος για ελονοσία είναι χαμηλός (ετήσια επίπτωση <10 περιπτώσεις/1.000 κατοίκους), όπως περιοχές της Ασίας, Ινδίας, Κεντρικής και Νότιας Αμερικής.
- Σε ταξιδιώτες με μακροχρόνια παραμονή στη χώρα προορισμού (>6 μήνες), οπότε η συνεχής χημειοπροφύλαξη δεν είναι εφικτή.
- Σε ταξιδιώτες με πολλαπλές επισκέψεις σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές, που έχουν διαφορετικό κίνδυνο για ελονοσία.
- Σε άτομα, που ταξιδεύουν συχνά σε ενδημικές περιοχές για μικρό χρονικό διάστημα.
- Σε περιπτώσεις, που ο ταξιδιώτης δεν θα έχει πρόσβαση σε άμεση (εντός 24 ωρών) ιατρική φροντίδα.

Ο ασθενής, εφόσον εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με ελονοσία, ξεκινάει αγωγή συνεχίζοντας την ανθελονοσιακή χημειοπροφύλαξη, εφόσον ελάμβανε, και απευθύνεται σε ιατρό το συντομότερο δυνατόν. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε σχήματα αυτοθεραπείας είναι: Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη, αρτεμεθέρη/λουμεφανδρίνη, ατοβακόνη/προγουανίλη, δοξυκυκλίνη, κινίνη, κλινδαμυκίνη, μεφλοκίνη, πριμακίνη και χλωροκίνη.

Για τις δόσεις των φαρμάκων αυτοθεραπείας ανατρέξτε στις αντίστοιχες οδηγίες του ΕΟΔΥ.

8. Εμβολιασμός

Το εμβόλιο RTS,S/AS01 (Mosquirix) έχει λάβει πιλοτική έγκριση είναι για παιδιά σε Γκάνα, Κένυα και Malaui για τη μείωση της σοβαρής μόλυνσης από *P. falciparum*. Στόχος του είναι η πρόληψη της παρασιτικής μόλυνσης του ήπατος, μέσω παραγωγής αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών των σποροζωϊτών (circumsporozoite proteins). Υπάρχει σύσταση για χρήση του εμβολίου, μαζί με μέσα ατομικής προστασίας, σε περιοχές με μέτρια προς μεγάλη μεταδοτικότητα της νόσου.

Ευχαριστίες
Ευχαριστούμε ιδιαίτερα τον ιατρό Κωνσταντίνο Φιλιππάκη τόσο για την πολύ σημαντική βοήθειά του στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσο και στην επεξεργασία του κειμένου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελονοσία - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (eody.gov.gr)
2. ΕΟΔΥ. Ετήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης ελονοσίας, Ελλάδα, έτος 2023. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/06/malaria_annual_report_2023_gr.pdf
3. ΕΟΔΥ. Ενημέρωση επαγγελματιών υγείας για την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας κρουσμάτων ελονοσίας, Ιούνιος 2024.
4. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/enimerosi-iatron-elonosia-2024.pdf
5. ΕΟΔΥ. Ελονοσία – Αλγόριθμος για αρχική αξιολόγηση και αντιμετώπιση ενηλίκων στην Ελλάδα.
6. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/elonosia_algorithmos_GR_2014.pdf
7. ΕΟΔΥ. Ανθελονοσιακή Χημειοπροφύλαξη για ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές.
8. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/pinakas_anthelonosiaka.pdf
9. ΕΟΔΥ. Αλγόριθμος προφύλαξης για την ελονοσία.
10. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/algorithmos_profilaksis_elonosia.pdf
11. ΕΟΔΥ. Αυτοθεραπεία της ελονοσίας (“Stand by” emergency treatment: SBET) σε ταξιδιώτες.
12. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/autotherapia_elonosias.pdf
13. ΕΟΔΥ Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ελονοσίας στην Ελλάδα – Επικαιροποίηση: Ιανουάριος 2020.
14. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/odigies-elonosia-012020.pdf
15. Visser MT, Zonneveld R, Peto TJ, van Vugt M, Dondorp AM, van der Pluijm RW. Are national treatment guidelines for falciparum malaria in line with WHO recommendations and is antimalarial resistance taken into consideration? – A review of guidelines in non-endemic countries. *Trop Med Int Health.* 2022;27(2):129-36.
16. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infection* 2016;72(6):635-49.
17. WHO Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition, 2015.
18. Twomey PS, Smith BL, Novit-Moreno A et al. Intravenous artesunate for the treatment of severe and complicated malaria in the United States: Clinical use under an investigational new drug protocol. *Ann Intern Med* 2015;163:498-506.
19. WHO Guidelines for malaria, 14 March 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
20. CDC Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States).
21. CDC Malaria in the United States: Treatment Tables.
22. CDC frequently asked questions.
23. CDC Algorithm for Diagnosis and Treatment of Malaria in the United States.

Κεφάλαιο 27

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ / AIDS

Συντονιστής:
Μάριος Κ. Λαζανάς

Ομάδα Εργασίας:
Ηλίας Μαριόλης, Δήμητρα Παρασκευά

1. Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Η HIV λοίμωξη αποτελεί παγκοσμίως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ο Π.Ο.Υ. υπολογίζει ότι στο τέλος του 2022 ζούσαν με τον ιό 39.000.000 άτομα, τα 2/3 των οποίων στην υποσαχάρια Αφρική, ενώ κατά το ίδιο έτος κατεγράφησαν 630.000 θάνατοι σχετιζόμενοι με τη νόσο και 1.300.000 νέες μολύνσεις.
Στην Ελλάδα, σύμφωνα με το σύστημα της υποχρεωτικής δήλωσης περιπτώσεων HIV λοίμωξης/AIDS, μέχρι και την 31η Οκτωβρίου 2023 είχαν καταγραφεί συνολικά 20.493 περιστατικά (82,1% άνδρες) από την αρχή της επιδημίας. Την περίοδο 01/01/2023 -31/10/2023 διαγνώστηκαν και δηλώθηκαν στον ΕΟΔΥ και στο Εθνικό Μητρώο HIV του Υπουργείου Υγείας 531 περιστατικά HIV λοίμωξης (5,1 ανά 100.000 πληθυσμού), εκ των οποίων τα 416 (78,3%) αφορούσαν σε άνδρες και τα 115 (21,7%) σε γυναίκες. Οι νέες διαγνώσεις HIV ανά 100.000 πληθυσμού για την περίοδο αυτή φαίνεται να κυμαίνονται σε λίγο υψηλότερα επίπεδα συγκριτικά με εκείνες που δηλώθηκαν τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα των 4 προηγούμενων ετών. Τους πρώτους δέκα μήνες του 2023, τα περισσότερα περιστατικά που διαγνώσθηκαν και δηλώθηκαν αφορούσαν σε άτομα που μολύνθηκαν μέσω της απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής κυρίως μεταξύ ανδρών.
Η έγκαιρη διάγνωση των ατόμων που ζουν με τον HIV και η διασύνδεσή τους με Μονάδες Λοιμώξεων για έγκαιρη έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής, με στόχο την ιολογική καταστολή, αποτελούν βασικούς πυλώνες τόσο για την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσής τους όσο και για τον έλεγχο της επιδημίας.

2. Διάγνωση της HIV λοίμωξης

Ο έλεγχος για την HIV λοίμωξη θα πρέπει να είναι πάντα εθελοντικός και εμπιστευτικός. Πριν από την εξέταση θα πρέπει να προηγείται ρητή συναίνεση του ατόμου, μετά από πλήρη και κατανοητή ενημέρωσή του.

2.1. Συστάσεις ελέγχου

2.1.1. Προληπτικός έλεγχος υγιών ατόμων

- Σε άτομα τα οποία πιστεύουν ότι έχουν εκτεθεί στον HIV
- Σε άτομα που αναφέρουν πρωκτικές ή κολπικές επαφές χωρίς προφύλαξη

- Στους χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών (ΧΕΝ) που κάνουν από κοινού χρήση.
- Στους ΧΕΝ πριν την ένταξή τους σε προγράμματα θεραπείας της εξάρτησης.
- Σε άτομα τα οποία αναφέρουν σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλακτικό στις χώρες με γενικευμένη επιδημία ή έχουν σεξουαλικούς συντρόφους από χώρες με γενικευμένη επιδημία.
- Σε άτομα που έχουν σεξουαλικές επαφές χωρίς προφύλαξη με ανθρώπους που ζουν με τον HIV και δεν έχουν επιτύχει ιική καταστολή.
- Σε κάθε εγκυμονούσα γυναίκα.
- Σε δότες αίματος, σπέρματος, οργάνων, ιστών.
- Σε άτομα που αναφέρουν ότι είναι θύματα σεξουαλικής κακοποίησης, διακίνησης και εμπορίας ανθρώπων.

2.1.2. Διαγνωστικός έλεγχος ασθενών με άλλα προβλήματα ή λοιμώξεις
- Ασθενείς των οποίων τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης είναι συμβατά με αυτά της οξείας HIV λοίμωξης.
- Ασθενείς με λοιμώξεις όπως φυματίωση, VZV, HCV, HBV, σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, λεμφώματα, νεοπλασίες τραχήλου μήτρας ή πρωκτού.
- Πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.
- Ασθενείς με νοσήματα και λοιμώξεις που προσδιορίζουν το AIDS .
- Ασθενείς με νοσήματα τα οποία παρουσιάζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον HIV.

2.2. Μέθοδοι εργαστηριακής διάγνωσης της HIV λοίμωξης

2.2.1. Ανοσοενζυμικές δοκιμασίες (EIA)

Πλέον, χρησιμοποιούνται ευρέως οι ανοσοαντιδράσεις EIA/LIA 4ης γενιάς που ανιχνεύουν ταυτόχρονα IgG/IgM αντισώματα έναντι HIV-1/2 και το αντιγόνο HIV p24, μειώνοντας την περίοδο του παραθύρου σε σχέση με τις αντίστοιχες 3ης γενιάς που ανιχνεύουν μόνο αντισώματα.

2.2.2. Δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης στο αίμα και εναλλακτικά σε άλλα βιολογικά υγρά (rapid tests)

Χρησιμοποιούνται ευρέως ανοσοχρωματογραφικές τεχνικές που ανιχνεύουν αντισώματα και δίνουν αποτέλεσμα, οπτικά, εντός 30 λεπτών. Χρησιμοποιούν ως βιολογικό δείγμα διίδρωμα του στοματικού βλεννογόνου, τριχοειδικό αίμα μέσω τρυπήματος της ράγας του δακτύλου, πλάσμα ή ορό. Η περίοδος παραθύρου των ανωτέρω δοκιμασιών ορίζεται στους 3 μήνες.

2.2.3. Επιβεβαιωτικές δοκιμασίες ανίχνευσης HIV λοίμωξης

Το αρχικό θετικό αποτέλεσμα με ανοσοενζυμικές δοκιμασίες ή ανοσοχρωματογραφικές τεχνικές ταχείας ανίχνευσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται στα εξειδικευμένα Κέντρα Αναφοράς και Ελέγχου AIDS, με σκοπό την αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

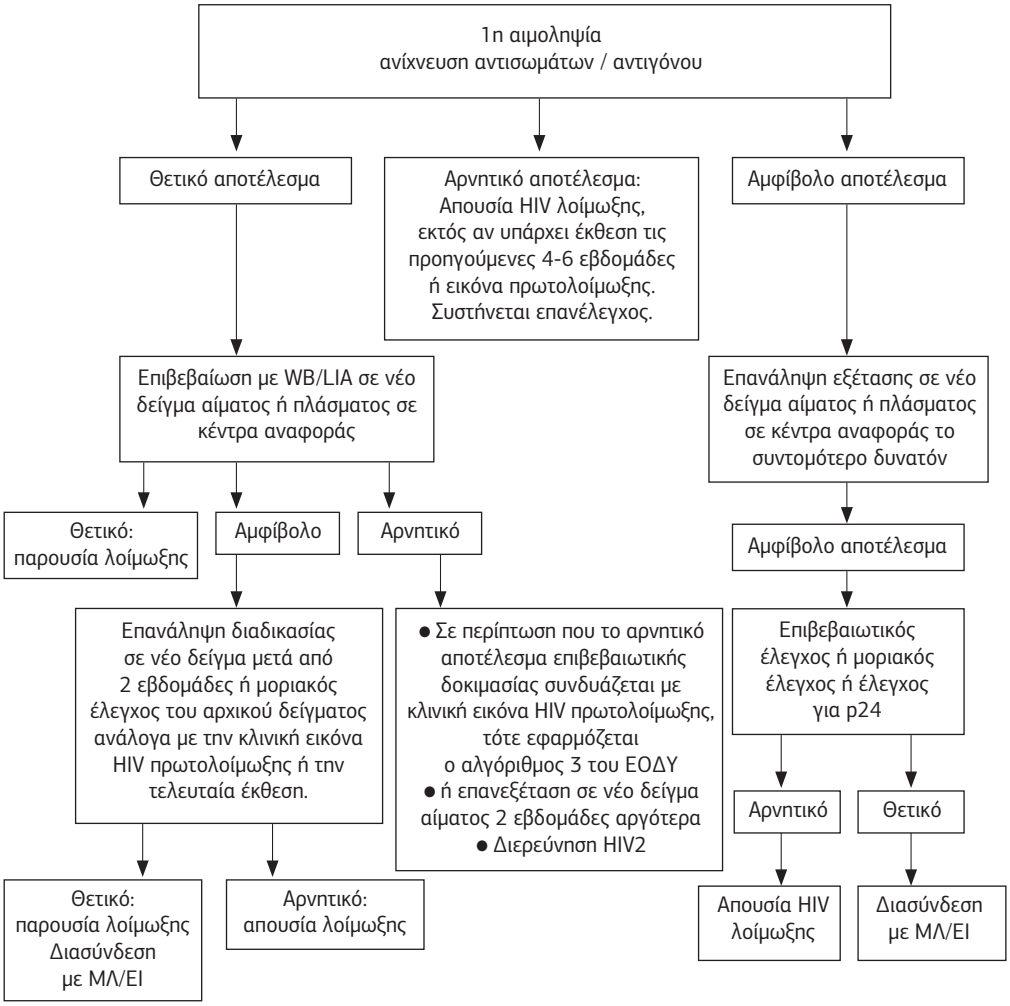
2.2.4. Διάγνωση HIV με μοριακές μεθόδους (ανίχνευση HIV RNA)

Δεν ενδείκνυνται ως αρχικές εξετάσεις για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης. Διεξάγονται σε Κέντρα Αναφοράς AIDS και ενδείκνυνται:

1. Σε περιπτώσεις αμφίβολου ή αρνητικού αποτελέσματος αρχικού ελέγχου σε ασθενείς με κλινική εικόνα πρωτολοίμωξης.
2. Σε επανειλημμένως αμφίβολο επιβεβαιωτικό αποτέλεσμα.
3. Σε έγκαιρη διάγνωση σε νεογνό από HIV(+) μητέρα.
4. Σε δότες αίματος, σπέρματος, οργάνων, ιστών.

Ο αλγόριθμος εργαστηριακής διάγνωσης της HIV λοίμωξης με τη χρήση δοκιμασιών 4ης γενιάς (σε ενηλίκους, εφήβους και παιδιά >24 μηνών), παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**, και η διάγνωση της HIV λοίμωξης με τη χρήση ταχειών δοκιμασιών ανίχνευσης στο **Σχήμα 2**. Πηγή: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/03/hiv-testing_2022.pdf

Σχήμα 1. Αλγόριθμος εργαστηριακής διάγνωσης της HIV λοίμωξης με τη χρήση δοκιμασιών 4ης γενιάς (σε ενηλίκους, εφήβους και παιδιά >24 μηνών)



ΜΛ/ΕΙ: Μονάδες λοιμώξεων / Εξωτερικά ιατρεία παρακολούθησης ατόμων που ζουν με τον HIV.

2.3. Βασικές αρχές διαγνωστικής ανίχνευσης της HIV λοίμωξης

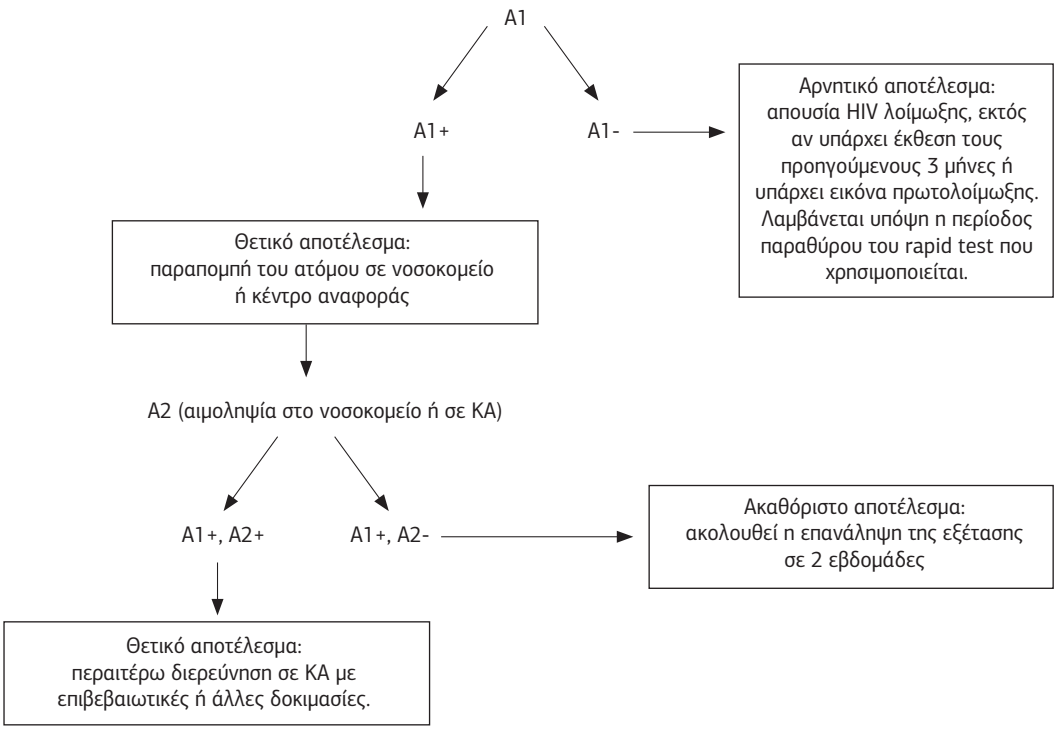
Διενέργεια μιας αρχικής δοκιμασίας ανοσοενζυμικού ελέγχου σε χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων από την έκθεση. Συστήνεται η χρήση δοκιμασιών 4ης γενιάς. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος ακολουθείται πρόσθετη διερεύνηση σε Κέντρο Αναφοράς AIDS με δοκιμασίες ικανές να διαχωρίζουν τα αντισώματα έναντι των HIV-1 και HIV-2.

2.4. Συστάσεις για τη συχνότητα της εξέτασης

- Σε κάθε σεξουαλικά ενεργό άτομο συστήνεται να εξετασθεί τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του
- Ετήσιος έλεγχος συστήνεται σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες, δότες βιολογικών υλικών, σεξουαλικούς συντρόφους ανθρώπων που ζουν με τον HIV, εργαζόμενες/οι στο σεξ

- Τριμηνιαίος έλεγχος συστήνεται σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες χωρίς χρήση προφυλακτικού, με περισσότερους από 10 σεξουαλικούς συντρόφους τους τελευταίους 12 μήνες ή κάνουν χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, σε άτομα που λαμβάνουν PrEP και σε άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών.

Σχήμα 2. Διάγνωση της HIV λοίμωξης με τη χρήση ταχειών δοκιμασιών ανίχνευσης



A1: ταχείες δοκιμασίες ανίχνευσης (τριχοειδικό αίμα ή διίδρωμα στοματικού βλεννογόνου.
A2: δοκιμασία ανίχνευσης στο αίμα με συμβατικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου/αντισώματος.

3. Σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης

Το σύστημα ταξινόμησης της HIV λοίμωξης για τους εφήβους και ενήλικες >13 ετών σύμφωνα με τον αναθεωρημένο ευρωπαϊκό ορισμό (τελευταία αναθεώρηση: 1993) παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1.** Οι καταστάσεις που εμπίπτουν στην κατηγορία Β παρατίθενται στον **Πίνακα 2** και οι νόσοι και τα σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS στον **Πίνακα 3.**

Πίνακας 1. Σύστημα ταξινόμησης της HIV λοίμωξης για τους εφήβους και ενήλικες >13 ετών σύμφωνα με τον αναθεωρημένο ευρωπαϊκό ορισμό (τελευταία αναθεώρηση: 1993)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ			
Κατηγορίες με βάση τον αριθμό των CD4	**A** Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη HIV πρωτολοίμωξη Γενικευμένη εμμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL)	**B** Συμπτωματική HIV λοίμωξη, που δεν εμπίπτει όμως στις κατηγορίες A ή C	**C** Νόσοι ή σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS
1. ≥500 κύτταρα/μL	**A1**	**B1**	**C1**
2. 200-499 κύτταρα/μL	**A2**	**B2**	**C2**
3. <200 κύτταρα/μL	**A3**	**B3**	**C3**

Πίνακας 2. Καταστάσεις που εμπίπτουν στην κατηγορία B

Στην κατηγορία B κατατάσσονται:
Καταστάσεις που συνοδεύονται από κλινική συμπτωματολογία, αφορούν HIV (+) ενήλικες ή εφήβους και πληρούν τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω κριτήρια: α) αποδίδονται στην HIV λοίμωξη ή αποτελούν ένδειξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας. β) η κλινική τους πορεία ή η αντιμετώπισή τους επιπλέκεται λόγω της υποκείμενης HIV λοίμωξης.
Παραδείγματα καταστάσεων που εμπίπτουν στην κατηγορία B
Βακτηριδιακή αγγειομάτωση
Καντιντίαση στοματοφαρυγγική (μυκητιασική στοματίτιδα)
Καντιντίαση αιδοιοκολπική (επιμένουσα, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία)
Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου
Έρπης ζωστήρας (>2 επεισόδια ή >1δερμοτόμιο)
Λιστερίωση
Δυσπλασία τραχήλου της μήτρας (μέτρια/σοβαρή) ή in situ καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας
Γενική συμπτωματολογία, όπως πυρετός (38,5° C) ή διάρροια για >1 μήνα
Τριχωτή λευκοπλακία στόματος
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Περιφερική νευροπάθεια

Πίνακας 3. Καταστάσεις που εμπίπτουν στην κατηγορία C

ΝΟΣΟΙ Ή ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟ AIDS
A. Καιροσκοπικές λοιμώξεις
Καντιντίαση τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων
Καντιντίαση οισοφάγου
Κοκκιδιοειδομύκωση, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Ιστοπλάσμωση, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Κρυπτοκόκκωση, εξωπνευμονική
Κρυπτοσποριδίωση με διάρροια (με διάρκεια πάνω από 1 μήνα)
Ισοσποριδίωση με διάρροια (διάρκεια πάνω από 1 μήνα) (πλέον κυστοϊσοσπορίαση)

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*
Εγκεφαλική τοξοπλάσμωση
Αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)
Νόσος από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) εκτός ήπατος, σπληνός ή λεμφαδένων
Απλός έρπης: Έλκη (με διάρκεια >1 μήνα), βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα
Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)
Πνευμονική φυματίωση
Εξωπνευμονική φυματίωση
Λοίμωξη οφειλόμενη στα μυκοβακτηρίδια *M. avium complex* (MAC) ή *M. kansasii*, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Λοίμωξη από άλλα ή άτυπα μυκοβακτηρίδια, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Πνευμονία, υποτροπιάζουσα σε διάστημα 12 μηνών
Βακτηριαιμία υποτροπιάζουσα οφειλόμενη σε σαλμονέλλα (όχι όμως από *S. typhi*)
Β. Άλλα νοσήματα
Διηθητικός καρκίνος τραχήλου της μήτρας
HIV εγκεφαλοπάθεια (άνοια)
Σάρκωμα Kaposi
Λέμφωμα Burkitt (ή αντίστοιχος όρος)
Ανοσοβλαστικό λέμφωμα (ή αντίστοιχος όρος)
Πρωτοπαθές λέμφωμα του εγκεφάλου
Σύνδρομο απίσχνασης οφειλόμενο στον HIV

Πηγή: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/08/hiv-aids-kat-odigies-eacs-2024.pdf

4. Θεραπεία

4.1. Συστάσεις για την έναρξη θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους HIV ασθενείς

Η αντιρετροϊκή αγωγή (ART) συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HIV λοίμωξη, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων.

4.2. Αντιρετροϊκά σχήματα για πρωτοθεραπευόμενους ενηλίκους που ζουν με τον HIV

Πριν την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος (**Πίνακας 4**), είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψιν τα κάτωθι:

- Εάν μια γυναίκα επιθυμεί να συλλάβει ή είναι έγκυος.
- Εάν το HIV θετικό άτομο εμφανίζει μια καιροσκοπική λοίμωξη.
- Εάν το HIV θετικό άτομο εμφανίζει ΤΒ.
- Εάν το HIV θετικό άτομο εμφανίζει συννοσηρότητες που δύνανται να περιορίσουν τις θεραπευτικές επιλογές.

Οι συστάσεις για την έναρξη θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους HIV ασθενείς (**Πίνακας 4**) είναι εναρμονισμένες με τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (EACS Guidelines. Version 12. Oct. 2023). https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf

Πίνακας 4. Αντιρετροϊκά σχήματα για πρωτοθεραπευόμενους ενηλίκους που ζουν με τον HIV

Σχήμα	Βασικές απαιτήσεις	Επιπρόσθετες οδηγίες (υποσημειώσεις)
Προτεινόμενα σχήματα		
2 NRTIs + INSTI		
-ABC/3TC + DTG -ABC/3TC/DTG	-HLA-B*57:01 αρνητικό -HBsAg αρνητικό	- Αύξηση σωματικού βάρους (DTG) - Αντενδείκνυται η χορήγηση ABC σε ασθενείς με HLA-B*57:01 θετικό. Ακόμη κι αν είναι αρνητικό, επιβάλλεται η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας (HSR). - Εάν ο έλεγχος για HLA-B*57:01 οδηγεί σε καθυστέρηση της έναρξης αγωγής, να εξεταστεί η χορήγηση άλλου προτεινόμενου φαρμάκου. - Το ABC θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε HIV οροθετικά άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (>10%).
-TAF/FTC/BIC		- Αύξηση σωματικού βάρους (BIC, TAF)
-TAF/FTC ή TDF/FTC ή -TDF/3TC + DTG		- Αύξηση σωματικού βάρους (DTG/TAF)
-TAF/FTC ή TDF/FTC ή -TDF/3TC + RAL qd ή bid		● Το TAF χορηγείται σε δόση 10mg όταν συγχορηγείται με φάρμακα που αναστέλλουν την P-gp και σε δόση 25mg όταν συγχορηγείται με φάρμακα που δεν την αναστέλλουν. ● Η λήψη της απόφασης για τη χορήγηση TDF ή TAF εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των αντίστοιχων σκευασμάτων, καθώς και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ατόμου. Εάν το αντιρετροϊκό σχήμα δεν περιλαμβάνει κάποια φαρμακοενισχυτική ουσία, το TAF και το TDF εμφανίζουν παρόμοιο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο νεφροτοξικότητας (που δύναται να οδηγήσει σε διακοπή της χορήγησης των συγκεκριμένων σκευασμάτων) και οστικών καταγμάτων. ● Το TAF* θα πρέπει να προτιμάται** έναντι του TDF σε άτομα με: α) Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης ΧΝΑ, β) Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων ή προηγούμενη τοξικότητα στο TDF, γ) Οστεοπόρωση / προοδευτικά επιδεινούμενη οστεοπενία, υψηλό FRAXscore ή επί υπάρξεως παραγόντων κινδύνου που ευνοούν την εμφάνιση οστεοπόρωσης. δ) Ιστορικό κατάγματος ευπάθειας (fragility fracture) ● Το RAL μπορεί να χορηγηθεί σε δοσολογία 400 mg bid ή 1200 mg (2 δισκία των 600 mg) qd. Το RAL δεν θα πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως (2 δισκία των 600 mg qd) παρουσία κάποιου επαγωγέα (για παράδειγμα αντιφυματικά, αντιεπιληπτικά φάρμακα) ή δισθενών κατιόντων (για παράδειγμα ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρος), αλλά δύο φορές ημερησίως (1 δισκίο 400 mg bid). ** Τα δεδομένα σχετικά με τη λήψη TAF όταν EGFR <10 ml/min είναι περιορισμένα. ** Άποψη των ειδικών.*

1 NRTI + INSTI		
-3TC+ DTG ή -FTC + DTG ή -3TC/DTG	-HBsAg αρνητικό -HIV-VL<5x10^5 αντ/ml -Δεν συνιστάται μετά αποτυχία PrEP	-Αύξηση σωματικού βάρους (DTG) -3TC/DTG όχι μετά από αποτυχία PrEP
2 NRTIs + NNRTI		
-TAF/FTC ή TDF/FTC ή -TDF/3TC + DOR ή -TDF/3TC/DOR		-Αύξηση σωματικού βάρους (TAF) -Το DOR δεν είναι ενεργό σε HIV-2. Το DOR δεν έχει επιδείξει μη-κατωτερότητα σε σχέση με τους INSTI. Σε περίπτωση ιολογικής αποτυχίας, αυτή μπορεί να οφείλεται σε εμφάνιση μεταλλάξεων αντοχής. Πριν τη χορήγηση DOR είναι αναγκαίο να είναι διαθέσιμα αποτελέσματα γονοτυπικού ελέγχου αντοχής.
Εναλλακτικά σχήματα		
2 NRTIs + NNRTI		
-TAF/FTC ή TDF/FTC ή -TDF/3TC + EFV ή -TDF/FTC/EFV	-Λήψη κατά την κατάκλιση ή 2 ώρες προ του δείπνου	-EFV: να μη χορηγείται εάν υπάρχει ιστορικό αυτοκτονικών τάσεων ή ψυχιατρικών διαταραχών. Όχι ενεργό σε HIV-2 και HIV-1 υπότυπο Ο.
-TAF/FTC ή TDF/FTC ή -TDF/3TC + RPV ή -TAF/FTC/RPV ή -TDF/FTC/RPV	-CD4>200κυτ./mm^3 -HIV VL<1x10^5 αντ/ml -Όχι συγχορήγηση με φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH -Λήψη με τροφή	-Το RPV δεν είναι ενεργό σε HIV-2.
2 NRTIs + PI/r ή PI/c		
-TAF/FTC ή -TDF/FTC ή -TDF/3TC+DRV/c -DRV/r TAF/FTC/DRV/c	-Λήψη με τροφή	-Μία μεγάλη μελέτη έδειξε ότι αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε σωρευτική λήψη DRV/r, κάτι που δεν επιβεβαιώνεται σε μικρότερες μελέτες. -Σχήματα ενισχυμένα με RTV ή COBI παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

INSTI = integrase strand transfer inhibitor, **NNRTI** = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, **NRTI** = nucleoside reverse transcriptase inhibitor, **PI** = protease inhibitor, **PI/c** = cobicistat-boosted protease inhibitor, **PI/r** = ritonavir-boosted protease inhibitor.
ABC = abacavir, **EFV** = efavirenz, **DOR** = doravirine, **DRV/c** = darunavir/cobicistat, **DRV/r** = darunavir/ritonavir, **DTG** = dolutegravir, **FTC** = emtricitabine, **RAL** = ratelgravir, **TAF** = tenofovir alafenamide, **TDF** = tenofovir disoproxil fumarate, **TFV** = tenofovir, **3TC** = lamivudine, **TDF** = tenofovir disoproxil fumarate, **TFV** = tenofovir.

4.3. Τροποποίηση αγωγής για ασθενείς που έχουν επιτύχει ιική καταστολή

Ορισμός ιικής καταστολής:
HIV-RNA (ιικό φορτίο) πλάσματος <50 αντ./ml για 6 μήνες τουλάχιστον.
Ενδείξεις τροποποίησης αγωγής (switch):

1. Τεκμηριωμένη τοξικότητα, η οποία προκλήθηκε από ένα ή περισσότερα αντιρετροϊκά φάρμακα του θεραπευτικού σχήματος.
2. Πρόληψη μακροπρόθεσμης τοξικότητας. Στη συγκεκριμένη ένδειξη περιλαμβάνεται και η ανησυχία του ασθενούς σχετικά με την ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος.

3. Αποφυγή σοβαρών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Περιλαμβάνεται η τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής κατά την έναρξη θεραπείας για την ηπατίτιδα C, ώστε να αποφευχθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων.
4. Προγραμματισμένη κύηση ή επιθυμία επίτευξης κύησης.
5. Μεγάλη ηλικία και/ή συννοσηρότητα με ενδεχόμενες αρνητικές επιπτώσεις των φαρμάκων του τρέχοντος σχήματος, π.χ. στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ή σε μεταβολικές παραμέτρους.
6. Απλοποίηση με στόχο τη μείωση του αριθμού των δισκίων, την προσαρμογή ως προς τους περιορισμούς αναφορικά με τη λήψη τροφής, τη βελτίωση της συμμόρφωσης και την ελαχιστοποίηση των αναγκών παρακολούθησης.
7. Προστασία από την HBV λοίμωξη ή την αναζωπύρωσή της, περιλαμβάνοντας τενοφοβίρη στο σχήμα.
8. Αύξηση του γενετικού φραγμού ενός σχήματος (regimen fortification), ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη ιολογικής αποτυχίας (για παράδειγμα σε άτομα με μειωμένη συμμόρφωση).
9. Ελάττωση του κόστους: τροποποίηση στο αντίστοιχο γενόσημο αντιρετροϊκό φάρμακο, εφόσον είναι διαθέσιμο.

4.4. Ιολογική αποτυχία (Πίνακας 5)

Ορισμός	**Ελλιπής ιολογική καταστολή:** HIV-VL>50 αντίγραφα/ml, 6 μήνες μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής σε μη προθεραπευμένα άτομα. Στους PLWH με πολύ υψηλό αρχικό ιικό φορτίο (>100.000 αντίγραφα/ml), για την επίτευξη ιικής καταστολής μπορεί να απαιτηθεί χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών. **Ιολογική υποτροπή:** επιβεβαιωμένη μέτρηση HIV-VL >50 αντίγραφα/ml σε άτομα με προηγούμενο μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.
Γενικά Μέτρα	● Ανασκόπηση αναμενόμενης δραστικότητας σχήματος, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους διαθέσιμους γονότυπους από το ιστορικό του ατόμου. ● Εκτίμηση συμμόρφωσης, ανοχής, αλληλεπίδρασης φαρμάκων, αλληλεπίδρασης φαρμάκων-φαγητού, ψυχοκοινωνικών ζητημάτων. ● Έλεγχος γονοτυπικής αντοχής κατά τη διάρκεια λήψης του σχήματος που αποτυγχάνει (συνήθως διαθέσιμος για HIV-VL >200-500 αντ./ml και σε εξειδικευμένα εργαστήρια για χαμηλότερα επίπεδα ιαιμίας) και έλεγχος ιστορικού γονοτυπικής αντοχής για αρχειοθετημένες μεταλλάξεις. ● Έλεγχος τροπισμού σε περίπτωση χορήγησης Maraviroc (MVC). ● Σύσταση για μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων. ● Ανασκόπηση προηγούμενης αντιρετροϊκής αγωγής.
Αντιμετώπιση ιολογικής αποτυχίας (VF)	**Εάν HIV-VL >50 και <200 αντ./ml:** ● Έλεγχος για συμμόρφωση, ενίσχυση της συμμόρφωσης. ● Επανέλεγχος του HIV-VL 1 με 2 μήνες αργότερα. ● Εάν δεν παρατηρηθούν μεταλλάξεις αντοχής προτείνεται η διατήρηση του τρέχοντος σχήματος, εάν περιλαμβάνει INSTI με υψηλό φραγμό στις μεταλλάξεις αντοχής (BIC, DTG) ή PIs, διαφορετικά στενή παρακολούθηση σχήματος βάσει του ιστορικού θεραπειών και αντοχής. **Εάν HIV-VL >200 αντ./ ml:** Η απόφαση για τροποποίηση θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα του ελέγχου της γονοτυπικής αντοχής: ● Εάν δεν παρατηρηθούν μεταλλάξεις αντοχής: επανεκτίμηση της συμμόρφωσης, μέτρηση επιπέδων φαρμάκων (TDM), συζήτηση για αλλαγή σε διαφορετικό σχήμα. ● Εάν παρατηρηθούν μεταλλάξεις αντοχής: τροποποίηση του σχήματος βάσει του ιστορικού λήψης φαρμάκων και γονοτυπικής αντοχής. Σε περίπτωση ανάπτυξης αντοχής σε πολλές κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων, συστήνεται διεπιστημονική συζήτηση μεταξύ των ειδικών. ● Στόχος του νέου σχήματος: HIV-VL <50 αντ./ml 6 μήνες μετά.

HIV-VL: ιικό φορτίο HIV, **PLWH:** People living with HIV/AIDS.

4.5 Θεραπεία των εγκύων γυναικών που ζουν με τον HIV ή γυναικών που ζουν με τον HIV και προγραμματίζουν κύηση (Πίνακες 6 και 7).

Πίνακας 6. Σενάρια

Γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες ή επιτυγχάνουν κύηση, ενώ λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή.	Συνέχιση αντιρετροϊκής αγωγής: ο κύριος στόχος της ART κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας τόσο προς όφελος της γυναίκας όσο και για την μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HIV. Η ART μπορεί να τροποποιηθεί παροδικά, για το χρονικό διάστημα που διαρκεί η εγκυμοσύνη στα προτεινόμενα σχήματα που συστήνονται για τις πρωτοθεραπευόμενες εγκύους (βλ. **Πίνακα 7**).
Κύηση ενώ δεν έχει πραγματοποιηθεί έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής	Η έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής το συντομότερο δυνατόν συστήνεται ισχυρά (βλ. **Πίνακα 7**).
Γυναίκες που αρχίζουν να παρακολουθούνται κατά το τέλος του 2ου ή κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου	Άμεση έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής (Βλ. **Πίνακα 7**). Σύσταση για RAL ή DTG ως προτεινόμενη επιλογή για την επίτευξη γρήγορης μείωσης του ιικού φορτίου και για να διασφαλιστεί ότι το ιικό φορτίο θα είναι μη ανιχνεύσιμο μέχρι τον τοκετό.
Γυναίκες των οποίων το ιικό φορτίο δεν είναι μη ανιχνεύσιμο στο τρίτο τρίμηνο.	Έλεγχος αντοχής και ενδεχομένως αλλαγή σε ή προσθήκη ενός INSTI (RAL ή DTG), (αν δεν υπάρχει αντοχή σε αυτή την κατηγορία) προκειμένου να επιτευχθεί γρήγορη πτώση του ιικού φορτίου.
Γυναίκες των οποίων το ιικό φορτίο είναι >50 αντ./ml κατά την 34η-36η εβδομάδα κύησης.	Προγραμματισμός διενέργειας καισαρικής τομής την 38η εβδομάδα (βλ.**Τοκετός** και **Θηλασμός**).
Γυναίκες που διαγιγνώσκονται κατά τον τοκετό.	(Βλ. **Τοκετός** και **Θηλασμός**)
Τοκετός	**Γυναίκες με HIV ιικό φορτίο >50 αντ./ml κατά την 34η έως 36η εβδομάδα:** ● Προγραμματισμός καισαρικής τομής ως μεθόδου εκλογής κατά την 38η εβδομάδα ● i.v. ZDV: Κατά τη διάρκεια του τοκετού και της γέννησης: 2 mg/kg ως δόση εφόδου, και κατόπιν συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/kg/ώρα μέχρι τη γέννηση. Προγραμματισμένη καισαρική τομή: έναρξη i.v. χορήγησης ZDV 3 ώρες πριν. Μη προγραμματισμένη καισαρική τομή: να εξεταστεί η χορήγηση δόσης εφόδου, και εν συνεχεία να προχωρήσει η γέννα. **Γυναίκες που διαγιγνώσκονται με HIV κατά τη διάρκεια του τοκετού:** ● Εάν είναι εφικτό, διενέργεια καισαρικής τομής. ● i.v. ZDV: Κατά τη διάρκεια του τοκετού και της γέννησης: 2 mg/kg ως δόση εφόδου, και κατόπιν συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/kg/ώρα μέχρι τη γέννηση. Να εξεταστεί η χορήγηση δόσης εφόδου, και εν συνεχεία να προχωρήσει η γέννα. **Προφυλακτική αγωγή μετά την γέννηση** θα πρέπει να χορηγείται σε όλα τα νεογνά HIV θετικών μητέρων σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.
Θηλασμός	● **Ο θηλασμός δεν συστήνεται στις περισσότερες περιπτώσεις** ● **Στις περιπτώσεις, κατά τις οποίες το ιικό φορτίο της μητέρας είναι συνεχώς μη ανιχνεύσιμο και υπάρχει πολύ χαμηλός κίνδυνος μετάδοσης, ο θηλασμός μπορεί να πραγματοποιηθεί με κοινή απόφαση και στενή παρακολούθηση της μητέρας και του νεογνού.**

INSTI = integrase strand transfer inhibitor, **ART** = αντιρετροϊκή αγωγή, **DTG** = dolutegravir, **RAL** = ratelgravir, **ZDV =** zidovudine.

Πίνακας 7: Αντιρετροϊκά σχήματα για εγκύους που δεν έχουν λάβει αγωγή στο παρελθόν

Σχήμα	Βασικές απαιτήσεις	Επιπρόσθετες οδηγίες (υποσημειώσεις)
Προτεινόμενα σχήματα		
2 NRTIs + INSTI (προτιμώμενα)		
TDF/FTC *ή* TDF/3TC *ή* TAF/FTC + DTG		
TDF/FTC *ή* TDF/3TC *ή* TAF/FTC + RAL 400 mg bid		RAL: κατά την κύπση χορηγείται δύο φορές την ημέρα
2 NRTIs + PI/r		
TDF/FTC *ή* TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	Λήψη με τροφή	Δεν συστήνεται η χορήγηση DRV/r 800/100mg qd κατά τη διάρκεια της κύπσης λόγω μειωμένων επιπέδων. Το DRV/c δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της σημαντικά χαμηλότερης έκθεσης του DRV και του COBI κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύπσης. Η χρήση του COBI για ενίσχυση δεν συστήνεται μετά το 2ο τρίμηνο της κύπσης (ανεπαρκή επίπεδα του φαρμάκου)*.
Εναλλακτικά σχήματα		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG *ή* ABC/3TC/DTG	HBsAg αρνητικό HLA-B*57:01 αρνητικό	Αντενδείκνυται η χορήγηση ABC σε ασθενείς με HLA-B*57:01 θετικό. Ακόμη κι αν είναι αρνητικό, επιβάλλεται η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας (HSR). Εάν ο έλεγχος για HLA-B*57:01 οδηγεί σε καθυστέρηση της έναρξης αγωγής, να εξεταστεί η χορήγηση άλλου προτεινόμενου φαρμάκου. Το ABC θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε HIV οροθετικά άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (>10%)**.
ABC/3TC + RAL 400 mg bid	HBsAg αρνητικό HLA-B*57:01 αρνητικό	
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 αρνητικό HBsAg αρνητικό HIV-VL <100.000 αντ/ml Λήψη κατά την κατάκλιση ή 2 ώρες προ του δείπνου	EFV: όχι σε HIV-2 & υπότυπο O EFV: Να μη χορηγείται αν υπάρχει ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή ψυχικής νόσου
TDF/FTC *ή* TDF/3TC + EFV *ή* TAF/FTC/EFV	Λήψη κατά την κατάκλιση ή 2 ώρες προ του δείπνου	
TDF/FTC *ή* TDF/3TC + RPV *ή* TDF/FTC/RPV *ή* TAF/FTC/RPV	CD4 >200 κύττ./mm3 HIV-VL <100.000 αντ/ml Όχι συγχορήγηση με PPIs. Λήψη με τροφή	Χαμηλότερη έκθεση RPV κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο. Να εξεταστεί η συχνότερη παρακολούθηση του ιικού φορτίου. Το RPV δεν είναι ενεργό έναντι του HIV-2.
2 NRTIs + PI/r		
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	HLA-B*57:01 αρνητικό HBsAg αρνητικό Λήψη με τροφή	Βλέπε υποσημειώσεις * και ** ανωτέρω.

Συντομογραφίες: Βλ. **Πίνακα 4**.

Πίνακας 8. Αντιρετροϊϊκά σχήματα σε συλλοίμωξη TB/HIV

Σχήμα	Βασικές απαιτήσεις	Πρόσθετες οδηγίες
Προτεινόμενα σχήματα με Rifampicin (2 NRTIs + NNRTI)		
TDF/FTC *ή* TDF/3TC + EFV *ή* TDF/FTC/ EFV	Κατά την κατάκλιση ή 2 ώρες πριν το δείπνο	EFV: να μη χορηγείται αν υπάρχει ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή ψυχικής νόσου. Δεν είναι δραστικό έναντι στελεχών του HIV-2 και του HIV-1 υποτύπου O.
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01: αρνητικό HBsAg: αρνητικό Ιικό φορτίο <100.000 copies/ml Κατά την κατάκλιση ή 2 ώρες πριν το δείπνο	Το ABC αντενδείκνυται εάν το HLA-B*57:01 είναι θετικό. Ακόμα και εάν το HLA-B*57:01 είναι αρνητικό, είναι απαραίτητη η παροχή συμβουλευτικής σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας (HSR). Το ABC θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε HIV οροθετικά άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (>10%).
Εναλλακτικά σχήματα με Rifampicin (2 NRTIs + INSTI)		
TDF ή TAF/FTC *ή* TDF ή TAF/3TC + DTG bid		Η δοσολογία του DTG, όταν αυτό συγχορηγείται με Rifampicin, είναι 50 mg bid, καθώς η Rifampicin μειώνει την έκθεση στο DTG. Αυτή η προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να διατηρείται για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της Rifampicin, καθώς η επαγωγική δράση επιμένει μετά τη διακοπή ενός ισχυρού επαγωγέα.
TDF ή TAF/FTC *ή* TDF ή TAF/3TC + RAL bid		RAL 400 ή 800 mg bid. Μια μεγάλη, φάσης 3, μελέτη έδειξε ότι το RAL 400 mg bid δεν ήταν υποδεέστερο κατά την 24η εβδομάδα, κάτι που δεν ίσχυε όμως κατά την 48η εβδομάδα. Περιορισμένα δεδομένα από μια φάσης 2 μελέτη, υποστήριζαν τη δυνητική αύξηση της ηπατοτοξικότητας με τη λήψη RAL 800 mg bid.
ABC/3TC + RAL bid	HLA-B*57:01: αρνητικό HBsAg: αρνητικό	
Άλλοι συνδυασμοί με Rifabutin (2 NRTIs + PI/r)		
TDF ή TAF/FTC *ή* TDF ή TAF/3TC *ή* + DRV/r	Λήψη με τροφή	
ABC/3TC + DRV/r	HLA-B*57:01: αρνητικό HBsAg: αρνητικό Ιικό φορτίο <100.000 copies/ml Λήψη με τροφή.	

Συντομογραφίες: Βλ. **Πίνακα 4**.

5. Πρόληψη και θεραπεία καιροσκοπικών λοιμώξεων σε HIV θετικά άτομα

5.1. Έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής σε HIV θετικά άτομα με καιροσκοπικές λοιμώξεις (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Έν*αρξη* αντιρετροϊκής αγωγής σε HIV θετικά άτομα με καιροσκοπικές λοιμώξεις

	Έναρξη ART	**Σχόλια**
Γενικές Συστάσεις	Το συντομότερο δυνατό και εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη αγωγής για την καιροσκοπική λοίμωξη.	
Φυματίωση	Το συντομότερο δυνατό και εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων.	Για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. ART σε συλλοίμωξη TB/HIV.
Φυματιώδης μηνιγγίτιδα	Θα πρέπει να καθυστερήσει για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, αλλά μπορεί να ξεκινήσει εντός των 2 πρώτων εβδομάδων σε HIV οροθετικά άτομα με TB μηνιγγίτιδα και CD4 <50 κυττ./μl.	Τα κορτικοστεροειδή συστήνονται ως επικουρική θεραπεία για τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα.
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Αναβάλεται η έναρξη ART για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (ο Π.Ο.Υ. συνιστά καθυστέρηση 4-6 εβδομάδων, ενώ ορισμένοι ειδικοί συστήνουν καθυστέρηση 6-10 εβδομάδων σε περίπτωση σοβαρής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας)	Τα κορτικοστεροειδή δεν συστήνονται ως επιπρόσθετη θεραπεία. Σε περίπτωση πολύ στενής παρακολούθησης και διαθεσιμότητας κατάλληλης θεραπείας, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο νωρίτερης έναρξης ART σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

5.2. Πρωτογενής προφύλαξη ανάλογα με το στάδιο της ανοσοανεπάρκειας (Πίνακας 10)

CD4 Όριο λεμφοκυττάρων/ένδειξη			
CD4 <200 κυτ./μL, ποσοστό CD4 <14%, υποτροπιάζουσα καντιντιασική στοματίτιδα ή ανοσοκοαταστολή σχετιζόμενη με συγκεκριμένες καταστάσεις*			
Προφύλαξη έναντι πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii (PjP)* και *Toxoplasma gondii*			
Διακοπή: αν CD4 >100 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα >3 μηνών.			
* Για παράδειγμα χρήση κορτικοστεροειδών >20 mg ισοδύναμου της prednisone/ημέρα για περισσότερο από 2 εβδομάδες, χημειοθεραπείας έναντι του καρκίνου, βιολογικών παραγόντων, όπως rituximab και άλλων. Σε αυτές της περιπτώσεις, η λήψη της απόφασης για τη χορήγηση ή διακοπή θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη.			
	Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Σχόλια**
Θετικές ή αρνητικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	TMP-SMX	400/80 mg qd, p.o. *ή* 800/160 mg qd, p.o. *ή* 800/160 mg x 3 ανά εβδομάδα p.o.	Σε περίπτωση μη σοβαρής αλλεργίας στη TMP-SMX και αν δεν είναι διαθέσιμες/ κλινικά κατάλληλες άλλες θεραπευτικές επιλογές, μπορεί να γίνει προσπάθεια απευαισθητοποίησης. Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD

Αρνητικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	Pentamidine	300 mg σε 6 ml αποστειρωμένο νερό, 1 εισπνοή ανά μήνα	Δεν προλαμβάνει τις σπάνιες εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της *P. jirovecii.*
Αρνητικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	Dapsone	100 mg qd, p.o.	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
Αρνητικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	Atovaquone εναιώρημα	1.500 mg qd, p.o. (λήψη με φαγητό)	
Θετικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	Dapsone + Pyrimethamine + Folinic Acid	200 mg/εβδομάδα p.o. 75 mg/εβδομάδα p.o. 25-30 mg/εβδομάδα po	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
Θετικές ορολογικές εξετάσεις για Τοξοπλάσμωση	Atovaquone εναιώρημα +/- Pyrimethamine + Folinic Acid	1.500 mg qd p.o. (λήψη με φαγητό) 75 mg /εβδομάδα p.o. 25-30 mg /εβδομ. p.o.	
Θετικό κρυπτοκοκκικό αντιγόνο ορού και αριθμός CD4 <100 κυτ./μL	Fluconazole	800 mg qd, p.o. για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 400 mg qd, p.o. για 8 εβδομ.	Ασυμπτωματικό άτομο και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, αποκλεισμός πνευμονικής ή άλλης εντόπισης λοίμωξης
Αριθμός CD4 <50 κυτ./ μL			
Προφύλαξη έναντι Μη Φυματιωδών Μυκοβακτηριδίων (*M. avium complex, M. genavense, M. kansasii*) Δεν συστήνεται χορήγηση προφύλαξης αν έχει γίνει έναρξη ART. Να εξετάζεται η χορήγηση προφύλαξης, σε άτομα με CD4 <50 κυτ./μL των οποίων το ιικό φορτίο παραμένει ανιχνεύσιμο παρά τη λήψη ART (φαρμακευτική αντοχή χωρίς προοπτική επίτευξης ιολογικού ελέγχου). Να αποκλείεται πριν την έναρξη η γενικευμένη νόσος από MAC.			
Τα σχήματα που παρατίθενται είναι εναλλακτικά	Azithromycin ή Clarithromycin ή Rifabutin	1.200-1.250 mg ανά εβδομάδα, p.o. 500 mg bid p.o. 300 mg qd p.o.	Έλεγχος για αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα Έλεγχος για αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα. Θα πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο ενεργού Tb πριν την έναρξη **rifabutin.**

5.3. **Θεραπεία των συχνότερων καιροσκοπικών λοιμώξεων**

5.3.1. Πνευμονία από Pneumocystis jirovecii - PjP **(Πίνακας 11)**

Χορήγηση θεραπείας για 21 ημέρες τουλάχιστον και εν συνεχεία χορήγηση δευτερογενούς προφύλαξης μέχρι CD4 >100 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα 3 μηνών.

Πίνακας 11. Θεραπεία πνευμονίας από *P. jirovecii*

Διάγνωση:
Καθοριστική διάγνωση: βήχας και δύσπνοια στην προσπάθεια ΚΑΙ διάγνωση μέσω μικροσκοπικής εξέτασης (ιστολογικής ή κυτταρολογικής) προκλητών πτυέλων (ευαισθησία έως και 80%), βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (ευαισθησία >95%), ή ιστού που ελήφθη μέσω βρογχοσκόπησης (ευαισθησία >95%).
Πιθανολογούμενη διάγνωση: CD4 <200 κυττ./μL **ΚΑΙ** δύσπνοια ή πτώση κορεσμού O_2 στην προσπάθεια και βήχας **ΚΑΙ** ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με PjP **ΚΑΙ** καμία ένδειξη βακτηριακής πνευμονίας **ΚΑΙ** ανταπόκριση στη θεραπεία για PjP. Η πνευμονία από SARS-CoV-2 μπορεί να ομοιάζει με τη αυτή της PjP και συνεπώς θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση.

	Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Σχόλια**
Προτιμώμενη θεραπεία	**TMP-SMX**	5 mg/kg tid TMP i.v./p.o. + 25 mg/kg tid SMX i.v./p.o.	Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα (κυρίως ουδετεροπενία), νεφρική λειτουργία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (κυρίως υψηλά επίπεδα καλίου). Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
	+ Prednisone Αν PaO_2<10kPa ή <70 mmHg ή κυψελιδική /αρτηριακή κλίση (τριχοειδοκυψελιδική διαφορά) O_2 >35 mmHg. Έναρξη prednisone κατά προτίμηση 15-30 λεπτά πριν τη χορήγηση TMP-SMX	40 mg bid p.o. για 5 ημέρες 40 mg qd p.o. για 5 ημέρες 20 mg qd p.o. για 10 ημέρες	Τα κορτικοστεροειδή ωφελούν εάν χορηγηθούν εντός 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας.
Εναλλακτική θεραπεία μέτριας έως σοβαρής PjP	**Primaquine + Clindamycin ή Pentamidine**	30 mg (βάση) qd p.o. 600-900 mg tid i.v./p.o. 4 mg/kg qd i.v. (έγχυση επί 60 λεπτά)	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
	Για κάθε σχήμα: **+ prednisone**, αν PaO_2 <10kPa ή <70 mmHg ή κυψελιδική/αρτηριακή κλίση O_2 >35 mmHg. Έναρξη prednisone κατά προτίμηση 15-30 λεπτά πριν τη χορήγηση TMP-SMX.	40 mg bid p.o. για 5 ημέρες 40 mg qd p.o. για 5 ημέρες 20 mg qd p.o. για 10 ημέρες	Τα κορτικοστεροειδή ωφελούν εάν χορηγηθούν εντός 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας. Μερικοί ειδικοί συνιστούν την προσθήκη caspofungin ή άλλων εχινοκανδινών στην καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια - βαριά PjP (μπορεί να εξετάζεται, αλλά όχι υποχρεωτικά).
Εναλλακτική θεραπεία ήπιας έως μέτριας PjP	**Primaquine + Clindamycin ή Atovaquone εναιώρημα ή Dapsone + Trimethoprim (TMP)**	30 mg (βάση) qd p.o. 600-900 mg tid p.o. 750 mg bid p.o. (λήψη με φαγητό) 100 mg qd p.o. 5 mg/kg tid p.o.	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD. Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD. Σε περίπτωση εξανθήματος: ελάττωση δόσης TMP (50%) και χορήγηση αντιισταμινικών.

Δευτερογενής Προφύλαξη / Θεραπεία συντήρησης (συνεκτιμάται το ορολογικό status για τοξοπλάσμωση)			
Διακοπή: αν CD4 >100 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα >3 μηνών			
Ορολογικές εξετάσεις γιά τοξοπλάσμωση	**Φάρμακο**	**Δοσολογία**	**Σχόλια**
Θετικές ή αρνητικές	**TMP - SMX**	800/160 mg p.o. 3 φορές την εβδομάδα *ή* 400/80 mg qd	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
Αρνητικές	**Pentamidine**	300 mg σε 6 ml αποστειρωμένο νερό. Μία εισπνοή/μήνα	Να μη χορηγείται στη σπάνια περίπτωση εξωπνευμονικών εκδηλώσεων της *P. jirovecii.*
Αρνητικές	**Dapsone**	100 mg qd p.o.	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
Αρνητικές	**Atovaquone εναιώρημα**	1.500 mg qd p.o. (λήψη με φαγητό)	
Θετικές	**Atovaquone εναιώρημα** **+/- Pyrimethamine** **+ Folinic acid**	1.500 mg qd p.o. (λήψη με φαγητό) 75 mg ανά εβδομάδα p.o. 25-30 mg ανά εβδομάδα p.o.	
Θετικές	**Dapsone** **+ Pyrimethamine** **+ Folinic Acid**	200 mg ανά εβδομάδα p.o. 75 mg ανά εβδομάδα p.o. 25-30 mg ανά εβδομάδα p.o.	Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.

5.3.2. Εγκεφαλίτιδα από Toxoplasma gondii (**Πίνακας 12**)

Χορήγηση θεραπείας για 6 εβδομάδες και εν συνεχεία χορήγηση δευτερογενούς προφύλαξης μέχρι CD4 >200 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα άνω των 6 μηνών.

Σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες (ή περιβάλλον οίδημα) που προκαλούν πιεστικά φαινόμενα/επίδραση (mass effect), θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή (dexamethasone) ως επικουρική θεραπεία. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να διακόπτονται το συντομότερο κλινικά δυνατό προς αποφυγή ανοσοκαταστολής.

Πίνακας 12. Θεραπεία εγκεφαλίτιδας από *Toxoplasma gondii*

	Φάρμακο	Δοσολογία	Σχόλια
Προτιμώμενη θεραπεία	**Pyrimethamine** **+Sulfadiazine** **+ Folinic acid**	1η ημ.: 200 mg qd p.o., **μετά:** Αν ≥60 kg: 75 mg qd p.o. Αν <60 kg: 50 mg qd p.o. Αν ≥60 kg: 3.000 mg bid p.o./i.v. Αν <60 kg: 2.000 mg bid p.o./i.v. 10-15 mg qd po	Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα, κυρίως ουδετεροπενία. Η Sulfadiazine σχετίζεται με κρυσταλλουρία και μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και ουρολιθίαση. Είναι αναγκαία η καλή ενυδάτωση. Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και ιζήματος ούρων για μικροσκοπική αιματουρία και κρυσταλλουρία.
	TMP-SMX	5 mg TMP/kg bid, p.o./i.v. + 25 mg SMX/kg bid, p.o./i.v.	Προτιμώμενο ενδοφλέβιο σχήμα, εάν η p.o. λήψη δεν είναι δυνατή. Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα (κυρίως ουδετεροπενία), νεφρική λειτουργία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (κυρίως ↑ καλίου). Έλεγχος για έλλειψη G-6-PD.
Εναλλακτική θεραπεία	**Pyrimethamine** **+ Clindamycin** **+ Folinic acid**	1η ημ.: 200 mg qd, p.o., **μετά** Αν ≥60 kg: 75 mg qd p.o.**,** Αν <60 kg: 50 mg qd p.o. 600-900 mg qd p.o./i.v. 10-15 mg qd p.o.	Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα, κυρίως ουδετεροπενία. Επιπρόσθετη προφύλαξη για PjP είναι απαραίτητη, όπου απαιτείται.
	Pyrimethamine **+ Atovaquone** **+ Folinic acid**	1η ημ.: 200 mg qd p.o., **μετά:** Αν ≥60 kg: 75 mg qd p.o Αν <60 kg: 50 mg qd p.o. 1.500 mg bid p.o. (λήψη με τροφή) 10-15 mg qd p.o.	Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα (Pyrimethamine), κυρίως ουδετεροπενία.
	Sulfadiazine **+ Atovaquone**	Αν ≥60 kg: 3.000 mg bid p.o./i.v. Αν <60 kg: 2.000 mg bid p.o./i.v. 1500 mg bid p.o. (λήψη με τροφή)	Η Sulfadiazine σχετίζεται με κρυσταλλουρία και μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και ουρολιθίαση. Είναι αναγκαία η καλή ενυδάτωση. Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και ιζήματος ούρων για μικροσκοπική αιματουρία και κρυσταλλουρία.
	Pyrimethamine **+ Azithromycin** **+ Folinic acid**	1η ημ.: 200 mg qd p.o., **μετά:** Αν ≥60 kg: 75 mg qd p.o. Αν <60 kg: 50 mg qd p.o. 900-1200 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	Παρακολούθηση για μυελοτοξικότητα (Pyrimethamine), κυρίως ουδετεροπενία.

Δευτερογενής Προφύλαξη / Θεραπεία συντήρησης			
Διακοπή: αν CD4 >200 κυτ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για περισσότερο από 6 μήνες			
	Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Σχόλια**
Τα σχήματα που παρατίθενται είναι εναλλακτικά	**Sulfadiazine** **+ Pyrimethamine** **+ Folinic Acid**	2.000-4.000 mg bid - qid p.o. 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	
	ή **TMP-SMX**	800/160 mg bid p.o.	
	ή **Clindamycin** **+ Pyrimethamine** **+ Folinic Acid**	600 mg tid p.o. 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	Επιπρόσθετη προφύλαξη για PjP είναι απαραίτητη.
	ή **Atovaquone εναιώρημα** **+ Pyrimethamine** **+ Folinic Acid**	750-1.500 mg bid p.o. 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	Λήψη με φαγητό
	ή **Atovaquone εναιώρημα**	750-1.500 mg bid p.o. (Λήψη με φαγητό)	
Διάγνωση: **Καθοριστική διάγνωση:** κλινικά συμπτώματα, τυπική ακτινολογική εικόνα στον εγκέφαλο ΚΑΙ κυτταρολογική / ιστολογική ανίχνευση του μικροοργανισμού. Η εξέταση PCR για τοξόπλασμα στο ΕΝΥ έχει υψηλή ειδικότητα (95-100%), αλλά χαμηλή ευαισθησία (50%). **Πιθανολογούμενη διάγνωση:** κλινικά συμπτώματα, IgG αντισώματα τοξοπλάσματος ορού, τυπική ακτινολογική εικόνα ΚΑΙ ανταπόκριση σε εμπειρική θεραπεία. Είναι η standard θεραπεία στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις.			

5.3.3. Θεραπεία Κρυπτοκοκκικής Μηνιγγίτιδας και γενικευμένης κρυπτοκόκκωσης (**Πίνακας 13**)

Διάγνωση: θετικά μικροσκοπικά ευρήματα ή ανίχνευση αντιγόνου στον ορό ή στο ΕΝΥ ή θετική καλλιέργεια ΕΝΥ, αίματος ή ούρων. Έλεγχος για την ανίχνευση κρυπτοκοκκικού αντιγόνου στον ορό θα πρέπει να διενεργείται σε όλα τα νεοδιαγνωσθέντα με HIV λοίμωξη άτομα, με CD4 <100 κυτ./μL.
Θεραπεία εφόδου για 14 ημέρες, μετά **θεραπεία σταθεροποίησης** για 8 εβδομάδες, κατόπιν **δευτερογενής προφύλαξη** για 12 μήνες τουλάχιστον. **Διακοπή**, αν CD4 >100 κυτ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα άνω των 3 μηνών.

	Φάρμακο	Δοσολογία	Σχόλια
Πρώιμη θεραπεία **(pre-emptive)**	**Fluconazole**	800 mg qd για 2 εβδομάδες και εν συνεχεία 400 mg qd p.o. για 8 εβδομάδες	
Θεραπεία εφόδου	**Liposomal Amphotericin B + Flucytosine** **ή** **Amphotericin B deoxycholate + Flucytosine** **ή** **Liposomal Amphotericin B + Flucytosine** **+ Fluconazole**	3 mg/kg qd, i.v. 25 mg/kg qid, p.o. 0,7 mg/kg qd, i.v. 25 mg/kg qid, p.o. 10 mg/kg i.v., **εφάπαξ** 25 mg/kg qid p.o. για 2 εβδομάδες 1.200 mg/ημέρα για 2 εβδομάδες	**14 ημέρες** - Διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης (LP) κατ' επανάληψη, έως ότου η ενδορραχιαία πίεση πέσει <20 cm H_2O. - Εάν η καλλιέργεια ΕΝΥ είναι στείρα, τροποποίηση σε από του στόματος σχήμα. - Οι επαναλαμβανόμενες LPs ή η παροχέτευση του ΕΝΥ είναι απαραίτητες, προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά η αυξημένη ενδοκράνια πίεση, η οποία σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση. - Τα κορτικοστεροειδή δεν ελαττώνουν την αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ενώ μπορεί να επιφέρουν καταστρεπτικά αποτελέσματα και η χρήση τους αντενδείκνυται. * Βλέπε σχόλια
Θεραπεία σταθεροποίησης	**Fluconazole**	400 mg qd, p.o. (δόση εφόδου 800mg άπαξ την 1η ημέρα)	8 εβδομάδες
Δευτερογενής προφύλαξη / Θεραπεία συντήρησης			
Τουλάχιστον για 12 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής: αν CD4 >100 κυτ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για 3 μήνες τουλάχιστον.			
	Fluconazole	200 mg qd, p.o.	

Σχόλια

Η δοσολογία της Flucytosine πρέπει να προσαρμοστεί βάσει της νεφρικής λειτουργίας.

Καθυστέρηση της έναρξης ART για 4 εβδομάδες τουλάχιστον, καθώς η πρώιμη έναρξη ART σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Σε περίπτωση πολύ στενής παρακολούθησης και διαθεσιμότητας κατάλληλης θεραπείας, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο νωρίτερης έναρξης ART σε επιλεγμένες, χαμηλού κινδύνου περιπτώσεις.

Λόγω σημαντικής νεφροτοξικότητας, η Amphotericin B deoxycholate θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο, εάν η Liposomal Amphotericin B δεν είναι διαθέσιμη.

Η Flucytosine μπορεί να μην είναι διαθέσιμη. Εξετάστε το ενδεχόμενο αντικατάστασής της από Fluconazole 800 mg qd κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου.

Σε περίπτωση περιορισμένων διαθέσιμων πόρων, μια μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή πρότεινε ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν αποδεκτά σχήματα θεραπείας εφόδου τα εξής: i) Amphotericin B + Flucytosine για 1 εβδομάδα και μετά Fluconazole 1200 mg qd επί 1 εβδομάδα ή ii) Fluconazole 1200 mg qd + Flucytosine για 2 εβδομάδες.

5.3.4. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) **(Πίνακας 14)**

Διάγνωση αμφιβληστροειδοπάθειας: κλινική εικόνα τυπικών βλαβών αμφιβληστροειδή **ΚΑΙ** ανταπόκριση στη θεραπεία. Η διενέργεια PCR/NAT του υδατοειδούς και υαλοειδούς υγρού είναι προαιρετική.
Διάγνωση Οισοφαγίτιδας/Κολίτιδας: ανεύρεση ελκών μέσω ενδοσκόπησης **ΚΑΙ** τυπική ιστοπαθολογική εικόνα (κυτταρικά/πυρηνικά έγκλειστα) με ταυτοποίηση αντιγόνων CMV.
Διάγνωση Εγκεφαλίτιδας/Μυελίτιδας: κλινική εικόνα **ΚΑΙ** θετική PCR/NAT ΕΝΥ **ΚΑΙ** αποκλεισμός άλλης παθολογίας. Ο έλεγχος αντισωμάτων και η PCR/NAT στο αίμα δεν χρησιμεύει στη διάγνωση της νόσου τελικού οργάνου, αλλά είναι υποστηρικτική.
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας: παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

	Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Σχόλια**
Αμφιβληστροειδοπάθεια, βλάβες άμεσα απειλητικές για την όραση	**Ganciclovir** ή **Foscarnet**	5 mg/kg bid, i.v. 90 mg/kg bid, i.v.	3 εβδομάδες, ακολουθεί δευτερογενής προφύλαξη. Ως εναλλακτική θεραπεία σε περίπτωση τοξικότητας ή αντοχής στο **Ganciclovir.** Ορισμένοι ειδικοί θα προσέθεταν ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις Ganciclovir (2mg) ή Foscarnet (2,4 mg) για 1-4 δόσεις σε διάστημα 7-10 ημερών, σε συνδυασμό με τη συστηματική θεραπεία για τον CMV.
Αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρές, περιφερικές αμφιβληστροειδικές βλάβες	**Valganciclovir** **ή** **Foscarnet**	900 mg bid, p.o. λήψη με φαγητό 90 mg/kg bid, i.v.	2-3 εβδομάδες, μετά δευτερογενής προφύλαξη.
Οισοφαγίτιδα/Κολίτιδα	**Ganciclovir** **ή** **Foscarnet** **ή** **Valganciclovir**	5 mg/kg bid i.v. 90 mg/kg bid i.v. 900 mg bid p.o. (λήψη με φαγητό) 900 mg bid, p.o. (λήψη με φαγητό)	Θεραπεία για 3-6 εβδομάδες, αντίστοιχα, μέχρι την εξάλειψη των συμπτωμάτων. Ακολουθεί δευτερογενής προφύλαξη (με από του στόματος valganciclovir εφόσον είναι ανεκτό) Σε ηπιότερη νόσο, αν η αγωγή p.o. είναι καλά ανεκτή.
Εγκεφαλίτιδα/Μυελίτιδα	**Ganciclovir** **και/ή** **Foscarnet**	5 mg/kg bid i.v. 90 mg/kg bid i.v.	Θεραπεία μέχρι την εξάλειψη των συμπτωμάτων και τη διαπίστωση της παύσης ή εξάλειψης του πολλαπλα-σιασμού του ιού στο ΕΝΥ (αρνητική PCR DNA-CMV στο ΕΝΥ). Η αγωγή είναι εξατομικευμένη σύμφωνα με τα κλινικά συμπτώματα και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν χορήγηση ganciclovir σε συνδυασμό με foscarnet.

Δευτερογενής προφύλαξη / Θεραπεία συντήρησης: CMV Αμφιβληστροειδοπάθεια		
Διακοπή: αν CD4 >100 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για διάστημα άνω των 3 μηνών.		
Τα σχήματα που παρατίθενται είναι εναλλακτικά	**Valganciclovir**	900 mg qd p.o. (λήψη με φαγητό)
	ή Ganciclovir	5 mg/kg qd x 5 ημέρες την εβδομάδα, i.v.
	ή Foscarnet	90-120 mg/kg qd x 5 ημέρες την εβδομάδα) i.v.
Το Cidofovir (+probenecid) θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που δεν ανέχονται τις άλλες θεραπείες που αναφέρονται.		

5.3.5. Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (**Πίνακας 15**)

Θεραπεία PML	
Καθοριστική διάγνωση (εργαστηριακή): ενδείξεις παρουσίας JCV-DNA στο ΕΝΥ **ΚΑΙ** παρουσία συμβατής κλινικής-ακτινολογικής εικόνας. **Καθοριστική διάγνωση (ιστολογική):** τυπικά ιστολογικά ευρήματα με ενδείξεις παρουσίας αντιγόνου JCV-DNA in situ ή JCV-DNA **ΚΑΙ** παρουσία συμβατής κλινικής-ακτινολογικής εικόνας. **Πιθανολογούμενη διάγνωση:** συμβατή κλινική-ακτινολογική εικόνα, αν υπάρχει αρνητική εξέταση για την παρουσία JCV-DNA στο ΕΝΥ ή επί απουσίας εξέτασης. Η παρουσία JCV-DNA στο πλάσμα μπορεί να υποβοηθήσει τη διάγνωση της PLM, ιδιαίτερα εάν δεν είναι δυνατή η εξέταση στο ΕΝΥ. Επίσης, μπορεί να αποτελέσει δείκτη επιδείνωσης της νόσου.	
Το άτομο δεν λαμβάνει ART	Άμεση έναρξη αντιρετροϊκής. Οι αναστολείς ιντεγκράσης μπορεί να αποτελούν μία λογικά προτιμώμενη επιλογή, δεδομένης της ανάγκης για ταχεία ανοσολογική αποκατάσταση στη νόσο αυτή. Προσοχή για την εμφάνιση IRIS.
Το άτομο λαμβάνει ART, ιολογική αποτυχία	Βελτιστοποίηση αντιρετροϊκού σχήματος. Οι αναστολείς ιντεγκράσης μπορεί να αποτελούν μία λογικά προτιμώμενη επιλογή, δεδομένης της ανάγκης για ταχεία ανοσολογική αποκατάσταση στη νόσο αυτή. Προσοχή για την εμφάνιση IRIS.
Το άτομο λαμβάνει ART για εβδομάδες-μήνες ή λαμβάνει αποτελεσματική ART	Συνέχιση της τρέχουσας αντιρετροϊκής αγωγής.

5.3.6. Λοιμώξεις από Μη Φυματιώδη Μυκοβακτηρίδια (M. avium complex, M. genavense, M. kansasii) (**Πίνακας 16**)

Διάγνωση: κλινική εικόνα και καλλιέργειες αίματος, λεμφαδένων, μυελού των οστών ή άλλου συνήθως στείρου δείγματος. Για κάθε θεραπευτικό σχήμα, να ελέγχονται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα. **Η διάγνωση ενεργού φυματίωσης θα πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη αντιφυματικών φαρμάκων (rifampicin, rifabutin, ethambutol, isoniazid)**.			
Λοίμωξη που οφείλεται στα μυκοβακτηρίδια *Avium-intracellulare complex* (MAC)			
Προτιμώμενη θεραπεία	**Clarithromycin** **+ Ethambutol** **+/- Rifabutin** Το Rifabutin μπορεί να αντικατασταθεί με: **Levofloxacin ή Moxifloxacin** + **Amikacin**	500 mg bid, p.o. 15-20 mg/kg qd, p.o. 300 mg qd, p.o. (ή 150 mg qd, αν PI/b) 500 mg qd, p.o. 400 mg qd, p.o. 10-15 mg/kg qd, i.v.	12 μήνες, έπειτα δευτερογενής προφύλαξη. Το **Rifabutin** έχει ειδική ένδειξη σε περίπτωση σοβαρής νόσου, αν υπάρχει υποψία αντοχής στις μακρολίδες ή την **Ethambutol**, σοβαρή ανοσοκαταστολή (CD4 <50 κυττ./μL), σε υψηλό βακτηριακό φορτίο (>2 log CFU/ml αίματος), όχι συγχορήγηση με ART. **Levofloxacin/Moxifloxacin ή Amikacin:** Να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησής τους ως 4ου φάρμακο για τη διάσπαρτη ή σοβαρή/ ανθεκτική νόσο (δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με επιπρόσθετο κλινικό όφελος).
	Azithromycin **+ Ethambutol**	500 mg qd, p.o. 15-20 mg/kg qd, p.o.	Εξετάστε τη χορήγηση επιπλέον φαρμάκων, όπως ανωτέρω.
Λοίμωξη που οφείλεται στα μυκοβακτηρίδια *M. kansasii*			
	Rifampicin **+ Isoniazid** **+ Ethambutol** **ή** **Rifampicin** **+ Clarithromycin** **+ Ethambutol**	600 mg qd, p.o. 300 mg qd, p.o. 15-20 mg/kg qd, p.o. 600 mg qd, p.o. 500 mg bid, p.o. 15-20 mg qd, p.o.	12 μήνες μετά από αρνητική καλλιέργεια 12 μήνες μετά από αρνητική καλλιέργεια
Δευτερογενής Προφύλαξη - Θεραπεία συντήρησης για λοίμωξη από MAC			
Διακοπή: αν CD4 >100 κυττ./μL και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για περισσότερο από 6 μήνες και χορήγηση θεραπείας έναντι MAC για 12 μήνες τουλάχιστον.			
Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια M. *avium complex* (MAC) Τα σχήματα που παρατίθενται είναι εναλλακτικά	**Clarithromycin** **+ Ethambutol** **ή Azithromycin** **+ Ethambutol**	500 mg bid, p.o. 15-20 mg/kg qd, p.o. 500 mg qd, p.o. 15-20 mg/kg qd, p.o.	

5.3.7. Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης (IRIS) (**Πίνακας 17**)

Ορισμός	
- Παράδοξο IRIS: παράδοξη επιδείνωση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της σχετικής με την αντιρετροϊκή αγωγή περιόδου ανοσολογικής αποκατάστασης ΚΑΙ εμφάνιση συνοδών σημείων φλεγμονής (βάσει φυσικής εξέτασης, απεικονιστικού ελέγχου ή βιοψίας ιστού), έχοντας αποκλείσει την αναμενόμενη πορεία μιας υπό θεραπεία ή μη καιροσκοπικής λοίμωξης, ή τις φαρμακευτικές τοξικότητες. **- Εκδηλούμενο (ή αποκαλυπτόμενο - unmasking) IRIS: νέα έναρξη συμπτωμάτων** κατά τη διάρκεια της σχετικής με την αντιρετροϊκή αγωγή περιόδου ανοσολογικής αποκατάστασης **ΚΑΙ** εμφάνιση συνοδών σημείων φλεγμονής (βάσει φυσικής εξέτασης, απεικονιστικού ελέγχου ή βιοψίας ιστού), έχοντας αποκλείσει την αναμενόμενη πορεία μιας υπό θεραπεία ή μη καιροσκοπικής λοίμωξης, ή τις φαρμακευτικές τοξικότητες.	
Πρόληψη	
Κρυπτοκοκκική Μηνιγγίτιδα	
Παράδοξο IRIS	Έναρξη θεραπείας με **Amphotericin B** + **Flucytosine** και καθυστέρηση έναρξης ART για τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες.
Εκδηλούμενο IRIS	Προσδιορισμός κρυπτοκοκκικού αντιγόνου ορού σε νεοδιαγνωσθέντα HIV θετικά άτομα με CD4 <100 κυττ./μL. Σε περίπτωση ανίχνευσης κρυπτοκοκκικού αντιγόνου, να αποκλείεται η ενεργός κρυπτοκοκκική νόσος και ειδικότερα να εξετάζεται το ΕΝΥ για τον αποκλεισμό κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Αφού αποκλειστεί η μηνιγγίτιδα, έναρξη πρώιμης (pre-emptive) θεραπείας.
Φυματίωση	
Παράδοξο IRIS	Ταυτόχρονη έναρξη ART και προφυλακτικής χορήγησης prednisone σε άτομα με CD4 <100 κυττ./μL, στα οποία έγινε έναρξη αντιφυματικής αγωγής εντός 30 ημερών πριν την ART, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης TB-IRIS κατά 30%. Δοσολογία **prednisone:** 40 mg qd, p.o. για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg qd, p.o. για 2 εβδομάδες.
Θεραπεία	
Σε γενικές γραμμές, το σχετιζόμενο με τις καιροσκοπικές λοιμώξεις IRIS, υποχωρεί εντός ολίγων εβδομάδων με συνέχιση της εξειδικευμένης για τις καιροσκοπικές λοιμώξεις θεραπείας, χωρίς διακοπή της ART και χωρίς αντιφλεγμονώδη αγωγή. Σε περιπτώσεις που η χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής εξετάζεται από το θεράποντα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή ή μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση τους ή εξειδικευμένα σχήματα χορήγησής τους στις συγκεκριμένες καταστάσεις.	
TB-IRIS	Συστήνεται έναρξη συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών (π.χ. Prednisone 1,5 mg/kg/ημέρα p.o. για 2 εβδομάδες, έπειτα 0,75 mg/kg/ημέρα για 2 εβδομάδες).
Απειλητικό για τη ζωή σχετιζόμενο με το ΚΝΣ IRIS:	
TB-Μηνιγγίτιδα	**Prednisone:** 1,5 mg/kg/ημέρα p.o. για 2 εβδομάδες, έπειτα σταδιακή μείωση της δόσης.
Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	**Methylprednisolone:** 1 g/ημέρα για 3-5 ημέρες, i.v. ή δεξαμεθαζόνη 0,3 mg/mg/ημέρα i.v. για 3-5 ημέρες και έπειτα από του στόματος λήψη με σταδιακή μείωση της δόσης.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EACS Guidelines Version 12, October 2023 https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf
2. Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής και θεραπείας καιροσκοπικών λοιμώξεων σε ενήλικες και εφήβους με HIV λοίμωξη. ΕΟΔΥ 2022. Πηγή: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/08/hiv-aids-kat-odigies-eacs-2024.pdf
3. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης σε κλινικές δομές και στην κοινότητα. ΕΟΔΥ 2022.
4. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/03/hiv-testing_2022.pdf
5. HIV λοίμωξη: προκαταρτικά επιδημιολογικά δεδομένα για το χρονικό διάστημα 1/1/23 έως 31/10/23. ΕΟΔΥ 2023.
6. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/07/epidimiologiko-deltio-hiv-2023-synoptiko-1.pdf
7. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults 2022. Recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. JAMA. 2023;329:63-84.
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586306/
9. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1, 2022, https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.

Κεφάλαιο 28

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ & ΜΑΙΕΥΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Συντονιστής:
Αριστοτέλης Τσιάκαλος

Ομάδα Εργασίας:
Αλέξανδρος Ψαρρής, Χριστίνα Καρασμάνη

1. Μυκητιασικές κολπίτιδες

1.1. *Ορισμός*

Η κολπική μυκητίαση, γνωστή και ως αιδοιοκολπική καντιντίαση (VVC), προκαλείται κυρίως από τα διάφορα είδη *Candida.* Το 75% των γυναικών θα εμφανίσει ένα επεισόδιο στη ζωή του, ενώ το 45% εμφανίζει σποραδικά επεισόδια. Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (τουλάχιστον 3 επιβεβαιωμένα επεισόδια/έτος) αφορούν στο 5% των περιπτώσεων. Συνηθέστερο αίτιο είναι η υπερανάπτυξη των ειδών *Candida*, συνήθως *Candida albicans*, που μεταναστεύουν από τον γαστρεντερικό σωλήνα διαμέσου του περινέου στον κόλπο. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που επιβεβαιωμένα έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων είναι η χρήση αντιμικροβιακών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κύηση, οι ορμονικές διακυμάνσεις, η ανοσοκαταστολή και η χρήση αντισυλληπτικών υψηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα. Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια έχει διαπιστωθεί συσχέτιση με πολυμορφισμούς τόσο στο γονίδιο SIGLEC-15 όσο και σε αυτά που καθορίζουν την έκφραση των TLR-2/TLR-4 και της MBL. Τα συχνότερα απαντώμενα στελέχη είναι τα παρακάτω: *Candida albicans* (90% των περιπτώσεων), *Nakaseomyces glabratus* (παλαιότερα *C. glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (παλαιότερα *C. krusei*), *C. tropicalis, C. parapsilosis* και *C. guillermondii.* Το στέλεχος *Saccharomyces cerevisae* απαντάται στο 1-2% των κολπικών καλλιεργειών χωρίς να είναι παθογόνο.
Διακρίνονται σε ανεπίπλεκτες και επιπλεγμένες με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1** και αναλόγως καθορίζεται η θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Πίνακας 1. Κριτήρια ταξινόμησης μυκητιασικών κολπίτιδων

Ανεπίπλεκτη μυκητιασική κολπίτιδα	Επιπλεγμένη μυκητιασική κολπίτιδα
● Σποραδική <3 επεισόδια/έτος. ● Οφειλόμενη σε *Candida albicans.* ● Ήπιας ή μέσης βαρύτητας (ελάχιστη ή τοπική ερυθρότητα με ή χωρίς οίδημα και απουσία ραγάδων). ● Αφορά ανοσοεπαρκείς ασθενείς	● Υποτροπιάζουσα >3 επεισόδια/έτος. ● Οφειλόμενη σε στελέχη non-*Candida albicans.* ● Εμφανίζεται κατά την κύηση. ● Μεγάλης βαρύτητας (έντονη ερυθρότητα με οίδημα και παρουσία ραγάδων). ● Προσβάλει γυναίκες με ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων).

1.2. Κλινική εικόνα

Η συνήθης κλινική εικόνα συνοδεύεται από κνησμό του αιδοίου ή/και του κόλπου, κολπικές εκκρίσεις (άοσμες παχύρρευστες, λευκές, όμοιες με τυρόπηγμα), ερύθημα και οίδημα του αιδοίου και του κολπικού βλεννογόνου, δυσουρία και δυσπαρεύνια.

1.3. Διάγνωση

Η υποψία της κολπικής μυκητίασης βασίζεται στην παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (δυσουρία, κνησμός, αυξημένες κολπικές εκκρίσεις, οίδημα και ερυθρότητα του αιδοίου) ενώ η διάγνωση τίθεται υποχρεωτικά με τη μικροσκοπική εξέταση των κολπικών εκκρίσεων με φυσιολογικό ορό ή/και διάλυμα 10% KOH, χρησιμοποιώντας μικροσκόπιο φωτός ή αντίθετης φάσης με οπτική μεγέθυνση ×400. Η ανεύρεση βλαστοσπορίων και/ή υφών/ψευδοϋφών θέτει τη διάγνωση στο 50-80% των περιπτώσεων. Το κολπικό pH είναι συνήθως φυσιολογικό (4-4,5). Η ευαισθησία και ειδικότητα με το συνδυασμό χρήσης των κλασσικών διαγνωστικών μέσων: α) ιστορικό, β) κολπική εξέταση, γ) pH και δ) μικροσκόπηση είναι 83,8% και 84,8%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με αρνητική μικροσκοπική εξέταση και παρουσία συμπτωμάτων συνιστάται έλεγχος με μοριακά τεστ (NAAT) ή καλλιέργεια κολπικών εκκρίσεων σε Sabouraud 2% σακχαρούχου άγαρ. Η λήψη καλλιεργειών συνίσταται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αντιμυκητική αγωγή ή εμφανίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια λόγω αυξημένης επίπτωσης των αντοχών στις αζόλες. Η ανίχνευση *Candida* σε καλλιέργεια χωρίς συνοδά συμπτώματα δεν αποτελεί ένδειξη θεραπείας, καθώς 10-20% των γυναικών εμφανίζει ασυμπτωματική φορεία.

1.4. Θεραπεία

1.4.1. Ανεπίπλεκτη μυκητιασική κολπίτιδα

Συστήνεται η χρήση αζολών, εκτός από την περίπτωση δυσανεξίας ή αλλεργίας. Από του στόματος συστήνεται η χορήγηση εφάπαξ κάψουλας φλουκοναζόλης 150 mg (μία δόση αρκεί, διότι η φλουκοναζόλη διατηρεί θεραπευτικά επίπεδα στις κολπικές εκκρίσεις για 72 ώρες τουλάχιστον, μετά τη χορήγησή της). Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν τοπικά αζόλες υπό τη μορφή ενδοκολπικού υπόθετου ή κολπικής κρέμας (κλοτριμαζόλη, μικοναζόλη, φεντικοναζόλη, νυστατίνη, βορικό οξύ) σε εφάπαξ δόση ή σε βραχυχρόνια σχήματα 3-7 ημερών (**Πίνακας 2**).

1.4.2. Επιπλεγμένη μυκητιασική κολπίτιδα

Χορήγηση per os συνολικά τριών δόσεων 150 mg φλουκοναζόλης με απόσταση 72 ωρών μεταξύ τους ή εναλλακτικά 200 mg ιτρακοναζόλης per os, για 3 ημέρες. Η αγωγή με τα ίδια ενδοκολπικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται και στις ανεπίπλεκτες κολπίτιδες συστήνεται να επεκτείνεται σε χρόνο 7-14 ημερών. Κατά την κύηση, η αντιμετώπιση περιορίζεται σε τοπικές θεραπείες, καθώς η χρήση συστηματικών αντιμυκητιακών φαρμάκων δεν είναι ασφαλής, διότι έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση αυτόματων αποβολών. Συστήνεται η χορήγηση κολπικής κρέμας κλοτριμαζόλης 1% για 7 ημέρες ή μικοναζόλης 2% για 7 ημέρες ή κολπικών υπόθετων νυστατίνης 100.000 IU για 14 ημέρες. Η μυκητιασική αιδοιοκολπίτιδα δεν φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα, κατά συνέπεια συστήνεται η χορήγηση θεραπείας μόνο σε συμπτωματικές εγκύους με επιβεβαιωμένη νόσο. Σε λοιμώξεις από στελέχη non-Candida albicans (NAC) η χρήση των αζολών είναι συνήθως αναποτελεσματική λόγω αντοχής. Συστήνεται η χορήγηση ενδοκολπικά υπόθετου βορικού οξέος 600 mg , μία φορά την ημέρα για 14-21 ημέρες. Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν τοπικά, κολπική κρέμα φλουκυτοσίνης 16%, κολπικά υπόθετα αμφοτερικίνης Β 50 mg ή κολπικά υπόθετα νυστατίνης 100.000 IU καθώς και από του στόματος βορικοναζόλη. Τα νεότερα αντιμυκητικά με δραστικότητα έναντι των NAC (οτεσακοναζόλη, ibrexafungerp) δεν είναι προς το παρόν ευρέως διαθέσιμα (**Πίνακας 3**).

1.4.3. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

Ως υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση ορίζεται η εμφάνιση τριών ή περισσότερων επιβεβαιωμένων επεισο-

δίων ετησίως. Απαιτείται μακροχρόνια κατασταλτική αγωγή, αφού προηγηθεί ταυτοποίηση του στελέχους και αντιμυκητόγραμμα. Τα κλασικά σχήματα είναι: α) χορήγηση φλουκοναζόλης per os 150 mg, σε τρεις δόσεις τις ημέρες 1, 4 και 7 και ακολούθως αγωγή συντήρησης με εβδομαδιαία χορήγηση για διάστημα έξι μηνών, β) χορήγηση φλουκοναζόλης per os 200 mg, σε τρεις δόσεις τις ημέρες 1, 3 και 5, στη συνέχεια εβδομαδιαία χορήγηση για 2 μήνες, κάθε 2 εβδομάδες για 4 μήνες και κάθε μήνα για 6 μήνες (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης απλής μυκητιασικής κολπίτιδας

Οδός χορήγησης	**Φάρμακο**	**Δοσολογία**
Από του στόματος	Φλουκοναζόλη	150 mg άπαξ
Ενδοκολπικές ταμπλέτες	Κλοτριμαζόλη 500 mg	1 ημέρα
	Κλοτριμαζόλη 100 mg	7 ημέρες
	Φεντικοναζόλη 600 mg	1 ημέρα
	Φεντικοναζόλη 200 mg	3 ημέρες
Ενδοκολπικά υπόθετα	Νυστατίνη 100.000 IU	7 ημέρες
	Βορικό οξύ 600 mg	7 ημέρες
Ενδοκολπικές κρέμες	Μικοναζόλη 2%	7 ημέρες
	Μικοναζόλη 4%	3 ημέρες

Πίνακας 3. Θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης επιπλεγμένης κολπικής μυκητίασης

Κατηγορία	**Θεραπεία**
Σοβαρή μυκητιασική κολπίτιδα	Τοπικά σκευάσματα για 7-14 ημέρες, *ή* Φλουκοναζόλη 150 mg τις ημέρες 1,4,7, *ή* Ιτρακοναζόλη 200 mg για 3 ημέρες.
Υποτροπιάζοντα επεισόδια	Φλουκοναζόλη 150 mg εβδομαδιαία για 6 μήνες *ή* Φλουκοναζόλη 200 mg σε σχήμα tapering για 1 έτος.
Non-albicans Candida	Βορικό οξύ ενδοκολπικά για 3 εβδομάδες, Νυστατίνη, Αμφοτερικίνη Β, Φλουκυτοσίνη.
Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς	Θεραπεία 7-14 ημερών με τα κλασικά αντιμυκητικά σκευάσματα
Κύηση	Τοπικά σκευάσματα μόνο (Νυστατίνη, Μικοναζόλη, Κλοτριμαζόλη).
HIV λοίμωξη	Αυξημένη αντοχή στις αζόλες, προσαρμογή θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

2. Βακτηριακή κόλπωση

2.1. Ορισμός

Η βακτηριακή κόλπωση (Bacterial Vaginosis-BV) αποτελεί μία νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας, υπερανάπτυξη αναερόβιων βακτηρίων και απουσία φλεγμονής. Συγκεκριμένα, μειώνεται ο αριθμός των λακτοβακίλλων στον κόλπο, ενώ υπεραναπτύσσονται αναερόβια βακτήρια, όπως τα είδη *G. vaginalis, Prevotella spp.* και *Mobiluncus spp*. Βασικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία πολυμικροβιακού βιοφίλμ στα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα που την καθιστά συχνά υποτροπιάζουσα.

2.2. Κλινική εικόνα

Το συχνότερο σύμπτωμα της βακτηριακής κόλπωσης είναι η αυξημένη κολπική έκκριση που έχει υπόλευκο χρώμα, είναι ομοιογενής και δύσοσμη (με χαρακτηριστική οσμή ιχθύος). Η οσμή γίνεται πιο έντονη μετά από τη σεξουαλική επαφή ή κατά την περίοδο. Η πλειονότητα των ασθενών με μικροσκοπική εικόνα βακτηριακής κόλπωσης είναι ασυμπτωματικές (50-70%). Από αυτές μόνο 12-18% θα εμφανίσει συμπτώματα, τελικά.

2.3. Διάγνωση

Έχουν προταθεί πολυάριθμα κριτήρια για τη διάγνωση της βακτηριακής κόλπωσης. Από τα πλέον διαδεδομένα είναι τα κλινικά κριτήρια Amsel, η βαθμολογία Nugent και η χρήση των κριτηρίων Hay-Ison στη χρώση Gram και ο έλεγχος με NAAT. Η κλινική διάγνωση της BV σύμφωνα με τα κριτήρια Amsel απαιτεί τουλάχιστον τρία από τα ακόλουθα τέσσερα συμπτώματα ή σημεία:

- Ομοιογενές, λεπτόρευστο έκκριμα που καλύπτει ομαλά τα κολπικά τοιχώματα.
- Clue cells (χαρακτηριστικά κολπικά επιθηλιακά κύτταρα η επιφάνεια των οποίων είναι πλήρως καλυμμένη από βακτήρια) στη μικροσκοπική εξέταση.
- pH του κολπικού υγρού >4,5.
- Οσμή ιχθύος του κολπικού εκκρίματος πριν ή μετά την προσθήκη 10% KOH (Whiff test).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων Amsel είναι 90% και 77%, αντίστοιχα. Η χρήση των κριτηρίων Nugent στο κολπικό δείγμα μετά τη Gram χρώση αποτέλεσε για χρόνια το χρυσό κανόνα της διάγνωσης. Βαθμολογία Nugent 0-3 είναι συμβατή με κολπική χλωρίδα που κυριαρχούν οι λακτοβάκιλλοι, 4-6 με ενδιάμεση μικροβιακή χλωρίδα με υπεροχή της *Gardnerella vaginalis* ή άλλου αναερόβιου και 7-10 με BV. Εναλλακτικός τρόπος διάγνωσης είναι η διενέργεια NAAT και η ταυτοποίηση των μικροβίων που είναι υπεύθυνα για τη συμπτωματολογία των ασθενών. Παγίδες στη διάγνωση αποτελούν η ύπαρξη θετικών κριτηρίων, καλλιεργειών ή η μοριακή ταυτοποίηση αναερόβιων μικροβίων σε ασυμπτωματικές γυναίκες καθώς και η ύπαρξη μικτής κολπίτιδας (δηλαδή συνδυασμός είτε με αερόβια μικρόβια ή με μύκητες).

2.4. Θεραπεία

Η θεραπεία της BV συνιστάται σε γυναίκες με συμπτώματα. Τα καθιερωμένα οφέλη της θεραπείας είναι η ανακούφιση από τα κολπικά συμπτώματα. Αν και τα βακτήρια που σχετίζονται με την BV μπορούν να εντοπιστούν στα γεννητικά όργανα του άρρενος, η θεραπεία των σεξουαλικών συντρόφων δεν έχει όφελος για την πρόληψη της υποτροπής της BV. Η ύπαρξη BV στην κύηση έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού, όμως η θεραπευτική παρέμβαση **δεν** σχετίζεται με μείωση του κινδύνου. Με αυτά τα δεδομένα δεν απαιτείται προσυπτωματικός έλεγχος για BV κατά τη διάρκεια της κύησης. Η θεραπεία της BV συνιστάται για όλες τις συμπτωματικές έγκυες γυναίκες, όπως και εκτός κύησης. Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να λάβουν θεραπεία με οποιοδήποτε από τα συνιστώμενα σχήματα που χρησιμοποιούνται για τις μη έγκυες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**. Η μετρονιδαζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και στη γαλουχία.

Πίνακας 4. Θεραπεία της βακτηριακής κόλπωσης (BV)

Φάρμακο	Δοσολογία
Μετρονιδαζόλη	500 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες
Μετρονιδαζόλη (γέλη)	Γέλη 0,75%, (5 g) ενδοκολπικά, 1 φορά την ημέρα για 5 ημέρες
Κλινδαμυκίνη (γέλη)	Γέλη 2%, (5 g) ενδοκολπικά πριν από την κατάκλιση, για 7 ημέρες
Κλινδαμυκίνη	300 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες
Κλινδαμυκίνη (υπόθετο)	100 mg ενδοκολπικά, μια φορά κατά την κατάκλιση, για 3 ημέρες

3. Τριχομοναδική κολπίτιδα

3.1. Ορισμός

Το πρωτόζωο *Trichomonas vaginalis* ευθύνεται για τη σεξουαλικώς μεταδιδόμενη λοίμωξη της ουρογεννητικής οδού που συνήθως εκδηλώνεται ως κολπίτιδα. Αποτελεί τη συχνότερη μη ιογενή σεξουαλικώς μεταδιδόμενη λοίμωξη παγκοσμίως (5,3%).

3.2. Κλινική εικόνα

Μέχρι και 70% των γυναικών μπορεί να είναι ασυμπτωματικές. Στην οξεία λοίμωξη τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυώδη, λεπτόρευστη και δύσοσμη κολπική έκκριση που συσχετίζεται με αίσθημα καύσου, κνησμού, δυσουρία, άλγος στο υπογάστριο και δυσπαρεύνια. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί κολπική αιμόρροια μετά από σεξουαλική επαφή. Με δεδομένο ότι μόνο το 11-17% των γυναικών με τριχομοναδική κολπίτιδα παρουσιάζουν τα τυπικά συμπτώματα, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει χαμηλό ουδό για να κάνει έλεγχο για τριχομονάδα. Η χρόνια λοίμωξη συνοδεύεται από ηπιότερα συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν κνησμό, δυσπαρεύνια και κάποιες φορές κολπική υπερέκκριση. Στην αντικειμενική εξέταση αναγνωρίζεται ερύθημα του βλεννογόνου του κόλπου και του αιδοίου. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν στικτές αιμορραγικές εστίες «δίκην φράουλας» στον τράχηλο (2%).

3.3. Διάγνωση

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση είναι η λήψη PCR, με ευαισθησία και ειδικότητα >98%. Η τριχομονάδα ενδέχεται να διαγνωσθεί με άμεση μικροσκόπηση κολπικού υγρού (ευαισθησία 60-70%), λόγω του χαρακτηριστικού της σχήματος και της κινητικότητάς της (τα πρώτα 10-20 λεπτά μετά τη λήψη του δείγματος), ενώ η μέτρηση του pH, που συνήθως είναι αυξημένο και απαντάται και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις, έχει χαμηλή ειδικότητα. Η καλλιέργεια κολπικού υγρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται **μόνο** σε περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών για έλεγχο της ευαισθησίας. Οι ασθενείς με τριχομονάδα θα πρέπει να ελέγχονται και για την ύπαρξη άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων τόσο οι ίδιοι όσο και οι σεξουαλικοί τους σύντροφοι. Συστήνεται ο συστηματικός ετήσιος διαγνωστικός έλεγχος σε οροθετικές με HIV γυναίκες, λόγω πολύ αυξημένης επίπτωσης.

3.4. Θεραπεία

Η συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής σε υγιείς ενήλικες και εγκύους ασθενείς είναι η χορήγηση μετρονιδαζόλης 500 mg από του στόματος, δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Εναλλακτικά σχήματα για υγιείς ενήλικες περιλαμβάνουν τη χορήγηση σεκνιδαζόλης 2g από του στόματος σε εφάπαξ δόση ή τινιδαζόλης 2 g από του στόματος σε εφάπαξ δόση (**Πίνακας 5)**. Η τινιδαζόλη δεν συστήνεται στην κύηση. Λόγω του υψηλού ποσοστού μόλυνσης της ουρήθρας και των παραουρηθρικών αδένων στις γυναίκες, η συστηματική θεραπεία είναι απαραίτητη. Η χρήση μετρονιδαζόλης σε μορφή γέλης δεν συνιστάται, καθώς δεν επιτυγχάνει αποτελεσματική εκρίζωση της λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία και ο σύντροφος με εφάπαξ χορήγηση μετρονιδαζόλης 2g από του στόματος. Πρέπει να γίνεται σύσταση αποφυγής σεξουαλικής επαφής μέχρι το πέρας της θεραπείας και της ύφεσης των συμπτωμάτων. Η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με δοκιμασία PCR μετά το πέρας τουλάχιστον 3 εβδομάδων από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

3.4.1 Επίμονη ή υποτροπιάζουσα τριχομονάδωση

Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη οφείλεται σε ανεπαρκή θεραπεία, επαναλοίμωξη ή αντοχή στα φάρμακα. Συστήνεται να γίνεται έλεγχος της συμμόρφωσης του συντρόφου στην αγωγή. Ο βέλτιστος θεραπευτικός χειρισμός για την εμμένουσα και υποτροπιάζουσα τριχομονάδωση στις γυναίκες είναι η επανάληψη της θεραπείας με μετρονιδαζόλη σε υψηλότερη δόση.

Πίνακας 5. Θεραπεία της κολπικής λοίμωξης από τριχομονάδα

Θεραπεία	Δοσολογία	Διάρκεια	Παρατηρήσεις
Θεραπεία 1ης γραμμής	Μετρονιδαζόλη 500 mg, per os, 2 φορές την ημέρα	7 ημέρες	Συνιστάται ως θεραπεία εκλογής
Εναλλακτικές θεραπείες	Μετρονιδαζόλη 2 g, per os	Άπαξ	Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας
	Τινιδαζόλη 2 g, per os	Άπαξ	Μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής, καλύτερη ανοχή
Εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα	Μετρονιδαζόλη 500 mg, per os, 2 φορές την ημέρα	7 ημέρες (επανάληψη)	40% επιτυχία σε 2η προσπάθεια
	Μετρονιδαζόλη 2 g ημερησίως	7 ημέρες	70% επιτυχία σε αποτυχία του 2ου κύκλου

4. Αερόβια κολπίτιδα (AV)

4.1. Ορισμός

Η αερόβια κολπίτιδα (AV) αποτελεί μια ξεχωριστή λοιμώδη κολπίτιδα που συχνά συγχέεται με τη βακτηριακή κόλπωση. Χαρακτηρίζεται από την υπερανάπτυξη αερόβιων βακτηρίων, κυρίως εντεροβακτηριοειδών, με συνηθέστερα απαντώμενα τα: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *group B Streptococcus* και *E. faecalis*. Αποτελεί μια μορφή κολπικής δυσβίωσης με κυρίαρχο χαρακτηριστικό τη φλεγμονή σε συνδυασμό με τη μειωμένη παρουσία λακτοβακίλλων και την διαταραχή της ωρίμανσης του κολπικού επιθηλίου. Δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο αν η AV έχει αποκλειστικά λοιμώδη αιτιώδη συσχέτιση ή αν πρόκειται και για μια φλεγμονώδη διεργασία που ακολουθείται από δυσβίωση των μικροοργανισμών στο περιβάλλον του κόλπου. Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια συμπτώματα με διαλείπουσες υποτροπές, οι οποίες είναι και ιδιαίτερα συχνές.

4.2. Κλινική εικόνα

Συνήθως οι ασθενείς με AV αναφέρουν δύσοσμες, κολλώδεις ομοιογενείς κιτρινωπές εκκρίσεις, ενώ μπορεί να συνυπάρχει αίσθημα καύσου στο αιδοίο και στον κόλπο, δυσπαρεύνια, οίδημα και ερυθρότητα των έξω γεννητικών οργάνων. Στην κολπική εξέταση στις σοβαρές περιπτώσεις το κολπικό επιθήλιο και ο πρόδρομος εμφανίζουν ερυθρότητα, μικροαιμορραγίες και διαβρώσεις. Η βαριά αυτή κλινική οντότητα περιγράφεται ως αποφολιδωτική φλεγμονώδης κολπίτιδα (DIV - Desquamative Inflammatory Vaginitis) και αφορά το 5-8% των γυναικών με χρόνια συμπτώματα.

4.3. Διάγνωση

Ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της AV είναι η **μικροσκόπηση** υγρής φάσης (wet mount), όπου αξιολογείται η παρουσία λακτοβακίλλων, ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων, το ποσοστό των διεγερμένων πολυμορφοπύρηνων, η παρουσία μικροβίων και ο βαθμός της ατροφίας. Η βαρύτητα της AV, με βάση τον **Πίνακα 6**, βαθμολογείται με σκορ από 0 έως 10 ως ακολούθως: 0-2 (όχι AV), 3-4 (ήπια AV), 5-6 (μέτρια AV) και 7-10 (σοβαρή AV). Οι περισσότερες γυναίκες με AV έχουν θετικές καλλιέργειες κολπικού, όμως μια θετική καλλιέργεια δεν υποδηλώνει ότι η γυναίκα έχει AV και δεν συνιστάται για τη διάγνωση, ωστόσο η καλλιέργεια με αντιβιόγραμμα ευαισθησίας μπορεί να βοηθήσει στη στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή.

Πίνακας 6. Σύστημα αξιολόγησης της βαρύτητας της αερόβιας κολπίτιδας

Σκορ	**0**	**1**	**2**
Λακτοβάκιλλοι	I, IIa	IIb	III
Πολυμορφοπύρηνα	≤10/hpf	>10/hpf, ≤10/ επιθηλιακό κύτταρο	>10/επιθηλιακό κύτταρο
Ποσοστό τοξικών πολυμορφοπύρηνων	0%	<50%	>50%
Παραβασικά επιθηλιακά κύτταρα	Καθόλου	≤10%	>10%
Κολπική χλωρίδα	Φυσιολογική	Παρουσία βακίλλων	Κόκκοι/αλυσίδες

4.4. Θεραπεία

Η AV απαιτεί θεραπεία που καθορίζεται πάντα από τα μικροσκοπικά ευρήματα. Συστήνεται η χορήγηση συνδυαστικής τοπικής ή/και συστηματικής θεραπείας, ανάλογα με τη μορφή της νόσου που προεξάρχει: αντιμικροβιακά/αντισηπτικά (λοιμώδης συνιστώσα - παρουσία μεγάλου αριθμού κόκκων), κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά (φλεγμονώδης συνιστώσα - αυξημένη παρουσία πολυμορφοπύρηνων) ή/και οιστρογόνα (ατροφική συνιστώσα - χαμηλός δείκτης επιθηλιακής ωρίμανσης). Το τοπικό αντισηπτικό dequalinium chloride σε δόση 10mg για 6 ημέρες αποτελεί θεραπεία 1ης γραμμής σε οξεία AV ήπιας/μέτριας βαρύτητας όπως και η ενδοκολπική χορήγηση καναμυκίνης 100 mg σε 7ήμερο σχήμα. Η ενδοκολπική χορήγηση κλινδαμυκίνης 2% με φάσμα δράσης έναντι Gram (+) και αναερόβιων βακτηρίων σε συνδυασμό με την αντιφλεγμονώδη δράση της, αποτελεί θεραπεία 1ης εκλογής ανεξάρτητα από το score της AV. Από τα per os αντιμικροβιακά συστήνεται η χορήγηση της μοξιφλοξασίνης λόγω του ευρέος φάσματος δράσης της αφενός, αλλά κυρίως ένεκα της ιδιότητας των κινολονών να φείδονται των λακτοβακίλλων. Σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της AV κατέχουν τα στεροειδή (υδροκορτιζόνη/clobetasol) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επί αστοχίας της κλινδαμυκίνης και των άλλων αντιμικροβιακών, ιδίως όταν συνυπάρχει έντονη φλεγμονή, όπως τεκμηριώνεται από τα μικροσκοπικά ευρήματα. Σε περίπτωση που κυριαρχεί το στοιχείο της έντονης ατροφίας του κολπικού βλεννογόνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνα τους ή συνδυαστικά τοπικά οιστρογόνα σε χαμηλές δόσεις. Σε βαριά περιστατικά χρόνιας DIV συστήνεται η συγχορήγηση κλινδαμυκίνης, στεροειδών και οιστρογόνων, με βάση τα ευρήματα της μικροσκόπησης. Σημειωτέον ότι η αερόβια κολπίτιδα έχει συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης (χοριοαμνιονίτιδα, νεογνική σήψη, πρόωρο τοκετό, PROM), και χρήζει άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης. Τα δεδομένα που υπάρχουν, λόγω έλλειψης κλινικών μελετών, είναι λίγα και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες που να αφορούν στην κύηση. Συστήνεται η θεραπευτική αντιμετώπιση με τα φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια κατά την κύηση (κλινδαμυκίνη/τοπικά αντιμικροβιακά/στεροειδή) (**Πίνακας 7**).

Πίνακας 7. Προτεινόμενα σχήματα θεραπείας της αερόβιας κολπίτιδας (AV)

Θεραπεία	**Δοσολογία**	**Διάρκεια**	**Παρατηρήσεις**
Κλινδαμυκίνη 2%	5 g	7-21 ημέρες	Κολπική κρέμα
Dequalinium Chloride 10 g[1]	10 mg	6 ημέρες	Κολπικές ταμπλέτες
Kanamycin[2]	100 mg	7 ημέρες	Κολπικά υπόθετα
Moxifloxacin	400 mg	7 ημέρες	Per os
Υδροκορτιζόνη 10%	3-5 g	4-6 εβδομάδες	Κολπική κρέμα
Clobetasol 0,01% - 0,05%	5 g	4-6 εβδομάδες	Κολπική κρέμα

Tacrolimus 0,03%[2]	5 g	2-6 εβδομάδες	Κολπική κρέμα
Estradiol valearate 0,01%		4-12 εβδομάδες	Κολπικές ταμπλέτες/γέλη
Συνδυαστική χρήση κλινδαμυκίνης/ στεροειδών/ χαμηλής δόσης οιστρογόνων	Ενδοκολπικά	2-6 μήνες	Σε περιστατικά DIV

1. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Κυκλοφορεί ως μη συνταγογραφούμενο φάρμακο σε άλλες χώρες της ΕΕ και στο Ηνωμένο Βασίλειο.
2. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε μορφή που να μπορεί να χορηγηθεί κολπικά.

5. Χοριοαμνιονίτιδα

5.1. Ορισμός

Η χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί σοβαρή και συχνή επιπλοκή της κύησης που επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο, προκαλώντας φλεγμονή του χορίου, των αμνιακών μεμβρανών και του αμνιακού υγρού. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από 2-4% στους τελειόμηνους τοκετούς και μπορεί να φτάσει έως 40-70% στις πρόωρες γεννήσεις. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν: το κάπνισμα, η πρωτοτοκία, ο παρατεταμένος τοκετός, το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, οι πολλαπλές κολπικές εξετάσεις μετά τη ρήξη των υμένων και οι προϋπάρχουσες κολπικές λοιμώξεις. Ωστόσο, η χοριοαμνιονίτιδα μπορεί να εμφανιστεί και σε τελειόμηνες κυήσεις, ακόμα και χωρίς προϋπάρχουσα λοίμωξη. Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές ή ακόμα και θάνατο του εμβρύου ή/και της μητέρας. Τα συνηθέστερα βακτήρια που απομονώνονται είναι: *Prevotella bivia, Gardnerella vaginalis, Streptococcus* (Group A/B), *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*. Η ενδοφλέβια χορήγηση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών είναι η θεραπεία εκλογής, συμβάλλοντας στη μείωση της νοσηρότητας και της σοβαρότητας της λοίμωξης. Η ανίχνευση βακτηρίων στο αμνιακό υγρό επιβεβαιώνεται μόνο στο 61% των περιπτώσεων, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να συνυπάρχει και άσηπτη φλεγμονή, συνηγορώντας υπέρ του συμπεράσματος ότι η χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί μία ετερογενή κατάσταση που συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών.

5.2. Διάγνωση

Η διάγνωση της κλινικής χοριοαμνιονίτιδας βασίζεται, συνήθως κατ' αποκλειστικότητα, στην παρουσία σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ενδομήτρια λοίμωξη. Το βασικό κριτήριο αποτελεί η εμφάνιση πυρετού δίχως άλλη προφανή εστία λοίμωξης. Τα διαγνωστικά κριτήρια με βάση τις οδηγίες του NICHD και της ACOG χρησιμοποιούν τον όρο Triple I και διακρίνουν την χοριοαμνιονίτιδα σε πιθανή και επιβεβαιωμένη (**Πίνακας 8**). Επί υποψίας χοριοαμνιονίτιδας συστήνεται άμεση λήψη NAAT (έλεγχος για *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Ureoplasma urealyticum, Mycoplasma spp.*) και καλλιεργειών κολπικού και αμνιακού υγρού.

Πίνακας 8. Διαγνωστικά κριτήρια Triple I

Κριτήρια	**Χαρακτηριστικά**
Πυρετός στη μητέρα	>39°C σε μία μέτρηση ή >38°C σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με διαφορά 30 λεπτών.
Πιθανό Triple I	Πυρετός στη μητέρα, χωρίς εναλλακτική διάγνωση και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: • ταχυκαρδία του εμβρύου (καρδιακός ρυθμός >160 παλμοί/λεπτό) • λευκοκυττάρωση (λευκά αιμοσφαίρια >15.000/mm^3) • πυώδεις εκκρίσεις από το στόμιο του τραχήλου.

Επιβεβαιωμένο Triple I	Όλα τα παραπάνω και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: • παρουσία βακτηρίων στη Gram χρώση του αμνιακού υγρού ή χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αμνιακό υγρό (≤14 mg/dL) ή αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στο αμνιακό υγρό (>30/mm^3) ή θετική καλλιέργεια αμνιακού υγρού. • ιστολογικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη ή/και φλεγμονή στον πλακούντα, στις εμβρυικές μεμβράνες ή στις ομφαλικές φλέβες.

Επί υποψίας χοριοαμνιονίτιδας συστήνεται άμεση λήψη NAAT (έλεγχος για C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Ureoplasma urealyticum, Mycoplasma spp.) και καλλιεργειών κολπικού και αμνιακού υγρού.

5.3. Θεραπεία

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επίσπευσης του τοκετού, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης και δεν πρέπει να αναβάλλεται προκειμένου να χορηγηθούν προγεννητικά κορτικοστεροειδή. Ο κολπικός τοκετός είναι ασφαλής επιλογή, ενώ η καισαρική τομή πρέπει να εκτελείται επί ενδείξεων. Συστήνεται άμεση χορήγηση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών, με βάση τις διεθνείς οδηγίες (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της χοριοαμνιονίτιδας

Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής σε χοριοαμνιονίτιδα
Σε φυσιολογικό τοκετό
Αμπικιλλίνη 2 g x 4, iv + γενταμικίνη σε μία ημερήσια δόση 5 mg/kg ΣΒ, iv. + Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv **ή** Μετρονιδαζόλη 500 mg x 3, iv.
Σε καισαρική τομή
Πιπερακιλλίνη - Ταζομπακτάμη 4,5 g x 3, iv (4ωρη έγχυση).
Ερταπενέμη 1 g x 1, iv.
Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής σε χοριοαμνιονίτιδα
Αμπικιλλίνη - σουλμπακτάμη 3 g x 4, iv.
Κεφτριαξόνη 2 g x 1, iv + Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv.
Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη
Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg ΣΒ x 2, iv + γενταμικίνη σε μία ημερήσια δόση 5 mg/kg ΣΒ, iv.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα Ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα, όπου παρατηρούνται αυξημένες αντοχές των εντεροβακτηριοειδών στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά, συστήνεται σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα ή υποψία λοίμωξης από ανθεκτικό στέλεχος, λόγω συνύπαρξης παραγόντων κινδύνου, να προτιμώνται ευρύτερου φάσματος αντιμικροβιακά με δραστικότητα έναντι και των ESBLs και να πραγματοποιείται αποκλιμάκωση, όταν ταυτοποιηθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός (**Πίνακας 9**).

6. Ενδομητρίτιδα κατά τη λοχεία

6.1. Ορισμός

Η επιλόχεια ενδομητρίτιδα είναι λοίμωξη της μήτρας, που προκαλείται συνήθως από βακτήρια προερχόμενα από το κατώτερο γεννητικό σύστημα ή το γαστρεντερικό σωλήνα και τα οποία εισέρχονται στη μήτρα κατά τη διάρκεια του τοκετού. Μπορεί να εκδηλωθεί τις πρώτες έξι εβδομάδες της λοχείας και η επίπτωση

της αφορά σε περίπου 1-3% των κολπικών τοκετών και έως 27% των καισαρικών τομών. Η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, οι πολλαπλές κολπικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού, ο αποικισμός του κόλπου από GBS, η προϋπάρχουσα βακτηριακή κόλπωση και ιδίως η καισαρική τομή αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Η λοίμωξη τείνει να είναι πολυμικροβιακή και τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώνονται είναι τα ακόλουθα: *Streptococcus* (Group A/B), *Staphylococcus spp, Enterococcus spp, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides, Prevotella και Clostridium sp.* Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά ενδομητρίτιδας κατά τη λοχεία έχουν καλή πρόγνωση με τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής, όμως μπορεί να επιπλακούν με περιτονίτιδα, πυελική θρομβοφλεβίτιδα, σήψη και σχηματισμό ενδοκοιλιακού αποστήματος.

6.2. Κλινική εικόνα

Τα συνηθέστερα κλινικά συμπτώματα της επιλόχειας ενδομητρίτιδας είναι η εμφάνιση πυρετού, άλγους του υπογαστρίου στο ύψος της μέσης γραμμής και η ευαισθησία της μήτρας. Όταν επηρεάζονται τα παραμήτρια η διογκωμένη και ευαίσθητη μήτρα παρουσιάζει σκλήρυνση στη βάση των πλατέων συνδέσμων, που μπορεί να εκτείνεται στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου ή και στον οπίσθιο δουγλάσειο χώρο.

6.3. Διάγνωση

Η κλασική διαγνωστική τριάδα της ενδομητρίτιδας συνίσταται στα παρακάτω: α) πυρετός δίχως άλλη προφανή αιτία, β) άλγος ή ευαισθησία στο υπογάστριο ή στη μήτρα και γ) πυώδης έκκριση από τη μήτρα. Εάν ισχύουν δύο από τα τρία σημεία τίθεται η διάγνωση. Πέραν των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων, οι καλλιέργειες λοχείων σπάνια ενδείκνυνται, καθώς τα δείγματα από τον τράχηλο συνήθως επιμολύνονται με κολπική και τραχηλική χλωρίδα. Καλλιέργειες από το ενδομήτριο ενδείκνυνται μόνο όταν η ενδομητρίτιδα δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη αντιμικροβιακή θεραπεία και δεν υπάρχει άλλη προφανής αιτία λοίμωξης, οπότε το δείγμα πρέπει να λαμβάνεται με στείρα τεχνική. Δεν συστήνεται η λήψη αιμοκαλλιεργειών ως εξέταση ρουτίνας διότι μόνο στο 3% των επιλόχειων πυρετών ταυτοποιούνται μικρόβια. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις, όπου η λεχωίδα είναι ανοσοκατεσταλμένη, η ενδομητρίτιδα δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και όταν υπάρχει κλινική εικόνα σήψης.

6.4. Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της επιλόχειας ενδομητρίτιδας περιλαμβάνει ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή που χορηγείται ενδοφλέβια. Θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελεί ο συνδυασμός κλινδαμυκίνης 900 mg, iv, κάθε 8 ώρες και γενταμικίνης 5 mg/kg άπαξ ημερησίως, εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό αποικισμού από Group B *Streptococcus* (GBS) κατά την κύηση. Η προσθήκη αμπικιλλίνης (2 g, iv, κάθε 6 ώρες) συνιστάται εφόσον η ασθενής έχει ιστορικό γνωστού αποικισμού από GBS ή άγνωστο status. Η ενδοφλέβια αγωγή συστήνεται να συνεχίζεται μέχρι η λεχωίδα να παραμείνει απύρετη για τουλάχιστον 48-72 ώρες. Η συνέχιση της θεραπείας με από του στόματος αντιμικροβιακά δεν είναι απαραίτητη, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μεταναλύσεις και δεν συστήνεται. Εάν δεν παρατηρείται ύφεση του πυρετού εντός 48 έως 72 ωρών, θα πρέπει να εξεταστεί αφενός η πιθανότητα πυελικού αποστήματος ή, εάν δεν ανιχνεύεται απόστημα στις απεικονίσεις, σηπτικής πυελικής θρομβοφλεβίτιδας ή/και το ενδεχόμενο λοίμωξης από πολυανθεκτικά στελέχη. Σε περίπτωση καθυστερημένης έναρξης ενδομητρίτιδας της λοχείας η κλινική εικόνα είναι ήπια και παρά την απουσία συγκριτικών μελετών συστήνεται η χορήγηση per os αγωγής είτε αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού οξέος 875/125 mg x 2 ή συνδυασμός αμοξυκιλλίνης 500 mg x 3 με μετρονιδαζόλη 500 mg x 3, για 7 ημέρες (**Πίνακας 10)**.

Πίνακας 10. Θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της ενδομητρίτιδας της λοχείας

Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής σε ενδομητρίτιδα της λοχείας
Απουσία αποικισμού του κόλπου από GBS
Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv + γενταμικίνη σε μία ημερήσια δόση 5 mg/kg ΣΒ, iv.
Αποικισμός κόλπου από GBS ή άγνωστο status
Αμπικιλλίνη 2 g x 4, iv + γενταμικίνη σε μία ημερήσια δόση 5 mg/kg ΣΒ, iv. + Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv ή μετρονιδαζόλη 500 mg x 3, iv.
Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα παρεντερικής αγωγής σε ενδομητρίτιδα της λοχείας
Αμπικιλλίνη - σουλμπακτάμη 3 g x 4, iv.
Πιπερακιλλίνη - ταζομπακτάμη 4,5 g x 3, iv.
Κεφτριαξόνη 2 g x 1, iv + κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv.
Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη
Βανκομυκίνη 15-20 mg/Kg ΣΒ x 2, iv + γενταμικίνη, σε μία ημερήσια δόση 5 mg/kg ΣΒ, iv.
Θεραπευτικά σχήματα per os αγωγής σε ενδομητρίτιδα της λοχείας
Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ 875/125 mg x 2, per os
Αμοξυκιλλίνη 500 mg x 3, per os + μετρονιδαζόλη 500 mg x 3, per os

7. Πρόωρη ρήξη των υμένων

7.1. Ορισμός

Η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (PROM - Prelabor Rupture of Membranes) αναφέρεται στη ρήξη του αμνιακού υμένα πριν από την έναρξη του τοκετού. Ανάλογα με την ηλικία κύησης, διακρίνεται σε:

1. Ρήξη υμένων τελειόμηνης κύησης (PROM – Premature Rupture of Membranes): συμβαίνει μετά τις 37 εβδομάδες κύησης, και στις περισσότερες περιπτώσεις ο τοκετός ξεκινά αυτόματα εντός 24 ωρών.
2. Πρώιμη πρόωρη ρήξη των υμένων (PPROM - Preterm Premature Rupture of Membranes): συμβαίνει πριν τις 37 εβδομάδες κύησης και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως πρόωρος τοκετός, λοίμωξη (χοριοαμνιονίτιδα) και νεογνική νοσηρότητα.

7.2. Κλινική εικόνα

Η επίτοκος προσέρχεται αιτιώμενη απώλεια υγρών από τον κόλπο. Η απώλεια είναι αυτόματη, αλλά μπορεί να επιτείνεται με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (δοκιμασία Valsalva, βήχας κ.ά.). Η ποσότητα του υγρού ποικίλει, καθώς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία κύησης, ο όγκος του υγρού πριν τη ρήξη, ο χρόνος που μεσολάβησε από τη ρήξη κ.ά. Αντιστοίχως, μπορεί να ποικίλει και το χρώμα του υγρού από φυσιολογικό διάφανο/ελαφρώς κιτρινόχροο έως και σκουρότερο σε περίπτωση κεχρωσμένου με μηκώνιο αμνιακού υγρού (καφέ-κίτρινο-πράσινο), αλλά και να περιέχει προσμίξεις αίματος (λόγω διαστολής του τραχήλου ή αποκόλλησης πλακούντα) ή τραχηλικής βλέννας.

7.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων (PROM/PPROM) βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Η δακτυλική εξέταση αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου λοίμωξης, εκτός εάν ο τοκετός επίκειται άμεσα. Η εξέταση με κολποδιαστολέα είναι η κύρια διαγνωστική μέθοδος, και περιλαμβάνει την άμεση οπτική επιβεβαίωση του αμνιακού υγρού που διαρρέει από τον τράχηλο ή τη συγκέντρωση υγρού στον οπίσθιο κολπικό θόλο.

Σε αμφίβολες περιπτώσεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιπλέον διαγνωστικές δοκιμές:

- Fern test: παρατήρηση χαρακτηριστικού προτύπου φτέρης στο αποξηραμένο δείγμα κολπικού υγρού κάτω από μικροσκόπιο.
- pH testing (Nitrazine test): το φυσιολογικό κολπικό pH είναι 3,8-4,5, ενώ του αμνιακού υγρού είναι 7,1-7,3.
  - ✔ Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκληθούν από την παρουσία αίματος, σπέρματος, αλκαλικών αντισηπτικών ή σε βακτηριακή κόλπωση (BV).
  - ✔ Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν όταν το εναπομείναν αμνιακό υγρό είναι ελάχιστο, μετά τη ρήξη.

7.4. Θεραπεία

Ο σκοπός της αντιμετώπισης της πρόωρης ρήξης των υμένων είναι η βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος. Σε αυτή την κατεύθυνση θα πρέπει να απαντηθούν ερωτήματα από τον θεράποντα που περιλαμβάνουν μαιευτικές παρεμβάσεις, όπως η ενδεχόμενη χορήγηση κορτικοειδών για τη βελτίωση της περιγεννητικής έκβασης, η χορήγηση θειϊκού μαγνησίου για τη νευροπροστασία του νεογνού, το ενδεχόμενο χρήσης τοκόλυσης και ο καθορισμός του ενδεδειγμένου χρόνου και τρόπου τοκετού. Έχει φανεί ότι η έναρξη χορήγησης αντιμικροβιακών κατά την πρόωρη ρήξη των υμένων μπορεί να βελτιώσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα, τόσο για το νεογνό όσο και για τη μητέρα. Συγκεκριμένα, με τη χρήση αντιμικροβιακών μειώνεται ο κίνδυνος χοριοαμνιονίτιδας, τοκετού εντός 48ωρών, νεογνικής λοίμωξης, ανάγκης χορήγησης οξυγόνου στο νεογνό και παθολογικών ευρημάτων στο υπέρηχογράφημα εγκεφάλου των νεογνών μετά τον τοκετό. Πολλά σχήματα έχουν προταθεί, ενδεικτικά παρατίθενται μερικά από αυτά στον **Πίνακα 11**.

Πίνακας 11. Ενδεικτικά αντιμικροβιακά σχήματα αντιμετώπισης πρόωρης ρήξης υμένων (διάρκεια 7 ημέρες)

Αντιμικροβιακό	Δοσολογία και χορήγηση	Σημειώσεις
Αμοξυκιλλίνη + Αζιθρομυκίνη	Αμοξυκιλλίνη 2 g x 4, iv, για 48 ώρες + αζιθρομυκίνη 1 g, per os, εφάπαξ. Ακολούθως, αμοξυκιλλίνη 500 mg x 3, per os, για 5 ημέρες.	Κάλυψη για GBS και χλαμύδια.
Κλινδαμυκίνη + Γενταμικίνη + Αζιθρομυκίνη	Κλινδαμυκίνη 900 mg x 3, iv + γενταμικίνη 5 mg/kg, iv, μια φορά ημερησίως για 48 ώρες + αζιθρομυκίνη 1 g, per os, εφάπαξ. Ακολούθως, κλινδαμυκίνη 300 mg x 3, per os, για 5 ημέρες.	Εναλλακτική επιλογή για ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη.
Αζιθρομυκίνη + Κεφαζολίνη	Αζιθρομυκίνη 1 g, per os, εφάπαξ + κεφαζολίνη 2 g x 3, iv, για 48 ώρες. Ακολούθως, κεφαλοσπορίνη, per os, για 5 ημέρες.	Επί αλλεργίας στις πενικιλλίνες αλλά χαμηλού κινδύνου για διασταυρούμενη αλλεργία.

Βανκομυκίνη + Γενταμικίνη + Αζιθρομυκίνη	Βανκομυκίνη 20 mg/kg, ανά 8 -12 ώρες για 48 ώρες + γενταμικίνη 5 mg/kg, iv, 1 φορά ημερησίως για 48 ώρες + αζιθρομυκίνη 1 g, per os, άπαξ.	Επί αλλεργίας στις πενικιλλίνες και GBS ανθεκτικού στην κλινδαμυκίνη.
Κεφτριαξόνη + Μετρονιδαζόλη + Κλαριθρομυκίνη	Κεφτριαξόνη 2 g x 1, iv, + μετρονιδαζόλη 500 mg x 2, per os + κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2, per os.	Πειραματικό σχήμα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. JD Sobel and R Sobel. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:971-7.
2. Rosentul DC, Delsing CE, Jaeger M et al. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Front Microbiol.* 2014 Sep 23;5:483. doi: 10.3389/fmicb.2014.00483.
3. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses,* 2021;64:583-602. doi: 10.1111/myc.13248.
4. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA_et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
5. Schwebke JR, Marrazzo J, Beelen AP, Sobel JD. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the safety and efficacy of metronidazole vaginal gel 1.3% in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015;42:376-81. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000300.
6. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC et al. Diagnosis and management of trichomonas vaginalis: Summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2022;74(Suppl_2):S152-S161. doi: 10.1093/cid/ciac030.
7. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011;117:850-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182117c9e.
8. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168:845-58. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
9. Higgins RD, Saade G, Polin RA et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426-36. doi: 10.1097/AOG.0000000000001246.
10. Committee Opinion No. 712: Intrapartum management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol* 2017;130:e95. Reaffirmed 2022.
11. Romero R, Pacora P, Kusanovic JP et al. Clinical chorioamnionitis at term X: microbiology, clinical signs, placental pathology, and neonatal bacteremia - implications for clinical care. *J Perinat Med* 2021;49:275-98. doi: 10.1515/jpm-2020-0297.
12. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD001067. doi: 10.1002/14651858.CD001067.pub3.
13. Shields A, de Assis V, Halscott T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol* 2021;138:289-304. doi: 10.1097/AOG.0000000000004471
14. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:114.e1-114.e20. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.043.
15. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K et al. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:20-31. doi: 10.1002/uog.21884.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Κεφάλαιο 1

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Αθανάσιος Μίχος

1. Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα

1.1 Κύρια σημεία για την αντιμετώπιση της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας

- Η οξεία φαρυγγίτιδα ή κυνάγχη ή φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (ΦΑ) αποτελεί συχνή νόσο της παιδικής ηλικίας και οφείλεται σε ιογενή και βακτηριακά αίτια.
- Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*Streptococcus pyogenes*) αποτελεί το κύριο αίτιο βακτηριακής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, και ευθύνεται για το 15-30% των περιπτώσεων στα παιδιά.
- Η φορεία πυογόνου στρεπτοκόκκου σε ασυμπτωματικά παιδιά μπορεί να είναι υψηλή (15-30%) και να επιμένει για αρκετούς μήνες.
- Σε φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, η απουσία πυρετού ή η εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως επιπεφυκίτιδα, βράγχος φωνής, λαρυγγίτιδα, βήχας, στοματίτιδα, μικροκηλιδώδες εξάνθημα και διάρροια, συνηγορούν για ιογενή λοίμωξη.
- Το strep-test αποτελεί ταχεία και αξιόπιστη μέθοδο για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, με ευαισθησία περίπου 90%.
- Σε αρνητικό αποτέλεσμα strep-test και σε ύπαρξη ισχυρής κλινικής υποψίας, πρέπει να στέλνεται καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος, και μόνο επί θετικού αποτελέσματος να χορηγείται θεραπεία.
- Δεν συνιστώνται για τη διάγνωση αιματολογικές ή ορολογικές εξετάσεις, ούτε επαναληπτικές καλλιέργειες φαρυγγικού επιχρίσματος για παρακολούθηση.
- Η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση πενικιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης per os για 10 ημέρες

1.2. Εισαγωγή

Η φαρυγγοαμυγδαλίτιδα αποτελεί συχνή λοίμωξη της παιδικής ηλικίας. Μπορεί να προκαλείται από ιούς, κοινά ή άτυπα βακτήρια (**Πίνακας 1**). Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*Streptococcus pyogenes*) αποτελεί το κύριο αίτιο βακτηριακής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας και ευθύνεται για το 15-30% των περιπτώσεων οξείας φαρυγγίτιδας στα παιδιά και το 5-10% στους ενήλικες. Συχνότερα προσβάλλονται τα παιδιά ηλικίας 5-15 ετών, κυρίως τον χειμώνα και νωρίς την άνοιξη.

Η μετάδοση του στρεπτόκοκκου γίνεται κυρίως από τις εκκρίσεις του αναπνευστικού στα άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με τους φορείς ή τους πάσχοντες. Η φορεία σε ασυμπτωματικά παιδιά, κατά τη διάρκεια επιδημιών σε σχολεία, μπορεί να είναι υψηλή (15-30%) και να επιμένει για αρκετούς μήνες. Ο κίνδυνος μετάδοσης του στρεπτόκοκκου από τους φορείς δεν φαίνεται να είναι μεγάλος, πιθανόν λόγω μικρού αριθμού

μικροβίων στον φάρυγγα των φορέων ή λόγω απουσίας του στρεπτόκοκκου από τις ρινικές εκκρίσεις.
Ο χρόνος επώασης για την εκδήλωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας μετά τη μόλυνση είναι 2-5 ημέρες. Οι ασθενείς με οξεία στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα συνήθως εμφανίζουν άλγος στον φάρυγγα, δυσκαταποσία και πυρετό. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσουν, κυρίως τα παιδιά, είναι κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος και κοιλιακά άλγη.
Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται ερυθρότητα, οίδημα και υπερπλασία του λεμφικού ιστού στον οπίσθιο φάρυγγα και τις αμυγδαλές που συχνά συνοδεύεται με φλεγμονώδη στοιχεία και παρουσία επιχρίσματος. Επίσης, παρατηρείται διόγκωση και άλγος στους τραχηλικούς λεμφαδένες, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και οστρακιώδες εξάνθημα.

1.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (ΣΦΑ) πρέπει να βασίζεται στην κλινική εικόνα και τα επιδημιολογικά δεδομένα και να επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις. Η διάγνωση δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στα 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 συμπτωμάτων, όπως επιπεφυκίτιδα, βράγχος φωνής, λαρυγγίτιδα, βήχας, στοματίτιδα, μικροκηλιδώδες εξάνθημα και διάρροια, συνηγορούν για ιογενή λοίμωξη (**Πίνακας 2**). Κλινική βαθμολόγηση με επιδημιολογικά και κλινικά κριτήρια μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 1. Αίτια οξείας φαρυγγίτιδας (τροποποιημένο από Bisno et al 2002)

Μικροοργανισμοί	**Κλινική εκδήλωση**
Βακτήρια	
Στρεπτόκοκκος ομάδας Α	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, οστρακιά
Στρεπτόκοκκος ομάδας C και G	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα
Μικτά αναερόβια	Κυνάγχη του Vincent
Fusobacterium necrophorum	Lemiere's syndrome (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα έσω σφαγίτιδας)
Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδας	Διφθερίτιδα
Γονόκοκκος	Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα
Arcanobacterium haemolyticum	Φαρυγγίτιδα, οστρακιώδες εξάνθημα,
Yersinia enterocolitica	Φαρυγγίτιδα, εντεροκολίτιδα
Flancisella tularensis	Στοματοφαρυγγική μορφή τουλαραιμίας
ΙΟΙ	
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 (CMV)	Νόσος παρόμοια με λοιμώδη μονοπυρήνωση
Έρπης απλός 1 και 2	Φαρυγγίτιδα, ουλοστοματίτιδα
Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας	Πρωτοπαθής HIV λοίμωξη
Ιοί γρίπης Α και Β	Γρίπη
ΑΤΥΠΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ	
Μυκόπλασμα πνευμονίας	Πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα
Χλαμύδια πνευμονίας	Πνευμονία, φαρυγγίτιδα
Chlamydia psittaci	Οξεία λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, πνευμονία, ψιττάκωση

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 αμυγδαλών και από το οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα, αυξάνει το ποσοστό απομόνωσης του στρεπτόκοκκου σε 90-95% των περιπτώσεων. Ψευδώς αρνητική καλλιέργεια μπορεί να έχουμε αν η λήψη δεν γίνει σωστά ή αν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών.
Η ανίχνευση του μικροβιακού αντιγόνου (Strep-test) είναι μέθοδος ταχεία και απαιτεί βραχύ χρόνο (<15΄). Στο εμπόριο διατίθενται διάφορα τυποποιημένα αντιδραστήρια για την ανίχνευση του αντιγόνου του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου της ομάδας Α. Τα περισσότερα από αυτά έχουν ευαισθησία και ειδικότητα σε ποσοστό 80-90% και >95%, αντίστοιχα.

Πίνακας 2. Σημεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που συνηγορούν υπέρ ιογενούς ή βακτηριακής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας (τροποποιημένο από Bisno et al CID 2002, Choby AFF 2009)

Ιογενής	**Βακτηριακή**
Ηλικία <4 ετών έως >15 ετών	Ηλικία 5-15 ετών
Καλοκαίρι, Φθινόπωρο	Χειμερινοί μήνες, αρχή άνοιξης
Ρινόρροια	Αιφνίδια έναρξη κυνάγχης
Απουσία πυρετού	Υψηλός πυρετός
Βράγχος φωνής, λαρυγγίτιδα	Κεφαλαλγία
Επιπεφυκίτιδα	Επώδυνοι λεμφαδένες στον τράχηλο
Στοματίτιδα	Εξίδρωμα στις αμυγδαλές, ενάνθημα σε υπερώα, σταφυλή
Βήχας	Έμετοι
Διάρροιες	Κοιλιακό άλγος
Μικροκηλιδώδες ιογενές εξάνθημα	Οστρακιώδες εξάνθημα

Πίνακας 3. Κλινική βαθμολόγηση και πιθανότητα στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας (ΣΦΑ) (Από McIsaac et al JAMA 2004 και Wessels NEJM 2011).

Κριτήρια	**Πόντοι**
Πυρετός >38°C	1
Απουσία βήχα	1
Οιδηματώδεις, επώδυνοι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες	1
Οίδημα και εξίδρωμα αμυγδαλών	1
Ηλικία	
3-15 ετών	1
15-45 ετών	0
>45 ετών	-1

Score	**Πιθανότητα ΣΦΑ**
≤0	1-2,5%
1	5-10%
2	11-17%
3	28-35%
≥4	51-53%

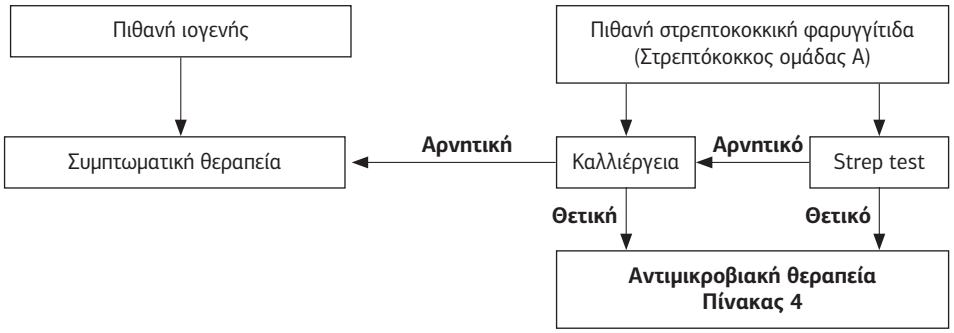
Σε παιδιά ηλικίας 5-15 ετών με ΦΑ και 2 ή περισσότερα από τα συμπτώματα ή σημεία του **Πίνακα 3** θα πρέπει να γίνεται strep-test. Ο λόγος για τη διενέργεια του strep-test σε παιδιά που έχουν συμβατά επιδημιολογικά και κλινικά κριτήρια είναι ότι σε ασυμπτωματικά παιδιά η φορεία πυογόνου στρεπτοκόκκου μπορεί να φθάνει το 20%.

Θετική καλλιέργεια ή θετικό αντιγόνο με strep-test δηλώνουν την παρουσία του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου στον φάρυγγα. Στις περιπτώσεις που το strep-test είναι αρνητικό, αν πρόκειται για παιδιά και εφήβους με συμβατή κλινική εικόνα, το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος προτού ξεκινήσει αντιμικροβιακή αγωγή.
Δε συνιστάται λήψη αιματολογικών ή ορολογικών εξετάσεων για αναζήτηση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων του στρεπτοκόκκου ομάδας Α, όπως ASTO ή anti-DNase, γιατί υποδηλώνουν μόνο παλιότερη λοίμωξη και δεν βοηθούν στη διάγνωση οξείας λοίμωξης. Χρησιμεύουν μόνο για υποστήριξη της διάγνωσης ρευματικού πυρετού ή μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας.
Η επανάληψη καλλιέργειας φαρυγγικού επιχρίσματος μετά τη θεραπεία δεν κρίνεται σκόπιμη, γιατί στους περισσότερους ασυμπτωματικούς ασθενείς η ανεύρεση του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου ομάδας Α σημαίνει χρόνια φορεία.
Διαγνωστικός έλεγχος για ΣΦΑ δεν συνιστάται σε παιδιά <3 ετών, γιατί η επίπτωση της ΣΦΑ είναι χαμηλή και ο ρευματικός πυρετός είναι σπάνιος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε επιλεγμένα παιδιά με παράγοντες κινδύνου, όπως μεγαλύτερος αδελφός/ή με στρεπτοκοκκική λοίμωξη μπορεί να ζητηθεί διαγνωστικός έλεγχος.

1.4. Θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας

Η στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα είναι αυτοπεριοριζόμενη, αλλά η θεραπεία περιορίζει τη διάρκεια των συμπτωμάτων και μειώνει τον κίνδυνο για πυώδεις ή αυτοάνοσες επιπλοκές. Χωρίς θεραπεία η φορεία μπορεί να διαρκέσει έως 6 εβδομάδες σε 50% των ασθενών. Μετά από 24 ώρες θεραπείας 80% των ασθενών έχουν αρνητική καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος. Για αυτό το λόγο συνιστάται χορήγηση σε παιδιά με ΣΦΑ για τουλάχιστον 24 ώρες πριν επιστρέψουν σχολείο. Θεραπεία συνιστάται σε τεκμηριωμένες περιπτώσεις στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας με strep-test ή καλλιέργεια (**Σχήμα 1**).

Σχήμα 1. Αλγόριθμος θεραπείας φαρυγγοαμυγδαλίτιδας (τροποποιημένο από Bisno et al 2002)



Αν ξεκινήσει εμπειρική θεραπεία και η καλλιέργεια φάρυγγα αποβεί αρνητική, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Η χορήγηση πενικιλλίνης για 10 ημέρες παραμένει η θεραπεία εκλογής για τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα, αφού η αντοχή του πυογόνου στρεπτοκόκκου παραμένει μηδενική, παγκοσμίως.
Άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλλίνη (όχι αναφυλακτικού τύπου) συνιστάται χορήγηση κεφαλοσπορινών 1ης ή 2ης γενιάς. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες συνιστάται χορήγηση μακρολιδών ή κλινδαμυκίνης. Στην Ελλάδα η αντοχή του στρεπτόκοκκου στις μακρολίδες είναι 15-20%, για αυτό και δεν αποτελούν φάρμακο πρώτης επιλογής.

Πίνακας 4. Θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας στα παιδιά

Θεραπεία εκλογής
Πενικιλλίνη V[1]: ΒΣ <27 kg: 250 mg (400.000 IU) x 2-3 δόσεις/24ωρο, για 10 ημέρες. ΒΣ >27 kg: 500 mg x 2-3 δόσεις/24ωρο, για 10 ημέρες
Αμοξυκιλλίνη: 25 mg/kg x 2 δόσεις (max 500 mg/δόση) *ή* 50 mg/kg/24ωρο, σε 1 δόση (max 1000 mg) x 10 ημέρες, per os
Benzathine Penicillin G: ΒΣ <27 kg: 600.000 IU, εφάπαξ ενδομυϊκά ΒΣ >27 kg: 1.200.000 IU, εφάπαξ ενδομυϊκά
Σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλλίνη[2]
Κλαριθρομυκίνη: 15 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένο σε 2 δόσεις (max 250 mg/δόση), για 10 ημέρες
Αζιθρομυκίνη: 12 mg/kg/24ωρο, σε 1 δόση (max 500 mg/δόση), για 5 ημέρες
Κλινδαμυκίνη: 20 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένο σε 3 δόσεις (max 300 mg/δόση), για 10 ημέρες

1. Η πενικιλλίνη πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα προ του φαγητού. Η πενικιλλίνη V δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά μπορεί να παραγγελθεί μέσω ΙΦΕΤ.

2. Μπορεί να χορηγηθούν κεφαλοσπορίνες 1ης ή 2ης γενιάς, εάν δεν υπάρχει ιστορικό άμεσης (τύπου 1) υπερευαισθησίας στην πενικιλλίνη (διασταυρούμενη αλλεργία σε 5-10% των ασθενών).

1.5. Υποτροπές στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας

Σε περίπτωση υποτροπών ΣΦΑ σε μικρό χρονικό διάστημα θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ο ασθενής να είναι χρόνιος φορέας, που έχει υποτροπές ιογενούς φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Οι χρόνιοι φορείς έχουν μικρό ή καθόλου κίνδυνο για πυώδεις ή αυτοάνοσες επιπλοκές από τον στρεπτόκοκκο, για αυτό και δεν συνιστάται χορήγηση θεραπείας.

Θεραπεία σε φορείς στρεπτοκόκκου: θεραπεία σε χρόνιους φορείς θα χορηγηθεί μόνο στις εξής περιπτώσεις: 1. Σε επιδημία ρευματικού πυρετού ή σπειραματονεφρίτιδας, 2. Σε επιδημία στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυγδαλίτιδας σε κλειστές κοινότητες, 3. Σε οικογενειακό ιστορικό ρευματικού πυρετού, 4. Σε ενδοοικογενειακή μετάδοση στρεπτοκόκκου (ping-pong λοίμωξη) με φαρυγγοαμυγδαλίτιδα σε διαφορετικά μέλη της οικογένειας.

Η εκρίζωση φορείας δεν είναι εύκολη και δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χορήγηση κάποιου αντιβιοτικού. Προτείνεται να δοκιμαστούν: συνδυασμός πενικιλλίνης με ριφαμπικίνη, κλινδαμυκίνη, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό ή κεφαλοσπορίνες (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 5. Προτεινόμενες θεραπείες για την εκρίζωση του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου σε φορείς

Κλινδαμυκίνη: 20-30 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένα σε 3 δόσεις), για 10 ημέρες
Πενικιλλίνη V: (50.000 IU/kg/24ωρο), για 10 ημέρες + Ριφαμπικίνη (20 mg/kg/24ωρο), για 4 ημέρες (τις τελευταίες ημέρες της θεραπείας)
Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ: (50-60 mg/kg/24ωρο), για 10 ημέρες
Κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς ή μακρολίδες

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med 2011;364:648-55.*
2. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med 2001;344:205-11.*
3. Group ESTG, Pelucchi C, Grigoryan L, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 1:1-28.
4. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ open* 2013;3.
5. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr* 2012;160:487-93 e3.
6. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:1279-82.
7. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2009;79:383-90.
8. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics* 2013;132:1146-54.
9. Chiappini E, Principi N, Mansi N, et al. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012;34:1442-58 e2.
10. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane database SystRrev* 2006:CD000023.
11. Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, Johnson DR, Kaplan EL. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* 1993;91:1166-70.
12. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH, Infectious Diseases Society of A. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
13. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Al-Lahham A, et al. Seven-year surveillance of emm types of pediatric Group A streptococcal pharyngitis isolates in Western Greece. *PloS one* 2013;8:e71558.
14. Michos AG, Bakoula CG, Braoudaki M, et al. Macrolide resistance in Streptococcus pyogenes: prevalence, resistance determinants, and emm types. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:295-9.

Χρήσιμοι ιστότοποι

http://www.cdc.gov/getsmart/campaign-materials/info-sheets/child-pharyngitis.html
http://www.aafp.org/afp/2009/0301/p383.html

2. Ωτίτιδα

2.1. Κύρια σημεία για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας μέσης ωτίτιδας (ΟΜΩ)

- Η διάγνωση της οξείας μέσης ωτίτιδας περιλαμβάνει κλινική συμπτωματολογία οξείας ωταλγίας με/χωρίς πυρετό και με ωτοσκοπική εικόνα ερυθρότητας και μέτριας ή σοβαρής προβολής της τυμπανικής μεμβράνης ή ωτόρροιας.
- Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής σε ΟΜΩ θα γίνει άμεσα σε: α) ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΟΜΩ σε βρέφη <6 μηνών, β) παιδιά >6 μηνών με σοβαρή κλινική εικόνα (επηρεασμένη γενική κατάσταση, ωταλγία για >48 ώρες, πυρετός >39°C τις προηγούμενες 48 ώρες ή αβεβαιότητα για τη δυνατότητα παρακολούθησης ή επανεξέτασης), γ) όλες τις ηλικίες εάν υπάρχει ωτίτιδα με ωτόρροια και δ) αμφοτερόπλευρη ΟΜΩ σε παιδιά <2 ετών.
- Δυνατότητα παρακολούθησης 48 ωρών χωρίς χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής δίνεται σε ΟΜΩ χωρίς ωτόρροια ή σοβαρά συμπτώματα σε: α) βρέφη >6μηνών και παιδιά με ετερόπλευρη ωτίτιδα και β) παιδιά >2 ετών με αμφοτερόπλευρη ωτίτιδα, εφόσον το περιβάλλον είναι συνεργάσιμο και υπάρχει δυνατότητα επανεξέτασης.
- Η συνιστώμενη αρχική αντιμικροβιακή αγωγή είναι η αμοξυκιλλίνη (90 mg/kg/24ωρο). Σε περίπτωση, όμως,

που έχει χορηγηθεί τις προηγούμενες 30 ημέρες ή έχουμε υποτροπή ωτίτιδας ή το παιδί έχει συγχρόνως πυώδη επιπεφυκίτιδα, τότε συνιστάται αρχική αγωγή με συνδυασμό αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού οξέως.

- Σε περίπτωση μη βελτίωσης ή επιδείνωσης μετά 48-72 ώρες συνιστάται τροποποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής.
- Σε παιδιά με υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (3 επεισόδια σε 6 μήνες ή 4 επεισόδια σε 1 χρόνο, με τουλάχιστον ένα τους τελευταίους μήνες) θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο τοποθέτησης σωληνίσκων αερισμού.

2.2. Εισαγωγή

Ο όρος μέση ωτίτιδα περιλαμβάνει την οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα (ΟΜΠΩ), την μέση ωτίτιδα με υγρό και τη χρόνια ωτίτιδα (>3 μήνες) με υγρό. Η ΟΜΠΩ είναι συχνή νόσος των πρώτων χρόνων της ζωής, με μεγαλύτερη επίπτωση στην ηλικία των 6 - 24 μηνών.

Σε περίπου 90% των περιστατικών ΟΜΠΩ προηγείται ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού που προκαλεί δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας και δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για ανάπτυξη βακτηρίων στο μέσο αυτί.

2.3. Αιτιολογία

Ο συστηματικός εμβολιασμός των βρεφών με συζευγμένα εμβόλια έναντι πνευμονιοκόκκου είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μικροβιολογίας της οξείας μέσης ωτίτιδας. Τα συνήθη βακτήρια που ευθύνονται για ΟΜΠΩ είναι:

α. Αιμόφιλος της ινφλουέντζας χωρίς κάψα – μη τυποποιήσιμος (30-50%).
β. Πνευμονιόκοκκος (20-40%).
γ. Μοραξέλλα καταρροϊκή (3-20%).
δ. Στρεπτόκοκκος ομάδας Α ή σταφυλόκοκκος (2-3%).

2.4. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΟΜΠΩ περιλαμβάνουν:

- Έντονη ωταλγία.
- Ανησυχία ή κλάμα.
- Πυρετό.

Μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης, όπως ρινίτιδα, βήχας, κυνάγχη, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία. Τα κλινικά συμπτώματα της ιογενούς και της βακτηριακής ωτίτιδας δεν διαφέρουν, επομένως ο διαχωρισμός δε μπορεί να γίνει με την κλινική συμπτωματολογία.

2.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της ωτίτιδας γίνεται με την ωτοσκόπηση όπου η τυμπανική μεμβράνη προβάλλει λόγω της συλλογής υγρού στο μέσο αυτί και είναι έντονα ερυθρή. Μπορεί να παρατηρείται υδραερικό επίπεδο πίσω από την τυμπανική μεμβράνη λόγω παρουσίας υγρού ή ωτόρροια σε ρήξη τυμπανικής μεμβράνης.

Η διάγνωση της ΟΜΩ με ωτοσκόπηση απαιτεί εμπειρία και εκπαίδευση. Ειδικά σε βρέφη και παιδιά, ο ακουστικός πόρος συχνά αποφράσσεται από βύσμα που δεν επιτρέπει την επισκόπηση της τυμπανικής μεμβράνης και απαιτείται καθαρισμός για να γίνει σωστή διάγνωση. Βοηθητικά προγράμματα εκπαίδευσης για τη διάγνωση της ωτίτιδας υπάρχουν και στο διαδίκτυο (βλ. στο τέλος χρήσιμους ιστοτόπους, καθώς και Lieberthal et al. Pediatrics 2013).

2.6. Αντιμετώπιση της ΟΜΠΩ (**Πίνακες 6 και 7**)

Για την αντιμετώπιση της ΟΜΠΩ συνιστώνται τα ακόλουθα:

1. Ανακούφιση της ωταλγίας με παυσίπονα συστηματικά ή τοπικά.

Η χορήγηση συστηματικά αναλγητικών φαίνεται ότι βοηθάει στην ανακούφιση του παιδιού από τον πόνο ειδικά τις πρώτες 24 ώρες της νόσου.

2. Παρακολούθηση ή χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας.

Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής σε ΟΜΩ θα γίνει άμεσα: α) σε ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΟΜΩ σε βρέφη <6 μηνών, β) σε παιδιά >6 μηνών με σοβαρή κλινική εικόνα (επηρεασμένη γενική κατάσταση, ωταλγία για >48 ώρες, πυρετός >39°C τις προηγούμενες 48 ώρες ή αβεβαιότητα για τη δυνατότητα παρακολούθησης ή επανεξέτασης), γ) σε όλες τις ηλικίες εάν υπάρχει ωτίτιδα με ωτόρροια και δ) σε αμφοτερόπλευρη ΟΜΩ σε παιδιά <2 ετών.

Δυνατότητα παρακολούθησης 48 ωρών χωρίς χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής δίνεται σε ΟΜΩ χωρίς ωτόρροια ή σοβαρά συμπτώματα σε: α) βρέφη >6 μηνών και παιδιά με ετερόπλευρη ωτίτιδα και β) παιδιά >2 ετών με αμφοτερόπλευρη ωτίτιδα, εφόσον το περιβάλλον είναι συνεργάσιμο και υπάρχει δυνατότητα επανεξέτασης.

Η αρχική αντιμικροβιακή αγωγή που συνιστάται είναι η αμοξυκιλλίνη (90 mg/kg/24ωρο) για 10 ημέρες. Σε περίπτωση, όμως, που έχει χορηγηθεί τις προηγούμενες 30 ημέρες ή έχουμε υποτροπή ωτίτιδας ή το παιδί έχει συγχρόνως πυώδη επιπεφυκίτιδα, τότε συνιστάται αρχική αγωγή με συνδυασμό αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού οξέως.

Η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην υψηλή δόση αμοξυκιλλίνης στην Ελλάδα είναι περίπου 10%. Η αμοξυκιλλίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής, εφόσον δεν έχει χορηγηθεί τον προηγούμενο μήνα και το παιδί δεν έχει συγχρόνως πυώδη επιπεφυκίτιδα (πιθανή ένδειξη μη τυποποιήσιμου αιμοφίλου ή μοραξέλλας) και δεν είναι αλλεργικό σε αμοξυκιλλίνη. Η χορήγηση αμοξυκιλίνης-κλαβουλανικού οξέος δεν προσφέρει πλεονέκτημα για τη θεραπεία του πνευμονιοκόκκου, αφού δεν παράγει β-λακταμάσες και αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αντοχή του μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας και της μοραξέλλας της καταρροϊκής στην αμοξυκιλλίνη αναφέρεται περίπου 50% και 100%, αντίστοιχα.1 Σε αυτά τα βακτήρια, που παράγουν β-λακταμάσες σε μεγάλο ποσοστό, η χορήγηση του συνδυασμού αμοξυκιλίνης-κλαβουλανικού οξέος αποτελεί θεραπεία εκλογής.

Η επιλογή της παρακολούθησης για 24-48 ώρες σε παιδιά >2 ετών με ΟΜΠΩ χωρίς επιπλοκές, που είναι σε καλή γενική κατάσταση και υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης από τους γονείς και επανεξέτασης εάν χρειαστεί, συνιστάται γιατί έχει βρεθεί ότι σε ποσοστό 6-12% μπορεί να υπάρξει βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων χωρίς τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής.

Πίνακας 6. Κριτήρια για αντιμικροβιακή θεραπεία σε οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα (ΟΜΠΩ)

Ηλικία	**ΟΜΠΩ με ωτόρροια**	**ΟΜΠΩ ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, με σοβαρά συμπτώματα***	**ΟΜΠΩ αμφοτερόπλευρη χωρίς ωτόρροια**	**ΟΜΠΩ ετερόπλευρη χωρίς ωτόρροια**
<6 μηνών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού
6 μηνών-2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού **ή παρακολούθηση**
>2 ετών	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού	Χορήγηση αντιβιοτικού **ή παρακολούθηση**	Χορήγηση αντιβιοτικού **ή παρακολούθηση**

** Σοβαρά συμπτώματα: επηρεασμένη γενική κατάσταση, ωταλγία για >48 ώρες, πυρετός >39°C τις προηγούμενες 48 ώρες ή αβεβαιότητα για τη δυνατότητα παρακολούθησης ή επανεξέτασης.*

Πίνακας 7. Αντιμικροβιακή θεραπεία ΟΜΠΩ

- Αμοξυκιλλίνη: 80-90 mg/kg/24ωρο (διαιρεμένο σε 2 δόσεις) για 7-10 ημέρες
- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ: 90 mg/kg/24ωρο αμοξυκιλλίνης (διαιρεμένα σε 2 δόσεις) για 7-10 ημέρες (σε σοβαρή νόσο, έντονη ωταλγία, πυρετό 39°C)
Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας σε αμοξυκιλλίνη (διασταυρούμενη ευαισθησία: 5-10%)
- 2ης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφουροξίμη ή κεφπροζίλη) σε δόση 30 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένη σε 2 δόσεις για 7-10 ημέρες).
Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά
- Κλαριθρομυκίνη: 30 mg/Kg/24ωρο (διαιρεμένα σε 2 δόσεις) για 7-10 ημέρες
- Αζιθρομυκίνη 10 mg/Kg/24ωρο (σε 1 δόση) για 3 ημέρες ή 30 mg/kg/24ωρο, εφάπαξ

2.6.1. Κλινική επανεκτίμηση μετά από 48-72 ώρες και πιθανή τροποποίηση της αγωγής

Σε παιδιά που συστήθηκε αρχικά παρακολούθηση ή που χορηγήθηκε αγωγή, αλλά δεν παρουσιάζουν βελτίωση, συνιστάται η τροποποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής (**Πίνακας 8**).

Εφόσον τα συμπτώματα υποχωρούν μετά από 48-72 ώρες δεν συνιστάται επανεξέταση μετά 15 ημέρες, καθώς μετά από 1 μήνα σε 50% των παιδιών μπορεί να παραμένει υγρό.

Δεν είναι τεκμηριωμένη και δε συνιστάται η χρήση αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών ή κορτικοστεροειδών, συστηματικά ή τοπικά ενδορρινικά.

Η διάρκεια της θεραπείας συνιστάται να είναι 10 ημέρες σε παιδιά <2 ετών, ενώ σε παιδιά 2-5 ετών με ήπια ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα, χορήγηση αγωγής για 7 ημέρες φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική. Για παιδιά >6 ετών με ήπια ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα χορήγηση αγωγής για 5 ή 7 ημέρες φαίνεται να είναι επαρκής.

Πίνακας 8. Συνιστώμενη αγωγή σε μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία μετά 48-72 ώρες παρακολούθησης της ΟΜΠΩ

Συνιστώμενη αγωγή
- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ: 80-90 mg/kg/24ωρο για την αμοξυκιλλίνη, σε περίπτωση που είχε χορηγηθεί αρχικά μόνο αμοξικιλλίνη *ή* - Κεφτριαξόνη: 50 mg/kg/24ωρο, ΙΜ, σε 1 δόση x 3 ημέρες
Εναλλακτική αγωγή
- Κεφτριαξόνη: 50 mg/kg/24ωρο, ΙΜ σε 1 δόση x 3 ημέρες, σε συνδυασμό με Κλινδαμυκίνη (30-40 mg/kg/24ωρο διαιρεμένο σε 3 δόσεις)
Εναλλακτικά σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά
- Κλινδαμυκίνη: 30-40 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένο σε 3 δόσεις (max 1200 mg/24h) *ή* - Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/24ωρο (σε 1 δόση) x 3 ημέρες ή 30 mg/kg/24ωρο εφάπαξ *ή* - Κλαριθρομυκίνη: 30 mg/Kg/24ωρο (διαιρεμένο σε 2 δόσεις) x 7-10 ημέρες.

2.7. Πρόληψη ΟΜΠΩ

Για την πρόληψη της ΟΜΠΩ συνιστάται ο συστηματικός εμβολιασμός με 13δύναμο συζευγμένο αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, ενώ η χρήση του 10δύναμου αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου που είναι συζευγμένο με αντιγόνο του μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας παρέχει προστασία και σε ποσοστό των ωτιτίδων που προκαλούνται από αυτό το βακτήριο. Ο εμβολιασμός με εμβόλιο για γρίπη φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων ΟΜΠΩ (30 - 50%). Ο αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον 6 μήνες, η αποφυγή χρήσης μπιμπερόν ή πιπίλας και σίτισης σε ύπτια θέση, καθώς και η αποφυγή έκθεσης σε καπνό, είναι παράγοντες που έχουν βρεθεί ότι προφυλάσσουν από ΟΜΠΩ.

2.8. Πρόγνωση ΟΜΠΩ

Το υγρό στο μέσο ούς θα παραμείνει περίπου στα μισά παιδιά περίπου 1 μήνα, σε 30% για 2 μήνες και σε 10% για 3 μήνες. Η παραμονή υγρού στο μέσο αυτί περισσότερο από 3 μήνες έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ακοή και πιθανότητα μόνιμων βλαβών. Επειδή η μείωση της ακοής μπορεί να συμβεί σε ηλικία που αναπτύσσεται ο λόγος, μπορεί να έχει ως επακόλουθο την καθυστέρηση στην ομιλία. Σε αυτή την περίπτωση έχει ένδειξη η επανάληψη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής και σε επιμονή του υγρού στο μέσο ούς η παραπομπή σε ωτορινολαρυγγολόγο για έλεγχο με τυμπανόγραμμα και ακουόγραμμα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει βελτίωση θα πρέπει να εξετασθεί η τοποθέτηση σωληνίσκων αερισμού ώστε να γίνει παροχέτευση του υγρού, να βελτιωθεί ο αερισμός του μέσου ωτός και η ακοή.

Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΟΜΠΩ δεν έχει τεκμηρίωση η χορήγηση προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΟΜΠΩ (3 επεισόδια σε 6 μήνες ή 4 επεισόδια το χρόνο, με τουλάχιστον 1 επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες) και παραμονή υγρού στο μέσο ούς, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα τοποθέτησης σωλήνων αερισμού.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 1Pichichero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:391-407.
2. Gould JM, Matz PS. Otitis media. Pediatrics in review/American Academy of Pediatrics 2010;31:102-16.
3. Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994;19:823-33.
4. Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003;290:1633-40.
5. Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, Patel JA, Revai K, Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:95-9.
6. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131:e964-99.
7. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics* 2013;132:1146-54.
8. Block SL. Improving the diagnosis of acute otitis media: "seeing is believing". *Pediatr Ann* 2013;42:485-90.
9. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Curr Clin Pharmacol* 1996;10:387-92.
10. Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005657.
11. Kopes-Kerr CP. Should children with acute otitis media routinely be treated with antibiotics? Yes: routine treatment makes sense for symptomatic, emotional, and economic reasons. *Am Fam Physician* 2013;88:Online.
12. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoeger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:381-7.
13. Maraki S, Papadakis IS. Evaluation of antimicrobial combinations against colistin-resistant carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Chemother 2014:1973947814Y0000000218.
14. Milligan S, McCrery S. Should children with acute otitis media routinely be treated with antibiotics? No: most children older than two years do not require antibiotics. *Am Fam Physician* 2013;88:Online.
15. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010;10:195-203.
16. Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA. Otitis media and speech and language: a meta-analysis of prospective studies. *Pediatrics* 2004;113:e238-48.
17. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2007;356:248-61.
18. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:S95-118.
19. Rosenfeld RM, Culpepper L, Yawn B, Mahoney MC, Aap AAAOHNSSoOMwE. Otitis media with effusion clinical practice guideline. *Am Fam Physician* 2004;69:2776, 8-9.

Χρήσιμοι ιστότοποι για ωτίτιδα και εκπαίδευση σε ωτοσκόπηση
http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Section-on-infectious-diseases/Documents/monograph.pdf#search=infect%20dis
http://pedsed.pitt.edu/34_viewPage.asp?pageID=598040004#
http://www.medscape.com/viewarticle/813360
http://education.excellence-in-paediatrics.org/content/general/multimedia/en/102/acute-otitis-media-antibiotics-now-later-never
http://otitismedia.hawkelibrary.com/albums.php?set_albumListPage=1
http://www.entusa.com/eardrum_and_middle_ear.htm

3. Παραρρινοκολπίτιδα

3.1. Κύρια σημεία για την αντιμετώπιση της παραρρινοκολπίτιδας (ΠΡΚ)

- Η διάγνωση της παραρρινοκολπίτιδας γίνεται κλινικά σε παιδιά με συμπτώματα: Επίμονα (>10 ημέρες ρινική καταρροή ή πρωινός βήχας), Σοβαρά (βλεννοπυώδης έκκριση >3 ημέρες και πυρετός >38,5°C) ή Υποτροπιάζοντα (μετά από προσωρινή υποχώρηση επανεμφάνιση πυρετού, ρινικής καταρροής και βήχα).
- Τα συχνότερα αίτια ΠΡΚ είναι ιοί και τα συμπτώματα υποχωρούν χωρίς θεραπεία.
- Μικρό ποσοστό (5-10%) επιπλέκονται με βακτήρια και απαιτείται χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας.
- Η διάγνωση είναι κλινική, οι ακτινογραφίες δεν βοηθούν στη διάγνωση, και δε συνιστώνται σε οποιαδήποτε ηλικία.
- Αξονική ή μαγνητική τομογραφία συνιστώνται μόνο για διάγνωση σοβαρών επιπλοκών (αποστημάτων, οστεομυελίτιδας, κυτταρίτιδας κόγχου).
- Αντιμικροβιακή αγωγή χορηγείται σε σοβαρή ή υποτροπιάζουσα ΠΡΚ, ενώ σε ήπια ΠΡΚ μπορεί να χορηγηθεί αγωγή ή να συστηθεί παρακολούθηση για 72 ώρες και επανεξέταση.
- Πιθανοί παθογόνοι μικροοργανισμοί σε ΠΡΚ είναι: ο Πνευμονιόκοκκος (30%), ο μη τυποποιήσιμος Αιμόφιλος της ινφλουέντζας (χωρίς κάψα) (30%), η Μοραξέλλα η καταρροϊκή (10%), ο Στρεπτόκοκκος ομάδας Α και ο Σταφυλόκοκκος.
- Φάρμακα πρώτης εκλογής είναι η αμοξυκιλλίνη σε υψηλή δόση (90 mg/kgr/24ωρο) ή ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 10 έως 14 ημέρες.
- Δεν συνιστάται η χορήγηση, τοπικά ή συστηματικά, αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών ή αποχρεμπτικών καθώς η χρήση τους δεν έχει τεκμηριωθεί ότι βοηθάει.

3.2. Εισαγωγή

Η παραρρινοκολπίτιδα είναι συχνή λοίμωξη της παιδικής ηλικίας που συνήθως ακολουθεί ως επιπλοκή ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Φυσιολογικά παιδιά βρεφικής και νηπιακής ηλικίας (6-35 μηνών) μπορεί να παρουσιάζουν περίπου 6 επεισόδια ιογενών λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού το έτος. Το 5-10% των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού εξελίσσονται σε παραρρινοκολπίτιδα. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1% των παιδιών κάθε χρόνο παρουσιάζει ΠΡΚ και περίπου 20 εκατομμύρια συνταγές αντιβιοτικών και 1,8 δισεκατομμύρια δολάρια ξοδεύονται για την αντιμετώπισή της.

3.3. Ανατομία

Οι παραρρίνιοι κόλποι είναι κοιλότητες που περιέχουν αέρα και βρίσκονται στην περιοχή του προσώπου παραρρινικά. Διακρίνονται ανατομικά 4 διαφορετικές κοιλότητες που το μέγεθός τους μεταβάλλεται από τη γέννηση έως την εφηβεία:
1. Οι ηθμοειδείς κόλποι, που είναι παρόντες στη γέννηση και συνεχίζουν να αναπτύσσονται έως την εφηβεία.

2. Τα ιγμόρεια που επίσης υπάρχουν από τη γέννηση, αλλά το μέγεθός τους αυξάνει μέχρι την εφηβεία.
3. Οι μετωπιαίοι κόλποι, που ξεκινούν να δημιουργούνται από το 7ο έτος ζωής, και
4. οι σφηνοειδείς κόλποι, που η δημιουργία τους ξεκινάει από το 2ο έτος ζωής, αλλά αποκτούν αέρωση περίπου στο 6ο-7ο έτος και ολοκληρώνεται η διαμόρφωσή τους στην εφηβεία.

3.4. Παθοφυσιολογία

Η οξεία ΠΡΚ ορίζεται ως φλεγμονή του βλεννογόνου των παραρρίνιων κόλπων και μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως ιούς, βακτήρια, μύκητες ή και περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Η φλεγμονή οδηγεί σε απόφραξη των οδών παροχέτευσης των παραρρίνιων κόλπων από εκκρίσεις που έχουν αυξηθεί σε ποσότητα, και είναι πιο βλεννώδεις, καθώς και σε καταστροφή του κροσσωτού βλεννογόνου του ανώτερου αναπνευστικού που βοηθά στην παροχέτευση των εκκρίσεων. Έτσι, δημιουργούνται συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη βακτηρίων που αποικίζουν το ανώτερο αναπνευστικό.

3.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της βακτηριακής ρινοκολπίτιδας σε παιδί που παρουσιάζει λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε κλινικά κριτήρια με συμπτώματα **(ακρωνύμιο Ε.Σ.Υ.)**:

- **Επίμονα >10 ημέρες:** ρινική συμφόρηση, ρινόρροια ή βήχας χωρίς βελτίωση

ή

- **Σοβαρά από την έναρξη:** βλεννοπυώδης ρινική έκκριση και πυρετός >38,5°C για τουλάχιστον 3 ημέρες *ή*
- **Υποτροπή συμπτωμάτων:** μετά από αρχική υποχώρηση, επανεμφάνιση πυρετού, αύξηση της ρινόρροιας και του βήχα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Η πορεία των ιώσεων του ανώτερου αναπνευστικού χωρίς επιπλοκές διαρκεί 5-7 ημέρες με κορύφωση περίπου την 3η ημέρα και στη συνέχεια ύφεση των συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που υπάρχει επιμονή, επιδείνωση ή υποτροπή μετά από ύφεση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ΠΡΚ.

Η κλινική εξέταση με επίκρουση των κόλπων ή επισκόπηση των ρινικών χοανών για οίδημα και ερυθρότητα δεν φαίνεται να μπορεί να διαχωρίσει ιογενείς από βακτηριακές ΠΡΚ. Η λήψη ρινοφαρυγγικών καλλιεργειών δεν φαίνεται να μπορεί να βοηθήσει στην αιτιολογική διάγνωση της ΠΡΚ.

Σε περίπτωση που υπάρχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας ή ατοπίας στο παιδί, παρουσία ρινικής πτυχής, αλλεργικής επιπεφυκίτιδας ή ωχρού ρινικού βλεννογόνου, θα πρέπει να εξετάζεται η διάγνωση της μη βακτηριακής ΠΡΚ.

3.6. Ακτινολογικός έλεγχος

Απλές ακτινογραφίες παραρρινίων δεν συνεισφέρουν στη διάγνωση καθώς δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ιογενούς ή βακτηριακής ρινοκολπίτιδας και δεν συνιστώνται σε καμία ηλικία. Η οδηγία αυτή τροποποιεί παλιότερες οδηγίες που συνιστούσαν απλές ακτινογραφίες σε παιδιά >7 ετών για τη διάγνωση ΠΡΚ. Η μη χρησιμότητα του απεικονιστικού ελέγχου σε ανεπίπλεκτες ΠΡΚ τεκμηριώνεται από αρκετές μελέτες που δείχνουν παρουσία παθολογικών ακτινογραφικών ευρημάτων σε παραρρίνιους κόλπους (πάχυνση βλεννογόνου, υδραερικά επίπεδα κ.λπ.), τόσο σε απλές ακτινογραφίες όσο και σε αξονικές ή μαγνητικές τομογραφίες σε υγιή παιδιά ή σε παιδιά με απλή λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού χωρίς ΠΡΚ.

Σε επιπλοκές ρινοκολπίτιδας (**Πίνακας 9**) όπως κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου ή επιπλοκές από το ΚΝΣ ή όταν ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση συνιστάται CT παραρρινίων κόλπων με σκιαγραφικό ή MRI με σκιαγραφικό. Η φυσιολογική αξονική ή μαγνητική τομογραφία αποκλείει ΠΡΚ, αλλά η παρουσία παθολογικών ευρημάτων δεν τεκμηριώνει τη διάγνωση. Επομένως, γίνεται μόνο για τη διάγνωση πιθανών επιπλοκών (αποστημάτων, οστεομυελίτιδας κ.λπ.).

Η αξονική τομογραφία υπερτερεί για την απεικόνιση των οστών, είναι πιο εύκολα διαθέσιμη και πιο ταχεία ώστε, συνήθως, να μην χρειάζεται αναισθησία, αλλά συνεπάγεται σημαντική ακτινοβολία για το παιδί. Η μαγνητική τομογραφία υπερτερεί στην απεικόνιση μαλακών μορίων και δεν δίνει ακτινοβολία, αλλά επειδή διαρκεί περισσότερο απαιτεί αναισθησία σε μικρά παιδιά.

3.7. Επιπλοκές

Οι πιθανές επιπλοκές της ΠΡΚ φαίνονται στον **Πίνακα 9** και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων σχηματισμό εγκεφαλικών αποστημάτων, μηνιγγίτιδας ή κυτταρίτιδας οφθαλμικών κόγχων. Η πιο συχνή επιπλοκή είναι η κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου που μπορεί να προβάλλει με οίδημα στον οφθαλμικό κόγχο, ειδικά εάν συνυπάρχει πρόπτωση οφθαλμού ή διαταραχή στην οφθαλμοκινητικότητα. Σε περίπτωση σοβαρής κεφαλαλγίας, φωτοφοβίας, σπασμών ή εστιακών συμπτωμάτων θα πρέπει να μπαίνει η υποψία ενδοκρανιακών συλλογών.

Πίνακας 9. Επιπλοκές βακτηριακής ρινοκολπίτιδας

- Κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου
- Θρόμβωση σπραγγώδους κόλπου
- Ενδοκράνια φλεγμονή
- Μηνιγγίτιδα
- Επισκληρίδιος και υποσκληρίδιος φλεγμονή
- Εγκεφαλικό απόστημα
- Οστεομυελίτιδα μετωπιαίου οστού

3.8. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της βακτηριακής ΠΡΚ θα πρέπει να γίνει από ιογενείς λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, άλλα αίτια κεφαλαλγίας, οδοντικές λοιμώξεις ή ύπαρξη ξένου σώματος σε ρινικές χοάνες που μπορεί να προκαλέσει χρόνια πυώδη έκκριση.

3.9. Μικροβιολογία ΠΡΚ

Τα παθογόνα βακτήρια που προκαλούν ρινοκολπίτιδα είναι παρόμοια με εκείνα της οξείας μέσης πυώδους ωτίτιδας: πνευμονιόκοκκος (30%), αιμόφιλος της ινφλουέντζας μη τυποποιήσιμος (χωρίς κάψα) (30%), μοραξέλλα η καταρροϊκή (10-20%), στρεπτόκοκκος ομάδας Α και σταφυλόκοκκος. Λόγω του αποτελεσματικού εμβολιασμού με το συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκόκκου ο μη τυποποιήσιμος αιμόφιλος της ινφλουέντζας σε πολλές χώρες έχει γίνει κύριο αίτιο ΠΡΚ. Επιπλέον, σε παρατεταμένα συμπτώματα μπορεί να εμπλέκονται και αναερόβια μικρόβια (3-5%), Σε χρόνια υποτροπιάζουσα ΠΡΚ συχνά απομονώνεται ψευδομονάδα και σπανιότερα σε ανοσοκατασταλμένα άτομα ή ουδετεροπενικούς άλλα Gram-αρνητικά βακτήρια ή μύκητες.

3.10. Θεραπεία παραρρινοκολπίτιδας

Σε παιδιά που είναι σε καλή κατάσταση, χωρίς σοβαρά συμπτώματα για τουλάχιστον 10 ημέρες και το περιβάλλον είναι συνεργάσιμο μπορεί να γίνει παρακολούθηση για 3 ημέρες ακόμη χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή και να συστηθεί επανεξέταση μετά 72 ώρες. Σε περίπτωση μη βελτίωσης ή επιδείνωσης συνιστάται η χορήγηση αγωγής. Σε παιδιά με σοβαρά συμπτώματα κατά την προσέλευση ή που δεν παρουσίασαν βελτίωση ή επιδεινώθηκαν μετά 72 ώρες συστήνεται χορήγηση αντιβιοτικών (**Πίνακας 10**).

Φάρμακα πρώτης εκλογής είναι αμοξυκιλλίνη σε υψηλή δόση (90 mg/kg/24ωρο) ή ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού ή αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης που δρουν και στα αναερόβια μικρόβια. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 10 έως 14 ημέρες. Η θεραπεία διαρκεί 4-6 εβδομάδες όταν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές. Σε περιπτώσεις σοβαρών επιπλοκών ή όταν το παιδί αρνείται να λάβει θεραπεία από το στόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί κεφτριαξόνη (50 mg/kg, σε 1 δόση/24ωρο) μόνη ή σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη ή λινεζολίδη (έχουν δράση σε πνευμονιόκοκκο και σταφυλόκοκκο, αλλά όχι σε αιμόφιλο ή μοραξέλλα). Οι μακρολίδες δεν συνιστώνται ως εμπειρική θεραπεία λόγω της υψηλής αντοχής του πνευμονιοκόκκου (περίπου 30%) και του αιμόφιλου της ινφλουέντζας (μπορεί να φθάσει το 100%).

Πίνακας 10. Αντιμετώπιση ρινοκολπίτιδας σε αρχική φάση και επανεκτίμηση μετά 72 ώρες. Σε παιδιά με σοβαρά συμπτώματα ή υποτροπή και επιδείνωση συνιστάται χορήγηση από την αρχή αντιμικροβιακής αγωγής

Αρχική αντιμετώπιση	**Επιδείνωση μετά 72 ώρες**	**Χωρίς βελτίωση μετά 72 ώρες**
Παρακολούθηση χωρίς αντιμικροβιακή αγωγή	**Αμοξυκιλλίνη** (90 mg/kg/24ωρο), με ή χωρίς κλαβουλανικό	Επιπλέον ημέρες παρακολούθησης *ή* έναρξη αγωγής
Αμοξυκιλλίνη (90 mg/kg/24ωρο)	**Υψηλή δόση Αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού** (90 mg/kg/24ωρο, για την αμοξυκιλλίνη)	Συνέχιση αγωγής και παρακολούθηση *ή* υψηλή δόση αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού
Υψηλή δόση αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού (90 mg/kg/24ωρο, για την αμοξυκιλλίνη)	**Κλινδαμυκίνη** (20-30 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένα σε 3 δόσεις) + **Κεφτριαξόνη** (50 mg/kg, σε 1 δόση/24ωρο) *ή* **Βανκομυκίνη** (40 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένα σε 4 δόσεις) + **Κεφτριαξόνη**	Συνέχιση αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού ή αλλαγή σε: **Κλινδαμυκίνη** (20-30 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένα σε 3 δόσεις) + **Κεφτριαξόνη** (50 mg/kg, σε 1 δόση/24ωρο) *ή* **Βανκομυκίνη** (40 mg/kg/24ωρο, διαιρεμένα σε 4 δόσεις) + **Κεφτριαξόνη**

Η αμοξικιλλίνη σε υψηλή δόση αντιμετωπίζει το 90-95% των πνευμονιοκόκκων, αλλά το 20-60% των στελεχών αιμοφίλου της ινφλουέντζας και της μοραξέλλας παράγουν β-λακταμάσες. Σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλλίνη με όχι τύπου Ι αντίδραση (καθυστερημένη εμφάνιση, >72 ώρες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς (π.χ. κεφουροξίμη). Η ευαισθησία του πνευμονιοκόκκου σε 2ης γενιάς κεφαλοσπορίνες είναι περίπου 60-75% και του αιμόφιλου της ινφλουέντζας 85-100%. Σε περίπτωση ιστορικού αναφυλακτικής αντίδρασης τύπου Ι στην πενικιλλίνη συνιστάται χορήγηση κλινδαμυκίνης, που όμως το αντιμικροβιακό της φάσμα δεν περιλαμβάνει Gram-αρνητικά βακτήρια. Η χορήγηση λινεζολίδης ή λεβοφλοξασίνης (με φάσμα σε Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια), θα πρέπει να γίνεται σε σοβαρά περιστατικά κατόπιν οδηγίας λοιμωξιολόγου, καθώς τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια στην Ευρώπη για παιδιατρική χρήση. Σε οποιαδήποτε περίπτωση χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων συνιστάται επανεκτίμηση μετά από 72 ώρες και τροποποίηση της αγωγής, εάν δεν υπάρχει βελτίωση.

Το όφελος από τη χορήγηση, τοπικά ή συστηματικά, αντιισταμινικών, αποσυμφορητικών, αποχρεμπτικών δεν έχει τεκμηριωθεί από κλινικές μελέτες, ενώ μπορεί να έχει και ανεπιθύμητες ενέργειες, για αυτό και δε συνιστάται η χρήση τους.

Υποτροπιάζουσα βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα είναι ασυνήθης σε υγιή παιδιά και πρέπει να διακρίνεται από την αλλεργική ρινίτιδα, τη παρουσία ξένου σώματος, τις ανοσολογικές διαταραχές (κυρίως χαμηλή IgG ή IgA), τη κυστική ίνωση, τη παρουσία ρινικών πολυπόδων, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή το σύνδρομο δυσκίνητων κροσσών.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262-80.
2. Brook I. Acute sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:409-24.
3. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* Supplement 2004;193:3-5.
4. DeMuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. *N Engl J Med* 2012;367:1128-34.
5. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics* 2013;132:1146-54.
6. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect* Dis 2012;54:e72-e112.
7. Esposito S, Bosis S, Bellasio M, Principi N. From clinical practice to guidelines: how to recognize rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 Suppl 18:53-5.
8. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2003;111:e586-9.
9. Manning SC, Biavati MJ, Phillips DL. Correlation of clinical sinusitis signs and symptoms to imaging findings in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;37:65-74.
10. Brook I. Microbiology and antimicrobial treatment of orbital and intracranial complications of sinusitis in children and their management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1183-6.
11. Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:e284-96.
12. Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2013;98:299-303.
13. Gibbins NE, Theokli C, Hopkins C. Time to reconsider guidelines on clarithromycin in chronic rhinosinusitis? *BMJ* 2013;346:f2678.
14. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae,* including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:511-9.
15. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007909.
16. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991;87:311-6.
17. Wood AJ, Douglas RG. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Postgrad Med J* 2010;86:359-64.
18. Ah-See KL, MacKenzie J, Ah-See KW. Management of chronic rhinosinusitis. *BMJ* 2012;345:e7054.

Ιστότοποι με πληροφορίες για την παραρρινοκολπίτιδα

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000647.htm
http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/uri/sinus-infection.html
http://www.nhs.uk/Conditions/Sinusitis/Pages/Introduction.aspx
http://www.entnet.org/content/pediatric-sinusitis
http://www.chop.edu/healthinfo/sinusitis.html

Κεφάλαιο 2

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Γεώργιος Συρογιαννόπουλος

1. Εισαγωγή

Ως πνευμονία ορίζεται η φλεγμονή των κυψελίδων, και των τελικών αεροφόρων οδών ή του διάμεσου ιστού. Επέκταση της φλεγμονής σε κεντρικότερους αεραγωγούς, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην περίπτωση ιογενούς αιτιολογίας, προκαλεί «βρογχοπνευμονία». Η πνευμονία από την κοινότητα (ΠΤΚ) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας των παιδιών στις αναπτυγμένες χώρες και την πρώτη αιτία θανάτου παιδιών στις αναπτυσσόμενες. Η διάγνωση της ΠΤΚ στα παιδιά βασίζεται συχνότερα σε κλινικά, ηλικιακά και επιδημιολογικά δεδομένα, ενώ, όταν αυτά υπάρχουν, ακτινολογικά ή εργαστηριακά δεδομένα μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση. Επιπλέον, οι σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές, όταν αυτές είναι διαθέσιμες, όπως για παράδειγμα η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για ιούς και βακτήρια, και το FilmArray με το πάνελ του κατώτερου αναπνευστικού σε εκκρίσεις ή έκπλυμα, έχουν συμβάλει σημαντικά στην διαγνωστική προσπέλαση των περιστατικών πνευμονίας. Οι ιοί ενοχοποιούνται για περίπου 80% των περιπτώσεων ΠΤΚ σε παιδιά <2 ετών, ενώ προοδευτικά ελαττώνεται η πιθανότητα ιογενούς αιτιολογίας, ώστε σε παιδιά >5 ετών μόνο το 30% οφείλεται σε ιούς (**Πίνακας 1**). Σε ποσοστό 8-40% των ασθενών ανιχνεύεται μικτή λοίμωξη από ιούς και βακτήρια. Σε σημαντικό ποσοστό περιστατικών δεν προσδιορίζεται ο αιτιολογικός παράγοντας αφού βακτηριαιμία παρατηρείται μόνο σε <10% των περιπτώσεων, οπότε και η κλινική αντιμετώπιση της πνευμονίας είναι κατεξοχήν εμπειρική.

Πίνακας 1. Πιθανά αίτια βακτηριακής πνευμονίας ανάλογα με την ηλικία

Βακτήρια	<1 μηνών	1-3 μηνών	3 μηνών-5 ετών	5-18 ετών
Streptococcus pneumoniae	+	+++	++++	+++
Haemophilus influenzae untypeable	+	+	+	±
Streptococcus pyogenes		+	+	+
Staphylococcus aureus	++	++	+	+
Streptococcus agalactiae	+++	+		
Escherichia coli	++	+		
Mycoplasma pneumoniae		+	++	++++
Chlamydophila pneumoniae		+	+	++
Chlamydia trachomatis	+	++		
Bordetella pertussis	±	++	+	+

Προσαρμοσμένο από: *Esposito et al. Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85.

2. Κλινική εικόνα

Η βακτηριακή πνευμονία προβάλλει με πυρετό, βήχα, ταχύπνοια ή δύσπνοια και ενίοτε θωρακικό άλγος. Τα κριτήρια της αναπνευστικής δυσχέρειας φαίνονται στον **Πίνακα 2**. Συνήθως αιφνίδια έναρξη με έντονα συμπτώματα και υψηλό πυρετό είναι ενδεικτικά σημεία και συμπτώματα βακτηριακής πνευμονίας, ενώ η προοδευτική έναρξη, σε διάρκεια ημερών, είναι ενδεικτική ιογενούς ή άτυπης πνευμονίας. Οξεία επιδείνωση ιογενούς, αρχικά, λοίμωξης μπορεί να είναι ενδεικτική επιλοίμωξης με βακτήρια, ειδικά μετά από λοίμωξη από τον ιό της ινφλουέντζας. Σε κάποιες περιπτώσεις η βαρύτητα είναι τέτοια, ώστε οι ιατροί καλούνται να αντιμετωπίσουν τις επιπλοκές μιας πνευμονίας (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Επιπλοκές που σχετίζονται με την πνευμονία της κοινότητας στα παιδιά

Πνευμονικές
Πλευριτική συλλογή ή εμπύημα Πνευμοθώρακας Απόστημα πνεύμονα Βρογχοπνευμονικό συρίγγιο Νεκρωτική πνευμονία Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
Δευτεροπαθείς εντοπίσεις
Μηνιγγίτιδα Απόστημα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος Περικαρδίτιδα Ενδοκαρδίτιδα Οστεομυελίτιδα Σηπτική αρθρίτιδα
Συστηματικές
Σηψαιμία ή Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (SIRS) Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Προσαρμοσμένο από: Bradley JC et al, *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76.

3. Διάγνωση

Τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και την ακρόαση του θώρακα δεν είναι πάντοτε διαγνωστικά, παρότι τα σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας λαμβάνονται πάντοτε υπόψην (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3. Κριτήρια αναπνευστικής δυσχέρειας σε παιδιά με πνευμονία

Σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας
1. Ταχύπνοια, αριθμός αναπνοών, αναπνοές/min* 0-2 μηνών: > 60 2-12 μηνών: > 50 1-5 ετών: > 40 >5 ετών: > 20

2. Δύσπνοια
3. Εισολκές (υποπλεύριων, μεσοπλευρίων, σφαγής)
4. Γογγυσμός
5. Αναπέταση ρινικών πτερυγίων
6. Άπνοια
7. Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
8. $SatO_2$ <90% σε αέρα δωματίου

* Προσαρμοσμένο από τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).
Προσαρμοσμένος πίνακας από: Bradley JC et al, *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76.

Γενική εξέταση αίματος, δείκτες οξείας φάσεως (CRP, προκαλσιτονίνη) και καλλιέργεια αίματος δεν απαιτούνται σε παιδιά σε καλή κατάσταση, εμβολιασμένα, που θα λάβουν αγωγή εκτός νοσοκομείου. Σε παιδιά που θα νοσηλευτούν με μέτρια ή σοβαρής βαρύτητας πνευμονία, η γενική αίματος και οι δείκτες φλεγμονής μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση, παρότι δεν μπορούν από μόνα τους να διαχωρίσουν πάντοτε με ακρίβεια την ιογενή από τη βακτηριακή πνευμονία, αφού, λιγότερο συχνά, ακόμη και σε ιογενείς λοιμώξεις, π.χ. από γρίπη ή αδενοϊό, μπορεί να βρεθούν αυξημένα. Σε παιδιά που επιδεινώνονται παρά την αντιμικροβιακή αγωγή ή που θα νοσηλευθούν απαιτείται λήψη καλλιέργειας αίματος. Καλλιέργεια αίματος δεν επαναλαμβάνεται όταν έχουμε ανταπόκριση στη θεραπεία, με εξαίρεση την περίπτωση βακτηριαιμίας από *S. aureus*.
Παλμική οξυμετρία απαιτείται σε όλα τα παιδιά με πνευμονία από τη κοινότητα και υποψία υποξαιμίας και η μέτρηση αυτή θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για αγωγή εκτός ή εντός νοσοκομείου.
Ακτινολογικός έλεγχος δεν απαιτείται σε παιδιά σε καλή γενική κατάσταση που θα θεραπευθούν εκτός νοσοκομείου. Σε παιδιά με μέτρια ή σοβαρή πνευμονία, με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας ή/και υποξαιμία, που δεν βελτιώθηκαν μετά από εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή ή που θα νοσηλευτούν για θεραπεία, συνιστάται ακτινογραφία θώρακος.
Η τμηματική ή λοβώδης πνευμονία συνηγορεί υπέρ πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, ενώ οι διάμεσες διηθήσεις συνήθως συσχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις. Η μυκοπλασματική λοίμωξη συνήθως προβάλλει με αμφοτερόπλευρες διάμεσες ή περιβρογχικές διηθήσεις, ενώ σπανιότερα υπάρχει τμηματική ή λοβώδης πύκνωση. Επιπλέον, η σταφυλοκοκκική λοίμωξη μπορεί να προβάλλει με εικόνα πνευματοκήλης ή εμπυήματος.
Επαναληπτική ακτινογραφία δεν συνιστάται σε παιδιά που ανταποκρίθηκαν κλινικά στη θεραπεία. Αντίθετα, συνιστάται σε παιδιά που δεν ανταποκρίθηκαν μετά από 48-72 ώρες θεραπείας, για αποκλεισμό παρουσίας πλευριτικής συλλογής, εμπυήματος, νεκρωτικής πνευμονίας και/ή πνευμοθώρακα.
Σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας πνευμονίας στον ίδιο λοβό και σε υποψία είτε ανατομικής ανωμαλίας στον πνεύμονα, μάζας ή κατάποσης ξένου σώματος, συνιστάται επαναληπτική ακτινογραφία 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής.

4. Αντιμετώπιση

4.1. Εισαγωγή στο Νοσοκομείο

Οι ενδείξεις για εισαγωγή και αντιμετώπιση στο νοσοκομείο φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Παιδιά με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, σε επηρεασμένη γενική κατάσταση, με υποκείμενα νοσήματα, ή βρέφη ηλικίας <6 μηνών ή όταν το οικογενειακό περιβάλλον δεν μπορεί να τα παρακολουθήσει, χρειάζονται νοσηλεία για χορήγηση αγωγής.

Πίνακας 4. Κριτήρια εισαγωγής σε νοσοκομείο παιδιών με πνευμονία

Αναπνευστική δυσχέρεια	- $SatO_2$ < 90 - 93% σε αέρα δωματίου. - Αν FiO_2 > 0,50, απαιτείται νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε τμήμα με συνεχόμενη καταγραφή καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας για να διατηρείται $SatO_2$ > 92%. -Ταχύπνοια, κυάνωση, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, γογγυσμός.
Χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης >2 sec	
Έμετοι/αδυναμία σίτισης	
Αφυδάτωση	
Συνυπάρχοντα νοσήματα	
Συγκεκριμένοι παθογόνοι μικροοργανισμοί (π.χ MRSA, βακτήρια/ιοί)	Προωρότητα, συγγενής καρδιοπάθεια, βρογχεκτασίες, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, κυστική ίνωση.
Αναξιόπιστο οικογενειακό περιβάλλον	

Προσαρμοσμένο από: Esposito et al. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85.

Σε παιδιά με σοβαρή πνευμονία που μπορεί να χρειαστούν μηχανικό αερισμό ή με σημεία επικείμενης αναπνευστικής ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας, απαιτείται νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας για παρακολούθηση και αντιμετώπιση (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 5. Κριτήρια καθορισμού βαρύτητας της πνευμονίας

Μείζονα κριτήρια Μηχανικός αερισμός Υποογκαιμικό Shock Ανάγκη για μη παρεμβατικό αερισμό Υποξαιμία με ανάγκες σε FiO_2 μεγαλύτερο από την εισπνεόμενη συγκέντρωση
Ελάσσονα κριτήρια Αριθμός αναπνοών άνω των ορίων του WHO Άπνοια Αυξημένο έργο αναπνοής PaO_2/FiO_2< 250 Διηθήσεις σε >1 λοβούς Pediatric Early Warning Score >6 Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης Υπόταση Πλευριτική συλλογή Συνυπάρχων νόσημα (π.χ. ανοσοκαταστολή) Ανεξήγητη μεταβολική οξέωση
Νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε Μονάδα με monitoring εάν ≥ 1 κύριο ή ≥ 2 ελάσσονα κριτήρια

Προσαρμοσμένο από: Esposito et al. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85.

4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Η επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής εξαρτάται από την ηλικία, τα πιθανά παθογόνα βακτήρια, τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, την εμβολιαστική κατάσταση του παιδιού και τις αντοχές στα αντιβιοτικά που καταγράφονται στην κοινότητα (**Πίνακες 6** και **7**). Σημαντικό βήμα στη διαχείριση των παιδιών με πνευμονία

από τη κοινότητα αποτέλεσε η δημοσίευση επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών, που αφορούν σε παιδιά >3 μηνών, όπως αυτών της Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων των ΗΠΑ σε συνεργασία με την Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων, καθώς και της δημοσίευσης, την άνοιξη του 2012, από ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων (ESPID) άρθρου συζήτησης για την αντιμετώπιση της πνευμονίας. Επιπλέον, το 2011 υπήρξαν συστάσεις/οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο (British Thoracic Society), το 2015 από την Ισπανία [Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP)] και από τον Καναδά (Canadian Paediatric Society), το 2016 από την Ιαπωνία (The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy) και το 2020 από την Γερμανία [German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the German Society for Pediatric Pulmonology (GPP)], αλλά και από τη Νότια Αφρική (South African Thoracic Society guidelines). Στις περισσότερες από τις κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνονται τα παρακάτω:

- Η αμοξυκιλλίνη ως από του στόματος θεραπεία, κυριαρχεί ως εμπειρική αγωγή, όταν δεν φαίνεται να πρόκειται για άτυπη πνευμονία (**πίνακας 6**). Υψηλή δόση αμοξυκιλλίνης συνιστάται για τις περιοχές όπου υπάρχει αυξημένο ποσοστό στελεχών πνευμονιοκόκκου με μερική ή πλήρη αντοχή στην πενικιλλίνη.
- Οι μακρολίδες χρησιμοποιούνται κυρίως σε παιδιά άνω των 5 ετών και εφ' όσον η κλινική εικόνα είναι περισσότερο συμβατή με πνευμονία από άτυπο παθογόνο, *Mycoplasma pneumoniae* ή *Chlamydiophyla pneumoniae*.
- Όταν απαιτείται νοσοκομειακή αντιμετώπιση, συνιστάται ενδοφλέβια αμπικιλλίνη ή πενικιλλίνη G σε υψηλή δόση.
- Στις σοβαρότερες περιπτώσεις, και στην επιπλεγμένη πνευμονία, οι παρεντερικά χορηγούμενες κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, κεφτριαξόνη και κεφοταξίμη, αποτελούν πρώτη επιλογή **(Πίνακας 7)**. Η ημερήσια δόση της κεφοταξίμης/κεφτριαξόνης αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της πνευμονίας.
- Η κλινδαμυκίνη προστίθεται όταν κρίνεται αναγκαία η κάλυψη του *Staphylococcus aureus*, ενώ σε περιστατικά που είναι κρίσιμα για τη ζωή ή σε περιοχές με αυξημένο ποσοστό στελεχών *S. aureus* ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη (MRSA) επιλέγεται η βανκομυκίνη. Επιπλέον, σε ανθεκτικό στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς πνευμονιόκοκκο, συστήνεται να προστίθεται βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη. Η λινεζολίδη είναι ένα νεότερο, αποτελεσματικό για ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο αλλά και για MRSA, αντιβιοτικό, με καλή διείσδυση στους πνεύμονες και πολύ καλή βιοδιαθεσιμότητα σε χορήγηση από το στόμα (περίπου 100%). Ωστόσο, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε σοβαρή πνευμονία που δεν ανταποκρίθηκε στα αρχικώς συνιστώμενα αντιβιοτικά .
- Η κλινδαμυκίνη και η λινεζολίδη σε στελέχη *S. aureus* που παράγουν λευκοκτονίνη (Panton-Valentine leukocidin, PVL), ελαττώνουν την πρωτεϊνοσύνθεση της τοξίνης αυτής. Συστάσεις από τη Γαλλία για σοβαρή σταφυλοκοκκική πνευμονία προτείνουν η αγωγή να μην βασίζεται αποκλειστικά στη βανκομυκίνη, αλλά σε συνδυασμό βανκομυκίνης με κλινδαμυκίνη για MRSA (PVL+) ή κλοξακιλλίνης με κλινδαμυκίνη για MSSA (PVL+) (**Πίνακας 8**).
- Στα διαθέσιμα, πλέον, αντιβιοτικά για τους παιδιατρικούς ασθενείς, που στοχεύουν και στον σταφυλόκοκκο MRSA, περιλαμβάνεται η κεφταρολίνη, μία κεφαλοσπορίνη 5ης γενιάς με βακτηριοκτόνο δράση μέσω μη αναστρέψιμης αδρανοποίησης των πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών, ως η μοναδική διαθέσιμη στην Ελλάδα κεφαλοσπορίνη με δράση και έναντι του MRSA.
- Αντιθέτως, και παρά τα ισχυρά δεδομένα ένδειξης χορήγησης της δαπτομυκίνης για τις λοιμώξεις από *Staphylococcus aureus* στο μυοσκελετικό σύστημα, η δαπτομυκίνη δεν ενδείκνυται στην πνευμονία, καθώς διασπάται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα.
- Η διάρκεια θεραπείας της πνευμονίας της κοινότητας σε βρέφη και παιδιά συστήνεται να είναι 7-10 ημέρες για την ήπια πνευμονία. Περισσότερα ερευνητικά δεδομένα κλινικών μελετών προστίθενται συνεχώς για την αποτελεσματικότητα της βραχύτερης διάρκειας, 5 ημερών, δοσολογικών σχημάτων. Οι τελευταίες μετα-αναλύσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι δεν αναδείχτηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ βραχύτερων και μεγαλύτερης διάρκειας σχημάτων θεραπείες όσον αφορά στην κλινική θεραπεία, αποτυχία

θεραπείας, επιπλοκές και θνησιμότητα. Ωστόσο, τα δοσολογικά σχήματα βραχύτερης διάρκειας απαιτούν καλή συμμόρφωση/παρακολούθηση και ταχεία κλινική ανταπόκριση. Αντιθέτως, παρατεταμένη (≥14 μέρες) θεραπεία συστήνεται σε σοβαρή πνευμονία ή σε επιπλοκές αυτής.

Πίνακας 6. Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής σε βακτηριακή πνευμονία

Ηλικία	**Αντιμικροβιακό εκλογής**	
	1η επιλογή	**Εναλλακτικά**
<1 μηνός	Αμπικιλλίνη και αμινογλυκοσίδη IV (π.χ. gentamicin) (η δόση εξαρτάται από την ηλικία και τις εβδομάδες κυήσεως).	-Αμπικιλλίνη IV και κεφοταξίμη IV. -Μακρολίδη (αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) σε πνευμονία από άτυπα βακτήρια (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* ή *Bordetella pertussis*).
1-3 μηνών	Αμοξυκιλλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) ή αμπικιλλίνη 100-300 mg/24ωρο, σε 4-6 δόσεις για 7-10 ημέρες.	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (αμοξυκιλλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο, σε 2-3 δόσεις) για 7-10 ημέρες. -Βενζυλπενικιλλίνη IV 200.000 IU/kg/24ωρο, σε 4-6 δόσεις (σε ευαίσθητο πνευμονιόκοκκο). -Κεφτριαξόνη IV (50 mg/kg/24ωρο), σε 1 δόση. -Κεφοταξίμη IV (100-150 mg/kg/24ωρο), σε 3 δόσεις.
3 μηνών-5 ετών	Αμοξυκιλλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο, σε 2-3 δόσεις) *ή* αμπικιλλίνη (100-300 mg/24ωρο, σε 4-6 δόσεις για 7-10 ημέρες. Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ 70-90 mg/kg/24ωρο, σε 2-3 δόσεις) για 7-10 ημέρες.	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (αμοξυκιλλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο, σε 2-3 δόσεις) για 7-10 ημέρες. -Κεφουροξίμη PO (30 mg/kg/24ωρο). -Κλαριθρομυκίνη (4-8 mg/kg/24ωρο IV, σε 2 δόσεις *ή* 15-30 mg/kg/24ωρο από το στόμα, σε 2 δόσεις για 10-14 ημέρες) *ή* από το στόμα αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο για 1 ημέρα και μετά 5 mg/kg/24ωρο για 4 ημέρες). -Σε υποψία σταφυλοκοκκικής πνευμονίας από MSSA χορήγηση κλοξακιλλίνης IV ή σε MRSA χορήγηση κλινδαμυκίνης *ή* βανκομυκίνης.
5-18 ετών	Αμοξυκιλλίνη 70-90 mg/kg/24ωρο σε 2-3 δόσεις) *ή* αμπικιλλίνη (100-300 mg/24ωρο, σε 4-6 δόσεις για 7-10 ημέρες	-Βενζυλπενικιλλίνη IV 200.000 IU/kg/24ωρο, σε 4-6 δόσεις (σε ευαίσθητο πνευμονιόκοκκο). -Κεφτριαξόνη IV (50 mg/kg/24ωρο), σε 1 δόση. -Κεφοταξίμη IV (100-150 mg/kg/24ωρο, σε 3 δόσεις. -Κλαριθρομυκίνη (4-8 mg/kg/24ωρο IV, σε 2 δόσεις *ή* 15-30 mg/kg/24ωρο από το στόμα σε 2 δόσεις) για 10-14 ημέρες *ή* από το στόμα αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο για 1 ημέρα και μετά 5 mg/kg/24ωρο για 4 ημέρες).

Προσαρμοσμένο από: Bradley JC et al. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76. & Esposito et al. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85.

Πίνακας 7. Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής σε βακτηριακή πνευμονία ανάλογα με τον φορέα κατευθυντήριων οδηγιών/συστάσεων

Φορέας κατευθυντήριων οδηγιών	**Ηλικιακή ομάδα, Εμβολιαστικό προφίλ, Βαρύτητα πνευμονίας**	**Αγωγή 1ης γραμμής**	**Εναλλακτική αγωγή**
Pediatric Infectious Diseases Society/ Infectious Diseases Society of America	<5 ετών, εξωτερικοί ασθενείς	-Αμοξυκιλλίνη p.o.	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ p.o. Προσθήκη μακρολίδης σε πιθανή άτυπη πνευμονία.
	>5 ετών, εξωτερικοί ασθενείς	-Αμοξυκιλλίνη p.o.	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ p.o. Μακρολίδη σε πιθανή άτυπη πνευμονία.
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς, πλήρως εμβολιασμένοι	-Αμπικιλλίνη IV *ή* -Πενικιλλίνη-G IV	-Κεφταξίμη/κεφτριαξόνη IV. Προσθήκη βανκομυκίνης ή κλινταμυκίνης αν πιθανότητα ανθεκτικού σταφυλοκόκκου.
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς, όχι πλήρως εμβολιασμένοι	-Κεφοταξίμη IV -Κεφτριαξόνη IV	-Λεβοφλοξασίνη. Προσθήκη βανκομυκίνης ή κλινταμυκίνης στην πιθανότητα ανθεκτικού σταφυλοκόκκου.
British Thoracic Society	Όχι σοβαρή πνευμονία	-Αμοξυκιλλίνη p.o.	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ -Κεφακλόρη -Μακρολίδη *ή* προσθήκη μακρολίδης σε μη βελτίωση με την αρχική αγωγή
	Σοβαρή πνευμονία	-Αμοξυκιλλίνη p.o. *ή* -IV κεφουροξίμη *ή* -IV Κεφοταξίμη *ή* -IV Κεφτριαξόνη **+/-** Μακρολίδη	
European Society for Paediatric Infectious Diseases	0–1 μηνών	-Αμπικιλλίνη + αμινογλυκοσίδη IV	-Κεφοταξίμη IV -Ερυθρομυκίνη p.o. (*C. trachomatis)*
	1–<3 μηνών	-Αμοξυκιλλίνη p.o. -Αμπικιλλίνη IV	-Μακρολίδη σε υπόνοια: *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* ή *Bordetella pertussis.* -Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ p.o. -Πενικιλλίνη G IV -Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη IV.
	3 μηνών–<5 ετών	-Αμοξυκιλλίνη p.o. -Αμπικιλλίνη IV	-Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ -Κεφουροξίμη αξετίλ -Πενικιλλίνη IV -Κεφτριαξόνη IV -Κεφοταξίμη IV -Κεφαλεξίνη p.o. -Κλοξακιλλίνη IV -Κεφαζολίνη IV *ή* Βανκομυκίνη IV στην πιθανότητα *S. aureus* -Μακρολίδη σε υπόνοια: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* ή *B. pertussis*
	5–15 ετών	-Αμοξυκιλλίνη p.o. -Αμπικιλλίνη IV *ή* -Μακρολίδη σε πιθανή άτυπη πνευμονία	-Πενικιλλίνη IV -Κεφτριαξόνη IV *ή* κεφοταξίμη IV -Κεφαλεξίνη p.o. -Κλοξακιλλίνη IV *ή* κεφαζολίνη IV *ή* βανκομυκίνη IV στην πιθανότητα *S. aureus*

Προσαρμοσμένο από: Bradley JC et al. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76. & Esposito et al. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85 & Berti E et al. *Acta Paediatr.* 2013;102:4-16 & Harris M et al. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.

Πίνακας 8. Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής σε σοβαρή βακτηριακή πνευμονία πιθανής σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας ή σε πνευμονία από MRSA

Ένδειξη	**1η προτεινόμενη αγωγή**	**Εναλλακτική αγωγή σε παιδιά με αλλεργία**
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΙΤΙΟΥ		
Σοβαρή πνευμονία ή/ και εμπύημα πριν την τεκμηρίωση του παθογόνου αιτίου	Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ 150 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις + Βανκομυκίνη 60 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις	Κεφοταξίμη 200 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις. + Βανκομυκίνη 60 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΙΤΙΟΥ		
Σοβαρή πνευμονία από MSSA (PVL+)	Κλοξακιλλίνη 200 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις	Βανκομυκίνη 60 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις
Σοβαρή πνευμονία από MRSA (PVL+)	Βανκομυκίνη 60 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις	Λινεζολίδη 30 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 2 δόσεις
Εμπύημα από MRSA	Βανκομυκίνη 60 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 4 δόσεις + Κλινδαμυκίνη 40 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 3 δόσεις **ή** Ριφαμπικίνη	Λινεζολίδη 30 mg/kg ανά ημέρα, IV, διαιρεμένη σε 2 δόσεις

Προσαρμοσμένο από: Cohen R et al. *Arch Pediatr.* 2017;24:S17-S21.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bradley JC, Byington CL, Shah SS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76.
2. Esposito S, Cohen R, Domingo JD et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis* 2012;31:e78-85.
3. Gereige RS & Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev.* 2013;34:438-56.
4. Messinger AI, Kupfer O, Hurst A, Parker S. Management of pediatric community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatr Rev*. 2017;38:394-409.
5. Berti E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. International guidelines on tackling community-acquired pneumonia show major discrepancies between developed and developing countries. *Acta Paediatr.* 2013;102:4-16.
6. Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.

7. Cohen R, Angoulvant F, Biscardi S, Madhi F, Dubos F, Gillet Y. Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr.* 2017;24:S17-S21.
8. Nascimento-Carvalho AC & Nascimento–Carvalho CM. Clinical management of community-acquired pneumonia in young children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:435-442.
9. Rose M, Barker M, Liese J et al. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children and Adolescents (Pediatric Community Acquired Pneumonia, pCAP) - Issued under the responsibility of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the German Society for Pediatric Pulmonology (GPP). *Pneumologie.* 2020;74:515-544.
10. Zar HJ, Moore DP, Andronikou S et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children: South African Thoracic Society guidelines. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2020;26:10.7196/AJTCCM.2020.v26i3.104.
11. Kuitunen I & Renko M. How long antibiotic treatment is needed for community-acquired pneumonia in children? *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43:e14-e15.

Κεφάλαιο 3

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Εμμανουήλ Γαλανάκης

1. Ορισμοί

Σε κάθε παιδί με υποψία λοίμωξης ουροποιητικού (ΛΟ) θα πρέπει να διαχωρίσουμε την απύρετη από την εμπύρετη λοίμωξη, αλλά και τη λοίμωξη κατώτερου ή ανώτερου ουροποιητικού, αν και συχνά είναι δύσκολο να διακριθούν σε κλινικό επίπεδο. Επίσης, έχει μεγάλη σημασία να ξεχωρίσουμε τα βρέφη και παιδιά με πρώτο επεισόδιο λοίμωξης ουροποιητικού και παιδιά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Σε περίπτωση βρέφους ή παιδιού με υποτροπιάζουσα λοίμωξη ουροποιητικού είναι σημαντικό να ξεχωρίσουμε αν πρόκειται για μη θεραπευθείσα, επιμένουσα βακτηριουρία ή επαναλοίμωξη.

2. Κλινική εικόνα

Μη ειδική, ιδιαίτερα στα βρέφη. Περιλαμβάνει:
- Πυρετό, ανησυχία, μειωμένη λήψη τροφής.
- Κοιλιακό άλγος, διάρροιες.
- Ιδιαίτερη οσμή ούρων.

Στα μεγαλύτερα παιδιά μπορούν επιπλέον να παρατηρηθούν: πόνος στη νεφρική χώρα, δυσουρικά ενοχλήματα και ακράτεια.

3. Διαγνωστική προσέγγιση

3.1. Γενική και καλλιέργεια ούρων

3.1.1. Λήψη δείγματος ούρων

1. Νεογνά και μικρά βρέφη: υπερηβική λήψη ούρων με βελόνα. Εάν δεν είναι επιτυχής και πρόκειται να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή (π.χ. λόγω πυρετού), τότε θα πρέπει να λαμβάνεται δείγμα ούρων με καθετηριασμό της κύστης.
2. Νήπια και μεγαλύτερα παιδιά: με ελεύθερη ούρηση μετά από προσεκτικό καθαρισμό της περινεϊκής περιοχής.

Τονίζεται ότι η λήψη ούρων με ουροσυλλέκτη είναι αποδεκτή μόνο σε βρέφη, όπου η λοίμωξη ουροποιητικού δεν είναι πιθανή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τον αποκλεισμό ουρολοίμωξης.

3.1.2. Αξιολόγηση γενικής εξέτασης ούρων

- Η φυσιολογική γενική ούρων συνήθως αποκλείει με μεγάλη βεβαιότητα την ύπαρξη ουρολοίμωξης, κυρίως στα μεγαλύτερα παιδιά με έλεγχο σφιγκτήρων. Στα μικρότερα παιδιά η υποψία ΛΟ δεν μπορεί να αποκλειστεί χωρίς καλλιέργεια ούρων.
- Η παρουσία βακτηρίων στη μικροσκοπική εξέταση αυτόματα σημαίνει τουλάχιστον 3 x 10^4 βακτήρια/μl, χωρίς βέβαια να μπορεί να ξεχωρίσει επιμόλυνση του δείγματος από την περιουρηθρική περιοχή.
- Η θετική προγνωστική αξία της παρουσίας βακτηρίων στη μικροσκοπική ούρων, που έχουν ληφθεί με καθετηριασμό κύστης, όταν συνοδεύεται με πυουρία (πυοσφαίρια: >10 κοπ), είναι ιδιαίτερα υψηλή (85%).
- Οι βιοχημικοί δείκτες λευκοδιεστεράση και νιτρώδη μπορεί να είναι χρήσιμοι, όμως ο πρώτος έχει χαμηλή ειδικότητα και ο δεύτερος παρά την υψηλή του ειδικότητα, χαμηλή ευαισθησία.

3.1.3. Καλλιέργεια ούρων

Στον παρακάτω **Πίνακα** φαίνονται τα κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης ουροποιητικού με βάση τη μεθοδολογία συλλογής του δείγματος και τον αριθμό αποικιών, που αναφέρονται στην καλλιέργεια ούρων.

Μέθοδος συλλογής ούρων	**Άριθμός αποικιών (CFU/ml)**	**Πιθανότητα ουρολοίμωξης (%)**
Υπερηβική παρακέντηση	Gram-αρνητικό: Κάθε θετικό	>99%
	Gram-θετικό: > 10^4	
Καθετηριασμός κύστης	>50 x 10^4	95%
	10^4 - 50 x 10^4	Πιθανή
	10^3 - 10^4	Ύποπτη, επανάληψη
	<10^3	Όχι πιθανή
Ελεύθερη ούρηση (αγόρι)	>10^4	Πιθανή
Ελεύθερη ούρηση (κορίτσι)	3 δείγματα >10^5	95%
	2 δείγματα >10^5	90%
	1 δείγμα >10^5	80%
	5 x 10^4 - 10^5	Ύποπτη, επανάληψη
	10^4 - 5 x 10^5	Αν συμπτωματική, επανάληψη
	10^4 - 5 x 10^5	Αν ασυμπτωματική, όχι πιθανή
	<10^4	Όχι πιθανή

4. Θεραπεία εμπύρετης ουρολοίμωξης

Νεογνό ή βρέφος <2 μηνών με πυρετό και πιθανή λοίμωξη ουροποιητικού: αντι-σηψαιμική αγωγή, δηλαδή με τη χορήγηση συνδυασμού αμπικιλλίνης-αμινογλυκοσίδης μετά τη συλλογή δειγμάτων καλλιεργειών.

Για βρέφη >2 μηνών και μεγαλύτερα παιδιά: παρεντερική χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης 2ης–3ης γενιάς και συνέχιση της θεραπείας με από του στόματος αντιβιοτικό με βάση το αντιβιόγραμμα, για 7-10 ημέρες.

- Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να χρειαστεί να διαφοροποιηθεί σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για το ουροποιητικό ή έχουν πρόσφατα λάβει σχήμα αντιμικροβιακών για ΛΟ ή άλλη λοίμωξη. Το ενδεχόμενο ΛΟ με ανθεκτικό ουροπαθογόνο (π.χ. ESBL στέλεχος) είναι αυξημένο στον πληθυσμό αυτό. Το εμπειρικό σχήμα που θα επιλεγεί πρέπει να είναι διαφορετικό από το πρόσφατα χορηγηθέν και από το αντιμικροβιακό που ενδεχομένως χορηγείται ως χημειοπροφύλαξη.
- Δεν υπάρχει ομοφωνία για τη συνολική διάρκεια αγωγής. Αν και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι βραχύτερα σχήματα (7 ή και 5 μόνο ημέρες) είναι εξίσου αποτελεσματικά, είναι ασφαλέστερο να προτιμηθεί αγωγή 10 ημερών σε παιδιά με εμπύρετη ΛΟ. Για παιδιά χωρίς πυρετό σχήματα 3-5 ημερών είναι αποτελεσματικά.

- Ακόμα, δεν είναι απαραίτητη η έναρξη της θεραπείας με παρεντερική αγωγή, αλλά η απόφαση εισαγωγής στο νοσοκομείο για παρεντερική θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία, την τοξικότητα του παιδιού, αλλά και τη δυνατότητα συμμόρφωσης στη χορηγούμενη αγωγή.
- Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στην αντικατάσταση της παρεντερικής θεραπείας με από του στόματος αγωγή μετά την υποχώρηση του πυρετού, ακόμα και σε πολύ μικρά βρέφη.
- Εάν σε χρονικό διάστημα 24-48 ωρών δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση, τότε το αντιμικροβιακό σχήμα πρέπει να επαναπροσδιοριστεί, σύμφωνα και με το τεστ ευαισθησίας του μικροβίου και να διερευνηθεί η παρουσία ή όχι αποφρακτικής ουροπάθειας ή επιπλεγμένης ΛΟ, όπως είναι η εστιακή λοβώδης πυελονεφρίτιδα ή το απόστημα. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητος ο άμεσος υπερηχογραφικός έλεγχος.

5. Έλεγχος ουροποιητικού

1. **Υπερηχογράφημα:** γίνεται σε όλα τα βρέφη με ΛΟ ή σε μεγαλύτερα παιδιά με >2 επεισόδια εμπύρετης ΛΟ ή με επιπλεγμένη ΛΟ.
2. **Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία:** σε όλα τα βρέφη με εμπύρετη ΛΟ **και** παθολογικό υπερηχογράφημα. Σε παιδιά >1 ετών θα πρέπει να γίνεται αυστηρότερη επιλογή και να υποβάλλονται σε κυστεογραφία αυτά με σοβαρή κλινική εικόνα, εμπύρετη ΛΟ από μη *E. coli* μικρόβια, μη απάντηση στην αντιμικροβιακή αγωγή εντός 48 ωρών ή παθολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα.
3. **Σπινθηρογράφημα (DMSA):** για την ανεύρεση νεφρικών ουλών προτείνεται να περιορίζεται στα παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμιση (ΚΟΠ), σε υποτροπιάζοντα επεισόδια εμπύρετων ΛΟ ή σοβαρή εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας 6 μήνες μετά το επεισόδιο εμπύρετης ΛΟ.

6. Χημειοπροφύλαξη

Χορηγείται μόνο σε παιδιά με μεγάλο βαθμό ΚΟΠ (>III) ή/και με συχνές υποτροπές ΛΟ, καθώς και σε παιδιά με άλλες σημαντικές ανωμαλίες του ουροποιητικού. Η διενέργεια καλλιέργειας ούρων κατά τακτά χρονικά διαστήματα έχει εγκαταληφθεί και συνιστάται μόνο σε παιδιά με ιστορικό ΛΟ που παρουσιάζουν συμπτώματα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R et al.; Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101:451–7.
2. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1053-8.
3. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician* 2016;45:558-68.
4. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM; Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 2011;128:e749–e77.
5. NICE clinical guideline 54. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, England: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007. https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/evidence/full-guideline-pdf-196566877 Accessed Sept 30, 2018.
6. Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in febrile infants and young children. *Am Fam Physician* 2012;86:940-6.
7. Roberts KB; Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.
8. 2024 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 30th Ed. Bradley JS, Barnett DE, eds. AAP 2024, ISBN (paper): 978-1-61002-696-3

Κεφάλαιο 4

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Φανή Λαδομένου

1. Οξεία γαστρεντερίτιδα

Η οξεία γαστρεντερίτιδα είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που ορίζεται από αυξημένη συχνότητα κενώσεων (π.χ. ≥3 χαλαρές ή υδαρείς κενώσεις μέσα σε 24 ώρες ή χαλαρές/υδαρείς κενώσεις που ξεπερνούν τον καθημερινό φυσιολογικό αριθμό κενώσεων του παιδιού κατά δύο ή περισσότερες), με ή χωρίς εμέτους, πυρετό, ή κοιλιακό άλγος. Η οξεία διάρροια τυπικά διαρκεί <7 ημέρες και όχι >14 ημέρες.

Επιδημιολογία - αιτιολογία
Οι λοιμώξεις γαστρεντερικού αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία επισκέψεων στην πρωτοβάθμια φροντίδα μετά το κοινό κρυολόγημα. Η επίπτωση της γαστρεντερίτιδας ποικίλει από 0,5 ως 2 επεισόδια ανά παιδί ανά έτος, στα παιδιά <3 ετών, στην Ευρώπη.
Οι ιοί είναι τα πιο συχνά αίτια γαστρεντερίτιδας στα παιδιά στον αναπτυγμένο κόσμο. Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες σε βρέφη και παιδιά, ένα ιογενές παθογόνο αναγνωρίζεται σε ως και 60% όλων των παιδιών με μεμονωμένη διάρροια και πάνω από 75% των παιδιών με εμέτους και διάρροια. Ο **Πίνακας 1** περιγράφει τα πιο συχνά αίτια οξείας ιογενούς γαστρεντερίτιδας σε παιδιά, με τον ροταϊό να αποτελεί το πιο συχνό αίτιο, αν και ο νοροϊός αποτελεί πλέον την κύρια αιτία αναζήτησης ιατρικής βοήθειας για οξεία γαστρεντερίτιδα στα παιδιά, σε περιοχές με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη για τον ροταϊό.

Πίνακας 1. Συχνότερα αίτια οξείας ιογενούς γαστρεντερίτιδας (ΓΕ) στα παιδιά

Ιός	Κυρίαρχη εποχή	Χρόνος επώασης	Μετάδοση	Ηλικία	Διάρκεια	Άλλα χαρακτηριστικά
Ροταϊός	Φθινόπωρο / χειμώνας, σε αναπτυγμένες χώρες με εύκρατο κλίμα	1-3 ημέρες	Κοπρανο-στοματική Αναπνευστική (;)	6-24 μήνες	5-7 ημέρες	Προκαλεί σοβαρή διάρροια στα παιδιά. Ενδημική (η εποχή έχει διευρυνθεί λόγω του μαζικού εμβολιασμού).
Νοροϊός	Όλο το χρόνο	12-49 ώρες	Κοπρανο-οστοματική Νερό Θαλασσινά Άλλες τροφές Αναπνευστική (;)	Όλες οι ηλικίες	1-4 ημέρες	Οι έμετοι μπορεί να είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό. Προκαλεί τις περισσότερες επιδημίες μη βακτηριακής ΓΕ. Ενδημική και επιδημική

Ιός	Κυρίαρχη εποχή	Χρόνος επώασης	Μετάδοση	Ηλικία	Διάρκεια	Άλλα χαρακτηριστικά
Σαποϊός	Όλο το χρόνο	1-2 ημέρες	Κοπρανο-στοματική	Βρέφη Νήπια	3-4 ημέρες	Ενδημική και επιδημική
Αστροϊός	Χειμώνας	4-5 ημέρες	Κοπρανο-στοματική Νερό	Όλες οι ηλικίες	5-6 ημέρες	Ενδημική και επιδημική
Εντερικοί αδενοϊοί τύποι 40-41	Καλοκαίρι	3-10 ημέρες	Κοπρανο-στοματική	Παιδιά	6-9 ημέρες	Ενδημική

Η μετάδοση της ιογενούς γαστρεντερίτιδας μπορεί να γίνει τόσο από ασυμπτωματικούς φορείς όσο και από συμπτωματικούς ασθενείς, πριν ακόμα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μεταδίδεται κυρίως με την κοπρανοστοματική οδό.

Η βακτηριακή γαστρεντερίτιδα είναι πολύ λιγότερο συχνή σε αναπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με την ιογενή γαστρεντερίτιδα, αλλά αναγνωρίζεται στο 17% των παιδιών με μεμονωμένη διάρροια και στο 8% εκείνων με διάρροια και εμέτους. Αφορά κυρίως παιδιά άνω των δύο ετών και συμβαίνει μετά από κοπρανοστοματική μετάδοση και μετά από έκθεση σε πουλερικά, άλλα ζώα φάρμας ή επιμολυσμένο κρέας ή προϊόντα κρέατος. Ο **Πίνακας 2** περιγράφει τους κύριους τρόπους μετάδοσης των συχνότερων παθογόνων που προκαλούν γαστρεντερίτιδα στα παιδιά.

Πίνακας 2. Έκθεση ή κατάσταση που σχετίζεται με παθογόνα που προκαλούν γαστρεντερίτιδα

Έκθεση ή κατάσταση	Παθογόνο (α)
Τροφιμογενώς	
Τροφιμογενείς επιδημίες σε ξεχοδοχεία, κρουαζιερόπλοια, εστιατόρια, τουριστικά θέρετρα	Νοροϊός, μη τυφοειδής *Salmonella, Clostridium perfringens, Bacillus cereus, S. aureus, Campylobacter spp,* ETEC, STEC, *Listeria, Shigella, Cyclospora cayetanensis, Cryptosporidium spp.*
Κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλατος ή γαλακτοκομικών προϊόντων	*Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, τοξίνη *S. aureus* , *Cryptosporidium*, και STEC, *Brucella* (κατσικίσιο γάλα τυρί), *Mycobacterium bovis*, *Coxiella burnetii.* Η *Listeria* σπανίως σχετίζεται με διάρροια.
Κατανάλωση ωμού ή μη καλά ψημένου κρέατος ή πουλερικών	STEC (βοδινό), *C. perfringens* (βοδινό, πουλερικά), *Salmonella* (πουλερικά), *Campylobacter* (πουλερικά), *Yersinia* (χοιρινό, εντόσθια), *S. aureus* (πουλερικά), και *Trichinella spp* (χοιρινό, κρέας από κυνήγι).
Κατανάλωση φρούτων ή μη παστεριωμένων χυμών φρούτων, λαχανικών, χόρτων και βλαστών	STEC, μη τυφοειδής *Salmonella*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, νοροϊός, ηπατίτιδα και *Listeria monocytogenes.*
Κατανάλωση μη καλά ψημένων αυγών	*Salmonella*, *Shigella* (σαλάτα με αυγά).
Κατανάλωση ωμών θαλασσινών	*Είδη Vibrio*, νοροϊός, ηπατίτιδα Α, *Plesiomonas.*
Έκθεση ή επαφή	
Κολύμπι ή κατάποση μη επεξεργασμένου γλυκού νερού	*Campylobacter*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Shigella*, *Salmonella*, STEC, *Plesiomonas shigelloides.*

Έκθεση ή κατάσταση	**Παθογόνο (α)**
Κολύμπι σε εγκαταστάσεις αναψυχής με επεξεργασμένο νερό	*Cryptosporidium* και άλλα πιθανά υδατογενή παθογόνα όταν οι συγκεντρώσεις απολυμαντικών δεν διατηρούνται σε ικανοποιητικά επίπεδα.
Έκθεση σε δομές υγείας, μακροχρόνιας φροντίδας, εγκλεισμός σε φυλακή	Νοροϊός, *Clostridioides difficile*, *Shigella*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, STEC, ροταϊός.
Παρακολούθηση ή εργασία σε παιδικό σταθμό	Ροταϊός, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Shigella*, STEC.
Πρόσφατη αντιμικροβιακή αγωγή	*C. difficile*, πολυανθεκτική *Salmonella.*
Ταξίδι σε αναπτυσσόμενες χώρες	*Escherichia coli* (εντεροτοξινογόνο, εντεροδιεισδυτικό, εντεροαθροιστικό), *Shigella*, *typhi* και μη τυφοειδής *Salmonella, Campylobacter, Vibrio cholerae, Entamoeba histolytica, Giardia, Blastocystis, Cyclospora, Cystoisospora, Cryptosporidium.*
Έκθεση σε κατοικίδια ζώα με διάρροια	*Campylobacter, Yersinia.*
Έκθεση σε κόπρανα χοίρων σε συγκεκριμένα μέρη του κόσμου	*Balantidium coli*
Έκθεση σε νεαρά πουλερικά ή ερπετά	Μη τυφοειδής *Salmonella.*
Επίσκεψη σε φάρμα ή ζωολογικό κήπο	STEC, *Cryptosporidium*, *Campylobacter.*
Έκθεση ή κατάσταση	
Ηλικιακή ομάδα	Ροταϊός (6–18 μήνες), μη τυφοειδής *Salmonella* (βρέφη από τη γέννηση ως τους 3 μήνες ζωής και ενήλικες >50 ετών με ιστορικό αθηροσκλήρωσης), *Shigella* (1–7 έτη ηλικίας), *Campylobacter* (νεαροί ενήλικες).
Υποκείμενη ανοσοκαταστολή	Μη τυφοειδής *Salmonella, Cryptosporidium, Campylobacter, Shigella, Yersinia.*
Αιμοχρωμάτωση ή αιμοσφαιρινοπάθεια	*Y. enterocolitica*, *Salmonella.*
AIDS, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες	*Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, microsporidia, Mycobacterium avium*–ενδοκυττάριο σύμπλεγμα, κυτταρομεγαλοϊός.
Πρωκτο-γεννητική, στοματο-πρωκτική, ή δακτυλο-πρωκτική επαφή	*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* όπως και σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις.

ETEC: εντεροτοξινογόνο *Escherichia coli*, STEC: *Escherichia coli* που παράγει τοξίνη Shiga.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της βακτηριακής γαστρεντερίτιδας περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, τεινεσμό, σοβαρό κοιλιακό άλγος, και παρουσία αίματος ή βλέννης στα κόπρανα. Η γαστρεντερίτιδα από *Shigella* μπορεί να εκδηλωθεί με σπασμούς. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, η βακτηριακή γαστρεντερίτιδα μπορεί να μην είναι κλινικά διακριτή από την ιογενή. Το πιο συχνό βακτηριακό αίτιο είναι είτε *Campylobacter* είτε *Salmonella*, ανάλογα με τη χώρα. Άλλα αίτια οξείας βακτηριακής γαστρεντερίτιδας είναι κάποια είδη *E. coli*, είδη *Shigella*, και λιγότερο συχνά η *Aeromonas hydrophila* και είδη *Plesiomonas*. Επιπρόσθετα, η λοίμωξη από *Clostridioides difficile*, που αποτελεί το πιο συχνό αίτιο λοιμώδους διάρροιας σε νοσοκομειακό περιβάλλον, παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως και έχει σχετιστεί με οξεία διάρροια της κοινότητας σε χαμηλού κινδύνου παιδιατρικούς ασθενείς.
Η *Giardia* σπανίως σχετίζεται με οξεία γαστρεντερίτιδα σε ανοσοϊκανά παιδιά. Η φορεία με *Giardia* ή *Cryptosporidium* είναι χαμηλή σε παιδιά που ζουν στην Ευρώπη (περίπου 1-3% σε παιδιά παιδικών σταθμών),

ενώ σε παιδιά που επιστρέφουν από τροπικές χώρες, είναι συχνή η ασυμπτωματική φορεία στα κόπρανα με μη παθογόνα πρωτόζωα.

1.2. Κλινική εικόνα - Διαγνωστική προσέγγιση

Στις Ευρωπαϊκές χώρες, η οξεία γαστρεντερίτιδα είναι γενικώς μια ήπια και αυτό-περιοριζόμενη ασθένεια, αν και μπορεί περιστασιακά να εξελιχθεί σε σοβαρή νόσο. Οι περισσότερες περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι.

Πότε απαιτείται κλινική εκτίμηση

- Ηλικία <6 μηνών ή βάρος <8 kg.
- Θερμοκρασία ≥38°C για βρέφη <3 μηνών ή ≥39°C για παιδιά 3 ως 36 μηνών.
- Ορατό αίμα στα κόπρανα ή μέλαινα.
- Πολλαπλοί έμετοι εντός περιόδου μερικών ωρών.
- Πολλαπλές και μεγάλου όγκου διάρροιες.
- Διάρροια >7 ημέρες ή επιμένοντες έμετοι.
- Αναφορά του φροντιστή για συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής αφυδάτωσης.
- Πολυσυστηματική συμμετοχή, καρδιαγγειακή αστάθεια.
- Υποκείμενη ανοσοκαταστολή ή άλλη κατάσταση που μπορεί να επιπλέξει την πορεία της νόσου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης).
- Αδυναμία αντιμετώπισης με από του στόματος ενυδάτωση στο σπίτι.
- Κοινωνικές συνθήκες που κάνουν την τηλεφωνική εκτίμηση αναξιόπιστη.

1.3. Ιστορικό - Αντικειμενική εξέταση

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού με συλλογή κλινικών και επιδημιολογικών στοιχείων, είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του ασθενή και την επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης. Στον **Πίνακα 2,** παρουσιάζονται τα στοιχεία που συσχετίζουν τους παράγοντες έκθεσης με το δυνητικό παθογόνο, και θα πρέπει να αναζητούνται στη λήψη ιστορικού.

Οι καταστάσεις εκείνες που προτείνουν συγκεκριμένα αίτια λοιμώδους γαστρεντερίτιδας περιλαμβάνουν κατανάλωση οστρακοειδών, μη παστεριωμένου γάλατος, μη παστεριωμένων φρουτοχυμών, μη καλά ψημένου κρέατος, ψαριού ή αυγών, ή μολυσμένων φρούτων ή λαχανικών, έκθεση σε μη επεξεργασμένο γλυκό νερό, επαφή με ζώα ή τα κόπρανά τους, πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών, ταξίδι στο εξωτερικό και πρόσφατη νοσηλεία.

Το ιστορικό και η αντικειμενική εξέταση των παιδιών με σημεία και συμπτώματα οξείας γαστρεντερίτιδας θα πρέπει να εστιάζει σε:

- Την ηλικία του παιδιού.
- Τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου.
- Το πρόσφατο ιατρικό ιστορικό.
- Το χρονικό διάστημα (ώρες ή ημέρες) που το παιδί έχει συμπτώματα.
- Τον ακριβή αριθμό επεισοδίων διάρροιας ή εμέτων και τις ακριβείς απώλειες.
- Το αν το παιδί έχει την ικανότητα να ανεχτεί από του στόματος υγρά.
- Την πιθανή απώλεια βάρους.
- Το βαθμό σοβαρότητας της νόσου. Η σοβαρότητα της γαστρεντερίτιδας αντανακλάται από το βαθμό αφυδάτωσης (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3. Αντικειμενικά ευρήματα υπογκαιμίας σε βρέφη και παιδιά

Εύρημα	**Ήπια (3-5%)**	**Μέτρια (6-9%)**	**Σοβαρή (≥10%)**
Καρδιακή συχνότητα	Φυσιολογική	Ταχεία	Ταχεία* (αδύναμες ή απούσες σφύξεις)
Συστολική πίεση	Φυσιολογική	Φυσιολογική προς χαμηλή	Χαμηλή
Αναπνοές	Φυσιολογικές	Βαθιές, ο ρυθμός μπορεί να είναι αυξημένος	Βαθιές, ταχύπνοια ή μειωμένες ή απούσες
Βλεννογόνος στόματος	Ελαφρώς στεγνός	Στεγνός	Πολύ στεγνός
Πρόσθια πηγή	Φυσιολογική	Βυθισμένη	Σημαντικά βυθισμένη
Οφθαλμοί	Φυσιολογικοί	Βυθισμένοι	Σημαντικά βυθισμένοι
Δάκρυα (στα βρέφη)	Παρόντα	Μειωμένα	Απόντα
Σπαργή δέρματος	Φυσιολογική	Μειωμένη	Πολύ μειωμένη
Θερμοκρασία και εμφάνιση δέρματος	Φυσιολογική	Κρύο	Κρύο, ποικιλόχρωμο, ακροκυάνωση
Διούρηση	Φυσιολογική ή ελαφρώς μειωμένη	Σημαντικά μειωμένη	Ανουρία
Συστηματικά σημεία	Αυξημένη δίψα	Ανησυχία, ευερεθιστότητα	Γογγυσμός, λήθαργος, κώμα

*Η ταχυκαρδία μπορεί να είναι το πρώτο σημείο υπογκαιμικής καταπληξίας σε βρέφη.

1.4. Εργαστηριακή διερεύνηση

Τα περισσότερα ανοσοϊκανά παιδιά, άνω του έτους, με τυπικά ευρήματα οξείας γαστρεντερίτιδας δεν απαιτούν εργαστηριακή διερεύνηση. Τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου είναι απίθανο να αλλάξουν τη διαχείριση, η οποία εστιάζει κυρίως στην αναπλήρωση των υγρών (ακόμα και για βακτηριακή και παρασιτική γαστρεντερίτιδα). Μπορεί να απαιτούνται μικροβιολογικές εξετάσεις σε παιδιά με υποκείμενα χρόνια νοσήματα (π.χ. ογκολογικά νοσήματα, ΙΦΕΝ, κτλ.), σε εκείνα με εξαιρετικά σοβαρές εκδηλώσεις ή σε εκείνα με παρατεταμένα συμπτώματα

1.4.1. Βακτήρια

Σε παιδιά με υποψία βακτηριακής γαστρεντερίτιδας (π.χ. γνωστή επιδημία, έκθεση σε δυνητικά μολυσμένη τροφή, όπως μη καλά ψημένο κρέας, αυγά ή θαλασσινά, μη παστεριωμένο γάλα, παρουσία αίματος ή βλέννης στα κόπρανα, αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων στη γενική αίματος), μπορεί να απαιτείται μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων και/ή καλλιέργειες κοπράνων.

Η παρουσία λευκοκυττάρων στα κόπρανα σημαίνει φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος, που είναι πιο χαρακτηριστική για τη βακτηριακή από ότι για την ιογενή γαστρεντερίτιδα, αλλά δεν διακρίνει μεταξύ λοιμώδους και μη λοιμώδους φλεγμονώδους διεργασίας. Τα περισσότερα βακτήρια προκαλούν πολυμορφοπυρηνική φλεγμονή, αν και η *Salmonella typhi* προκαλεί μονοκυτταρική αντίδραση.

Ο έλεγχος των κοπράνων με καλλιέργεια για *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, C. difficile, E. coli* που γίνεται ως ρουτίνα στα περισσότερα εργαστήρια σε δείγματα κοπράνων, θα πρέπει να γίνεται σε παιδιά με διάρροια που συνοδεύεται από πυρετό, αίμα ή βλέννη στις κενώσεις, σοβαρό κοιλιακό άλγος ή σημεία σήψης. Σπανίως απαιτούνται πολλαπλά δείγματα κοπράνων για την ανίχνευση των εντερικών παθογόνων. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το πρώτο δείγμα κοπράνων ανιχνεύει το 98% των εντερικών παθογόνων. Για την ανίχνευση των βακτηριακών λοιμώξεων, αν δεν μπορεί να ληφθεί δείγμα κοπράνων εγκαίρως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίχρισμα από το ορθό. Σε συμπτωματικούς παιδιατρικούς ασθενείς, τα επιχρίσματα από το ορθό

και οι καλλιέργειες κοπράνων είναι ισοδύναμα στην ικανότητα τους για ανίχνευση εντερικών παθογόνων. Οι μοριακές τεχνικές [π.χ. δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT)] είναι περισσότερο ευαίσθητες από την καλλιέργεια και εξαρτώνται λιγότερο από την ποιότητα του δείγματος.

Καλλιέργεια αίματος θα πρέπει να λαμβάνεται σε βρέφη κάτω των 3 μηνών, παιδιά με σημεία σηψαιμίας ή όταν υποπτευόμαστε εντερικό πυρετό, παιδιά με συστηματικά συμπτώματα λοίμωξης ή ανοσοκατεσταλμένα, με συγκεκριμένες καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως η αιμολυτική αναιμία και παιδιά που έχουν πρόσφατα ταξιδέψει σε χώρες ενδημικές για εντερικό πυρετό και έχουν πυρετό άγνωστης αιτιολογίας.

<u>Στελέχη *E. coli* που παράγουν τοξίνη Shiga:</u> η υποψία για υψηλού κινδύνου STEC (π.χ. *E. coli* O157:H7 ή μη-O157 STEC που κωδικοποιούν ένα γονίδιο για την τοξίνη Shiga-2) θα πρέπει να τίθεται στους ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων με οξεία αιματηρή διάρροια, τους ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια (ακόμα και μη αιματηρή) μετά από επαφή με κάποιον με γνωστή STEC λοίμωξη, και όλους τους ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ακόμα και αν δεν έχουν διάρροια. Η διάγνωση της STEC λοίμωξης γίνεται σε ένα ασθενή με οξεία διάρροια όταν απομονώνεται *E. coli* O157:H7 σε ειδικό καλλιεργητικό μέσο και/ή ανιχνεύεται τοξίνη Shiga (ή το γονίδιο που κωδικοποιεί για την τοξίνη Shiga). Αν ανιχνεύεται η τοξίνη Shiga ή το γονίδιο για την τοξίνη, αλλά δεν αναπτύσσεται το *E. coli* O157:H7, είναι σημαντικό να καθοριστεί αν το στέλεχος STEC παράγει Shiga τοξίνη-2, καθώς αυτό αποτελεί ένδειξη για υψηλού κινδύνου STEC και έχει επιπτώσεις στην πρόγνωση και την αντιμετώπιση.

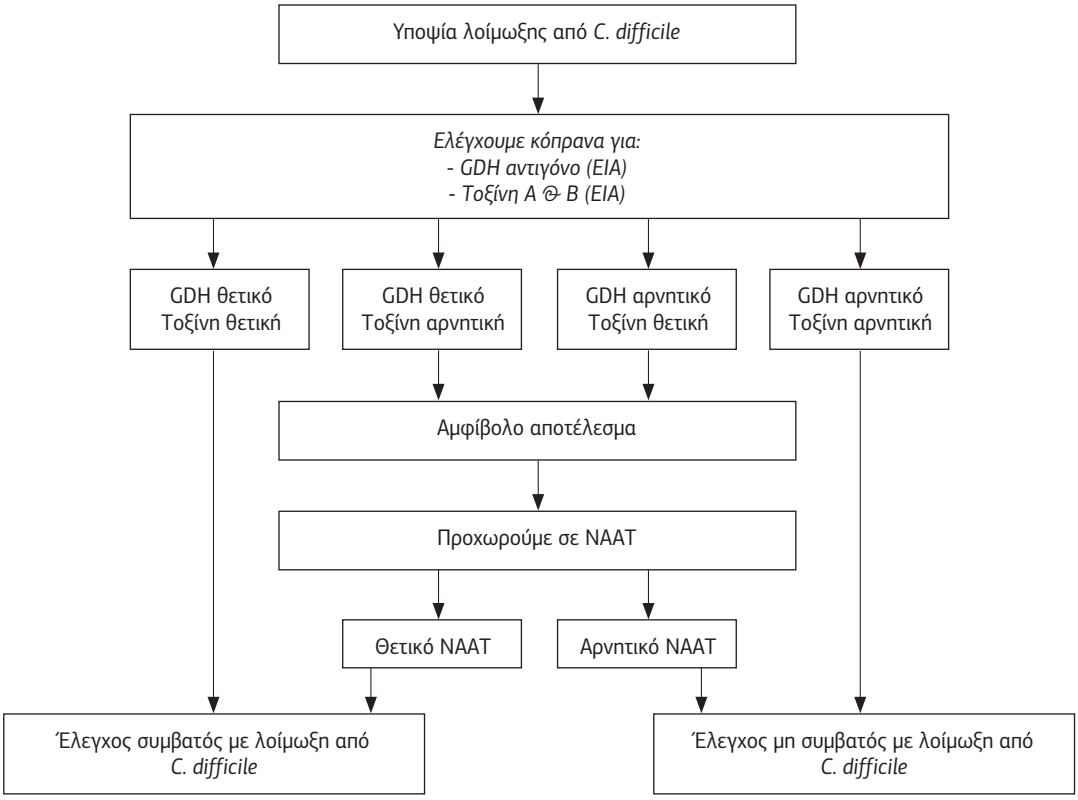
Τα εντεροαιμορραγικά κολοβακτηρίδια δεν ανήκουν στα συνήθη εντεροπαθογόνα, για οποία γίνεται έλεγχος ρουτίνας, για αυτό και πρέπει ο έλεγχος να ζητείται ειδικά από το θεράποντα ιατρό. Το δείγμα καλλιεργείται σε άγαρ σορβιτόλης/MacConkey. Σε αυτή τη δοκιμασία οι αποικίες των O157 βακτηρίων δεν ζυμώνουν τη σορβιτόλη σε 24 ώρες, γι' αυτό και εμφανίζονται άχρωμες στον κατά τα άλλα ροζ πληθυσμό των οροτύπων που ζυμώνουν τη σορβιτόλη. Οι αποικίες που δεν ζυμώνουν τη σορβιτόλη ελέγχονται για το σωματικό αντιγόνο O157 πριν επιβεβαιωθούν ως *E. coli* O157. Επειδή η διάγνωση με τη μέθοδο αυτή είναι χρονοβόρα, ταχύτερη διάγνωση επιτυγχάνεται μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR).

<u>*Clostridioides difficile:*</u>Έλεγχος για *C. difficile*, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε συμπτωματικά παιδιά με κλινικά σημαντική διάρροια που έχουν κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές λοίμωξης από *C. difficile* ή προδιαθεσικούς παράγοντες (π.χ. έκθεση σε αντιβιοτικά τις τελευταίες 10 ημέρες, πρόσφατη νοσηλεία κ.λπ.). Δεδομένου του υψηλού ποσοστού αποικισμού από *C. difficile*, νωρίς στη ζωή, οι συστάσεις για έλεγχο περιορίζονται σε:

- Βρέφη <12 μηνών που δεν νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ: μόνο σε εκείνα που έχουν νόσο Hirschsprung ή άλλες διαταραχές κινητικότητας του εντέρου.
- Βρέφη <12 μηνών που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ: μόνο σε εκείνα με ενδείξεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και κλινικά σημαντική διάρροια, αφού έχουν αποκλειστεί όλα τα άλλα λοιμώδη και μη λοιμώδη αίτια διάρροιας.
- Παιδιά 1-3 ετών: μόνο σε εκείνα στα οποία έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια διάρροιας ή υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για *C. difficile*.
- *Παιδιά* ≥3 ετών: μόνο σε εκείνα με συμβατή κλινική εικόνα και που έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου ή προδιαθεσικές καταστάσεις.

Συστήνεται η εξέταση ενός δείγματος διαρροϊκής κένωσης (όχι σχηματισμένων κοπράνων) για ανίχνευση τοξίνης ή τοξινογόνου στελέχους *C. difficile* (π.χ. δοκιμασία ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος). Τα πολλαπλά δείγματα δεν αυξάνουν την απόδοση. Η **Εικόνα 1** περιγράφει τη διαγνωστική προσέγγιση σε περίπτωση υποψίας λοίμωξης από *C. difficile*.

Εικόνα 1. Διαγνωστική προσέγγιση για τη διάγνωση λοίμωξης από *C. difficile*



EIA: ανοσοενζυμική μέθοδος, **GDH**: γλουταμική δεϋδρογενάση, **NAAT**: δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος.

1.4.2. Παράσιτα

Σε παιδιά με υποψία παρασιτικής γαστρεντερίτιδας (π.χ. επιμένουσα διάρροια, ανοσοκατεσταλμένος ξενιστής, ταξίδι σε ενδημικές χώρες, ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα ή στη μικροσκοπική εξέταση κοπράνων, αβέβαιη διάγνωση), στέλνουμε παρασιτολογική εξέταση κοπράνων για αυγά και παράσιτα. Παραδοσιακά, υπήρχε η σύσταση ότι για την παρασιτολογική εξέταση κοπράνων απαιτούνται 3 δείγματα κοπράνων σε διαδοχικές ημέρες. Ωστόσο, πλέον η σύσταση είναι να εξετάζεται ένα δεύτερο δείγμα όταν το πρώτο είναι αρνητικό και ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός, ενώ λαμβάνεται τρίτο δείγμα μόνο αν δεν έχουν ανιχνευτεί αυγά και παράσιτα και ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός.

1.4.3. Ιοί

Σε υποψία ιογενούς γαστρεντερίτιδας, συνήθως δεν απαιτείται έλεγχος. Για τον αδενοϊό και τον ροταϊό, η εργαστηριακή διάγνωση επιτυγχάνεται κυρίως με την ανίχνευση του αντιγόνου του ιού στα κόπρανα και η πιο διαδεδομένη μέθοδος είναι η ανοσοχρωματογραφία, η οποία έχει αρκετά υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας. Άλλες μέθοδοι είναι η Latex συγκολλητινοαντίδραση, ενώ ειδικότερες μέθοδοι, όπως η ELISA, η καλλιέργεια του ιού σε κύτταρα, η PCR και η ηλεκτρονική μικροσκόπηση, χρησιμοποιούνται κυρίως για επιδημιολογικούς σκοπούς και όχι τόσο για τη διάγνωση.

Σημείωση: για την ανίχνευση ιών και πρωτόζωων, καθώς και για την ανίχνευση της τοξίνης του *C. difficile*, προτιμάται φρέσκο δείγμα κοπράνων.

1.5. Αντιμετώπιση οξείας γαστρεντερίτιδας

Χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής

Η οξεία γαστρεντερίτιδα σε ένα παιδί χωρίς σημαντική υποκείμενη νόσο είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα, που σπανίως είναι γνωστός κατά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ακόμα και χωρίς ειδική αντιμικροβιακή αγωγή, επέρχεται κλινική βελτίωση μέσα σε λίγες μέρες και ο μικροοργανισμός καθαρίζεται σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, συνήθως σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες.

Η εμπειρική θεραπεία δεν φαίνεται να αλλάζει θεαματικά την πορεία της νόσου σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς. Επομένως, δεν συστήνεται για ανοσοϊκανά παιδιά με αιματηρή διάρροια, ενώ περιμένουμε τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών εξετάσεων, εκτός από τις εξής περιπτώσεις:

- Βρέφη <3 μηνών με υποψία βακτηριακής λοίμωξης.
- Ανοσοκατεσταλμένα παιδιά με πυρετό, κοιλιακό άλγος, αιματηρή διάρροια, και δυσεντερία που πιθανολογούμε ότι είναι από *Shigella*.
- Παιδιά που έχουν ταξιδέψει πρόσφατα στο εξωτερικό με θερμοκρασία ≥38°C και/ή σημεία σήψης.

Η εμπειρική θεραπεία περιλαμβάνει μια κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς για τα βρέφη <3 μηνών και τα παιδιά με νευρολογική συμμετοχή, ή αζιθρομυκίνη, ανάλογα με τις τοπικές ευαισθησίες και το ταξιδιωτικό ιστορικό.

Η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται όταν αναπτυχθεί κάποιος συγκεκριμένος μικροοργανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για τα συμπτώματα. Ο **Πίνακας 4** περιγράφει τη στοχευμένη αντιμικροβιακή αγωγή της οξείας γαστρεντερίτιδας στα παιδιά.

1.5.2. Υποστηρικτική αγωγή

Στην αντιμετώπιση της οξείας γαστρεντερίτιδας, κεφαλαιώδους σημασίας είναι η ενυδάτωση του ασθενή. Τα από του στόματος διαλύματα χαμηλής οσμωτικότητας (50/60 mmol/L Na) συστήνονται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ήπια ή μέτρια αφυδάτωση σε βρέφη και παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Σε εκείνα που δεν μπορούν να ανεχτούν υγρά από το στόμα, σκεφτόμαστε τη χορήγηση υγρών μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Όταν υπάρχει σοβαρή αφυδάτωση, καταπληξία ή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, χορηγούμε ισότονα υγρά IV, όπως φυσιολογικό ορό ή διάλυμα Ringer's.

Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου λοιμώδους διάρροιας, ο θηλασμός θα πρέπει να μην διακόπτεται σε θηλάζοντα βρέφη και αμέσως μόλις ολοκληρωθεί η διαδικασία της ενυδάτωσης, συστήνεται έναρξη της διατροφής που είναι κατάλληλη για την ηλικία του παιδιού. Οι σύνθετοι υδατάνθρακες, τα φρούτα, τα λαχανικά, το άπαχο κρέας και το γιαούρτι, γίνονται καλύτερα ανεκτά σε σύγκριση με τις τροφές που περιέχουν υψηλή ποσότητα λίπους και απλών υδατανθράκων.

Δε συστήνεται η χρήση αντιδιαρροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της οξείας γαστρεντερίτιδας. Τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι ισχυρά και υπάρχει κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα αντιεμετετικά δε συστήνονται για την αντιμετώπιση παιδιών με οξεία γαστρεντερίτιδα που δεν έχουν αναπτύξει αφυδάτωση. Για παιδιά ≥6 μηνών, με οξεία γαστρεντερίτιδα, ήπια ή μέτρια αφυδάτωση και εμέτους που εμποδίζουν την από του στόματος ενυδάτωση, προτιμάται η χορήγηση ονδανσετρόνης από του στόματος έναντι άλλων αντιεμετικών. Η ονδανσετρόνη φαίνεται να υπερέχει έναντι άλλων αντιεμετικών στη διακοπή των εμέτων. Συστήνεται μια δόση ονδανσετρόνης 0,15 mg/kg (μέγιστη δόση 8 mg) από του στόματος.

Αν και γενικώς δε συστήνεται η χρήση προβιοτικών/πρεβιοτικών για την αντιμετώπιση της λοιμώδους γαστρεντερίτιδας, οι αποφάσεις λαμβάνονται εξατομικευμένα. Καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν έχουν καταφέρει να δείξουν σημαντική διαφορά όσον αφορά στη διάρκεια της γαστρεντερίτιδας σε παιδιά που έλαβαν προβιοτικά/πρεβιοτικά και εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Δε συστήνεται η χορήγηση ψευδαργύρου για την αντιμετώπιση της οξείας γαστρεντερίτιδας σε παιδιά στον αναπτυγμένο κόσμο.

1.6. Πρόληψη

Το εμβόλιο του ροταϊού θα πρέπει να χορηγείται σε όλα τα βρέφη χωρίς γνωστή αντένδειξη, καθώς είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την αντιμετώπιση της γαστρεντερίτιδας από ροταϊό στα παιδιά. Δυο εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς έχουν πάρει έγκριση για χρήση στα βρέφη, ένα μονοδύναμο (RV1) και ένα πενταδύναμο εμβόλιο (RV5). Τα εμβόλια έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, και δεν υπάρχει προτίμηση του ενός έναντι του άλλου.

Η υγιεινή των χεριών είναι απαραίτητη μετά από τη χρήση της τουαλέτας, την αλλαγή πάνας, πριν και μετά την προετοιμασία του φαγητού, πριν τα γεύματα, μετά τη διαχείριση απορριμμάτων, και μετά από επαφή με ζώα ή τα κόπρανα ή το περιβάλλον τους. Το πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό, ιδίως μετά την αλλαγή της πάνας και την επαφή με εμέσματα, μειώνει τη μετάδοση των παθογόνων που προκαλούν οξεία γαστρεντερίτιδα. Τα συνήθη χρησιμοποιούμενα αλκοολούχα αντισηπτικά χεριών έχουν μικρή επίδραση στο νοροϊό, που είναι πλέον το παθογόνο που ανιχνεύεται πιο συχνά σε νοσηλευόμενα παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα στον αναπτυγμένο κόσμο. Άλλα μέτρα για την πρόληψη της οξείας γαστρεντερίτιδας είναι η χλωρίωση του νερού που προέρχεται από μη ασφαλείς πηγές, ο αποκλεισμός των συμπτωματικών παιδιών από το σχολείο, η νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο παιδιών με το ίδιο παθογόνο (cohorting), και η τήρηση των απαραίτητων προφυλάξεων επαφής για τα νοσηλευόμενα παιδιά.

2. Γαστρίτιδα

Η χρόνια λοίμωξη με *Helicobacter pylori* είναι μια σημαντική αιτία παθολογίας του ΓΕΣ σε παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, η γαστροδωδεκαδακτυλική νόσος είναι σπάνια στα παιδιά.

2.1. Ενδείξεις για έλεγχο

Οι μόνες απόλυτες ενδείξεις για διαγνωστικό έλεγχο για *H. pylori* είναι τα δωδεκαδακτυλικά και γαστρικά έλκη και πιθανά το λέμφωμα από σχετιζόμενο με βλεννογόνο λεμφοειδή όγκο (MALT). Οι σχετικές ενδείξεις περιλαμβάνουν το τυχαίο εύρημα γαστρίτιδας στη γαστροσκόπηση, τη χρόνια άνοση θρομβοπενία, και την ανθεκτική στη θεραπεία σιδηροπενική αναιμία και πιθανά, την ύπαρξη συγγενών πρώτου βαθμού με γαστρικό καρκίνο. Διαγνωστικός έλεγχος για *H. pylori* δεν συστήνεται σε παιδιά με λειτουργικό κοιλιακό άλγος ή άλλα συμπτώματα από το ΓΕΣ, νεοδιαγνωσθείσα σιδηροπενική αναιμία, ή πτωχή πρόσληψη βάρους. Αυτές οι καταστάσεις δεν είναι ενδεικτικές λοίμωξης από *H. pylori* στα παιδιά.

2.2. Διαγνωστικός έλεγχος

Ιδανικά, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να έχουν λάβει αντιβιοτικά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, αναστολείς αντλίας πρωτονίων για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, και ανταγωνιστές των υποδοχέων 2 της ισταμίνης για τουλάχιστον 1 ημέρα πριν το τεστ. Γενικώς, στα παιδιά προτιμώνται οι ενδοσκοπικές εξετάσεις για τη διάγνωση της λοίμωξης αντί για τα μη επεμβατικά τεστ. Οι ενδοσκοπικές εξετάσεις επιτρέπουν τον έλεγχο ευαισθησίας και έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τις μη επεμβατικές.

Στον ενδοσκοπικό έλεγχο θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον έξι βιοψίες από το γαστρικό άντρο, με δείγματα για ιστολογική εξέταση, ταχύ τεστ ουρεάσης και καλλιέργεια για *H. pylori*. Ο ορολογικός έλεγχος δεν έχει θέση στη διαχείριση της λοίμωξης από *H. pylori* σε παιδιά και δεν συστήνεται ούτε για τη διάγνωση ούτε για την παρακολούθηση της θεραπείας. Οι ορολογικές δοκιμασίες έχουν πτωχή ευαισθησία και ειδικότητα και επιπλέον δεν διακρίνουν μεταξύ ενεργού και παρελθοντικής λοίμωξης.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H.pylori* στα παιδιά είναι:

- Θετική καλλιέργεια για *H. pylori* **ή**
- Ενδείξεις *H. pylori* στον ιστολογικό έλεγχο, συν ένα από τα παρακάτω τεστ που βασίζονται στη λήψη βιοψίας:

- Ταχύ τεστ ουρεάσης.

- Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).
- Φθορίζων in situ υβριδισμός (FISH).

2.3. Αντιμετώπιση

Συστήνεται θεραπεία σε όλους τους ασθενείς στους οποίους έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση λοίμωξης από *H. pylori*. Προτιμάται η στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία αντί για την εμπειρική θεραπεία. Η στοχευμένη θεραπεία είναι πιο πιθανό να εκριζώσει τη λοίμωξη, και λιγότερο πιθανό να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες και να επάγει αντοχή. Αν ένα στέλεχος είναι ανθεκτικό τόσο στην κλαριθρομυκίνη όσο και στη μετρονιδαζόλη, προτείνεται τετραπλή αγωγή με βισμούθιο, ένα αναστολέα αντλίας πρωτονίων, και τουλάχιστον δύο αντιβιοτικά (τυπικά αμοξυκιλλίνη και μετρονιδαζόλη για παιδιά άνω των 8 ετών) αντί για τριπλή θεραπεία. Προτείνεται θεραπευτική αγωγή 14 ημερών ενώ 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για εκρίζωση με δοκιμασία για αντιγόνο στα κόπρανα ή τεστ ουρίας στην αναπνοή, εκτός και αν υπάρχει ένδειξη για επανάληψη του ενδοσκοπικού ελέγχου.

3. Οξυουρίαση

Η οξυουρίαση, που προκαλείται από τον έλμινθα *Enterobius vermicularis* είναι η πιο συχνή λοίμωξη από έλμινθες στον αναπτυγμένο κόσμο. Παρατηρείται πιο συχνά σε παιδιά σχολικής ηλικίας 5-10 ετών και είναι σχετικά σπάνια σε παιδιά <2ετών. Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές ενώ το πιο συχνό σύμπτωμα είναι ο κνησμός στην περιπρωκτική περιοχή, που συμβαίνει κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές ύπνου. Περιστασιακά, το φορτίο σκωλήκων είναι τόσο μεγάλο που μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακό άλγος, ναυτία, και εμέτους. Επιπλέον, οι ώριμοι σκώληκες μπορεί να μεταναστεύσουν σε εξωεντερικές θέσεις με αποτέλεσμα να περιγράφεται συχνά αιδοιοκολπίτιδα ως εκδήλωση οξυουρίασης σε κορίτσια σχολικής ηλικίας.

3.1. Διάγνωση

Υποψία της οξυουρίασης τίθεται σε όλους τους ασθενείς με περιπρωκτικό κνησμό, ιδίως σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με έναν από τους παρακάτω τρόπους:

- Επισκόπηση της περιοχής του πρωκτού και των εσωρούχων, όπου μερικές φορές είναι ορατοί οι κινητοί σκώληκες. Οι λευκοί θηλυκοί οξύουροι (με μήκος 8-13 mm) μπορεί να μοιάζουν με κομμάτια βαμβακερής κλωστής.
- Τεστ με σελοφάν: πιέζουμε ένα τμήμα διαφανούς κολλητικής ταινίας στην περιπρωκτική περιοχή και στη συνέχεια το τοποθετούμε σε γυάλινη αντικειμενοφόρο πλάκα, και το εξετάζουμε στο μικροσκόπιο για αυγά οξύουρων. Η διαγνωστική απόδοση της δοκιμασίας είναι μεγαλύτερη αν γίνει κατά τη διάρκεια της νύχτας ή το πρωί πριν το μπάνιο. Μπορεί να χρειαστεί να επαναλάβουμε τη δοκιμασία για 3 ημέρες για να αυξήσουμε την ευαισθησία.
- Δείγματα που λαμβάνονται κάτω από τα νύχια μπορούν να εξεταστούν για αυγά οξύουρων.

Η εξέταση των κοπράνων δεν είναι χρήσιμη καθώς οι σκώληκες και τα αυγά δεν περνούν στα κόπρανα.

3.2. Αντιμετώπιση

Σε απουσία οριστικής διάγνωσης, ξεκινάμε εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς με περιπρωκτικό κνησμό. Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης οξυουρίασης, συστήνεται ταυτόχρονη θεραπεία σε όλα τα μέλη της οικογένειας, ανεξάρτητα από το αν έχουν συμπτώματα, λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας. Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν:

- Μεμπενδαζόλη: παιδιά και ενήλικες 100 mg από του στόματος εφάπαξ, και επανάληψη σε 2 εβδομάδες.

- Αλμπενδαζόλη: παιδιά και ενήλικες 400 mg από του στόματος, εφάπαξ με άδειο στομάχι, και επανάληψη σε 2 εβδομάδες.
- Παμοϊκό πυραντέλιο: παιδιά και ενήλικες 11 mg/kg από του στόματος, μέγιστη δόση 1g και επανάληψη σε 2 εβδομάδες.

Οι παραπάνω παράγοντες σχετίζονται με ποσοστά επιτυχίας 90 με 100%. Η ιβερμεκτίνη έχει δραστικότητα έναντι των οξύουρων, αλλά δεν χρησιμοποιείται για αυτή την ένδειξη.

Αν αποτύχουμε με τη θεραπεία όλων των μελών της οικογένειας, σκεφτόμαστε τη θεραπεία όλων των στενών επαφών σε σχολείο/παιδικό σταθμό. Η μεμπενδαζόλη δεν έχει εκτιμηθεί εκτενώς σε μελέτες σε παιδιά <2 ετών. Επομένως, σε παιδιά <2 ετών, θα πρέπει να σταθμίζουμε το σχετικό όφελος και κίνδυνο από τη χορήγησή της. Μερικές μελέτες προτείνουν ότι η μεμπενδαζόλη είναι ασφαλής σε παιδιά >12 μηνών, ενώ σπασμοί έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς <1 έτους, που έλαβαν μεμπενδαζόλη, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο αν για τους σπασμούς ευθύνεται το φάρμακο.

Πέρα από τη φαρμακευτική αγωγή συστήνουμε στην οικογένεια να διατηρούν τα νύχια των χεριών κοντά, να πλένουν συχνά τα χέρια με σαπούνι και νερό, να κάνουν μπάνιο κάθε μέρα (καλύτερα το πρωί), να πλένουν ρούχα, πετσέτες και σκεπάσματα του κρεβατιού συχνά, και να εμποδίζουν το παιδί να ξύνει την περιπτωκτική περιοχή ή την περιοχή ανάμεσα στα δάκτυλα.

Πίνακας 4. Στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία βακτηριακής γαστρεντερίτιδας στα παιδιά

Παθογόνο	Ενδείξεις αντιμικροβιακής θεραπείας	Φάρμακο εκλογής	Εναλλακτικοί παράγοντες	Σημειώσεις
Shigella spp	Αποδεδειγμένη ή ύποπτη σιγγέλωση	Τα ήπια επεισόδια δεν χρειάζονται θεραπεία. **-Από του στόματος**: αζιθρομυκίνη. 10 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση, για 3 ημέρες. **-IM, IV:** κεφτριαξόνη 50 mg/kg/ημέρα x 1, για 2-5 ημέρες.	-Κεφιξίμη: 8 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση, για 5 ημέρες. -Σιπροφλοξασίνη: 30 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις, για 3-5 ημέρες. **Για ευαίσθητα στελέχη**: Κοτριμοξαζόλη: 8 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις, για 5 ημέρες ή Αμπικιλλίνη (όχι Αμοξυκιλλίνη).	Αποφεύγουμε τα φάρμακα που μειώνουν την περίσταλση του εντέρου.
Salmonella spp	Θεραπεία μόνο σε ομάδες υψηλού κινδύνου με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαιμίας ή εξωεντερικών εκδηλώσεων: νεογνά και βρέφη <3 μηνών, παιδιά με ανοσοκαταστολή, ΙΦΕΝ, αχλωρυδρία.	Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση από του στόματος για 3 ημέρες **ή** Κεφτριαξόνη: 75 mg/kg/ημέρα, IM, IV, σε 1 δόση, για 5 ημέρες.	Σιπροφλοξασίνη: 30 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις από του στόματος, για 5 ημέρες. **Για ευαίσθητα στελέχη:** Κοτριμοξαζόλη: 8mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις, από του στόματος.	Τα αντιβιοτικά μπορεί να παρατείνουν τη φορεία. Για βακτηριαιμία, Κεφτριαξόνη IM, IV μέχρι να αποκλειστούν δευτεροπαθείς εστίες λοίμωξης (οστά, αρθρώσεις, ήπαρ, σπλήνας, ΚΝΣ), για συνολικά 7-10 ημέρες.
Campylobacter spp	Αντιβιοτική θεραπεία απαιτείται κυρίως για τη δυσεντερική γαστρεντερίτιδα από *Campylobacter*, και είναι πιο αποτελεσματική όταν χορηγηθεί μέσα σε 3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.	Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση από του στόματος, για 3 ημέρες.	Δοξυκυκλίνη **ή** Σιπροφλοξασίνη (αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο).	
Στελέχη *Escherichia coli* που παράγουν τοξίνη Shiga		Δεν απαιτείται αντιβιοτική αγωγή		Τα αντιβιοτικά δεν βελτιώνουν τα συμπτώματα και τις επιπλοκές και έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.
Εντεροτοξινογόνα στελέχη *E. coli*	Τα περισσότερα επεισόδια είναι ήπια και μπορεί να μην απαιτούν θεραπεία.	Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση από του στόματος, για 3 ημέρες **ή** Σιπροφλοξασίνη: 30 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις από του στόματος, για 3 ημέρες **ή** Κεφιξίμη: 8 mg/kg/ημέρα, σε 1 δόση από του στόματος, για 3 ημέρες.	Ριφαξιμίνη: 600 mg/ημέρα, σε 3 δόσεις, για 3 ημέρες για παιδιά >12 ετών χωρίς πυρετό, με μη αιματηρή διάρροια (καθώς η ριφαξιμίμη δεν απορροφάται συστηματικά) **ή** Κοτριμοξαζόλη.	Αύξηση της αντοχής στα αντιβιοτικά παγκοσμίως.

Παθογόνο	**Ενδείξεις αντιμικροβιακής θεραπείας**	**Φάρμακο εκλογής**	**Εναλλακτικοί παράγοντες**	**Σημειώσεις**
Vibrio cholerae	Αντιβιοτική αγωγή συστήνεται σε επιβεβαιωμένες ή ύποπτες περιπτώσεις από το ταξιδιωτικό ιστορικό.	Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/μέρα, σε μία δόση από του στόματος, για 3 ημέρες ή 1 εφάπαξ δόση 20 mg/kg.	Δοξυκυκλίνη **ή** Σιπροφλοξασίνη **ή** Κοτριμοξαζόλη (αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο).	
Clostridioides difficile	Διαστρωμάτωση της θεραπείας ανάλογα με τη σοβαρότητα και τις υποτροπές.	Ήπια προς μέτρια λοίμωξη: Μετρονιδαζόλη 30 mg/kg/ημέρα, σε 4 δόσεις από του στόματος, για 10 ημέρες. Μέτρια προς σοβαρή νόσος: Βανκομυκίνη 40 mg/kg/ημέρα, σε 3 δόσεις από του στόματος, για 10 ημέρες. Σοβαρή και επιπλεγμένη/συστηματική: Βανκομυκίνη p.o. + Μετρονιδαζόλη IV. Σκεφτόμαστε υποκλυσμό με Βανκομυκίνη (500 mg σε 100 ml NS 0,9% ανά 8ωρο, μέχρι τη βελτίωση). Υποτροπιάζουσα λοίμωξη: θεραπεία σε ώσεις: 1 εβδομάδα θεραπεία και 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία, για 3-4 κύκλους.	Η Φιδαξομικίνη έχει πάρει έγκριση για ενήλικες και παιδιά >6 μηνών. **Δοσολογία (10ήμερη αγωγή)** 4-<7 kg: 80 mg ανά 12ωρο 7-<9 kg: 120 mg ανά 12ωρο 9-<12,5 kg: 160 mg ανά 12ωρο >12,5 kg: 200 mg ανά 12ωρο	Δοκιμάζουμε να διακόψουμε τα αντιβιοτικά που θεωρούμε υπεύθυνα για τη λοίμωξη από C. *difficile*. Η Βανκομυκίνη είναι πιο αποτελεσματική σε σοβαρή λοίμωξη. Πολλά βρέφη και παιδιά έχουν ασυμπτωματικό αποικισμό με C. *difficile*. Υψηλότερος κίνδυνος υποτροπής σε παιδιά με συννοσηρότητες.
Yersinia enterocolitica	Η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν έχει νόημα σε ήπια νόσο, σε φυσιολογικούς ξενιστές,	Κοτριμοξαζόλη p.o. ή IV **ή** Γενταμικίνη p.o. ή IV.	**Για πιο σοβαρή λοίμωξη:** Κεφτριαξόνη **ή** Γενταμικίνη.	Υψηλά ποσοστά αντοχής στην αμπικιλλίνη. Μιμείται σκωληκοειδίτιδα σε μεγαλύτερα παιδιά.
***Giardia intestinalis* (παλαιότερα γνωστή ως *Giardia lamblia*)**		Τινιδαζόλη: για παιδιά >3 ετών: 50 mg/kg (max 2 g) για 1 ημέρα **ή** Νιταζοξαμίδη p.o. (λαμβάνεται με το φαγητό για τρεις ημέρες): 12-47 μηνών →100 mg/δόση, ανά 12ωρο 4-11ετών →200 mg/δόση, ανά 12ωρο >12 ετών →500 mg/δόση, ανά 12ωρο	Μετρονιδαζόλη 20-30 mg/kg/ημέρα, σε 3 δόσεις από του στόματος, για 7-10 ημέρες ή Μεμπενδαζόλη	Αν η θεραπεία δεν είναι επιτυχημένη, συνήθως η επανάληψη οδηγεί σε ίαση. Δεν συστήνεται συνήθως θεραπεία των ασυμπτωματικών φορέων.

Παθογόνο	Ενδείξεις αντιμικροβιακής θεραπείας	Φάρμακο εκλογής	Εναλλακτικοί παράγοντες	Σημειώσεις
Entamoeba histolytica		Σε ασυμπτωματικό αποικισμό: Παρομομυκίνη: 25-35 mg/kg/ημέρα, σε 3 δόσεις από του στόματος για 7 ημέρες **ή** Ιωδοκινόλη: 30-40 mg/kg/ημέρα, σε 3 δόσεις από του στόματος για 20 ημέρες (max 650 mg/δόση). (παραγγελία μέσω ΙΦΕΤ) Σε κολίτιδα: Μετρονιδαζόλη: 35-50 mg/kg/ημέρα, από του στόματος για 7-10 ημέρες **ή** Τινιδαζόλη (για παιδιά >3 ετών). Θα πρέπει να ακολουθήσει Παρομομυκίνη ή Ιωδοκινόλη για την εξάλειψη των κύστεων.		Απαιτείται επαναληπτική εξέταση κοπράνων για να επιβεβαιωθεί ή εκρίζωση. Ελέγχουμε και θεραπεύουμε τις στενές επαφές. Αποφυγή στεροειδών και φαρμάκων για την περισταλτικότητα του εντέρου.
Crypto-sporidium parvum		Νιταζοξαμίδη από του στόματος (λαμβάνεται με το φαγητό για τρείς ημέρες): 12-47 μηνών →100 mg/δόση, ανά 12ωρο 4-11ετών →200 mg/δόση, ανά 12ωρο >12 ετών →500 mg/δόση, ανά 12ωρο (Παραγγελία μέσω ΙΦΕΤ)	Παρομομυκίνη: 25-35 mg/kg/ημέρα, σε 3 ή 4 δόσεις **ή** Αζιθρομυκίνη: 10 mg/kg/μέρα, σε 1 δόση, για 5 ημέρες **ή** συνδυασμός Παρομομυκίνης και Αζιθρομυκίνης που μπορεί να οδηγήσει σε αρχική ανταπόκριση αλλά όχι σε διατήρηση της ιάσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Η ανάρρωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή. Η θεραπεία έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε HIV ασθενείς που δεν λαμβάνουν αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία.
Cyclospora spp		Κοτριμοξαζόλη: 8 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις από του στόματος, για 7-10 ημέρες	Η Νιταζοξαμίδη είναι εναλλακτική επιλογή για ασθενείς αλλεργικούς στην Κορτιμοξαζόλη. Σιπροφλοξασίνη: 30 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις, για 7 ημέρες (έχουν αναφερθεί περιστατικά αποτυχίας).	Οι ασθενείς με HIV μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις/ πιο παρατεταμένη θεραπεία.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:132.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Diarrhoea and vomiting in children: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. https://www.nice.org.uk/guidance/cg84.
3. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective. February 2012. www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html.
4. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:63.
5. Freedman SB, Xie J, Lee BE et al. Microbial etiologies and clinical characteristics of children seeking emergency department care due to vomiting in the absence of diarrhea. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1414.
6. Denno DM, Shaikh N, Stapp JR, et al. Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: a case control study. *Clin Infect Dis* 2012; 55:897.
7. Lee RM, Lessler J, Lee RA, et al. Incubation periods of viral gastroenteritis: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13:446.
8. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65:e45.
9. Maraki S, Ladomenou F, Samonis G, Galanakis E. Long-term trends in the epidemiology and resistance of childhood bacterial enteropathogens in Crete. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1889.
10. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S at al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:e1-e94.
11. McDonald LC, Gerding D, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66:1e-48e.
12. Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED et al eds. Nelson's Pediatric Microbial Therapy. 29th ed. American Academy of Pediatrics; 2023.
13. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral hydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1.
14. Canadian Pediatric Society. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children. December 2018. https://cps.ca/en/documents/position/oral-ondansetron.
15. Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acure infectious diarrhoea in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2907.
16. Barclay L, Park GW, Vega E et al. Infection control for norovirus. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:731.
17. Jones NL, Koletzko S, Goodman K et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol* Nutr 2017; 64:991.
18. Kato S, Shimizu T, Toyoda S et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr Int* 2020; 62:1315.
19. Saleem N, Howden CW. Update on the management of Helicobacter pylori infection. Curr Treat Options Gastroenterol 2020; 18:476.
20. Moore TA, McCarthy JS. Enterobiasis. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd ed, Guerrant R, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.788.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Enterobiasis (also known as Pinworm Infection): Prevention and Control. https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/prevent.html

Κεφάλαιο 5

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ομάδα Εργασίας:
Μαρία Καζαντζή, Μαρίζα Τσολιά

1. Ορισμοί

Ως μηνιγγίτιδα ορίζεται η φλεγμονή των μηνίγγων. Κυρίως προσβάλλεται η αραχνοειδής μήνιγγα, ο υπαραχνοειδής χώρος και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ), καθώς και η σκληρή μήνιγγα. Η διάγνωση στηρίζεται στα ευρήματα από την εξέταση του ΕΝΥ. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων διαχωρίζεται, ανάλογα με το παθογόνο αίτιο, σε βακτηριακή και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Άσηπτη μηνιγγίτιδα ονομάζεται αυτή στην οποία δεν απομονώνεται παθογόνο αίτιο από την καλλιέργεια του ΕΝΥ, και συνήθως πρόκειται για ιογενή μηνιγγίτιδα. Ανάλογα με τον χρόνο εκδήλωσης διαχωρίζεται σε οξεία, όταν οι εκδηλώσεις επέρχονται σε διάστημα λίγων ωρών έως και ημερών και χρόνια, που εκδηλώνεται σε διάστημα εβδομάδων έως και μηνών. Επιπλέον, διακρίνεται σε μηνιγγίτιδα της κοινότητας ή νοσοκομειακή.
Η μηνιγγίτιδα ανήκει στην κατηγορία της επείγουσας ιατρικής και απαιτεί υψηλή υποψία, έγκαιρη διαγνωστική προσπέλαση και άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Ακολούθως, θα εστιάσουμε στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα της κοινότητας, τα αίτια της οποίας αναφέρονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας από την κοινότητα

Κοινά παθογόνα:
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae* type b
- *Streptococcus pneumoniae*

Λιγότερο συχνά:
- Group B Streptococcus (GBS) (*Streptococcus agalactiae*)
- *Escherichia coli*
- *Listeria monocytogenes*
- *Salmonella spp.*
- Άλλοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Τα αίτια διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία. Τα κοινά παθογόνα αφορούν τα βρέφη >3 μηνών και τα παιδιά. Τα νεογνά προσβάλλονται από *Streptococcus agalactiae* (Group B), *Escherichia coli,* άλλους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, *Streptococcus pneumoniae* και *Listeria monocytogenes*, ενώ τα βρέφη 1-3 μηνών προσβάλλονται από παθογόνα είτε της νεογνικής είτε της παιδικής ηλικίας.

2. Κλινικά συμπτώματα και σημεία

Ποικίλουν αναλόγως ηλικίας και αιτίου. Όσο μικρότερος ο ασθενής τόσο πιο άτυπα τα σημεία και τα συμπτώματα. Η κλασική κλινική εικόνα περιλαμβάνει:
- Μεταβολή της συμπεριφοράς του παιδιού, επηρεασμένη γενική κατάσταση.
- Πυρετό.
- Έντονη κεφαλαλγία.
- Φωτοφοβία.
- Ναυτία και εμέτους, ανορεξία.
- Διαταραχή επιπέδου συνείδησης, ευερεθιστότητα ή λήθαργο, σπασμούς και κώμα.

Στα βρέφη και τα νήπια η κλινική εικόνα μπορεί να είναι άτυπη και χαρακτηρίζεται από:
- Ευερεθιστότητα, ανησυχία.
- Μειωμένη σίτιση, άρνηση λήψης τροφής.
- Γογγυσμό.
- Ωχρότητα.

Τα συνήθη κλινικά σημεία περιλαμβάνουν:
- Αυχενική δυσκαμψία.
- Θετικά σημεία Kernig και Brudzinski.
- Προέχουσα πρόσθια πηγή σε νεογνά και βρέφη.

Ειδικά συμπτώματα και σημεία μπορεί να συνυπάρχουν ανάλογα με το παθογόνο αίτιο:
- Αιμορραγικό εξάνθημα.
- Αρθραλγίες, μυαλγίες.
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

3. Διαγνωστική προσέγγιση

3.1. Μη ειδικές εξετάσεις:
- Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, προκαλσιτονίνη (PCT).
- Καλλιέργεια αίματος, PCR αίματος.
- Γλυκόζη και ηλεκτρολύτες ορού.
- Αέρια αίματος.
- Έλεγχος πήξης.

3.2. Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ):
- Γενική ΕΝΥ: κύτταρα και τύπος αυτών, λεύκωμα, γλυκόζη.
- Άμεσο παρασκεύασμα, χρώση κατά Gram.
- Καλλιέργεια.
- PCR.
- Πολυπλεκτική PCR.

Η ΟΝΠ ιδανικά πρέπει να προηγείται της αντιμικροβιακής αγωγής, δεν πρέπει όμως να καθυστερεί την έναρξη αυτής. Η εξέταση του ΕΝΥ πρέπει να γίνεται άμεσα μετά τη λήψη αυτού. Η χρώση κατά Gram αναδεικνύει τον υπεύθυνο μικροοργανισμό στο 68-80% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Είναι ασυνήθης η

ανάπτυξη παθογόνου στην καλλιέργεια όταν η αρχική μικροσκοπική εξέταση του ΕΝΥ είναι αρνητική και συνήθως αφορά νεογνά ή μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής, η καλλιέργεια του ΕΝΥ αρνητικοποιείται περίπου μετά από 2 ώρες στη μηνιγγίτιδα από *N. meningitidis*, μετά από 6 ώρες στη μηνιγγίτιδα από *S. pneumoniae*, και μετά από 8 ώρες στη νεογνική μηνιγγίτιδα από GBS. Τα ευρήματα από τη γενική ΕΝΥ παραμένουν 44-68 ώρες μετά την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής.

4. Αντιμετώπιση

4.1. Υποστηρικτική αγωγή

- Διόρθωση της αφυδάτωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η υπογλυκαιμία, η οξέωση, η υπασβεστιαιμία, η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία, η αναιμία και οι διαταραχές πήξης πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση.
- Αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH.
- Αντιμετώπιση των σπασμών, αναγνώριση και αντιμετώπιση των σημείων αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.
- Κατάλληλη αντιμετώπιση σε περίπτωση που συνυπάρχει σηψαιμία-σηπτική καταπληξία (αιμοδυναμική υποστήριξη).

4.2. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Χορηγείται μόνο δεξαμεθαζόνη, πριν ή ταυτόχρονα με την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Δεν υπάρχει όφελος, εάν έχει προηγηθεί η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής (συζητείται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης εντός των πρώτων 4 ωρών από τη χορήγηση της αντιμικροβιακής αγωγής, ενώ εάν έχουν περάσει >12 ώρες δεν χορηγείται).

Όφελος υπάρχει ιδιαίτερα σε μηνιγγίτιδα από *H. influenzae* και *S. pneumoniae* και αφορά κυρίως στην απώλεια ακοής (και πιθανώς στη θνητότητα σε πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα). Δεν χορηγείται δεξαμεθαζόνη σε μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. Σε μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο με σηψαιμία συζητείται η χορήγηση δόσης υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη σε περίπτωση shock που είναι ανθεκτικό στα αγγειοσυσπαστικά (σε ΜΕΘ). Δεν υποστηρίζεται η χορήγησή της σε νεογνική μηνιγγίτιδα (<3 μηνών).

Δόση δεξαμεθαζόνης: 0,15 mg/kg ΒΣ ανά 6ωρο, για 2-4 ημέρες, μέγιστη δόση 10 mg (δόση ενήλικα: 10mg κάθε 6 ώρες).

4.3. Αντιμικροβιακή αγωγή

- Επί κλινικής υποψίας, χορηγείται ΑΜΕΣΑ κατά την έναρξη της αντιμετώπισης.
- Χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο ΕΝΥ.
- Η έναρξη γίνεται με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή (**Πίνακας 2**). Ανάλογα με τα ευρήματα από την καλλιέργεια και τον έλεγχο ευαισθησίας μπορεί ακολούθως να τροποποιηθεί σε αιτιολογική αγωγή (**Πίνακας 3**). Τα δοσολογικά σχήματα των αντιμικροβιακών και η διάρκεια θεραπείας παρουσιάζονται στους **Πίνακες 4 και 5**, αντιστοίχως.

Πίνακας 2. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Νεογνά	Αμπικιλλίνη + κεφοταξίμη
Βρέφη 1-3 μηνών	Αμπικιλλίνη + κεφοταξίμη Εναλλακτικά: αμπικιλλίνη + κεφτριαξόνη (προσοχή σε πρόωρα βρέφη, βρέφη με ίκτερο, υπολευκωματιναιμία και οξέωση, καθώς η κεφτριαξόνη μπορεί να επιδεινώσει την υπερχολερυθριναιμία, λόγω σύνδεσής της με την λευκωματίνη).
Βρέφη >3 μηνών και παιδιά	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς (κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη) +/- Βανκομυκίνη

Πίνακας 3. Αιτιολογική αντιμικροβιακή αγωγή

N. *meningitidis*	Ευαίσθητο στην πενικιλλίνη (MIC <0,1 mg/L) [1]	Πενικιλλίνη ή αμπικιλλίνη
	Ανθεκτικό στην πενικιλλίνη (MIC ≥0,1 mg/L)[1]	Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη
H. influenzae type b	Ευαίσθητο στην αμπικιλλίνη	Αμπικιλλίνη
	Ανθεκτικό στην αμπικιλλίνη	Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη
S. pneumoniae[2]	MIC στην πενικιλλίνη .0,06 μg/ml	Πενικιλλίνη, εναλλακτικά κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη
	MIC στην πενικιλλίνη ≤0,06 μg/ml MIC στην κεφοταξίμη ≤0,5 μg/ml	Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη
	MIC στην πενικιλλίνη >0,06 μg/ml MIC στην κεφοταξίμη >0,5 μg/ml	Βανκομυκίνη + Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη
	Προσθήκη ριφαμπικίνης όταν ο ασθενής λαμβάνει δεξαμεθαζόνη, αναμένοντας τα αποτελέσματα του ελέγχου ευαισθησίας, όταν η MIC στις κεφαλοσπορίνες είναι υψηλή, ο άρρωστος δεν βελτιώνεται κλινικά ή παραμένει θετική η καλλιέργεια ή η Gram χρώση του ΕΝΥ.	
GBS (νεογνά)	Πενικιλλίνη G. Εναλλακτικά αμπικιλλίνη. Τις πρώτες 5-7 ημέρες θεραπείας μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με γενταμικίνη.	
E. coli (νεογνά)	Κεφοταξίμη	
Listeria monocytogenes	Αμπικιλλίνη Τις πρώτες 7 ημέρες θεραπείας μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με γενταμικίνη.	

1. Σύμφωνα με τα νέα όρια ευαισθησίας της EUCAST (2025): E ≤ 0,25 μg/ml, A > 0,25 μg/ml.
2. Σύμφωνα με τα νέα όρια ευαισθησίας της EUCAST (2025).

Πίνακας 4. Δοσολογία αντιμικροβιακών

Σε βρέφη >3 μηνών και παιδιά		
Κεφοταξίμη	200-300 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 4 ή 6 ώρες.	Μέγιστη δόση 12 g/ημέρα
Κεφτριαξόνη	100 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 12ώρες.	Μέγιστη δόση 4 g/ημέρα
Πενικιλλίνη G	300.000 - 400.000 IU/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 4 ή 6 ώρες.	Μέγιστη δόση 24.000.000 IU /ημέρα
Αμπικιλλίνη	300 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 4 ή 6 ώρες.	Μέγιστη δόση 12g/ημέρα
Βανκομυκίνη	60 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6 ώρες.	Με στόχο trough συγκέντρωση 10-15 mg/L
Ριφαμπικίνη	20 mg/kg σε διαιρεμένες δόσεις ανά 12ώρες.	Μέγιστη δόση 600 mg/ημέρα
Σε νεογνά		
Κεφοταξίμη	Νεογνά <7 ημερών: 150 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 12 ώρες. Νεογνά >7 ημερών: 150-200 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6 ή 8 ώρες	
Πενικιλλίνη G	Νεογνά <7 ημ.: 250.000 - 400.000 IU/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις ανά 8 ώρες Νεογνά >7 ημ.: 400.000 - 500.000 IU/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6 ώρες	
Αμπικιλλίνη	Νεογνά <7 ημερών: 300 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 8 ώρες Νεογνά >7 ημερών: 300 mg/kg/ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6 ώρες	

Πίνακας 5. Διάρκεια θεραπείας

N. meningitidis	5-7 ημέρες
H. influenzae type b	7-10 ημέρες
S. pneumoniae	10-14 ημέρες
GBS (νεογνά)	14-21 ημέρες
E. coli (νεογνά)	21 ημέρες
Listeria monocytogenes	21 ημέρες
Salmonella spp	6 εβδομάδες
Μη επιβεβαιωμένη εργαστηριακά μηνιγγίτιδα ή αγνώστου αιτιολογίας	
Βρέφη >3μηνών και παιδιά	Ελάχιστη διάρκεια 10 ημέρες (κεφτριαξόνη)
Νεογνά και βρέφη <3μηνών	Ελάχιστη διάρκεια 14 ημέρες (κεφοταξίμη + αμπικιλλίνη)

3. Χημειοπροφύλαξη

Σε περίπτωση πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας δεν χορηγείται χημειοπροφύλαξη.

5.1. Χημειοπροφύλαξη μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

Σε περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ριφαμπικίνη ή σιπροφλοξασίνη το συντομότερο δυνατό εντός 24ώρου από τη διάγνωση σε:

- Μέλη της οικογένειας που ζουν στο ίδιο σπίτι με τον πάσχοντα ή άτομα που έμειναν αρκετές φορές στο ίδιο κατάλυμα με τον πάσχοντα τις προηγούμενες 7 ημέρες.
- Άτομα στον παιδικό σταθμό ή το νηπιαγωγείο που ήλθαν σε επαφή με τον πάσχοντα τις προηγούμενες 7 ημέρες.
- Άλλα άτομα που ήλθαν τις προηγούμενες 7 ημέρες σε στενή επαφή με εκκρίσεις του πάσχοντα (φιλί, χρήση ίδιας οδοντόβουρτσας κ.λπ.).
- Υγειονομικοί (γιατροί, νοσηλευτές) που έχουν εκτεθεί στις εκκρίσεις του αναπνευστικού, π.χ. ανάνηψη στόμα με στόμα, διασωλήνωση χωρίς προφυλάξεις κ.λπ. (όχι απλή λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση).
- Άτομα τα οποία ήταν στην ίδια αεροπορική πτήση με πάσχοντα και κάθονταν σε διπλανή θέση, εάν η πτήση διήρκεσε περισσότερο από 8 ώρες.

Δοσολογικό σχήμα χημειοπροφύλαξης:
Βρέφη <3 μηνών: ριφαμπικίνη 5 mg/kg/12ώρες για 2 ημέρες.
Βρέφη >3 μηνών και παιδιά έως 12 ετών: ριφαμπικίνη 10 mg/kg/12ώρες για 2 ημέρες.
Παιδιά >12 ετών: ριφαμπικίνη 600 mg/12ώρες για 2 ημέρες.
Ενήλικες: ριφαμπικίνη 600 mg/12ώρες για 2 ημέρες ή σιπροφλοξασίνη 500 mg άπαξ.

5.2. Χημειοπροφύλαξη από *H. influenzae* type b

Σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από *H. influenzae* type b χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ριφαμπικίνη:

- Όταν υπάρχει στην οικογένεια του πάσχοντος τουλάχιστον ένα παιδί ηλικίας <4 ετών που δεν έχει καθόλου εμβολιασθεί ή είναι μερικώς εμβολιασμένο.
- Όταν υπάρχει στην οικογένεια του πάσχοντος βρέφος <12 μηνών που δεν έχει συμπληρώσει τις τρεις δόσεις του αρχικού εμβολιασμού.

- Όταν υπάρχει στην οικογένεια ανοσοκατεσταλμένο άτομο, ανεξάρτητα από τον αριθμό δόσεων εμβολίου που έχει λάβει και την ηλικία του.
- Εάν σε παιδικό σταθμό έχουν εκδηλωθεί δύο τουλάχιστον περιπτώσεις σε χρονικό διάστημα 60 ημερών και φιλοξενούνται παιδιά ανεμβολίαστα ή μερικώς εμβολιασμένα, πρέπει να δοθεί χημειοπροφύλαξη σε όλα τα παιδιά (ασχέτως ηλικίας και κατάστασης εμβολιασμού), καθώς και στο προσωπικό.
- Μετά τη νόσηση πρέπει να συμπληρώνεται το εμβολιαστικό σχήμα για τον πάσχοντα, εάν είναι ατελώς εμβολιασμένος ή ευπαθής λόγω υποκείμενου νοσήματος και για όλα τα ελλιπώς εμβολιασμένα παιδιά στο σπίτι.

Δοσολογικό σχήμα χημειοπροφύλαξης:
Βρέφη <3 μηνών: ριφαμπικίνη 10 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες.
Βρέφη >3μηνών και παιδιά έως 12 ετών: ριφαμπικίνη 20 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες.
Παιδιά >12 ετών και Ενήλικες: ριφαμπικίνη 600 mg/ημέρα για 4 ημέρες.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων. Αθήνα: Focus on health Ltd, 2007.
2. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD004405.
3. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92.
4. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: A systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010;126:952-60.
5. Eisen DP, Hamilton E, Bodilsen J et al. Longer than 2 hours to antibiotics is associated with doubling of mortality in a multinational community-acquired bacterial meningitis cohort. *Sci Rep* 2022;12:672.
6. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011–2014. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:37-41.
7. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
8. Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19:141-52.
9. Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, et al. Meningococcal meningitis surveillance in the African meningitis belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 5):S410-5.
10. Lippincott's Guide to Infectious Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
11. McGill F, Heyderman RS, Michael BD et al. The UK Joint Specialist Societies Guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72:405-38.
12. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:992-1003.
13. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. Impact of new Clinical Laboratory Standards Institute *Streptococcus pneumoniae* penicillin susceptibility testing breakpoints on reported resistance changes over time. *Microb Drug Resist.* 2011;17:47-52.
14. NICE clinical guideline 102: Bacterial meningitis and meningococcal septicemia Available at: nice.org.uk/cg102.
15. NICE guideline [NG240]: Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management, Published: 19 March 2024. Available at:nice.org.uk/guidance/ng240.
16. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants. *Pediatrics* 2017;140:e20170476.
17. Society of Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021. SCCM, 2021.

18. Tunkel A, Glaser C, Bloch K et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008,47:303-27.
19. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-84.
20. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. Lancet. 2012;380(9854):1693-702.
21. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl 3):S37-62.
22. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-63.

Κεφάλαιο 6

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Χαράλαμπος Ανταχόπουλος

1. Οστεομυελίτιδα

Η οστεομυελίτιδα στα παιδιά αποτελεί κατά κανόνα επιπλοκή βακτηριαιμίας (οξεία αιματογενής οστεομυελίτιδα) και πολύ πιο σπάνια είναι αποτέλεσμα παρακείμενου τραύματος, χειρουργείου ή λοίμωξης μαλακών μορίων. Το αρχικό σημείο εγκατάστασης της φλεγμονής είναι συνήθως οι μεταφύσεις των μακρών οστών, λόγω βραδείας ροής του αίματος στα τριχοειδή των μεταφύσεων. Η οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται **οξεία**, εφόσον δεν έχουν παρέλθει >4 εβδομάδες από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων σε ένα προηγούμενα υγιές οστό, και **χρόνια**, εφόσον η διάρκεια των συμπτωμάτων υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

1.1. Υπεύθυνα παθογόνα

Αιτιολογικά, το συνηθέστερο παθογόνο είναι ο *Staphylococcus aureus* σε όλες τις ηλικίες. Ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα ή σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να ενοχοποιούνται και άλλα παθογόνα. Στη νεογνική ηλικία εμπλέκονται και ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β (*Streptococcus agalactiae*) όπως και Gram-αρνητικά εντεροβακτηριοειδή (*Escherichia coli, Klebsiella* κ.λπ.). Σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών – 4 ετών η *Kingella kingae* αποτελεί συχνό παθογόνο, που όμως δεν αναπτύσσεται με τις συνήθεις καλλιεργητικές μεθόδους. Ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (*Haemophilus influenzae*) τύπου Β προκαλεί επίσης οστεομυελίτιδα σε αυτές τις ηλικίες, σε παιδιά που δεν έχουν επαρκώς εμβολιασθεί. Σπανιότερα παθογόνα, ακόμη και σε μεγαλύτερα παιδιά, είναι ο πνευμονιόκοκκος και ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*Streptococcus pyogenes*). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ή κατηγορίες ασθενών ενοχοποιούνται συγκεκριμένα μικρόβια, όπως η *Salmonella* σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία ή η *Pseudomonas aeruginosa* σε οστεομυελίτιδα σχετιζόμενη με διατιτραίνον τραύμα του πέλματος. Η φυματίωση των οστών αποτελεί όψιμη εξωπνευμονική μορφή παραμεληνέμης ή ατελώς θεραπευθείσας λοίμωξης από *Mycobacterium tuberculosis* και συχνά εντοπίζεται στους σπονδύλους.

1.2. Κλινική εικόνα

Περιορισμός κινητικότητας, πόνος, ερυθρότητα, οίδημα και θερμότητα στο σημείο της λοίμωξης, ενώ μπορεί να υπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, κακουχία ή ακόμη και σηπτική εικόνα. Ο πόνος και η ευαισθησία στην ψηλάφηση είναι εντοπισμένα και δυσανάλογα έντονα σε σχέση με τη συνυπάρχουσα ερυθρότητα και οίδημα, εύρημα που διαφοροποιεί την οστεομυελίτιδα από μια λοίμωξη μαλακών μορίων.

1.3. Διάγνωση

Αν και η απλή ακτινογραφία δεν είναι διαγνωστική στην οξεία φάση, συνιστάται να γίνεται προς αποκλεισμό άλλων αιτιών που δίνουν ανάλογη κλινική εικόνα (όπως είναι κατάγματα, εξεργασίες, κ.λπ.). Η απεικονιστική εξέταση εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία που απεικονίζει με λεπτομέρειες την έκταση της φλεγμονής, ενώ το σπινθηρογράφημα οστών υστερεί σε ευαισθησία και ειδικότητα.

Προς αναζήτηση και ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού συνιστάται η λήψη καλλιέργειας αίματος πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, επειδή οι καλλιέργειες αίματος μπορεί να είναι μη διαγνωστικές σε πάνω από τις μισές περιπτώσεις οξείας οστεομυελίτιδας, συνιστάται ισχυρά η λήψη καλλιεργειών με επεμβατικό τρόπο (αναρρόφηση υλικού από τους εν τω βάθει ιστούς, λήψη τεμαχίου οστού για καλλιέργεια και βιοψία) με σκοπό την αύξηση της διαγνωστικής ευαισθησίας των μικροβιολογικών μεθόδων. Στο πλαίσιο αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά και μοριακές μέθοδοι, ιδιαίτερα για ταυτοποίηση μικροοργανισμών, όπως η *K. kingae*.

1.4. Θεραπεία

Βασικές αρχές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής:

1. *S. aureus* αποτελεί το βασικό θεραπευτικό στόχο σε όλες τις ηλικίες.
2. Το ποσοστό του ανθεκτικού στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA) στο σύνολο των διεισδυτικών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται τα τελευταία χρόνια να είναι αρκετά χαμηλό (<20%) σε αρκετές περιοχές της Ελλάδας.
3. Αν η διαγνωστική διερεύνηση περιοριστεί μόνο στη λήψη καλλιεργειών αίματος (που πολλές φορές αποβαίνουν αρνητικές) η απόφαση για την επιλογή της per os αντιβιοτικής αγωγής για ολοκλήρωση της θεραπείας βασίζεται συχνά στο αρχικό ενδοφλέβιο σχήμα που χορηγήθηκε. Αν επιλεγούν εξαρχής ενδοφλέβια αντιβιοτικά (όπως η βανκομυκίνη), που δεν μπορούν να χορηγηθούν per os, και οι καλλιέργειες είναι αρνητικές, η επιλογή αγωγής από το στόμα καθίσταται προβληματική.
4. Ανάλογα με την ηλικία ή άλλα κλινικά δεδομένα (π.χ., ανεμβολίαστο παιδί, δρεπανοκυτταρική νόσος κ.λπ.), η εμπειρική αντιμικροβιακή κάλυψη μπορεί να διευρύνεται.
5. Τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις λόγω χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας στον οστίτη ιστό. Τα προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα για εμπειρική θεραπεία οστεομυελίτιδας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία οστεομυελίτιδας στα παιδιά

Ηλικία	**Ήπια-μέτρια βαρύτητα**	**Σοβαρή λοίμωξη / σήψη**
0-30 ημερών	Κεφοταξίμη + βανκομυκίνη	Κεφοταξίμη + βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη
1-6 μηνών	Κλοξακιλλίνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
>6 μηνών-4 ετών	Κεφουροξίμη *ή* Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
>4 ετών	Κλοξακιλλίνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
Ειδικές κατηγορίες		
1-6 μηνών ελλιπώς εμβολιασμένο για *H. influenzae* τύπου b	Κεφουροξίμη *ή* Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
Δρεπανοκυτταρική νόσος	Κεφτριαξόνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη

Εφόσον από τις καλλιέργειες γίνει ταυτοποίηση και έλεγχος ευαισθησίας του υπεύθυνου μικροοργανισμού, η αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα. Παιδιά που αντιμετωπίσθηκαν αρχικά με ενδοφλέβια

κλοξακιλλίνη και είχαν καλή ανταπόκριση ή απομονώθηκε MSSA μπορούν να συνεχίσουν per os αγωγή με κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ελλείψει σκευασμάτων αντισταφυλοκοκκικών πενικιλλινών για χορήγηση από το στόμα στη χώρα μας. Η κλινδαμυκίνη αποτελεί επίσης καλή επιλογή, που συνδυάζει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στα οστά και στενό αντιμικροβιακό φάσμα, με την προϋπόθεση ότι το στέλεχος *S. aureus* που απομονώθηκε έχει τεκμηριωμένη *in vitro* ευαισθησία (χωρίς ένδειξη επαγόμενης αντοχής σε περίπτωση αντοχής στις μακρολίδες). Σε περίπτωση οστεομυελίτιδας από MRSA εκτός από τα γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη/τεϊκοπλανίνη), μπορούν κατά περίπτωση να χρησιμοποιηθούν για ενδοφλέβια θεραπεία και άλλα, νεότερα αντιμικροβιακά όπως η δαπτομυκίνη και η λινεζολίδη. Για συνέχιση αγωγής από το στόμα σε οστεομυελίτιδα από MRSA μπορούν να χρησιμοποιηθούν η κλινδαμυκίνη και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, εφόσον υπάρχει *in vitro* ευαισθησία, αν και για την τελευταία υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα. Η λινεζολίδη, επίσης, μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, αλλά στη χώρα μας δεν έχει ένδειξη σε ασθενείς <18 ετών.

Η μετάβαση από την ενδοφλέβια στην per os αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να γίνει εφόσον υπάρχει ύφεση του πυρετού, βελτίωση των συμπτωμάτων και υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής, συνήθως μετά από 4-7 ημέρες από την έναρξη της αγωγής. Η συνολική διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας της οξείας οστεομυελίτιδας είναι 4 - 6 εβδομάδες, ενώ τελευταία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά και σχήματα 3 εβδομάδων σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις από *S. aureus* με ταχεία κλινική ανταπόκριση. Παράλληλα, σε σοβαρές περιπτώσεις, με σηπτική ή μη βελτιούμενη κλινική εικόνα, σχηματισμό αποστημάτων και επέκταση στους γύρω ιστούς, είναι απαραίτητος ο κατάλληλος χειρουργικός καθαρισμός της περιοχής, με εξατομικευμένη προσέγγιση για κάθε ασθενή. Για τη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας, που είναι γενικά σπάνια στα παιδιά, απαιτείται συνδυασμός πολύμηνης αντιμικροβιακής αγωγής και χειρουργικών επεμβάσεων, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς.

2. Σηπτική αρθρίτιδα

Η σηπτική αρθρίτιδα στα παιδιά είναι συνήθως αποτέλεσμα βακτηριαιμίας και λιγότερο συχνά οστεομυελίτιδας των μεταφύσεων των παρακείμενων μακρών οστών. Θεωρείται σοβαρή κατάσταση που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, γιατί η άθροιση φλεγμονώδους υγρού μέσα στον αρθρικό θύλακο συνεπάγεται μειωμένη αιμάτωση της επίφυσης, βλάβη συζευκτικού χόνδρου και συνδέσμων και αυξημένο κίνδυνο εξάρθρωσης. Μακροχρόνια, οι συνέπειες μπορεί να συνίστανται σε διαταραχή της αύξησης των παρακείμενων οστών, μόνιμη παραμόρφωση μιας άρθρωσης, εξάρθρωση, αγκυλώσεις, ανισοσκελία.

2.2. Υπεύθυνα παθογόνα

Τα μικρόβια που προκαλούν σηπτική αρθρίτιδα κατά ηλικιακή ομάδα είναι τα ίδια με αυτά που προκαλούν οστεομυελίτιδα και ήδη αναφέρθηκαν. Για τους σεξουαλικά ενεργούς εφήβους δυνητικό παθογόνο είναι και η *Neisseria gonorrhoeae*.

2.3. Κλινική εικόνα

Περιορισμός κινητικότητας, λήψη «ανταλγικής θέσης», πόνος, ερυθρότητα και οίδημα στην περιοχή της άρθρωσης, και συστηματικά συμπτώματα, όπως είναι: πυρετός, κακουχία, νωθρότητα ή ευερεθιστότητα (κυρίως στα βρέφη).

2.4. Διάγνωση

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της ποσότητας αλλά και της υφής του υγρού στην πάσχουσα άρθρωση. Η απλή ακτινογραφία μπορεί να δείξει αρχικά οίδημα μαλακών μορίων, διεύρυνση του ενδαρθρικού χώρου και ενδεχομένως συνυπάρχουσα οστεομυελίτιδα. Η ακτι-

νογραφία είναι επίσης χρήσιμη για έλεγχο της πιθανότητας κατάγματος, νεοπλασματικής εξεργασίας, καθώς και (για το ισχίο) άσηπτης νέκρωσης ή επιφυσιολίσθησης της κεφαλής του μηριαίου. Η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη στη διερεύνηση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας στην οξεία φάση, καθώς και του βαθμού συμμετοχής των ανατομικών δομών της άρθρωσης και των παρακείμενων ιστών.
Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει παρακέντηση της άρθρωσης για λήψη δείγματος αρθρικού υγρού για προσδιορισμό του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, Gram χρώση, καλλιέργεια, και ενδεχομένως PCR για αναζήτηση συγκεκριμένων παθογόνων (όπως η *K. kingae*). Αριθμός λευκών >50.000/mm^3 στο αρθρικό υγρό με πολυμορφοπυρηνικό τύπο είναι συνήθως συμβατός με σηπτική αρθρίτιδα. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται καλλιέργεια αίματος, ενώ σε σεξουαλικά ενεργούς εφήβους με πιθανή γονοκοκκική λοίμωξη να λαμβάνονται καλλιέργειες από ουρήθρα, τράχηλο και δερματικές βλάβες. Στη γενική αίματος μπορεί να παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, ενώ η τιμή της CRP είναι αυξημένη. Οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής σε συνδυασμό με πυρετό και αδυναμία βάδισης διαφοροποιούν τη σηπτική αρθρίτιδα από την υμενίτιδα του ισχίου.

2.5. Θεραπεία
Η εμπειρική αγωγή της σηπτικής αρθρίτιδας είναι όμοια με της οστεομυελίτιδας για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Μετά την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας του παθογόνου γίνεται ανάλογη τροποποίηση της αγωγής. Η συνολική διάρκεια αγωγής (εφόσον δεν συνυπάρχει οστεομυελίτιδα ή άλλες επιπλοκές) είναι 3 εβδομάδες. Παράλληλα με την αντιμικροβιακή αγωγή, απαιτείται συνήθως και χειρουργική αντιμετώπιση, που περιλαμβάνει παροχέτευση και έκπλυση της άρθρωσης. Με την κατάλληλη χειρουργική παρέμβαση επιταχύνεται η ίαση και προλαμβάνονται μόνιμες βλάβες στην άρθρωση. Είναι πάντα απαραίτητη στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, γιατί οι οστέινες δομές που περιβάλλουν τη συγκεκριμένη άρθρωση είναι ανελαστικές και η αυξημένη πίεση του αρθρικού υγρού θα οδηγήσει (αν δεν παροχετευθεί) σε εξάρθρωση του ισχίου και σε μόνιμες βλάβες της κεφαλής του μηριαίου οστού.

3. Λοιμώξεις μαλακών μορίων

Οι συνήθεις λοιμώξεις μαλακών μορίων στα παιδιά περιλαμβάνουν το μολυσματικό κηρίο, τη δοθιήνωση, την κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας. Τα υπεύθυνα παθογόνα είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*S. pyogenes*) και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*S. aureus*). Η διάγνωση τίθεται σχετικά εύκολα με βάση την κλινική εικόνα και η διαφορική διάγνωση, ανάλογα με την περίπτωση, γίνεται από άλλες (ιογενείς) λοιμώξεις, όπως είναι η ανεμευλογιά, ο απλός έρπητας ή ο έρπητας ζωστήρας, δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή μεταλοιμώδεις όπως είναι το οζώδες και το δακτυλιοειδές ερύθημα, καθώς και αγγειίτιδες. Η ερπητική παρωνυχία (herpetic whitlow) χαρακτηρίζεται από επιμένουσες (παρά την αντιμικροβιακή αγωγή) φυσαλλιδο-φλυκταινώδεις βλάβες περιονυχικά και συχνά συγχέεται με σταφυλοκοκκική λοίμωξη. Παρατηρείται συνήθως σε παιδιά προνηπιακής-νηπιακής ηλικίας με προϋπάρχουσες ερπητικές βλάβες στη στοματική κοιλότητα, στοιχείο που προσανατολίζει στη διάγνωση. Σοβαρές εν τω βάθει λοιμώξεις μαλακών μορίων, όπως είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα, η αεριογόνος γάγγραινα και η πυομυοσίτιδα είναι γενικά πολύ πιο σπάνιες σε παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα, σε σχέση με τους ενήλικες.
Περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση συνήθως δεν απαιτείται, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει διαφορο-διαγνωστικό πρόβλημα, αποτυχία στη θεραπευτική αγωγή ή επηρεασμένη (σηπτική) κατάσταση. Στις περιπτώσεις φυσαλλιδο-φλυκταινωδών βλαβών, διαγνωστική βοήθεια μπορεί να παράσχουν οι καλλιέργειες από το υλικό της βλάβης καθώς και δοκιμασίες ανίχνευσης ερπητοϊών (VZV, HSV) με PCR ή ανοσοφθορισμό. Σε σταφυλο-στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις με αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής ή σηπτική κατάσταση, θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες από τις βλάβες καθώς και καλλιέργεια αίματος. Σε λοιμώξεις μαλακών μορίων με πιθανή επέκταση στους εν τω βάθει ιστούς, η μαγνητική τομογραφία παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για

την έκταση της βλάβης, την πιθανότητα οστικής συμμετοχής αλλά και τον προγραμματισμό του κατάλληλου χειρουργικού καθαρισμού.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στην περίπτωση μολυσματικού κηρίου ή δοθιήνωσης με περιορισμένες εντοπίσεις περιλαμβάνει τοπική θεραπεία με αντισηπτικά (ιωδιούχα) διαλύματα και αντιμικροβιακή αλοιφή με αντισταφυλοκοκκική δράση (μουπιροσίνη ή φουσιδικό οξύ), και κατά περίπτωση διάνοιξη και παροχέτευση της βλάβης. Σε περίπτωση γενικευμένων βλαβών όπως και σε παιδιά με κυτταρίτιδα ή ερυσίπελας μπορεί να χορηγηθεί per os αγωγή με αντισταφυλοκοκκική δράση, όπως είναι μια αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (αν υπάρχει διαθέσιμο σκεύασμα για χορήγηση από του στόματος), μια κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς (κεφακλόρη, κεφπροζίλη, κεφουροξίμη), ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, στις συνήθεις δόσεις για 7-10 ημέρες. Στην περίπτωση του μολυσματικού κηρίου και της δοθιήνωσης, απαιτείται προσοχή στη διάκριση μεταξύ αποτυχίας της επιλεγείσας αντιμικροβιακής αγωγής και υποτροπής λόγω επαναλοίμωξης ή κακής υγιεινής (πολύ συχνά η υποτροπή εκλαμβάνεται ως αποτυχία, οδηγώντας σε μη αναγκαία κλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής). Σε παιδιά με εικόνα λοίμωξης μαλακών μορίων και σηπτική κατάσταση, απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού με δράση έναντι του MRSA, όπως είναι η βανκομυκίνη, η τεϊκοπλανίνη, η λινεζολίδη, η δαπτομυκίνη και η κεφταρολίνη. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να τροποποιηθεί (παραταθεί) ανάλογα με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος ή τη συμμετοχή εν τω βάθει ιστών (παρουσία αποστημάτων, οστεομυελίτιδας).

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsirigotaki M, Giormezis N, Maraki S et al. Predominance of community-associated, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections among hospitalized children and adolescents. *J Med Microbiol.* 2022;71(3), doi: 10.1099/jmm.0.001511.
2. Alsowaida YS, Benitez G, Bin Saleh K et al. Effectiveness and safety of ceftriaxone compared to standard of care for treatment of bloodstream infections due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus:* a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(3):375
3. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis.* 2015;15:260
4. Wall C, Donnan L. Septic arthritis in children. *Aust Fam Physician.* 2015;44(4):213-5.
5. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A et al. Clinical practice guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2021;10(8): 801-44.
6. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.

Κεφάλαιο 7

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

Εμμανουήλ Ροπλίδης

1. Κύρια αίτια ανοσοανεπαρκειών

(Πίνακας 1)

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ)	**Δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες**
Ανεπάρκειες παραγωγής αντισωμάτων	Λοιμώξεις (HIV, άλλοι ιοί)
Ανεπάρκειες των Τ κυττάρων ή συνδυασμένες ανεπάρκειες	Φάρμακα (στεροειδή, κυτταροτοξικά, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικοί παράγοντες)
Ανεπάρκειες/διαταραχές των φαγοκυττάρων	Κακοήθειες/μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
Ανεπάρκειες του συμπληρώματος	Απώλεια στοιχείων (π.χ. πρωτεϊνόρροια από το γαστρεντερικό, νεφρωσικό σύνδρομο)
Άλλες ανοσοανεπάρκειες	Βαριά σύνδρομα δυσαπορρόφησης/ βαριά υποθρεψία
	Ασπληνία (ανατομική/λειτουργική)
	Ορισμένα μεταβολικά νοσήματα

2. Είδος ανοσοεπάρκειας και μικροοργανισμοί που προκαλούν λοιμώξεις

(Πίνακας 2)

Ανοσοανεπάρκεια	**Κυριότεροι μικροοργανισμοί**
Υπογαμμασφαιριναιμία (π.χ. ΠΑΑ, φάρμακα, απώλεια)	Ελυτροφόρα βακτήρια (π.χ. πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουένζας, μηνιγγιτιδόκοκκος), εντεροϊοί, *Giardia lamblia, Cryptosporidia*
Ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5b - C9)	Μηνιγγιτιδόκοκκος
Ανεπάρκεια Τ κυτταρικής σειράς, στεροειδή, AIDS, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων	Μεγαλοκυτταροϊός, ενδοκυττάρια βακτήρια (λιστέρια, μυκοβακτηρίδια), κάντιντα, πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενία (π.χ. σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, κυτταροστατικά φάρμακα)	Πυογόνοι κόκκοι (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος), εντεροβακτηριοειδή, ψευδομονάδα, κάντιντα, ασπέργιλλος
Ανεπάρκεια λειτουργίας φαγοκυττάρων (π.χ. στεροειδή, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος)	Ίδια όπως και στην ουδετεροπενία

ΠΑΑ: Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια.

3. Αρχές αντιμετώπισης λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

- Ο πυρετός πρέπει να θεωρηθεί σημείο λοίμωξης μέχρι να αποδειχθεί ότι δεν είναι ή να υποχωρήσει. **Προσοχή!** Τα κλινικά σημεία και λοιπά συμπτώματα μπορεί να είναι αβλητρά.
- Πρέπει να γίνεται κάθε δυνατή προσπάθεια απομόνωσης του αιτιολογικού παράγοντα (π.χ. κ/ες αίματος και άλλων πιθανών εστιών, ορολογικές εξετάσεις, PCR, κ.λπ.). **Προσοχή!** Σε παιδιά με ανεπάρκεια παραγωγής αντισωμάτων η αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού θα πρέπει να γίνεται με καλλιέργεια ή multiplex PCR και όχι με ορολογικές εξετάσεις.
- Κάθε μικροοργανισμός, ανεξάρτητα λοιμογόνου δύναμης, πρέπει να θεωρείται δυνητικά παθογόνος.
- Για την εμπειρική αντιμετώπιση εμπυρέτου πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέος φάσματος μικροβιοκτόνα αντιμικροβιακά φάρμακα.
- Ουδετεροπενία με αριθμό ουδετεροφίλων <500/μl και ιδιαίτερα <100/μl αυξάνει τον κίνδυνο των βακτηριακών λοιμώξεων. Ουδετεροπενία για μεγάλο χρονικό διάστημα (>10 ημέρες) αυξάνει τον κίνδυνο μυκητιακών λοιμώξεων κυρίως από Ασπέργιλλο. Πυρετός σε ουδετεροπενικούς ασθενείς πρέπει να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται άμεσα.
- 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 σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) για την ενίσχυση της φαγοκυτταρικής άμυνας.
- Συστηματικές μυκητιάσεις μπορεί να προκαλέσουν σε ουδετεροπενικό ασθενή παρατεινόμενο πυρετό που είναι ανθεκτικός σε χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων ευρέος φάσματος για τουλάχιστον 4 ημέρες. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις (αξονική θώρακα, υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, γαλακτομαννάνη ορού) και εφόσον κάποια από αυτές είναι θετική, να προστίθεται νωρίς αντιμυκητιακό φάρμακο [λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή μία από τις εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη ή ανιδουλαφουγκίνη)].

4. Αντιμετώπιση πυρετού σε ουδετεροπενικό παιδί

Η αντιμετώπιση του παιδιού με πυρετό και ουδετεροπενία δεν διαφέρει σημαντικά από αυτήν του ενήλικα. Έτσι, για περισσότερες λεπτομέρειες παραπέμπουμε στο αντίστοιχο κεφάλαιο των ενηλίκων. Μετά το ιστορικό και την κλινική εξέταση (προσοχή σε σημεία που μπορεί να είναι εστίες λοίμωξης, όπως στόμα, σημεία εισόδου καθετήρων, πρωκτός), πρέπει να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις (γεν. αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, κ/α αίματος, και κατά περίπτωση κ/ες ούρων και άλλων πιθανών εστιών, α/α θώρακα). Η αντιμικροβιακή θεραπεία ευρέος φάσματος (**Πίνακας 3**) πρέπει να αρχίσει άμεσα.

Πίνακας 3. Αντιμικροβιακή θεραπεία για την αντιμετώπιση πυρετού σε ουδετεροπενικό παιδί

Καρβαπενέμη (μεροπενέμη) *ή* **Αντιψευδομοναδική πενικιλλίνη + αναστολέας β-λακταμασών** (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη)	
+ αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη ή αμικασίνη) **επί:** ●σοβαρής σήψης/σηπτικού shock ●υποψίας λοίμωξης από ψευδομονάδα ή από άλλα ανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια	**+ γλυκοπεπτίδια** (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) **επί:** ●σοβαρής σήψης/σηπτικού shock

Σχόλια:

- Η ύπαρξη ενδαγγειακών καθετήρων, και ειδικά μόνιμων, όπως Hickman, Portacath, κ.λπ., αποτελεί σημαντική πηγή λοιμώξεων στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Συχνότερα αίτια είναι μικρόβια από τη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος (π.χ. πηκτάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, είδη κορυνοβακτηρίων, προπιοβακτήριο), χρυσίζων σταφυλόκοκκος, είδη κάντιντας και ψευδομονάδα.

Αφαίρεση του καθετήρα: Σε επίμονη βακτηριαιμία, σε υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία που οφείλεται στο ίδιο παθογόνο, όταν το αίτιο είναι κάντιντα ή ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος ή όταν πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη.

- Επί οισοφαγίτιδας, προστίθεται αντιμυκητιακό/αντι-ιικό φάρμακο.
- Επί πνευμονικών διηθήσεων, ενδείκνυται η χορήγηση μακρολίδης ή/και αντιμυκητιακού ή/και κοτριμοξαζόλης για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθογόνων.
- Επί κοιλιακών ευρημάτων ή διάρροιας προστίθεται μετρονιδαζόλη. Επίσης, βανκομυκίνη από το στόμα (κολίτιδα από *Clostridioides difficile*).
- Επί παράτασης ή υποτροπής πυρετού, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχουν ακτινολογικά ή εργαστηριακά ευρήματα μυκητίασης, ενδείκνυται προσθήκη αντιμυκητιακού φαρμάκου (π.χ. λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή μία εχινοκανδίνη).
- Η εμπειρική αγωγή ενδέχεται να αλλάξει μόλις γίνουν γνωστά τα ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. καλλιέργειες) ή υπάρξουν νέα δεδομένα (π.χ. θετικό αποτέλεσμα βιοδεικτών όπως γαλακτομαννάνης στον ορό ή/και στο BAL και αποτέλεσμα της πολυπλεκτικής PCR).
- Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την κλινική απάντηση, τον βαθμό και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, την ανεύρεση ή όχι του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα και το είδος του μικροοργανισμού.
- Σε νοσοκομεία με αυξημένη συχνότητα απομόνωσης Gram-αρνητικών βακτηρίων με εκτεταμένου φάσματος β λακταμάσες ή/και καρβαπενεμάσες, η αρχική θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας πρέπει να περιλαμβάνει μία αμινογλυκοσίδη και, αν αποδειχθεί ότι οφείλεται σε καρβαπενέμη-ανθεκτικό Gram-αρνητικό στέλεχος, να είναι σε άμεση διάθεση και η κολιστίνη ή ένα από τα νέα αντιμικροβιακά, που είτε πρόσφατα απέκτησαν (κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη) ή δεν έχουν ακόμη (ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελαμπακτάμη, σεφιντεροκόλη) παιδιατρική ένδειξη.
- Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το αίτιο του εμπυρέτου.

5. Πυρετός σε ανοσοκατασταλμένο παιδί με ευρήματα από τους πνεύμονες

Γενικές αρχές

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν συχνές επιπλοκές στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Το φάσμα των υπεύθυνων μικροοργανισμών σχετίζεται με τον τύπο και τη διάρκεια της ανοσολογικής διαταραχής, τη νοσοκομειακή ή όχι προέλευση της λοίμωξης και την παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ανάλογα με τα ακτινολογικά ευρήματα

Εντοπισμένα ευρήματα-βρογχοπνευμονικές διηθήσεις	Πνευμονία από την κοινότητα (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
Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς	
Βακτήρια: Πνευμονιόκοκκος, μοραξέλλα, λεγιονέλλα, μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα	**Βακτήρια:** Μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Κρυπτόκοκκος	**Μύκητες:** Ασπέργιλλος, κάντιντα, μουκορμύκητες, κρυπτόκοκκος
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	**Ιοί:** RSV, αδενοϊοί, influenza, HSV, parainfluenza, CMV, VZV
	Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενικοί ασθενείς	
Βακτήρια: Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια	**Βακτήρια:** Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια, νοκάρδια, μυκοβακτηρίδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος	**Μύκητες:** Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος.
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	**Ιοί:** RSV, αδενοϊοί, influenza, CMV, parainfluenza, VZV, HSV
	Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα

Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να είναι γρήγορη και πολύπλευρη (κ/ες αίματος, πτυέλων, βρογχοπνευμονικού εκπλύματος, άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων, απεικονιστικές μέθοδοι, ορολογικές εξετάσεις, multiplex PCR για αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, κ.λπ.).

Η εμπειρική θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στο είδος των απεικονιστικών ευρημάτων και στην ύπαρξη ή όχι ουδετεροπενίας.

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με εντοπισμένα ευρήματα από τους πνεύμονες χορηγείται ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή. Επί ουδετεροπενίας, συζητείται η πιθανότητα πνευμονίας από μύκητες (αξονική τομογραφία, γαλακτομαννάνη ορού ή/και BAL, καλλιέργεια BAL και PCR για μύκητες) και η προσθήκη αντιμυκητιακής αγωγής.

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις/διάμεση πνευμονία, πιθανή προσθήκη μακρολίδης ή/και κοτριμοξαζόλης ή/και λιποσωμικής 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, ορολογική ή/και μοριακή ένδειξη) χορηγείται γανσικλοβίρη και κατά περίπτωση και ειδική αντι-CMV σφαιρίνη.

6. Χημειοπροφύλαξη και παθητική ανοσοποίηση σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

(Πίνακας 5)

Αίτιο	**Ενδείξεις**	**Προφύλαξη**
CMV	Μεταμόσχευση ήπατος - νεφρού - αιμοποιητικών κυττάρων (οροθετικός δότης/οροαρνητικός λήπτης ή οροθετικός λήπτης)	- Γανσικλοβίρη, letermovir - Foscarnet σε υποψία ανθεκτικότητας ή σε μυελοτοξικότητα
VZV	Σε έκθεση	- Ειδική ανοσοσφαιρίνη
Πνευμονοκύστη	- Λευχαιμία - Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων - Μεγάλη ανοσοκαταστολή - Πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδος - HIV	- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη **ή** - εισπνεόμενη Πενταμιδίνη
Μύκητες Κάντιντα, Ασπέργιλλος, σπανιότεροι μύκητες	- Παράταση εμπυρέτου - Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	- Φλουκοναζόλη (δεν έχει δράση στους νηματοειδείς μύκητες) - Βορικοναζόλη - Ποσακοναζόλη
Βακτήρια	Σε παιδιά με ασπληνία (ανατομική ή λειτουργική)	- Πενικιλλίνη

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1774-85. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36689694/).
2. Groll AH, Pana D, Lanternier F et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811813/). 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-e269.
3. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2860-6.
4. Dupuis LL, Fisher BT, Sugalski AJ et al. Clinical practice guideline-inconsistent management of fever and neutropenia in pediatric oncology: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(4):e30880.

Κεφάλαιο 8

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Δέσποινα Γκέντζη

1. Νεογνικές λοιμώξεις - ορισμός

Ως νεογνικές λοιμώξεις ορίζονται οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται μέσα στις πρώτες 28 ημέρες ζωής (νεογνική περίοδος). Ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης, οι νεογνικές λοιμώξεις διακρίνονται σε:

1. Συγγενείς: διαπλακουντιακή μετάδοση που προϋποθέτει κλινική ή υποκλινική λοίμωξη της μητέρας κατά την κύηση.
2. Περιγεννητικές: συμβαίνουν με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού.
3. Λοιμώξεις μετά τη γέννηση (postnatal): εδώ αναφερόμαστε κυρίως στις ενδονοσοκομειακές, δηλαδή στις εντοπισμένες ή γενικευμένες λοιμώξεις που μεταδίδονται στο νεογνό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) και εκδηλώνονται ως επί το πλείστον 48-72 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώξεις κεντρικού καθετήρα (central line associated bloodstream infections), οι ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με ουροκαθετήρα (catheter associated urinary tract infections) και οι λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (health care associated pneumonia).

Ανάλογα με την ηλικία εκδήλωσής τους, οι νεογνικές λοιμώξεις διακρίνονται σε:

1. Πρώιμης έναρξης νεογνική σήψη (ΠΕΝΣ). Για την ΠΕΝΣ στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορετικοί ορισμοί. Οι επιδημιολόγοι ορίζουν την ΠΕΝΣ ως λοίμωξη με θετική καλλιέργεια αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) τις πρώτες 72 ώρες από τη γέννηση. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) ορίζει την ΠΕΝΣ από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Β ως λοίμωξη με το μικροοργανισμό, με θετική καλλιέργεια αίματος ή ΕΝΥ τις πρώτες 7 ημέρες της ζωής.
2. Όψιμης έναρξης νεογνική σήψη (ΟΕΝΣ) ορίζεται η λοίμωξη με θετική καλλιέργεια αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) μετά τις 72 ώρες από τη γέννηση.

Τα πρόωρα νεογνά (<37 εβδομάδες κύησης) και κυρίως τα νεογνά με πολύ χαμηλό (<1500 γραμμάρια) ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000 γραμμάρια) που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό και σοβαρή λοίμωξη από ανθεκτικά ή/και πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη της χλωρίδας της ΜΕΝΝ, λόγω των καθετήρων και των ενδοαγγειακών γραμμών, των χειρουργικών επεμβάσεων, της ολικής παρεντερικής διατροφής, της παρατεταμένης νοσηλείας, και της συχνά παρατεταμένης διασωλήνωσης και χορήγησης αντιβιοτικών (παράγοντες κινδύνου) στα οποία υποβάλλονται. Κομβικό ρόλο για την πρόληψη και τον έλεγχο της διασποράς νοσοκομειακών λοιμώξεων μέσα στις ΜΕΝΝ έχει η αυστηρή εφαρμογή των μέτρων υγιεινής και κυρίως, η σωστή και συχνή υγιεινή των χεριών.

2. Νεογνική σήψη - μηνιγγίτιδα

Η σήψη αποτελεί εκδήλωση πρωτοπαθούς βακτηριαιμίας χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται επί κλινικής υποψίας λοίμωξης και ευρημάτων συστηματικής απάντησης (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπερθερμία, υποθερμία) και επιβεβαιώνεται όταν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές για την ανάπτυξη βακτηρίων. Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στις μήνιγγες ή άλλα όργανα σε ένα σημαντικό αριθμό νεογνών. Νεογνά με σήψη-μηνιγγίτιδα συνήθως έχουν ήπια, μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να αποτελούν εκδήλωση και άλλων μη λοιμωδών νοσημάτων (μεταβολικές ή αιματολογικές διαταραχές, χειρουργικά νοσήματα), ή απουσία κλινικών ευρημάτων. Κύρια σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν διαταραχές θερμορύθμισης, διέγερση, λήθαργο, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, άπνοιες, μειωμένη λήψη τροφής, αναγωγές, διάταση κοιλίας, μειωμένο αντανακλαστικό θηλασμού, ίκτερο και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο προκειμένου για διασωληνωμένα νεογνά. Τα κλασικά ευρήματα που υποδηλώνουν συμμετοχή των μηνίγγων, όπως αυχενική δυσκαμψία, προπέτεια πηγής, σπασμοί και οπισθότονος, αποτελούν την εξαίρεση σε νεογνά με μηνιγγίτιδα.

2.1. Υπεύθυνα παθογόνα

Κύρια παθογόνα της ΠΕΝΣ ή μηνιγγίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β και τα αρνητικά κατά Gram *(Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*). Άλλα σπανιότερα παθογόνα είναι τα ακόλουθα: *Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus* και άλλα Gram-αρνητικά εντεροβακτηριοειδή.
Η ΟΕΝΣ σε νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ συνήθως αποκτάται από το περιβάλλον. Οι πηκτάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι (*Coagulase negative Staphylococci*, CONS) αντιπροσωπεύουν το συχνότερο αίτιο, και σχετίζονται κυρίως με την παρουσία ενδοαγγειακών συσκευών (ιδιαίτερα κεντρικών αγγειακών καθετήρων) στα νεογνά. Σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ, ειδικά όταν υπόκεινται σε επεμβατικές πράξεις ή φέρουν καθετήρες, υπάρχει επίσης κίνδυνος αποικισμού και εμφάνισης λοίμωξης από πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη (*Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Acinetobacter sp.*) όπως επίσης και από *Staphylococcus aureus* και *Candida sp*.

2.2. Θεραπεία

Όταν τίθεται η υποψία σήψης-μηνιγγίτιδας, επιβάλλεται η άμεση λήψη καλλιεργειών αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις, χωρίς καθυστέρηση για τη λήψη των αποτελεσμάτων.
Ο συνδυασμός αμπικιλλίνης (για κάλυψη κατά στρεπτόκοκκου της ομάδας Β, λιστέριας, εντερόκοκκων, και πιθανόν κατά της *E. coli*) με μία αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη, αμικασίνη) (για κάλυψη κατά των περισσότερων εντεροβακτηριοειδών) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την εμπειρική αντιμετώπιση της ΠΕΝΣ. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα αντοχής της συγκεκριμένης ΜΕΝΝ. Επί ευρημάτων από το ΕΝΥ συμβατών με μηνιγγίτιδα μπορεί να προστεθεί κεφοταξίμη. Η χρήση των κεφαλοσπορινών πρέπει να αποφεύγεται όταν δεν υπάρχει μηνιγγίτιδα, διότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής καντιντίασης ειδικά σε πρόωρα, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης.
Για την ΟΕΝΣ στις ΜΕΝΝ προτείνεται η χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού (είτε ημισυνθετικής πενικιλλίνης, όπως η κλοξακιλλίνη, είτε βανκομυκίνης) σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη, αμικασίνη), για κάλυψη κατά των περισσότερων εντεροβακτηριοειδών. Εναλλακτικά της αμινογλυκοσίδης, προτείνεται η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή σπανιότερα η μεροπενέμη, ανάλογα με την επιδημιολογία των Gram-αρνητικών παθογόνων σε κάθε ΜΕΝΝ και τις αντοχές αυτών στα αντιμικροβιακά.
Αναφορικά με την κάλυψη για σταφυλόκοκκο σε κέντρα που γίνεται έλεγχος ρουτίνας για αποικισμό από ανθεκτικό στη μεθικιλλίνη *Staphylococcus aureus (methicillin-resistant Staphylococcus aureus,* MRSA*)* προτείνεται η χρήση ημισυνθετικής πενικιλλίνης έναντι της βανκομυκίνης, εάν το νεογνό δεν είναι πάσχον και δε έχει φορεία MRSA. Επί απομόνωσης πηκτάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων χορηγείται βανκομυκίνη.

Οι ακριβείς δόσεις των ανωτέρω αντιμικροβιακών και το μεσοδιάστημα χορήγησης αυτών εξαρτώνται από την ηλικία κυήσεως, το βάρος γέννησης και την ημέρα ζωής του νεογνού. Η αρχική εμπειρική αγωγή τροποποιείται βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος του υπεύθυνου μικροβίου που απομονώθηκε. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο και την ενδεχόμενη συμμετοχή από ΚΝΣ, καρδιά, οστά ή αρθρώσεις. Επί θετικής καλλιέργειας αίματος προτείνεται αγωγή 10 ημερών για τα περισσότερα παθογόνα. Επί αρνητικών καλλιεργειών αίματος αλλά ισχυρή κλινική υποψία νεογνικής σήψης συνιστάται διάρκεια αγωγής 5-7 ημερών. Επί αρνητικών καλλιεργειών αίματος και μη ισχυρής κλινικής υποψίας νεογνικής σήψης συνιστάται διακοπή των αντιβιοτικών 36-48 ώρες από την έναρξη χορήγησής τους.
Οι δόσεις των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται συχνότερα για την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων παραθέτονται στον **Πίνακα 1** και αφορούν σε τελειόμνα νεογνά. Οι δόσεις των αντιμικροβιακών για τα πρόωρα και τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης αναγράφονται σε πιο ειδικά συγγράμματα νεογνολογίας.

Πίνακας 1: Δόσεις των συνηθέστερα χορηγούμενων αντιμικροβιακών σε τελειόμνα νεογνά ανάλογα με την ηλικία τους

Αντιμικροβιακό	**Ηλικία τελειόμνου νεογνού**	
	<7 ημέρες ζωής	**>7 ημέρες ζωής**
Αμπικιλλίνη	100 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (50 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο, επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας)	75 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο (50 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο, επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας)
Γενταμικίνη	4 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως	5 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως
Αμικασίνη	15 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως	18 mg/kg/δόση, IV, ημερησίως
Κλοξακιλλίνη	25-50 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο	25-50 mg/kg/δόση, IV, ανά εξάωρο
Βανκομυκίνη*	Δόση εφόδου 20 mg/kg/δόση άπαξ, ακολούθως 15 mg/kg/δόση, 2 φορές την ημέρα (προϋπόθεση κρεατινίνη ορού < 0,7 mg/dL)	Δόση εφόδου 20 mg/kg/δόση άπαξ, ακολούθως 15 mg/kg/δόση, 2 φορές την ημέρα (προϋπόθεση κρεατινίνη ορού < 0,7 mg/dL)
Πιπερακιλλίνη/ Ταζομπακτάμη	100 mg/kg/δόση, IV, 2 φορές ημερησίως	100 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο
Μεροπενέμη**	40 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο 20-30 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας και πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών)	40 mg/kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο 20-30 mg/Kg/δόση, IV, ανά οκτάωρο (επί αποκλεισμού μηνιγγίτιδας και πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών)

** Η δόση της βανκομυκίνης τροποποιείται ανάλογα με τα ελάχιστα επίπεδα (trough) του φαρμάκου που πρέπει να λαμβάνονται πριν την τέταρτη δόση (όταν το φάρμακο έχει φτάσει σε steady state). Επί αδυναμίας επίτευξης των επιθυμητών επιπέδων trough (15 με 20 mg/L επί σοβαρών λοιμώξεων) μπορεί η βανκομυκίνη να χορηγηθεί σε συνεχή έγχυση.*

*** Η χρήση της μεροπενέμης πρέπει να περιορίζεται σε στοχευμένη θεραπεία επί απομόνωσης πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών. Σε ΜΕΝΝ με υψηλή επίπτωση πολυανθεκτικών εντεροβακτηριοειδών μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως εμπειρική αγωγή σε νεογνά βαρέως πάσχοντα, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών αίματος.*

Σημειώνουμε επίσης τα ακόλουθα:

- Η κεφτριαξόνη δεν συνιστάται για χορήγηση στη νεογνική ηλικία, λόγω του κινδύνου εμφάνισης ικτέρου.
- Οι κεφαλοσπορίνες δεν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, γιατί δεν δρουν κατά της λιστέριας και των εντεροκόκκων.

- Σε περίπτωση λοίμωξης από MRSA χορηγείται βανκομυκίνη.
- Σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες, δεν χορηγείται βανκομυκίνη, επειδή αυτή δεν διαπερνά στο ΕΝΥ ικανοποιητικά. Στην περίπτωση αυτή χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη.
- Επί υποψίας διεισδυτικής λοίμωξης από *Candida sp*, προστίθεται ιδανικά δεοξυχολική αμφοτερικίνη-Β. Εναλλακτικά χορηγείται λιποσωμική αμφοτερικίνη Β. Η διάρκεια αγωγής εξαρτάται από το χρόνο αρνητικοποίησης των καλλιεργειών αίματος και την ενδεχόμενη συμμετοχή από το ΚΝΣ ή την ύπαρξη ενδοκαρδίτιδας.
- Επί συνεχιζόμενων θετικών αιμοκαλλιεργειών, πρέπει να τίθεται η υποψία μη προφανούς εστίας λοίμωξης (π.χ. απόστημα, ξένο σώμα, ενδοκαρδίτιδα).

Προσοχή: Οι ενδοαγγειακοί καθετήρες συχνά αποτελούν πηγή λοιμώξεων σε νεογνά σε ΜΕΝΝ. Η αφαίρεσή τους συνιστάται επί εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας βακτηριαμίας (από το ίδιο παθογόνο) και επι μυκηταιμίας από *Candida sp.*

3. Οστεομυελίτιδα - Σηπτική αρθρίτιδα

3.1. Κλινική εικόνα

Νεογνά με οστεομυελίτιδα ή σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανίσουν εικόνα σήψης, όμως τις περισσότερες φορές έχουν ήπια, υποξεία κλινική εικόνα και απουσία ευρημάτων συστηματικής λοίμωξης και τοπικών ευρημάτων, όπως ερυθρότητα και θερμότητα. Υποψία για λοίμωξη οστού ή άρθρωσης πρέπει να τίθεται όταν υπάρχει εντοπισμένο άλγος κατά την αλλαγή της πάνας, περιορισμός της κίνησης, πλήρης έλλειψη κινητικότητας (ψευδοπαράλυση) και ανταλγική θέση του άκρου.

3.2. Θεραπεία

Η εμπειρική θεραπεία περιλαμβάνει αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (δικλοξακιλλίνη ή κλοξακιλλίνη) σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κεφοταξίμη. Επί υποψίας MRSA της κοινότητας ή σε φορεία MRSA χορηγείται και βανκομυκίνη. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-6 εβδομάδες σε περίπτωση οστεομυελίτιδας, 3-4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας και >4 εβδομάδες σε περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας ισχίου.

4. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ ή σε τελειόμηνα νεογνά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, πολυκυτταραιμία και περιγεννητική ασφυξία.

4.1. Αίτια - Παθογένεια

Δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένο παθογόνο. Η εμφάνιση της νόσου απαιτεί βλάβη και ισχαιμία του εντερικού βλεννογόνου και επακόλουθη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από εντεροβακτηριοειδή (*E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter sp., Salmonella sp., Clostridioides difficile* κ.ά.) ή ιούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει συστηματική σηψαιμία.

4.2. Διάγνωση

Υποψία νεκρωτικής εντεροκολίτιδας τίθεται όταν στην κλινική εικόνα προέχουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμός, χολώδεις έμετοι και αιματηρές κενώσεις. Η διάγνωση τίθεται όταν απεικονιστικά 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, τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα.
- Χορήγηση αμπικιλλίνης, αμινογλυκοσίδης και μετρονιδαζόλης (κάλυψη αναερόβιων).
- Άμεση εκτίμηση από παιδοχειρουργό.
- Αυστηρή εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και απομόνωση του ασθενούς.

5. Πνευμονία από χλαμύδια του τραχώματος

Απύρετη πνευμονία με αιφνίδια έναρξη βήχα και ταχύπνοια. Προσβάλλει περίπου το 10% των νεογνών μητέρων που είναι φορείς του παθογόνου. Θεραπεία εκλογής είναι η αζιθρομυκίνη (20 mg/kg/24ωρο x 1 x 3 ημέρες). Επίσης, ερυθρομυκίνη (50 mg/kg/24ωρο x 1 x 14 ημέρες - απαιτείται παρακολούθηση για υπερτροφική πυλωρική στένωση), η οποία όμως δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

6. Νεογνική επιπεφυκίτιδα

Κύρια αίτια επιπεφυκίτιδας στη νεογνική ηλικία είναι η χημική επιπεφυκίτιδα που οφείλεται σε τοπική χορήγηση νιτρικού αργύρου και το χλαμύδιο του τραχώματος. Πιο σπάνια αίτια αποτελούν ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος, ο γονόκοκκος, η ψευδομονάδα και ο ιός του απλού έρπητα.

Η διάγνωση της επιπεφυκίτιδας που οφείλεται στο χλαμύδιο του τραχώματος μπορεί να γίνει με χρώση κατά Gram και καλλιέργεια του εκκρίματος, ανίχνευση αντιγόνου και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Σε περίπτωση ανεύρεσης Gram-αρνητικού διπλόκοκκου, πρέπει να τίθεται η υποψία γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης και το νεογνό να εισάγεται σε νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο με λήψη καλλιεργειών αίματος και ΕΝΥ. Η θεραπεία της χλαμυδιακής επιπεφυκίτιδας είναι ίδια με αυτή της πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος. Επειδή η τοπική χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν εκριζώνει το παθογόνο και δεν προφυλάσσει από την εμφάνιση πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος, συνιστάται συστηματική χορήγηση και όχι τοπική αγωγή.

Σε περίπτωση γονοκοκκικής οφθαλμίας, θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση μίας δόσης κεφτριαξόνης (25-50mg/kg), IV ή IM, με ιδιαίτερη προσοχή σε πρόωρα νεογνά με υπερχολερυθριναιμία. Στις περιπτώσεις αυτές καθώς και όταν το νεογνό λαμβάνει ασβέστιο ενδοφλέβια, προτιμάται η χορήγηση μίας δόσης κεφοταξίμης (100mg/kg), IV ή IM. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τον αποκλεισμό της γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης, με καλλιέργειες αίματος και ΕΝΥ. Νεογνά με γονοκοκκική οφθαλμία πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη και λοίμωξη από τον ιό HIV.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Polin RA, Denson S, Brady MT. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1104-9.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817-26.
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
4. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon, AA, Hotez, PJ, Katz, SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004, p. 545.

5. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, et al (Eds), Elsevier, 2014. p.217.
6. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2011;11:279.
7. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J et al. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):273.
8. NICU Manual, London Health Sciences Centre (LHSC), London, Ontario, Canada
9. https://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin
10. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcus aureus*. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021.
11. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. p.876.

Κεφάλαιο 9

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ομάδα Εργασίας:
Αγγελική Σύγγελου, Μαρίζα Τσολιά

1. Εισαγωγή

Η Φυματίωση (Tuberculosis, TB) εξακολουθεί και στις μέρες μας να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι παιδιά και νεαροί έφηβοι (<15 ετών) αντιπροσωπεύουν το 12% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων της νόσου παγκοσμίως. Αυτό μεταφράζεται σε 1.300.000 παιδιά, εκ των οποίων ποσοστό 50% περίπου είναι ηλικίας <5 ετών. Υπολογίζεται ότι το 2022 η νόσος προκάλεσε 183.000 θανάτους σε παιδιά <15 ετών παγκοσμίως, ενώ 80% των θανάτων αφορούν παιδιά <5 ετών. Τα εθνικά προγράμματα επιδημιολογικής επιτήρησης καταγράφουν μόνο το 1/3 των περιστατικών, με αποτέλεσμα να υπάρχει υποδήλωση και υποεκτίμηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της παιδικής TB παγκοσμίως. Τα μεγαλύτερα κενά καταγραφής παρουσιάζονται σε παιδιά ηλικίας <5 ετών, ενώ υπολογίζεται ότι το 96% των παιδιών που πέθαναν από TB δεν είχαν πρόσβαση στη θεραπεία (WHO global TB report 2023).

Η TB στα παιδιά παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από τη νόσο των ενηλίκων και θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι τα παιδιά δεν είναι «μικροί ενήλικες» όσον αφορά το συγκεκριμένο νόσημα. Τα μικρής ηλικίας παιδιά με φυματιώδη λοίμωξη (TB infection-TBI) αναπτύσσουν συχνότερα ενεργό νόσο και μάλιστα σοβαρές μορφές, όπως είναι η κεχροειδής φυματίωση και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Η συχνότερη εκδήλωση ενεργού TB στην παιδική ηλικία είναι η πνευμονική TB, η οποία εκδηλώνεται συνηθέστερα ως πυλαία αδενίτιδα με ή χωρίς παρεγχυματική βλάβη, ενώ η δημιουργία πνευμονικού σπηλαίου είναι εξαιρετικά σπάνια.

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, η φυματίωση στα παιδιά χαρακτηρίζεται από χαμηλό φορτίο μυκοβακτηριδίων, γεγονός που καθιστά τη μικροβιολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης δύσκολη, με αποτέλεσμα να μην είναι τις περισσότερες φορές διαθέσιμη και η ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα. Τέλος, ο μεταβολισμός των αντιφυματικών φαρμάκων διαφέρει στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η δυσκολία στη λήψη δειγμάτων, καθώς και η έλλειψη ταχέων διαγνωστικών δοκιμασιών υψηλής ευαισθησίας, αποτελούν σύγχρονες προκλήσεις στη διάγνωση της παιδικής TB.

Στην χώρα μας, με βάση το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων, η υπολογιζόμενη μέση επίπτωση είναι 5,2 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (ΕΟΔΥ). Λόγω της χαμηλής επίπτωσης της TB στη χώρα μας, το 2018 διεκόπη ο καθολικός προσυμπτωματικός έλεγχος στο νηπιαγωγείο με δερμοαντίδραση Mantoux, και η δοκιμασία συστήνεται πλέον μόνο σε παιδιά υψηλού κινδύνου (μετανάστες από χώρες υψηλής ενδημικότη-

τας, μειονότητες, παιδιά με HIV ή επαφή με ενήλικο με ΤΒ). Για τον ίδιο λόγο, σταμάτησε και ο εμβολιασμός με BCG (Bacillus-Calmette–Guérin) στα παιδιά στη χώρα μας (2016), και ο εμβολιασμός διενεργείται πλέον μόνο σε νεογνά υψηλού κινδύνου μετά τη γέννηση.
Ωστόσο, λόγω της σημαντικής υποδήλωσης, η πραγματική επίπτωση της φυματίωσης στην Ελλάδα υπολογίζεται μεγαλύτερη. Είναι γεγονός ότι η εκρίζωση της νόσου αποτελεί στόχο των Ηνωμένων Εθνών (United Nations Sustainable Development Goal-SDGs) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ-End TB Strategy). Σκοπός του ΠΟΥ είναι το 2030 να μειωθεί ο επιπολασμός της ΤΒ κατά 80% καθώς και ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τη νόσο κατά 90%. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών με ενεργό νόσο αλλά και με φυματιώδη λοίμωξη.

2. Διάγνωση ενεργού φυματίωσης

Κάθε παιδί με ιστορικό ενδοοικογενειακής επαφής με ενήλικο με βακτηριολογικά επιβεβαιωμένη ΤΒ ή με συμπτώματα ενδεικτικά φυματίωσης (ανεπαρκής αύξηση βάρους ή στασιμότητα βάρους τους τελευταίους 3 μήνες, βήχας >2 εβδομάδες, πυρετός >2 εβδομάδες), θα πρέπει να ελέγχεται για ΤΒ. Σε νήπια και βρέφη, συμπτώματα συμβατά με ΤΒ αποτελούν ο λήθαργος και η μειωμένη όρεξη για παιχνίδι, μιας και ο βήχας μπορεί να απουσιάζει. Παιδιά που προσκομίζονται στο ιατρείο Φυματίωσης μετά από επαφή με ενήλικα με επιβεβαιωμένη ενεργό ΤΒ, λόγω της πρώιμης διάγνωσης της νόσου, μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικά. Παιδιά με HIV θα πρέπει να ελέγχονται για ΤΒ σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη, γιατί έχουν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης.

2.1. Αρχικός έλεγχος

2.1.1. Λεπτομερής κλινική εξέταση και έλεγχος συμπτωμάτων ενδεικτικών Φυματίωσης
Σε περίπτωση επαφής με πάσχοντα ενήλικα, καταγράφονται τα κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία του ενήλικα (διάρκεια νόσησης, εντόπιση νόσου, άμεση μικροσκόπηση, μοριακές δοκιμασίες και καλλιέργεια πτυέλων, αντοχή στα φάρμακα).

2.1.2. Φυματινοαντίδραση Mantoux
Διενεργείται με ενδοδερμική χορήγηση 0,1 ml κεκαθαρμένης φυματίνης στην καμπτική επιφάνεια του πήχεος κατά τον επιμήκη άξονα. Αξιολογείται μετά από 48-72 ώρες με μέτρηση της διήθησης-σκληρίας (και όχι της ερυθρότητας) στο σημείο της δοκιμασίας στον κάθετο άξονα. Σε παιδιά χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου για ΤΒ το όριο θετικότητας είναι >15 mm. Σε παιδιά αυξημένου κινδύνου (π.χ. μετανάστες) τα 10 mm θεωρούνται το όριο θετικότητας της δοκιμασίας Mantoux, πλην των ακολούθων περιπτώσεων για τις οποίες μέγεθος Mantoux ≥5mm θεωρείται ως θετική δοκιμασία:

- Ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. HIV λοίμωξη, μεταμοσχευμένοι, άτομα υπό παράγοντες anti-TNF-α ή κορτικοειδή σε δόση αντίστοιχη με ≥15 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα).
- Άτομα με πρόσφατη (<2 έτη) επαφή με ασθενή με ενεργό μεταδοτική ΤΒ.

Η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια (Non Tuberculous Mycobacteria - NTM) και ο εμβολιασμός με BCG μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα Mantoux.

2.1.3. Δοκιμασίες ιντερφερόνης-γ (IGRAs)
Στη χώρα μας έχουμε τη δυνατότητα διενέργειας των δοκιμασιών ιντερφερόνης-γ (IGRAs), δοκιμασίες που έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα από τη φυματινοαντίδραση Mantoux, καθώς δεν επηρεάζονται από προηγούμενη έκθεση σε άτυπα μυκοβακτηρίδια, ούτε από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG. Η διαθέσιμη δοκιμασία IGRA στη χώρα μας είναι το Quantiferon-TB Gold Plus (QFT-Plus).

2.1.4. Ακτινογραφία θώρακος
Προσθιοπίσθια καθώς και πλάγια λήψη σε μικρής ηλικίας παιδιά <5 ετών. Η πλάγια ακτινογραφία είναι απαραίτητη για την ανάδειξη λεμφαδένων μεσοθωρακίου.

2.1.5. Έλεγχος για HIV λοίμωξη

2.2. Βακτηριολογική επιβεβαίωση
Η βακτηριολογική επιβεβαίωση επιτυγχάνεται με:

2.2.1. Καλλιέργεια βιολογικού δείγματος για απομόνωση Mycobacterium tuberculosis - Mtb
Είναι η εξέταση με την υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση της ΤΒ (όριο ανίχνευσης =10 - 100 cfu/ml), ενώ μειονέκτημα της μεθόδου είναι το καθυστερημένο αποτέλεσμα λόγω μεγάλου χρόνου επώασης (6 εβδομάδες).

2.2.2. Άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα βακτηρίδια (άμεση χρώση Ziehl-Nielsen)
Σήμερα συστήνεται η εξέταση με ανοσοφθορισμό με πηγή φωτός lead. Για τη θετική άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτείται υψηλή συγκέντρωση μικροοργανισμών στο δείγμα (5.000 - 10.000/ml). Επομένως, η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης είναι μεγαλύτερη σε δείγματα του αναπνευστικού από ασθενείς με μεγαλύτερη αποβολή μυκοβακτηριδίων στα πτύελα, όπως ασθενείς με σπήλαιο και αποτελεσματικό βήχα. Στα παιδιά η ευαισθησία είναι πολύ χαμηλή λόγω του ότι η νόσος σε αυτά χαρακτηρίζεται από χαμηλό μυκοβακτηριδιακό φορτίο.

2.2.3. Ταχείες μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ)
Σε παιδιά με υποψία ενεργού νόσου, συστήνεται να χρησιμοποιούνται οι ταχείες μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ), που επιτρέπουν την ταχεία ανίχνευση του *Mtb* εντός 80min. Επισημαίνεται βέβαια ότι η ευαισθησία είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με την κλασική καλλιέργεια και υψηλότερη σε δείγμα πτυέλων και γαστρικού υγρού, λιγότερη σε κόπρανα και ρινοφαρυγγικό έκπλυμα. Αποτελούν πλέον εξέταση εκλογής για τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο σε ασθενή με συμβατή κλινική εικόνα ή/και απεικονιστικά ευρήματα, επειδή επιτρέπουν την πρώιμη διάγνωση, όταν η άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα είναι αρνητική, που στα παιδιά είναι το πλέον σύνηθες. Επιπλέον, οι μοριακές δοκιμασίες μπορούν να δώσουν πληροφορίες για την ευαισθησία του *MTb* στη ριφαμπικίνη. Όταν ανιχνεύεται αντοχή στη ριφαμπικίνη, στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη (πρόκειται δηλαδή για πολυανθεκτική φυματίωση, MDR-TB). Ο ΠΟΥ συστήνει τη χρήση του XpertMTB/RIFUltra σε δείγματα πτυέλων, ρινοφαρυγγικού εκπλύματος, γαστρικού/πλευριτικού υγρού, κοπράνων, ΕΝΥ ή υλικού βιοψίας αδένα ως αρχική και βασική εξέταση για όλα τα παιδιά με πιθανή ενεργό ΤΒ (Kay, 2022).
Σε όλα τα παιδιά με υποψία ενδοθωρακικής ΤΒ (πνευμονική, υπεζωκοτική ή με συμμετοχή των μεσοθωρακικών ή πυλαίων λεμφαδένων), η βακτηριολογική επιβεβαίωση πρέπει να επιδιώκεται με εξέταση των κατάλληλων βιολογικών δειγμάτων, όπως αποπτυόμενα (μεγάλα παιδιά) ή προκλητά πτυέλα (σε παιδιά <6 ετών), βρογχικές εκκρίσεις, πλευριτικό υγρό, πρωινό γαστρικό υγρό (ιδανικό δείγμα για μικρά παιδιά) ή κόπρανα. Η λήψη πολλών διαφορετικών αλλά και πολλαπλών ίδιων δειγμάτων αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου. Τα δείγματα αυτά αποστέλλονται για άμεση μικροσκόπηση, **ταχείες μοριακές δοκιμασίες (XpertMTB/RIFUltra)**, δοκιμασία ευαισθησίας στα φάρμακα (drug susceptibility test-DST) και καλλιέργεια σε ειδικό εργαστήριο με πιστοποίηση ποιότητας. Για παιδιά με υποψία εξωθωρακικής ΤΒ, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα δείγματα από τα σημεία της λοίμωξης, τα οποία υποβάλλονται επίσης σε μικροσκόπηση, ταχείες μοριακές δοκιμασίες, DST και καλλιέργεια.
Σε περίπτωση αρνητικών βακτηριολογικών αποτελεσμάτων, η διάγνωση πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό επαφής με ενήλικο, που πάσχει από μεταδοτική φυματίωση, στην ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακος ή σε άλλη απεικόνιση (αξονική τομογραφία θώρακος), στη θετική δοκιμασία φυματινοα-

ντίδρασης Mantoux ή/και στη θετική δοκιμασία ιντερφερόνης-γ (IGRA) και στην πιθανή ύπαρξη συμπτωμάτων συμβατών με ΤΒ.

3. Βασικές αρχές και κατηγορίες αντιφυματικών φαρμάκων

Η θεραπεία της φυματίωσης βασίζεται στο συνδυασμό φαρμάκων, με απώτερο στόχο την εξουδετέρωση τόσο των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων (εξωκυττάρια και εντός κοιλοτήτων), όσο και των βραδέως αναπτυσσόμενων βακίλων (περιοχές με νέκρωση και όξινο pH), αλλά και του πληθυσμού σε λανθάνουσα κατάσταση που λαθροβιοί εντός των κυττάρων (μακροφάγα). Με βάση τα παραπάνω η αντι-ΤΒ αγωγή θα πρέπει να ελαττώνει ταχέως το μυκοβακτηριδιακό φορτίο, να αποστειρώνει τους ιστούς από λαθροβιώντες βακίλους και να παρεμποδίζει την ανάπτυξη αντοχής.
Τα αντιφυματικά φάρμακα διακρίνονται, για αρχή, ανάλογα με τη βακτηριοκτόνο ή τη βακτηριοστατική-αποστειρωτική τους δράση. Τα βακτηριοκτόνα που στοχεύουν στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα μυκοβακτηρίδια είναι απαραίτητα για την ταχεία μείωση του μυκοβακτηριδιακού φορτίου, με αποτέλεσμα την κλινική βελτίωση, τον περιορισμό της νόσου και τη διακοπή της μετάδοσης. Η ισονιαζίδη (INH) και η ριφαμπικίνη (RIF) ανήκουν στα πρώτης γραμμής βακτηριοκτόνα, με την INH να εμφανίζει την ταχύτερη βακτηριοκτόνο δράση (σημαντική ελάττωση του μικροβιακού πληθυσμού κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας). Από την άλλη, τα βακτηριοστατικά φάρμακα στοχεύουν στους βραδέως αναπτυσσόμενους πληθυσμούς και είναι απαραίτητα για την πρόληψη τυχόν υποτροπής της νόσου. Η πυραζιναμίδη (PZA) και η εθαμβουτόλη (EMB) εμφανίζουν βακτηριοστατική - αποστειρωτική δράση ενώ η RIF, λόγω της δράσης της και κατά των βραδέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων, εμφανίζει εκτός της βακτηριοκτόνου και αποστειρωτική δράση.

3.1. Θεραπευτικά σχήματα

Οι αναθεωρημένες από τον ΠΟΥ οδηγίες αντιμετώπισης της παιδικής ΤΒ λαμβάνουν υπόψη διάφορες παραμέτρους ως προς την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Αυτές είναι η πιθανότητα αντοχής στα πρωτεύοντα αντιφυματικά, η σοβαρότητα/έκταση της πνευμονικής νόσου, η τυχόν εξωπνευμονική εντόπιση, και ιδιαίτερα η φυματιώδης μηνιγγίτιδα ή η οστεοαρθρίτιδα, η πιθανή ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV και η θετική οξεάντοχη χρώση των πτυέλων, διότι το εύρημα αυτό συσχετίζεται με μεγαλύτερο μικροβιακό φορτίο (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα στην παιδική πνευμονική ΤΒ (αναθεωρημένες συστάσεις του ΠΟΥ, 2022)

Ηλικία και βαρύτητα πνευμονικής ΤΒ	**Αρχική φάση θεραπείας**	**Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας**
Ηλικία <3 μηνών και ΒΣ <3kg	**Πρώτοι δύο μήνες**	
Πνευμονική ΤΒ οποιασδήποτε βαρύτητας	INH + RIF+ PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[2]	4 μήνες INH + RIF
Ηλικία >3 μηνών έως <12 ετών		
Μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ[1]	INH + RIF + PZA + EMB[2] *ή* INH + RIF + PZA	2 μήνες INH + RIF
Σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB	4 μήνες INH + RIF

Παιδιά ηλικίας >12 έως <16 ετών		
Μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB2[2] *ή* INH + RIF + PZA	2 μήνες INH + RIF
Σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB	4 μήνες INH + RIF
Πνευμονική νόσος οποιασδήποτε βαρύτητας	INH + Rifapentine[3] + PZA + Moxifloxacin	2μήνες INH + Rifapentine[3] + Moxifloxacin

1. *Η μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ ορίζεται ως πυλαία αδενίτιδα, χωρίς απόφραξη αεραγωγού, με ανεπίπλεκτη πλευρίτιδα ή πνευμονική νόσος με χαμηλό μυκοβακτηριδιακό φορτίο, χωρίς σπήλαιο, περιοριζόμενη σε έναν πνευμονικό λοβό και χωρίς εικόνα κεχροειδούς. Επίσης, στον ίδιο ορισμό εμπίπτει η απουσία υποψίας ή απόδειξης πολυανθεκτικής ΤΒ ή ΤΒ με αντοχή στη ριφαμπικίνη (MDR/RR -TB).*
2. *Η εθαμβουτόλη θα πρέπει να εισάγεται στο σχήμα σε περιοχές με μεγάλο επιπολασμό σε HIV (≥1% σε ενήλικες έγκυες ή ≥5% σε ενήλικες που νοσούν από ΤΒ) καθώς και σε χώρες με υψηλή συχνότητα αντοχής στην ισονιαζίδη.*
3. *Η ριφαπεντίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.*

INH: ισονιαζίδη, **RIF:** ριφαμπικίνη, **PZA:** πυραζιναμίδη, **EMB:** εθαμβουτόλη.

Τα φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί εφάπαξ ημερησίως. Η λήψη τροφής εμποδίζει την απορρόφηση των φαρμάκων, και για τον λόγο αυτό συστήνεται να λαμβάνονται 1 ώρα πριν ή δυο ώρες μετά το πρωινό.

3.2. Εξωπνευμονική Φυματίωση

Η εξωπνευμονική φυματίωση αφορά κυρίως την φυματιώδη λεμφαδενίτιδα, την πλευρίτιδα, την φυματίωση του ΚΝΣ, των οστών και αρθρώσεων, την προσβολή του δέρματος ή του περικαρδίου, καθώς και του ουρογεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος και τέλος την κεχροειδή φυματίωση. Στον **Πίνακα 2** αναγράφεται το αναθεωρημένο σχήμα αντιμετώπισης της εξωπνευμονικής ΤΒ (ΠΟΥ, 2022).

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα στην παιδική εξωπνευμονική ΤΒ (αναθεωρημένες συστάσεις του ΠΟΥ, 2022)

Ηλικία και βαρύτητα εξωπνευμονικής ΤΒ	**Αρχική φάση θεραπείας**	**Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας**
Ηλικία <3 μηνών και ΒΣ <3kg		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Ηλικία 3 μηνών έως <16 ετών		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	2 μήνες INH + RIF
Έφηβοι ηλικίας >16 ετών		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Παιδιά και Έφηβοι 0-19 ετών		
Εξωπνευμονική ΤΒ[2]	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Φυματίωση ΚΝΣ (ισχυρή σύσταση)	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	10 μηνες INH + RIF
Φυματίωση ΚΝΣ (μέτρια σύσταση)	6 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1] + Ethionamide	
Φυματίωση οστών και αρθρώσεων	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	10 μήνες INH + RIF

1. Η εθαμβουτόλη θα πρέπει να εισάγεται σε περιοχές με μεγάλο επιπολασμό σε HIV (≥1% σε ενήλικες έγκυες ή ≥5% σε ενήλικες που νοσούν από TB), καθώς και σε χώρες με υψηλή αντοχή στην ισονιαζίδη.
2. Όχι περιφερικοί λεμφαδένες, ΚΝΣ, οστά ή κεχροειδή μορφή.
INH: ισονιαζίδη, **RIF:** ριφαμπικίνη, **PZA:** πυραζιναμίδη, **EMB:** εθαμβουτόλη.

4. Φυματίωση και HIV

Στα παιδιά με HIV η διάγνωση και θεραπεία της TB είναι άμεσης προτεραιότητας, καθώς οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία με αυξημένη θνησιμότητα λόγω συχνών ταυτόχρονων λοιμώξεων με άλλα παθογόνα, φτωχότερη απορρόφηση/διείσδυση των φαρμάκων στους ιστούς, κακή συμμόρφωση στη θεραπεία/χρόνιοι ασθενείς, σοβαρή ανοσοκαταστολή και συχνά σοβαρή υποθρεψία.
Σε παιδιά με HIV φαίνεται ότι το 4μηνο σχήμα (**Πίνακας 1**) έχει καλά αποτελέσματα σε μη σοβαρή πνευμονική νόσο. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως σοβαρής ανοσοκαταστολής ή εκτεταμένης πνευμονικής νόσου το σχήμα παρατείνεται στους 6 μήνες. Η διάρκεια θεραπείας για την TB του ΚΝΣ σε ασθενείς με HIV παραμένει στους 12 μήνες. Οπωσδήποτε, στο αρχικό δίμηνο σχήμα προστίθεται και 4ο φάρμακο (EMB), ενώ η ίδια τακτική ακολουθείται και στην αντιμετώπιση TB σε παιδιά που προέρχονται από χώρες υψηλής HIV ενδημικότητας (επιπολασμός HIV μεταξύ ενήλικων εγκύων ≥ 1% ή ανάμεσα σε ασθενείς με TB ≥ 5%). Όσον αφορά το ερώτημα ποια θεραπεία προηγείται, φαίνεται πως συνήθως η θεραπεία της TB πρέπει να προηγείται της HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) κατά 4-8 εβδομάδες. Επιπλέον, σε όλα τα παιδιά με HIV και TB υπό αγωγή δίνεται πάντα κοτριμοξαζόλη ως χημειοπροφύλαξη.

5. Θεραπεία φυματιώδους λοίμωξης

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι πρόσφατα ο όρος «λανθάνουσα φυματίωση» (latent TB) έχει αλλάξει, και πλέον στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο όρος «φυματιώδης λοίμωξη» (TB infection - TBI). Η θεραπεία της TBI στα παιδιά είναι πρωταρχικής σημασίας, γιατί όχι μόνο εξαλείφει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού TB στα ίδια τα παιδιά, αλλά και μειώνει τον αριθμό των μελλοντικών ενηλίκων που θα νοσήσουν με ενεργό νόσο και θα διασπείρουν το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στο περιβάλλον. Ειδικότερα, παιδιά <5 ετών με ιστορικό επαφής με ενήλικο που πάσχει από μεταδοτική TB έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης και νόσου και κυρίως παιδιά <2 ετών έχουν εξαιρετικά μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής και διάχυτης μορφής της νόσου με μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα. Όσον αφορά τα χορηγούμενα σχήματα (**Πίνακας 3**), δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε στη σύνθεση, αλλά ούτε και στη διάρκεια χορήγησης. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει την χορήγηση μόνο INH για 9 μήνες (AAP, 2021). Η καλή συμμόρφωση όμως του ασθενούς (λήψη >80% του συνόλου δόσεων) σε μακρά θεραπευτικά σχήματα που είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί.

Πίνακας 3. Χημειοπροφύλαξη (ΠΟΥ, 2022)

Προφύλαξη επαφής
● Χορηγείται σε παιδιά <5 ετών με ιστορικό στενής επαφής με ενήλικο πάσχοντα από πνευμονική φυματίωση και αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux. ● Ισονιαζίδη για 3 μήνες. ● Επανάληψη Mantoux. Εάν αρνητική, διακοπή ισονιαζίδης. Εάν θετική ολοκλήρωση θεραπείας φυματιώδους λοίμωξης.

Θεραπεία λανθάνουσας ΤΒ (φυματιώδους λοίμωξης)
● Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη για 3 μήνες ● Ριφαμπικίνη για 4 μήνες ● Ισονιαζίδη για 6 ή 9 μήνες ● Ριφαπεντίνη*+ Ισονιαζίδη (1 φορά εβδομαδιαίως για 3 μήνες)

** Η ριφαπεντίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.*

6. Αντιμετώπιση παιδιών που έχουν εκτεθεί σε ενήλικο με πνευμονική φυματίωση

Όλα τα παιδιά που έρχονται σε στενή επαφή με ενήλικο ασθενή που πάσχει από ενεργό ΤΒ πρέπει αρχικά να αξιολογούνται με Mantoux και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA) καθώς και α/α θώρακος. Σε όλα τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και στα παιδιά ηλικίας <5 ετών χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ΙΝΗ μόλις αποκλειστεί το ενδεχόμενο της ενεργού ΤΒ. Χημειοπροφύλαξη χορηγείται διότι τα παιδιά μικρής ηλικίας (<5 ετών), όπως και τα ανοσοκατεσταλμένα, εάν μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν και μάλιστα να εκδηλώσουν σοβαρές μορφές της νόσου προτού διαπιστωθεί η θετικοποίηση της φυματινοαντίδρασης. Ο έλεγχος με Mantoux και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA) επαναλαμβάνεται μετά 8-12 εβδομάδες από την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης και επί αρνητικών αποτελεσμάτων γίνεται διακοπή της αγωγής. Εάν η επαναληπτική Mantoux/IGRA θετικοποιηθεί, συστήνεται να συνεχιστεί η αγωγή για ΤΒΙ (**Πίνακας 3**). Εξαιτίας του χαμηλού σχετικά κινδύνου για εξέλιξη σε νόσο μετά από επαφή, στα μεγαλύτερα των 5 ετών παιδιά με αρνητική Mantoux συνιστάται εξέταση και παρακολούθηση με Mantoux/IGRA και εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (ανοσοκαταστολή) δεν χορηγείται από την αρχή χημειοπροφύλαξη.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των παιδιών που έχουν έρθει σε στενή επαφή με ενήλικο που πάσχει από πολυανθεκτική ΤΒ, οι πρόσφατες οδηγίες του ΠΟΥ συνιστούν τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Πρόσφατες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μείωση κατά 90% στην επίπτωση της MDR-TB με την χορήγηση χημειοπροφύλαξης μετά από γνωστή επαφή με πάσχοντα. Συγκεκριμένα, συστήνεται η χορήγηση λεβοφλοξασίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εθαμβουτόλη (ή εθειοναμίδη) για 6 μήνες. Αν υπάρχει ευαισθησία στην ισονιαζίδη, συστήνεται η χορήγηση ισονιαζίδης για 6 ή 9 μήνες. Σε περίπτωση μονοαντοχής στην ισονιαζίδη, η χορήγηση ριφαμπικίνης για 4 μήνες αποτελεί ίσως μία ορθή επιλογή, παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Μεγίστης σημασίας είναι βέβαια η παρακολούθηση του ασθενούς για τουλάχιστον 2 χρόνια, κυρίως σε παιδιά <5 ετών και σε παιδιά με HIV.

7. Θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης

Λόγω αυτόματων μεταλλαγών που συμβαίνουν στο γονιδίωμα του *Mtb* έχουν αναδυθεί ανθεκτικά στελέχη στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Η αντοχή αυτή μπορεί να είναι πρωτογενής, όταν αφορά ασθενή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντιφυματικά ή επίκτητη όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής, λόγω μη καλής συμμόρφωσης ή ακατάλληλου σχήματος. Χαρακτηρίζεται ως πολυανθεκτική (MDR) όταν υπάρχει συνδυασμένη αντοχή στην ΙΝΗ και RIF, εκτεταμένα ανθεκτική (pre-XDR) όταν υπάρχει αντοχή στην ΙΝΗ, RIF και φθοριοκινολόνη και ως υπερανθεκτική (XDR) όταν υπάρχει αντοχή σε ΙΝΗ, RIF, φθοριοκινολόνη και βεδακιλίνη ή λινεζολίδη.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει την ταξινόμηση των αντιφυματικών σε 3 ομάδες (**Πίνακας 4**), βάσει της οποίας γίνονται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές και επιτρέπει τη χρήση της βεδακιλίνης και ντελαμανίδης σε όλες τις ηλικίες.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων

Φάρμακα 1ης γραμμής	**Group A**	**Group B**	**Group C**
Ισονιαζίδη	Λεβοφλοξασίνη *ή* Μοξιφλοξασίνη	Κλοφαζιμίνη	Ντελαμανίδη
Ριφαμπικίνη	Βεδακιλίνη	Κυκλοσερίνη *ή* Τεριζιδόνη	Εθειοναμίδη/Προθειναμίδη
Πυραζιναμίδη	Λινεζολίδη		p-αμινοσαλικυλικό (PAS)
Εθαμβουτόλη			Εθαμβουτόλη
			Πυραζιναμίδη
			Ιμιπενέμη-Σιλαστατίνη
			Αμικασίνη/Στρεπτομυκίνη[1]

1. Αμικασίνη, στρεπτομυκίνη: μόνο με τεκμηριωμένη ευαισθησία και αδυναμία προσθήκης λιγότερου τοξικού φαρμάκου.

Δεν συστήνεται, πλέον, η χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

Όσον αφορά το θεραπευτικό σχήμα:

- Σε **μονοαντοχή στην INH** χορηγείται RIF, PZA, EMB και λεβοφλοξασίνη, ενώ η συνολική διάρκεια αγωγής είναι 6 μήνες.
- Στην **MDR-TB** χρησιμοποιούνται όλα τα Group A φάρμακα και ένα Group B φάρμακο, ώστε η αγωγή να περιλαμβάνει τουλάχιστον 4 φάρμακα (**Πίνακας 4**). Αν η αγωγή δεν συμπληρώνεται με τα Group A + B φάρμακα, τότε χρησιμοποιείται ένα ή περισσότερα Group C φάρμακα.

Όσον αφορά την θεραπεία της MDR-TB κάποιες βασικές αρχές είναι:

- Ποτέ δεν γίνεται προσθήκη νέου φαρμάκου επί αποτυχίας ενός σχήματος.
- Το θεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση την ευαισθησία του *MTb* στα φάρμακα (DST) και αν αυτό δεν είναι εφικτό, με βάση το προφίλ ευαισθησίας του ενηλίκου που αποτέλεσε την πηγή της μόλυνσης.
- Χρήση τουλάχιστον 4 φαρμάκων με αποδεδειγμένη ευαισθησία.
- Μόνο καθημερινή θεραπεία και όχι διακεκομμένα σχήματα.
- Παρακολούθηση απαραίτητα με κλινική εκτίμηση, ακτινολογική απεικόνιση και καλλιέργειες πτυέλων σε όσα παιδιά είχαν θετικές καλλιέργειες στην αρχή της αγωγής.

Σήμερα, έχει βραχυνθεί αρκετά η θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης στα παιδιά σε σύγκριση με τα παλαιότερα σχήματα. Για την αντιμετώπιση ήπιων μορφών νόσου συστήνεται η χορήγηση θεραπείας για **6-9 μήνες** και για πιο **σοβαρές μορφές 9-12 μήνες**.

Δεν συστήνεται, πλέον, η χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

8. Δοσολογία των αντιφυματικών φαρμάκων

Σύγχρονες μελέτες φαρμακοκινητικής στα παιδιά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία είναι καθοριστικός παράγοντας στα επίπεδα των αντι-ΤΒ φαρμάκων πρώτης γραμμής στον ορό. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι στα βρέφη και τα μικρά παιδιά επιτυγχάνονται χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό (peak) συγκριτικά με τους ενήλικες. Οι παρατηρήσεις αυτές σε συνδυασμό με δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα των αντι-ΤΒ φαρμάκων σε διάφορες δόσεις, οδήγησαν τον ΠΟΥ στην αναθεώρηση και σύσταση για αυξημένες ημερήσιες δόσεις για την INH, RIF και PZA. Ας σημειωθεί ότι η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ) και η American Thoracic Society (ATS) συνιστούσαν πάντα τις υψηλότερες δόσεις και αυτές χρησιμοποιού-

νταν πάντα στο Ιατρείο Φυματίωσης της Β΄ΠΠΚ (**Πίνακας 5**). Ανάλογες μελέτες φαρμακοκινητικής της EMB οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και της EMB είναι συνάρτηση της ημερήσιας δόσης, ενώ η οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται σπάνια στα παιδιά, ακόμα και σε δόσεις >15 mg/kg. Ως εκ τούτου ο ΠΟΥ προτείνει τη χρήση της EMB και σε παιδιά <5 ετών σε δόση 20 mg/kg (15 - 25 mg/kg).

Πίνακας 5. Δοσολογία των κύριων αντι-ΤΒ φαρμάκων σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις του ΠΟΥ

Αντιφυματικό	**Ημερήσια δόση (mg/kg)/μέγιστη δόση**
INH	10 (10-15)/300 mg. **15 - 20 mg/kg σε μηνιγγίτιδα**
RIF	15 (10-20)/600 mg. **20 mg/kg σε μηνιγγίτιδα**
PZA	35 (30-40)/2g
EMB	20 (15-25)/2,5g

9. Χρήση κορτικοστεροειδών

Τα κορικοστεροειδή χρησιμοποιούνται στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, αλλά και στην ενδοβρογχική φυματίωση, και την φυματιώδη περικαρδίτιδα για διευκόλυνση της απορρόφησης του υγρού και υποχώρηση των αποφρακτικών φαινομένων. Επιπλέον, έχουν ένδειξη σε πνευμονική τμηματική βλάβη, στην φυματιώδη περιτονίτιδα και στην κεχροειδή νόσο όταν υπάρχει υποξαιμία. Μια τελευταία ένδειξη τους αποτελεί η παράδοξη αντίδραση ή Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) (βλ. παρακάτω). Η συνήθης δόση είναι 2 mg/kg την ημέρα για 4 εβδομάδες, με σταδιακή μείωση σε 1-2 εβδομάδες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 4 mg/kg την ημέρα (max 60 mg την ημέρα) σε σοβαρές περιπτώσεις.

10. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-ΤΒ φαρμάκων και η αντιμετώπισή τους

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πρώτης επιλογής αντιφυματικά είναι σπάνιες στα παιδιά (**Πίνακας 6**). Ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας από INH, RIF και PZA, χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα ημερήσιας δοσολογίας των χορηγούμενων φαρμάκων, έχει εκτενώς μελετηθεί από τον ΠΟΥ. Φαίνεται ότι ακόμα και οι πρόσφατα συνιστώμενες μεγαλύτερες δόσεις δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο αυτό. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται περιοδικός έλεγχος τρανσαμινασών στα παιδιά υπό αγωγή, παρά μόνο επί κλινικών ενδείξεων (ίκτερος, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερικές διαταραχές). Πιο επιρρεπής πληθυσμός σε ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να είναι τα παιδιά με HIV και ΤΒ, που βρίσκονται υπό HAART.

Διακοπή της αγωγής λόγω ηπατοτοξικότητας γίνεται επί κλινικών ενδείξεων π.χ. ίκτερος, ηπατομεγαλία, ευαισθησία και ταυτόχρονο τριπλασιασμό των τρανσαμινασών ή σε ασυμπτωματική πενταπλάσια αύξηση των αντίστοιχων τιμών. Σταδιακή επανεισαγωγή INH, RIF και PZA γίνεται όταν επανέλθουν οι τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν όμως η διακοπή της αγωγής αντενδείκνυται, όπως σε σοβαρές μορφές ΤΒ, τότε τα πρώτης επιλογής ηπατοτοξικά φάρμακα αντικαθίστανται από μη ηπατοτοξικά πρώτης επιλογής με συνδυασμό φαρμάκων και από τις άλλες ομάδες (EMB + αμινογλυκοσίδη + κινολόνη).

Η INH μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια λόγω ανεπάρκειας πυριδοξίνης (Β6) σε υποσιτιζόμενα παιδιά αλλά και σε ασθενείς με HIV υπό HAART. Συμπληρωματική θεραπεία με πυριδοξίνη (5-10 mg/d) χρειάζεται λοιπόν ως πρόληψη μόνο στις εξής κατηγορίες: 1) υποσιτισμένα παιδιά, 2) παιδιά με HIV, 3) θηλάζοντα βρέφη, 4) έγκυες εφήβους.

Ορισμένες φορές εμφανίζεται το φαινόμενο της παράδοξης αντίδρασης ή IRIS μετά την έναρξη της αγωγής. Αυτή έγκειται σε προσωρινή κλινική (π.χ. υποτροπή εμπυρέτου) ή ακτινολογική επιδείνωση (π.χ. αύξηση του μεγέθους των πυλαίων λεμφαδένων, ή εμφάνιση φυματωμάτων). Αυτή η αντίδραση εμφανίζεται συνήθως μετά την έναρξη της HAART σε παιδιά με ΤΒ και HIV και φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της αποκατάστασης του ανοσολογικού συστήματος μετά την έναρξη της HAART και της ανοσοαπάντησης του ξενιστή σε αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου που απελευθερώνονται κατά την αντι-ΤΒ θεραπεία. Η αντιφυματική αγωγή σε αυτήν την περίπτωση συνεχίζεται και εάν δεν υποχωρήσουν τα συμπτώματα συνιστάται η προσθήκη κορτικοστεροειδών για μικρό διάστημα.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντι-ΤΒ φαρμάκων

Αντιφυματικό	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**	**Παρακολούθηση**
Ισονιαζίδη	Ηπατοτοξικότητα, περιφ. νευρίτιδα	Τρανσαμινάσες, πυριδοξίνη*
Ριφαμπικίνη	Ηπατοτοξικότητα, γριπώδης συνδρομή, χρώση βιολογικών υγρών	Τρανσαμινάσες*
Πυραζιναμίδη	Ηπατοτοξικότητα, αρθραλγία, υπερουριχαιμία	Τρανσαμινάσες, ουρικό οξύ*
Εθαμβουτόλη	Οπτική νευρίτιδα	Οφθαλμολογικός έλεγχος
Ενέσιμα	Νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα	Ουρία, κρεατινίνη, K^+, ακοή
Κινολόνες	Πεπτικό, αρθραλγίες, αϋπνία	Κλινική εξέταση
Εθειοναμίδη	Πεπτικό, ηπατοτοξικότητα, υποθυρεοειδισμός	Καταμερισμός της ημερήσιας ποσότητας σε περισσότερες δόσεις, τρανσαμινάσες, TSH, T4
Κυκλοσερίνη/τεριζιδόνη	Ψύχωση, παραισθησίες, περιφερική νευροπάθεια	Πυριδοξίνη
PAS	Πεπτικό, υποθυρεοειδισμός	TSH, T4
Λινεζολίδη	Περιφερική νευροπάθεια, μυελοκαταστολή, παγκρεατίτιδα, γαλακτική οξέωση	Πυριδοξίνη, γενική αίματος, Αμυλάση, γαλακτικό οξύ

** Επί ενδείξεων.*

11. Παρακολούθηση των ασθενών

Τα παιδιά σε θεραπεία για ΤΒ πρέπει να επανελέγχονται ιδανικά σε 2 εβδομάδες από την έναρξή της, στο τέλος του πρώτου διμήνου και ανά δίμηνο μέχρι το τέλος της αγωγής. Σε κάθε επίσκεψη γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με το βάρος, αξιολόγηση τυχόν συμπτωμάτων ή ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής, καθώς και διερεύνηση της καλής συμμόρφωσης στη θεραπεία.
Πτύελα για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια λαμβάνονται στο τέλος του πρώτου διμήνου σε όσα παιδιά είχαν θετικά πτύελα στην έναρξη της αγωγής (εύρημα σπάνιο). Η ακτινογραφία θώρακος επαναλαμβάνεται στους δύο μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν επαναλαμβάνεται σε κάθε επίσκεψη, δεδομένου ότι είναι συνήθης η βραδεία ακτινολογική αποκατάσταση στα παιδιά.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Global Tuberculosis report, 2023
2. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a017855.
3. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents.
5. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-95.
6. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9:CD013359.
7. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E et al. Shorter treatment for non-severe tuberculosis in African and Indian children; SHINE Trial Team. *N Engl J Med.* 2022;386:911-22.
8. Nicol PM, Zar HZ. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2020:36:52-6.
9. Nahid P, Mase SR, Migliori GB et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e93-e142.
10. Schaaf HS, Seddon JA. Editorial. Management of tuberculous meningitis in children. *Paediatr Int Child Health.* 2021;41:231-6.
11. Management of MDR tuberculosis in children. A Field Guide. 2022.

Κεφάλαιο 10

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Βασιλική Σπούλου

1. Εισαγωγή

Το είδος του τοκετού, η εργαστηριακή διερεύνηση και η προφυλακτική αγωγή σε νεογνά οροθετικών μητέρων, καθορίζονται από τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης (**πολύ χαμηλό, χαμηλό, αυξημένο**) της HIV λοίμωξης και εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν τη μητέρα αλλά και το νεογνό. Τα νεογνά οροθετικών μητέρων, με βάση τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης, κατηγοριοποιειούνται ως εξής:
Ως **πολύ χαμηλού κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά με ηλικία κύησης ≥37 εβδομάδων που πληρούν **όλα** τα παρακάτω κριτήρια:

- Η μητέρα δεν πρέπει να έχει οξεία HIV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Μητέρα υπό αντιρετροϊκή αγωγή (ART) τουλάχιστον 10 συνεχόμενες εβδομάδες κατά την κύηση.
- Τεκμηριωμένα καλή συμμόρφωση με την ART.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης η μητέρα πρέπει να έχει 2 μετρήσεις **ιϊκού** φορτίου με <50 c/ml, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων.
- **Ιϊκό** φορτίο της μητέρας <50 c/ml κατά τη διάρκεια ή μετά την 36η εβδομάδα κύησης.
- **Ιϊκό** φορτίο μητέρας κατά τον τοκετό <50 c/ml.

Ως νεογνά **χαμηλού κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά οροθετικών μητέρων με **ιϊκό** φορτίο <50 c/ml κατά την 36η εβδομάδα κύησης και αργότερα, αλλά που δεν πληρούν **όλα** τα παραπάνω κριτήρια.
Ως νεογνά **αυξημένου κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά οροθετικών μητέρων με **ιϊκό** φορτίο >50 c/ml κατά τον τοκετό ανεξάρτητα, από τα εάν πληρούν τουλάχιστον ένα (ή περισσότερα) από τα παρακάτω κριτήρια:

- Βρέφη μητέρων με οξεία λοίμωξη κατά την κύηση.
- Μητέρα που δεν έλαβε ART κατά την κύηση.
- Βρέφη μητέρων που έλαβαν ART μόνο περιγεννητικά.
- Μητέρα υπό ART με **ιϊκό** φορτίο >50 c/ml τις 4 τελευταίες εβδομάδες πριν τον τοκετό.

2. Μέθοδος τοκετού

2.1. Νεογνά πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου

Σε εγκύους υπό ART, που έχουν επιτύχει καταστολή του **ιϊκού** φορτίου (HIV-RNA πλάσματος <50 c/ml) κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, ενθαρρύνεται ο προγραμματισμός φυσιολογικού τοκετού.

2.2. **Νεογνά αυξημένου κινδύνου**

Σε εγκύους υπό ART με επίπεδα του ιικού φορτίου πλάσματος 50-399 c/ml κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, συζητείται η διενέργεια καισαρικής τομής αφού ληφθούν υπόψιν, το χρονικό διάστημα λήψης ART (>10 εβδομάδες), η συμμόρφωση στη χορηγούμενη θεραπεία και το γυναικολογικό ιστορικό της οροθετικής εγκύου.

Σε εγκύους που δεν έλαβαν ART κατά τη διάρκεια της κύησης ή δεν έχουν πετύχει πλήρη καταστολή κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, (ιικό φορτίο πλάσματος >400 c/ml) θα πρέπει να γίνεται καισαρική τομή.

Η μαιευτική διαχείριση της οροθετικής εγκύου γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΕΟΔΥ.

3. Εργαστηριακή διερεύνηση

3.1. Νεογνά πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου

Στα βρέφη αυτά θα πρέπει να γίνονται **3** μετρήσεις ιικού φορτίου στις ηλικίες 14-21 ημερών, 1-2 μηνών και 4-6 μηνών.

3.2. Νεογνά αυξημένου κινδύνου

Στα βρέφη αυτά θα πρέπει να γίνονται **4** μετρήσεις ιικού φορτίου κατά την γέννηση και στις ηλικίες 14-21 ημερών, 1-2 μηνών και 4-6 μηνών.

- Κάθε θετικός ιολογικός έλεγχος πρέπει να επιβεβαιώνεται με δεύτερη μέτρηση ιϊκού φορτίου το συντομότερο δυνατόν.
- Η HIV λοίμωξη μπορεί μερικώς να αποκλεισθεί σε βρέφη που δε θηλάζουν, με δύο αρνητικούς ελέγχους, ενώ οριστικός αποκλεισμός γίνεται με 3 αρνητικά ιικά φορτία.
- Το αρνητικό HIV status του βρέφους που δε θηλάζει επιβεβαιώνεται με έλεγχο αντισωμάτων σε ηλικία 18 μηνών.
- Τα μητρικά αντισώματα μέσω της εμβρυοπλακουντιακής επικοινωνίας εισέρχονται στη κυκλοφορία του εμβρύου και μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα στο βρέφος για 18 μήνες. Για αυτό το λόγο, οι μετρήσεις του τίτλου τους δεν αντικατοπτρίζουν το HIV ορολογικό προφίλ του νεογνού.
- Για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης σε ηλικίες <18 μηνών απαιτείται η χρήση μοριακών μεθόδων για τον προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου.

4. Προφυλακτική ART για πρόληψη κάθετης μετάδοσης

Σε όλα τα νεογνά HIV θετικών μητέρων θα πρέπει να χορηγείται ART ανάλογα με την ηλικία κύησης και τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης. Η έναρξη της ART θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό μετά τον τοκετό, ιδανικά τις πρώτες 6 ώρες.

- Βρέφη μητέρων που διαγνιγνώσκονται με πρωτολοίμωξη κατά τη διάρκεια του **θηλασμού,** αντιμετωπίζονται με προφυλακτική ART όπως τα βρέφη υψηλού κινδύνου.
- Νεογνά μητέρων με άγνωστο HIV status και θετικό ταχύ τεστ αντισωμάτων περιγεννητικά αντιμετωπίζονται όπως τα νεογνά υψηλού κινδύνου μέχρι την ολοκλήρωση του περαιτέρω επιβεβαιωτικού ελέγχου της μητέρας.
- Τα νεογνά μητέρων που έχουν αναπτύξει αντοχή στη ζιδοβουδίνη (ZDV), θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια προφυλακτική αγωγή γιατί σύμφωνα με μελέτες, οι ιοί που μεταδίδονται στο νεογνό είναι συνήθως ευαίσθητοι στο ZDV.
- Τα βρέφη με τεκμηριωμένη HIV λοίμωξη, ξεκινούν άμεσα ART με τα αντίστοιχα για την κάθε ηλικία, προτεινόμενα σχήματα.

Νεογνά πολύ χαμηλού κινδύνου	
Zidovudine (ZDV) **Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 2 εβδομάδες*, 6 εβδομάδες****	
Κύηση ≥35 εβδομάδων*	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 εβδομάδων **	2 mg/kg Β.Σ. από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV, κάθε 12 ώρες
Νεογνά χαμηλού κινδύνου	
Zidovudine (ZDV) **Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**	
Κύηση ≥35 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 έως ≥30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 2 εβδομάδες ζωής.
Κύηση <30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 4 εβδομάδες ζωής.
Νεογνά αυξημένου κινδύνου	
1. Zidovudine (ZDV)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση, έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**
Κύηση ≥35 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 έως ≥30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 2 εβδομάδες ζωής.
Κύηση <30 εβδομάδων:	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες ή 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 4 εβδομάδες ζωής.
2. Nevirapine (NVP)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 2 εβδομάδες**
Κύηση ≥37 εβδομάδων	6 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες
Κύηση <37 έως ≥34 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 6 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στην 1η εβδομάδα ζωής
Κύηση <34 έως ≥32 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα, κάθε 12 ώρες
3. Lamivudine (3TC)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**
Κύηση ≥32 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες

5. Μητρικός θηλασμός

Για οροθετικές μητέρες που δεν έλαβαν ART και/ή δεν έχουν επιτύχει παρατεταμένη καταστολή του ιικού φορτίου, υπάρχει ισχυρή σύσταση για αποφυγή του θηλασμού, δεδομένου του υψηλού κινδύνου μεταγεννητικής μετάδοσης του HIV που σχετίζεται με ιαιμία κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εάν, παρά την ισχυρή αυτή σύσταση, η μητέρα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο αποφασίσει να θηλάσει, το βρέφος θα πρέπει να λάβει 6 εβδομάδες τριπλής ART και ακολούθως καθημερινή χορήγηση NVP, καθ' όλη τη διάρκεια του θηλασμού και για 1 έως 4 εβδομάδες μετά τον απογαλακτισμό.

Παρόμοιες συστάσεις για αποφυγή θηλασμού ισχύουν και για βρέφη **μητέρων με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης**, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV, που ανέρχεται στο 1%.

Οι γυναίκες που επιλέγουν να θηλάσουν θα πρέπει να έχουν εξαιρετικά καλή συμμόρφωση με τη λήψη της ART, και να παρακολουθούνται με μηνιαία μέτρηση του ιικού τους φορτίου κατά τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού και για 2 μήνες μετά τον απογαλακτισμό. Σε περίπτωση λοίμωξης ή τραυματισμού της θηλής, ή λοίμωξης ή τραυματισμού του στοματικού βλεννογόνου του βρέφους, θα πρέπει να διακόπτεται ο θηλασμός, και να χορηγείται το βρέφος προφύλαξη με ZDV για 2 εβδομάδες.

6. Μακροχρόνια παρακολούθηση βρεφών οροθετικών μητέρων

Η παρακολούθηση των βρεφών οροθετικών μητέρων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 18 μηνών στα ειδικά κέντρα αναφοράς (**Μονάδα Παιδικού AIDS της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ του Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία» στην Αθήνα και στο ΓΝ «Ιπποκράτειο» στη Θεσσαλονίκη**) Σε όλα τα βρέφη οροθετικών μητέρων θα πρέπει να γίνεται γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος σε ηλικία 14-21 ημερών, για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έκθεση στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339:1409-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811915. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/management-infants-arv-hiv-exposure-infection
2. Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med* 2019;20:s2-s85.
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 10.0. November 2019. Διαθέσιμο στο: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
4. British HIV Association. British HIV association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020. Διαθέσιμο στο: https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf.
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593.
6. Tuthill EL, Tomori C, Van Natta M, Coleman JS. "In the United States, we say, 'No breastfeeding,' but that is no longer realistic": provider perspectives towards infant feeding among women living with HIV in the United States. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25224.
7. ΕΟΔΥ, *Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης απο την μητέρα στο νεογνό*. Διαθέσιμο στο: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/10/hiv-aids-kat-odigies-katheti-metadosi_07-09-2020.pdf

Κεφάλαιο 11

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Βασιλική Παπαευαγγέλου

1. Εισαγωγή

Αίτια: κυτταρομεγαλοϊός (CMV), τοξόπλασμα, ωχρά σπειροχαίτη (σύφιλη), ιός απλού έρπητα, ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα και παρβοϊός.
Μετάδοση: οι περισσότερες λοιμώξεις μεταδίδονται διαπλακουντιακά κατά τη διάρκεια της κύησης.
Διάγνωση: η διάγνωση της λοίμωξης της εγκύου μπορεί να τεθεί προγεννητικά λόγω συμπτωματικής νόσου της μητέρας (σπάνια) ή λόγω ευρημάτων του υπερηχογραφικού ελέγχου του εμβρύου (υπερηχογενές έντερο, μικροκεφαλία). Επίσης, κατά τη διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου συχνά έχουμε ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων (CMV, toxoplasma, σύφιλη) που οδηγούν σε περαιτέρω έλεγχο της εγκύου ή/και του εμβρύου και σε θεραπευτική παρέμβαση. Τέλος, νεογνά με συμπτώματα κατά τη γέννηση ελέγχονται για πιθανή συγγενή λοίμωξη. Σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά συγγενούς λοίμωξης περιλαμβάνουν: μικροκεφαλία, καταρράκτη, ηπατοσπληνομεγαλία, εξάνθημα, πετέχειες, συμμετρικά υπολειπόμενη ανάπτυξη, κ.λπ. Σημειωτέον ότι, νεογνά με συγγενή λοίμωξη συχνά είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση.
Στο κεφάλαιο αυτό δεν θα αναφερθούμε στην κάθετη μετάδοση ιογενών χρόνιων λοιμώξεων, όπως είναι η HBV, HCV και HIV.
Μεγάλη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην ενημέρωση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας ακόμα και πριν την έναρξη κύησης για την ολοκλήρωση της εμβολιαστικής τους κάλυψης, τους εμβολιασμούς κατά τη διάρκεια της κύησης (dTap, γρίπης, RSV) αλλά και τους κανόνες υγιεινής που θα πρέπει να τηρούν για την αποφυγή νέων λοιμώξεων κατά την κύηση.

2. Συγγενής λοίμωξη από Κυτταρομεγαλοϊό (cCMV)

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι η συχνότερη συγγενής λοίμωξη και αποτελεί συχνό αίτιο βαρηκοΐας και νευροαναπτυξιακών διαταραχών.
Η πρωτογενής πρόληψη, με την ενημέρωση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας για τους τρόπους πρόληψης λοίμωξης με τη τήρηση κανόνων υγιεινής, είναι ιδιαίτερα σημαντική.

2.1. Διάγνωση και θεραπεία της εγκύου

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι 60-65% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν ανοσία έναντι του CMV.

Ο ορολογικός έλεγχος των εγκύων για CMV περιλαμβάνει IgG και IgM αντισώματα και πρέπει να γίνεται στο 1ο τρίμηνο της κύησης, κατά την πρώτη επίσκεψη και όσο το δυνατόν πιο νωρίς. Σε περίπτωση διάγνωσης οξεία λοίμωξης (IgM+/IgG+) θα πρέπει άμεσα να διενεργείται έλεγχος για χημική συγγένεια (avidity) των IgG αντισωμάτων. Σε περίπτωση χαμηλής συγγένειας (ενδεικτικό πρόσφατης λοίμωξης εντός του τελευταίου τριμήνου) η έγκυος θα πρέπει να παραπέμπεται σε κέντρο αναφοράς για άμεση έναρξη αντιϊκής αγωγής (βαλακυκλοβίρη σε δόση 2g κάθε 6 ώρες, per os) με στόχο τη πρόληψη κάθετης μετάδοσης. Οι οροαρνητικές (επίνοσες) έγκυες θα πρέπει να επανελέγχονται με ορολογικό έλεγχο CMV IgG/IgM κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την 14η - 16η εβδομάδα κύησης. Αν εμφανίσουν ορομετατροπή επιβεβαιώνεται πρωτοπαθής λοίμωξη πρώτου τριμήνου και χρήζουν αγωγής όπως προαναφέρθηκε. Η έγκυος γυναίκα παρακολουθείται υπερηχογραφικά σε όλη τη διάρκεια της κύησης και η παρουσία φυσιολογικού υπερηχογραφήματος φαίνεται να έχει μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία (95%) για την παρουσία συμπτωματικής νόσου στο νεογνό. Η διάγνωση της κάθετης μετάδοσης τεκμηριώνεται είτε με αμνιοπαρακέντηση (από την 17η εβδομάδα κύησης και τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την ορομετατροπή). Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση βαλακυκοβίρης στην έγκυο διακόπτεται επι αρνητικής αμνιοπαρακέντησης, καθώς μετάδοση μετά την 20ή εβδομάδα κύησης δεν έχει σοβαρές μακροχρόνιες επιπτώσεις για το έμβρυο.
Τέλος, σημειώνεται ότι ακόμα και άνοσες γυναίκες (IgG+/IgM-) μπορεί να επαναμολυνθούν από άλλο στέλεχος του ιού κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα εάν εκτίθενται σε μικρά παιδιά ή ζουν σε συνωστισμό. Συνεπώς, θα πρέπει να παρέχεται σε όλες τις έγκυες, ανεξάρτητα από ορολογικό έλεγχο, συμβουλευτική αποφυγής έκθεσης σε βιολογικά υγρά (σάλιο και ούρα) κατά τη διάρκεια της κύησης.

2.2. Διάγνωση και θεραπεία του νεογνού

Τα νεογνά γυναικών με γνωστή λοίμωξη κατά τη κύηση ελέγχονται στη γέννηση (εντός των πρώτων 3 εβδομάδων ζωής) με ανίχνευση CMV DNA στα ούρα. Επίσης θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή CMV λοίμωξη όλα τα νεογνά με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (SNHL), καθώς και νεογνά με σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη. Στα νεογνά με τεκμηριωμένη CMV λοίμωξη θα πρέπει να διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος που θα περιλαμβάνει εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος και βιοχημικό έλεγχο), ακουολογικό έλεγχο (Otoacoustic Emission Test-OAE και Auditory Brainstem Response-ABR), βυθοσκόπηση και υπερηχογράφημα εγκεφάλου. Μαγνητική εγκεφάλου διενεργείται σε νεογνά υψηλού κινδύνου, δηλαδή νεογνά με παθολογικό υπεηχογράφημα καθώς και νεογνά μητέρων με CMV πρωτολοίμωξη στο 1ο τρίμηνο κύησης (καθώς και στα νεογνά με άγνωστο τρίμηνο μετάδοσης).
Σε παιδιά με συμπτωματική λοίμωξη ή σε παιδιά με ευρήματα από τον προαναφερθέντα έλεγχο (ιδιαίτερα αν γεννήθηκαν μετά από λοίμωξη μητέρας στο 1ο τρίμηνο) συνιστάται η χορήγηση αντιϊκής αγωγής με βαλγκανσικλοβίρη (Valcyte 16 mg/kg ανά 12ωρο, per os) για 6 μήνες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας διενεργείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος για πιθανή ουδετεροπενία. Όταν δεν είναι δυνατή η από του στόματος αγωγή χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή με γκανσικλοβίρη. Τα παιδιά με CMV θα πρέπει να παρακολουθούνται προοπτικά από εξειδικευμένα κέντρα για τη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση SNHL και νευροαναπτυξιακών διαταραχών.
Η πρόγνωση εξαρτάται από τη συμπτωματολογία και τα εργαστηριακά ευρήματα στη γέννηση αλλά και από το τρίμηνο κύησης της λοίμωξης της μητέρας. Σε παιδιά με συμπτωματική CMV λοίμωξη και αυτά που γεννήθηκαν μετά από λοίμωξη της μητέρας στο 1ο τρίμηνο η πρόγνωση είναι επιφυλακτική.

3. Συγγενής τοξοπλάσμωση (ΣΤ)

Η συγγενής τοξοπλάσμωση, αν και λιγότερη συχνή, συνδέεται με σοβαρή νοσηρότητα. Η ενημέρωση για τις σωστές πρακτικές έκθεσης στο τοξόπλασμα, των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και των οροαρνητικών εγκύων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η οξεία λοίμωξη της μητέρας με *Toxoplasma gondii* μπορεί να είναι

ασυμπτωματική. Συνεπώς, η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των εγκύων γυναικών με οξεία λοίμωξη από τοξόπλασμα είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς συμβάλει τόσο στη μείωση της κάθετης μετάδοσης όσο και στη καλύτερη έκβαση της λοίμωξης στο προσβεβλημένο έμβρυο.

3.1. Διάγνωση και θεραπεία της εγκύου

Οι οροαρνητικές έγκυες θα πρέπει να ελέγχονται με ορολογικό έλεγχο συχνά κατά τη κύηση (σε κάθε τρίμηνο) για έγκαιρη διάγνωση λοίμωξης και χορήγηση αγωγής με per os ροβαμυκίνη (1g κάθε 8 ώρες) με στόχο τη πρόληψη κάθετης μετάδοσης. Η διάγνωση τίθεται με αμνιοπαρακέντηση σε περιπτώσεις με γνωστή ορομετατροπή κατά τη κύηση ή στη περίπτωση υπερηχογραφικών ευρημάτων (π.χ. κοιλιομεγαλία). Σε περίπτωση διάγνωσης ΣΤ η μητέρα λαμβάνει αγωγή μέχρι το τέλος της κύησης με πυριμεθαμίνη (50 mg απαξ ημερησίως), σουλφαδιαζίνη (1500 mg ανά 12ωρο) και φυλλικό οξύ (25 mg δύο φορές την εβδομάδα).

3.2. Διάγνωση και θεραπεία του νεογνού

Κλινικά σημεία συμβατά με ΣΤ περιλαμβάνουν υδροκέφαλο, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, σπασμούς, ηπατοσπληνομεγαλία. Κατά τη γέννηση, ανεξάρτητα από τη κλινική εικόνα, ο έλεγχος περιλαμβάνει, οφθαλμολογικό έλεγχο και νευροαπεικόνιση με υπερηχογράφημα και μαγνητική εγκεφάλου. Η πλειονότητα των παιδιών με ΣΤ είναι ασυμπτωματικά. Ο εργαστηριακός ορολογικός έλεγχος γίνεται με αναζήτηση ειδικών IgG, IgM και IgA αντισωμάτων μετά τη 10η ημέρα ζωής. Επίσης, αποστέλλεται δείγμα αίματος και ΕΝΥ για PCR σε κέντρο αναφοράς.

Η διάγνωση σε ασυμπτωματικά νεογνά τίθεται με αυξημένους τίτλους IgG αντισωμάτων νεογνού σε σχέση με αυτούς της μητέρας (>4x φορές αυτού της μητέρας) και ανίχνευση IgM ή/και IgA αντισωμάτων μετά τη 10η ημέρα ζωής. Η μη μείωση του τίτλου των IgG αντισωμάτων κατά τη παρακολούθηση και ιδιαίτερα η παραμονή θετικών αντισωμάτων μετά το 12ο μήνα ζωής τεκμηριώνουν τη διάγνωση της ΣΤ.

Σε περίπτωση σοβαρής υποψίας ή επιβεβαίωσης της ΣΤ χορηγείται αγωγή. Η αγωγή περιλαμβάνει πυριμεθαμίνη, σουλφαδιαζίνη και φυλλικό οξυ για τουλάχιστον 12 μήνες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**. Σε περίπτωση προσβολής του ΚΝΣ (λεύκωμα ΕΝΥ ≥1 g/dL) ή αμφιβληστροειδοπάθειας προστίθεται πρεδνιζόνη, (1 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις) έως την επάνοδο της πρωτεΐνης ΕΝΥ στα φυσιολογικά επίπεδα και την υποχώρηση της φλεγμονής του αμφιβληστροειδούς.

Σε περίπτωση ασυμπτωματικού νεογνού που γεννήθηκε από μητέρα με γνωστή λοίμωξη που έλαβε θεραπεία, η απόφαση χορήγησης αγωγής στο νεογνό είναι εξατομικευμένη και βασίζεται στο ιστορικό λοίμωξης, τη θεραπεία που έλαβε η μητέρα, καθώς και τη δυνατότητα συμμόρφωσης της οικογένειας στην αγωγή και τη προοπτική παρακολούθηση. Εκτιμάται ο τίτλος των αντισωμάτων του νεογνού σε σχέση με αυτών της μητέρας, ενώ παρακολουθείται και ο τίτλος αντισωμάτων του νεογνού, που οφείλει να υποδιπλασιάζεται σε απουσία ΣΤ. Εφόσον αποφασιστεί να μη χορηγηθεί θεραπεία στο νεογνό, τότε η παρακολούθηση οφείλει να περιλαμβάνει τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο μέχρι την αρνητικοποίηση των IgG αντισωμάτων.

Σημαντικό να τονιστεί ότι παιδιά που έλαβαν αγωγή για ΣΤ θα πρέπει να έχουν τακτική οφθαλμολογική παρακολούθηση για υποτροπή της λοίμωξης και αμφιβληστροειδοπάθεια.

Πίνακας 1. Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα για παιδιά με συγγενή τοξοπλάσμωση

Φάρμακα	**Δοσολογία**	**Διάρκεια**
Πυριμεθαμίνη	2 mg/kg/ημέρα, για 2 ημέρες, μετά 1 mg/kg/ημέρα, για 2-6 μήνες, μετά 1 mg/kg/ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα.	1 έτος
Σουλφαδιαζίνη	50 mg/kg/ημέρα, 2 φορές την ημέρα	1 έτος
Λευκοβορίνη	10 mg, 3 φορές την εβδομάδα	1 έτος και 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της πυριμεθαμίνης

4. Συγγενής ερυθρά

Η συγγενής ερυθρά είναι σπάνιο νόσημα σήμερα, λόγω της υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού. Ο μαιευτήρας οφείλει να ενημερωθεί για την εμβολιαστική κάλυψη της γυναίκας και να προβεί σε εμβολιασμό πριν την έναρξη επιθυμητής κύησης. Ο ορολογικός έλεγχος κατά την έναρξη κάθε κύησης περιλαμβάνει αντισώματα έναντι ερυθράς.

4.1. Διάγνωση λοίμωξης από ερυθρά στην έγκυο

Στη περίπτωση που ανιχνευθούν IgG(+)/IgM(+) έναντι ερυθράς θα πρέπει να ελεγχθεί το ιστορικό εμβολιασμού της εγκύου αλλά και τα επιδημιολογικά της περιοχής (επικοινωνία με ΕΟΔΥ), καθώς υπάρχει πιθανότητα ψευδώς θετικών IgM αντισωμάτων. Σε κάθε περίπτωση ο ορολογικός έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται άμεσα μαζί με έλεγχο χημικής συγγένειας IgG αντισωμάτων και η έγκυος να παραπέμπεται σε λοιμωξιολόγο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ερυθρά είναι συχνά υποκλινική. Επίσης, σημειώνεται ότι έγκυες που δεν έχουν εμβολιαστεί και βρίσκονται κατά την έναρξη της κύησης οροαρνητικές (IgG-) θα πρέπει να ενημερωθούν για την αποφυγή έκθεσης, αλλά και να εμβολιαστούν με MMR κατά τη λοχεία (κατά προτίμηση πριν την έξοδο από το μαιευτήριο), προκειμένου να προστατευτεί η επόμενη κύηση.

4.2. Διάγνωση συγγενούς λοίμωξης

Σε περίπτωση ισχυρής υποψίας συγγενούς ερυθράς ο ιός μπορεί να ανιχνευτεί στο αίμα, ούρα και ΕΝΥ του νεογνού, καθώς και προγεννητικά στο αμνιακό υγρό, με PCR. Από τη κλινική εξέταση του νεογνού, κλινικά σημεία περιλαμβάνουν καταρράκτη, μικροκεφαλία, κώφωση, συγγενή καρδιοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία. Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή.

5. Συγγενής σύφιλη

Τα τελευταία χρόνια σημειώνεται σημαντική αύξηση των κρουσμάτων σύφιλης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αλλά και περιστατικών συγγενούς σύφιλης. Τονίζεται η ανάγκη ελέγχου όλων των γυναικών κατά την έναρξη της κύησης και η άμεση χορήγηση θεραπείας των προσβεβλημένων εγκύων με πενικιλίνη (benzathine penicillin G) για τη πρόληψη κάθετης μετάδοσης. Συνιστάται επανέλεγχος όλων των οροαρνητικών γυναικών υψηλού κινδύνου στο 3ο τρίμηνο της κύησης.

5.1. Διάγνωση

Η διάγνωση της συγγενούς σύφιλης θα τεθεί στο νεογνό είτε λόγω ειδικής συμπτωματολογίας (εξάνθημα, πυώδης ρινίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, ψευδοπαράλυση λόγω οστεοχονδρίτιδας) ή πιο συχνά λόγω γνωστής λοίμωξης της μητέρας κατά τη κύηση. Ανεξάρτητα από το ιστορικό θεραπείας της μητέρας, όλα τα νεογνά χρήζουν λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Επίσης, θα πρέπει να γίνει ορολογικός έλεγχος με VDRL ή RPR και ανίχνευση ειδικών αντιτρεπονημικών αντισωμάτων. Ο τίτλος αντισωμάτων του νεογνού δεν θα πρέπει να είναι >x4 αυτού της μητέρας. Επίσης, διενεργείται ΟΝΠ για την ανίχνευση της σπειροχαίτης με PCR στο ΕΝΥ. Σε όλα τα νεογνά διενεργείται οφθαλμολογικός έλεγχος και ακτινογραφίες μακρών οστών για τη διάγνωση της οστεοχονδρίτιδας.

5.2. Θεραπεία

Κρυσταλλική πενικιλλίνη G 50.000 IU/kg, IV, ανά 12 ώρες (νεογνά ηλικίας ≤7 ημερών) ή ανά 8 ώρες (νεογνά ηλικίας >7 ημερών ζωής) για 10 ημέρες. Η ουδός για τη χορήγηση θεραπείας στα νεογνά μητέρων που αναφέρουν λήψη αγωγής είναι χαμηλή, εκτός αν η μητέρα έλαβε αποδεδειγμένα επαρκή θεραπεία με πενικιλλίνη,

τουλάχιστον ένα μήνα πριν το τοκετό και έχει εμφανίσει σημαντική μείωση του τίτλου των τρεπονημικών αντισωμάτων της.

6. Λοίμωξη από απλό έρπητα (HSV)

Η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα κατά τη νεογνική ηλικία συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γυναικολογικό ιστορικό και η καλή κλινική εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων πριν το τοκετό για την ανεύρεση ύποπτων βλαβών. Στη περίπτωση που κατά τη κλινική εξέταση διαπιστωθούν βλάβες πιθανής λοίμωξης από HSV προτείνεται η διενέργεια καισαρικής τομής εκτός εάν υπάρχει ρήξη μεμβρανών διάρκειας >4 ωρών.

6.1. Διάγνωση

Επί υποψίας λοίμωξης της μητέρας από HSV θα πρέπει να γίνεται έλεγχος επιμόλυνσης/αποικισμού του νεογνού τη 2η ημέρα ζωής με έλεγχο καλλιεργειών επιφανείας (επιπεφυκότες, ρινικό, στοματοφάρυγγα και πρωκτού) για την ανίχνευση HSV-DNA με PCR. Παράλληλα η κλινική εξέταση περιλαμβάνει λεπτομερή επισκόπηση για την διάγνωση εντοπισμένης λοίμωξης σε δέρμα/μάτια/στόμα (SEM disease) και εργαστηριακό έλεγχο που θα περιλαμβάνει βιοχημικό ελεγχο και ΟΝΠ.

6.2. Θεραπεία

Εξαρτάται από την εκτίμηση του βαθμού κινδύνου. Αν πρόκειται για νεογνό υψηλού κινδύνου γίνεται άμεσα έναρξη ακυκλοβίρης 20 mg/kg/δόση, κάθε 8 ώρες IV, και εφόσον οι καλλιέργειες επιφανείας είναι αρνητικές η αγωγή διακόπτεται τη 10η ημέρα. Αν απομονωθεί ο ιός ή το παιδί έχει συμπτώματα ύποπτα λοίμωξης η αγωγή συνεχίζεται για 14 (σε SEM) ή για 21 ημέρες (γενικευμένη λοίμωξη ή λοίμωξη ΚΝΣ). Σε λοίμωξη ΚΝΣ πρέπει να γίνεται νέα ΟΝΠ και έλεγχος με PCR για HSV στο ΕΝΥ λίγες ημέρες πριν το τέλος της θεραπείας. Στην περίπτωση που η PCR παραμένει θετική, η θεραπεία παρατείνεται για άλλη μία εβδομάδα. Μετά από επιβεβαιωμένη λοίμωξη ΚΝΣ από HSV και την ολοκλήρωση της αγωγής, με αρνητικό ΕΝΥ, χορηγείται στο βρέφος κατασταλτική αγωγή με ακυκλοβίρη per os (300 mg/m^2 ΕΣ/δόση, κάθε 8 ώρες, για 6 μήνες) με στόχο τη βέλτιστη νευροανάπτυξη.

7. Ιός ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα

Η ανεμευλογιά κατά την κύηση ή την περιγεννητική περίοδο είναι σπάνια στις μέρες μας στην Ελλάδα, λόγω της εισαγωγής του εμβολίου έναντι της ανεμευλογιάς στο ΕΠΕ από το 2004. Η εκδήλωση έρπητα ζωστήρα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αποτελεί κίνδυνο για την έγκυο ή το έμβρυο.

Εάν μια έγκυος εμφανίσει ανεμευλογιά κατά τη κύηση χρήζει άμεσης χορήγησης αντιϊκής αγωγής με από του στόματος βαλακυκλοβίρη, κυρίως για την δική της ασφάλεια. Η πιθανότητα συγγενούς ανεμευλογιάς είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Η νεογνική ανεμευλογιά αφορά σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα με έκθυση εξανθήματος ανεμευλογιάς 5 ημέρες πριν το τοκετό έως και 2 ημέρες μετά. Τα νεογνά αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης με θνητότητα 30% αν δεν λάβουν άμεσα αντιϊκή αγωγή με IV ακυκλοβίρη. Η χορήγηση ειδικής γ-σφαιρίνης (VZIG) είναι επιθυμητή, αλλά συχνά μη διαθέσιμη. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να χορηγηθεί στο νεογνό κοινή γ-σφαιρίνη.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. Erratum in: *Lancet Reg Health Eur*. 2024;42:100974. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100974.
2. Bollani L, Auriti C, Achille C et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr*. 2022;10:894573. doi: 10.3389/fped.2022.894573.
3. CDC. Clinical care of Toxoplasmosis. https://www.cdc.gov/toxoplasmosis/hcp/clinical-care/index.html
4. Ομοφωνίες σχετικά με την πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων στην έγκυο και το νεογνό. https://elepl.gr/unanimity-prevention-pregnant-newborns-2020/ Μπορούν, επίσης, να βρεθούν στο: https://www.perinatal.gr/assets/files/omofonies/omofonies.pdf

ΤΟ ΣΥΛΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΟ
«ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ»

ΕΠΙΜΕΛΗΘΗΚΕ Ο ΧΑΡΗΣ ΟΤΑΜΠΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΕΛΙΔΟΠΟΙΗΣΕ Η ΒΑΝΑ ΡΟΥΣΙΩΤΗ, Η ΟΠΟΙΑ ΣΧΕΔΙΑΣΕ ΚΑΙ ΤΟ ΕΞΩΦΥΛΛΟ. ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΤΟΥ ΒΙΒΛΙΟΥ ΔΙΕΚΠΕΡΑΙΩΣΑΝ ΟΙ ΓΙΑΤΡΟΙ ΑΓΓΕΛΟΣ ΠΕΦΑΝΗΣ, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ ΤΣΙΑΚΑΛΟΣ, ΜΑΡΙΑ ΧΙΝΗ & ΤΗΝ ΕΚΔΟΤΙΚΗ Η ΜΑΡΙΑ ΓΥΠΑΡΑΚΗ. 4.500 ΑΝΤΙΤΥΠΑ ΤΥΠΩΘΗΚΑΝ ΣΕ ΧΑΡΤΙ ΓΡΑΦΗΣ 70 gr. ΓΙΑ ΝΑ ΔΙΑΤΕΘΟΥΝ ΕΚΤΟΣ ΕΜΠΟΡΙΟΥ. Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΓΙΝΕ ΑΠΟ ΤΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ ΠΑΠΑΗΛΙΟΥ ΓΙΑ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΝ ΜΑΪΟ ΤΟΥ 2025.

Η έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων με τίτλο *Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων* έχει σκοπό να προσφέρει στους Έλληνες γιατρούς όλων των ειδικοτήτων έναν επικαιροποιημένο οδηγό για τη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Περιέχει αναλυτικές οδηγίες για τις λοιμώξεις της κοινότητας και τις νοσοκομειακές λοιμώξεις που αφορούν τόσο τους ενήλικες όσο και τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Συμπεριλαμβάνει κατευθυντήριες γραμμές για τη σωστή επιλογή των αντιβιοτικών, με σκοπό την αποφυγή της κατάχρησης τους, φιλοδοξώντας να αποτελέσει σημαντικό βοήθημα στη μάχη κατά της μικροβιακής αντοχής, η οποία αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία του 21ου αιώνα.