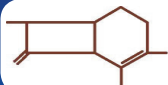


Ιατρικός Οδηγός

Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Προσβλεπόμενο Ασθενή



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY



Αθήνα 2017

Ελληνική Εταιρεία Χημ

Η Ορθολογική Επιλογή
Αντιμικροβιακής Θεραπείας
για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜ

Ελληνική Εταιρεία Χημ



Έκδοση: Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

• **Σελιδοποίηση - Εκτύπωση - Βιβλιοδεσία:**

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

ΠΕΤΜΕΖΑ 80, 20200 ΚΙΑΤΟ ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ

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

• **Διόρθωση κειμένων:** Ελένη Γιαμαρέλλου, Άγγελος Πεφάνης

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

ISBN: 978-618-83005-0-7

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Βακτηριαμία στον νοσοκομειακό ασθενή.....	07
2. Νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό και σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα	17
3. Νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις.....	29
4. Λοιμώξεις χοληφόρων – Οξεία παγκρεατίτιδα.....	36
5. Βακτηριακή περιτονίτιδα και ενδοκοιλιακά αποστήματα.....	42
6. Νοσοκομειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων - Εγκαυμάτα.....	50
7. Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	57
8. Νοσοκομειακές λοιμώξεις της καρδιάς.....	67
9. Σηπτικό σύνδρομο.....	74
10. Στρατηγικές αντιμετώπισης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.....	80
11. Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας στον ανοσοκλιμακωμένο ασθενή.....	90
12. Αντιμετώπιση μυκητιάσεων σε νοσοκομειακούς ασθενείς.....	100
13. Λοίμωξη από <i>Clostridium difficile</i>	109
14. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στη Χειρουργική.....	115
15. Δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών.....	124
16. Βασικές αρχές ερμηνείας του αντιβιογράμματος από τον κλινικό νοσοκομειακό ιατρό.....	140
17. Διαχείριση και επιτήρηση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο	149
18. Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για ενήλικες	157
19. Εμβόλια για ενήλικες σε ειδικές ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο	158

Ελληνική Εταιρεία Χημ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

Δεν υπάρχει αμφιβολία πως τα αντιβιοτικά κι η αντιστάση για τη θεραπευτική των λοιμώξεων έσωσαν και εξακολουθούν να σώζουν εκατομμύρια ανθρώπινες ζωές. Γι' αυτό η επιλογή τους δεν μπορεί να είναι τυχαία ή να βασίζεται στην πεποίθηση πως «ό,τι νεότερο είναι και το καλύτερο».

Σήμερα, οι ιατροί του 2017, βιώνοντας την επίσημη πληροφόρηση για «το Τέλος των Αντιβιοτικών», σε μια χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών και σε μια κοινωνία που δεν φείδεται να υπερκαταναλίσκει ακόμη και «τα πολύτιμα αντιβιοτικά», είμαστε συνυπεύθυνοι. Συνυπεύθυνοι, γιατί κάθε θεραπευτική μας απόφαση συνδέεται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών, αλλά και με την «επιβίωση των

αντιβιοτικών», αφού είναι γεγονός ότι η μείωση της αντοχής όσο και η πρόληψη της επικράτησής της συντελείται κατά κύριο λόγο με την ορθολογική χρήση τους.

Με βάση το παραπάνω σκεπτικό ο Οδηγός έχει ως στόχο να δώσει ταχείες και ορθολογικές λύσεις στα θεραπευτικά προβλήματα των σύγχρονων νοσοκομειακών λοιμώξεων, παρέχοντας κατευθύνσεις και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για τον νοσηλευόμενο ασθενή.

Αθήνα, Ιανουάριος 2017

Καθηγήτρια
Ελένη Γιαμπελιώτου
Πρόεδρος Δ.Σ.
Ελληνικής Εταιρείας
Χημειοθεραπείας

Καθηγητής
Γρηγόριος Κουράκλης
Πρόεδρος Δ.Σ.
Ιατρικής Εταιρείας
Αθηνών

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

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

Συγγραφείς

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

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

Βώρος Διονύσιος, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Centre

Γαλανή Λαμπρινή, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια ΣΤ' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία

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

Γιαμαρέλλου Ελένη, Καθηγήτρια Παθολογίας ΕΚΠΑ, Λοιμωξιολόγος. Διευθύντρια ΣΤ' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία, Πρόεδρος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας

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

Γώγος Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Δαΐκος Γεώργιος Λ., Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Λαϊκό»

Καβαθά Δήμητρα, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διεθύντρια ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Κανελλακοπούλου Κυριακή, Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ

Καραϊσκος Ηλίας, Παθολόγος, Επιμελητής ΣΤ' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Υγεία

Κασιδόπουλος Αντώνιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Πεφάνης Άγγελος, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντ. Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Πουλάκου Γαρυφαλία, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Ρούτση Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Σουλή Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Τσιόδρας Σωτήριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ, Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Τελική επεξεργασία και διόρθωση κειμένων:
Ελένη Γιαμαρέλλου, Άγγελος Πεφάνης

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΣΤΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Άγγελος Πεφάνης, Λαμπρινή Γαλανή

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

Ερώτηση 1: Από που προέρχεται ο ασθενής;

I. Από την κοινότητα

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

II. Από χώρους παροχής φροντίδας υγείας

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

III. Από το νοσοκομείο

Νοσοκομειακή βακτηριαμία (Hospital-Onset Bloodstream Infection, HO-BSI): Βακτηριαμία που πρωτοδιαγιγνώσκεται (λήψη αιμοκαλλιέργειας) σε διάστημα > 48 ώρες από την εισαγωγή σε νοσοκομείο ή εντός 48 ωρών μετά από τη λήψη του εξιτηρίου.

Ερώτηση 2: Έχει ο ασθενής Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα:

Βακτηριαμία σχετιζόμενη με Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα (ΚΑΚ) (Catheter-Related Bloodstream Infection, CRBSI):

Ορίζεται ως η βακτηριακά τεκμηριωμένη βακτηριαμία που αναπτύσσεται σε ασθενή που φέρει ΚΑΚ, έως και 48 ώρες μετά την αφαίρεση του και πληροί ένα από τα ακόλουθα:

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

Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρεται και ο όρος **Central Line Associated Bloodstream Infection, (CLABSI)**. Πρόκειται για

καταγραφικό ορισμό και αναφέρεται σε ασθενή που φέρει ΚΑΚ για >2 ημέρες και αναπτύσσει βακτηριαμία χωρίς να έχει άλλη εμφανή εστία λοίμωξης. Για τη λήψη, όμως, κλινικών αποφάσεων χρησιμοποιείται η CRBSI.

Ερώτηση 3: Υπάρχει εστία λοίμωξης;

Ανάλογα με το αν υπάρχει εστία ή όχι διακρίνουμε τη βακτηριαμία σε:

1. **Προτοπαθή βακτηριαμία:** η βακτηριαμία που δεν ανευρίσκεται εμφανής εστία λοίμωξης (αγνώστου εστίας)

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

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

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

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

Βακτηριαμιά από τη κοινότητα
– CA-BSI

Βακτηριαμιά σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας
– HCA-BSI

Νοσοκομειακή βακτηριαμιά
– HO-BSI

Αναζήτηση και αντιμετώπιση πιθανής εστίας λοίμωξης: όπως για παράδειγμα παρακέντηση ή παροχέτευση εμπυήματος ή αποστήματος, χειρουργική παρέμβαση, αφαίρεση ΚΑΚ, κ.α. (Source Control)

Επιλογή αντιμικροβιακού αφού ληφθούν υπόψη τα παρακάτω:

- Η προηγούμενη σήψη αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο,
- Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για αποικισμό με εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες³ ή για βακτηριαμιά από MRSA³,
- Ενδημία από πολυανθεκτικά παθογόνα (MDROs) στο νοσοκομείο,
- Gram χρώση από τη πιθανή εστία λοίμωξης

Μονοθεραπεία ή συνδυασμοί;

Μονοθεραπεία εάν:

- έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς η εστία της λοίμωξης
- έχουν απομονωθεί ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Συνδυασμοί αντιμικροβιακών εάν:

- «source control» επιτυχές ή μη επιτευχθέν
- παράγοντες κινδύνου για MDROs
- διεύρυνση του αντιμικροβιακού εύρους
- συνδυασμός για τα πρώτα 1-3 24ωρα με αμινογλυκοσίδη αν Gram αρνητικό ή αιμοδυναμικά ασταθής ασθενής ή σοβαρή σήψη

Εμπειρική αγωγή:⁴

- Κεφαλοσπορίνη γ' ή δ' γενιάς ± μετρονιδαζόλη (αν ενδοκοιλιακή λοίμωξη) ± αντισταφυλοκοκκική αγωγή αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MRSA³, ή υπάρχει ενημέρωση για Gram θετικό στην αιμοκαλλιέργεια⁵ ή
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ± αντισταφυλοκοκκική αγωγή επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA³, ή υπάρχει ενημέρωση για Gram θετικό στην αιμοκαλλιέργεια⁵
- Αν υπάρχει πιθανότητα XDR⁶ επιλέξτε δύο εκ των: Καρβαπενέμη, Κολιμικίνη, Τιγκεκυκλίνη, Γενταμικίνη, Φωσφομικίνη, αναλόγως κλινικής εικόνας και τμήματος νοσηλείας π.χ. ΜΕΘ.

Άμεση αποκλιμάκωση θεραπειάς (De-escalation) όταν ληφθούν τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών

Ερώτηση 5: Πως αντιμετωπίζεται ο ασθενής που έχει Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα (ΚΑΚ) ή Εμφυτευμένη Αγγειακή Συσκευή (ΕΣ) και θετική αιμοκαλλιέργεια;

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

- Πάντα λαμβάνονται **δου ζεύγη αιμοκαλλιεργειών** (ταυτόχρονη λήψη μίας αιμοκαλλιέργειας μέσω του ΚΑΚ και μίας από περιφερική φλέβα).
- Στον εμπύρετο, αιμοδυναμικά σταθερό, ασθενή που δεν αφαιρείται ο ΚΑΚ η αρχική εμπειρική αγωγή περιλαμβάνει και αντισταφυλοκοκκική αγωγή (έναντι MRSA).
- Αιμοκαλλιέργειες λαμβάνονται καθημερινά ή παρ' ημέρα μέχρι την επίτευξη της αποστείρωσης.
- Στον αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή ο ΚΑΚ αφαιρείται άμεσα.

ΚΑΚ Χωρίς Υπόδριο Τμήμα

Σε Επιπλεγμένη Λοίμωξη:

Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα κ.α.

- Αφαίρεση του ΚΑΚ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα)

Σε Μη Επιπλεγμένη Λοίμωξη:

- **Coagulase (-) Staphylococci (CoNS):** Αφαίρεση του ΚΑΚ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 5-7 ημέρες. Αν παραμένει ο ΚΑΚ, συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή και “antibiotic lock treatment” (ALT)⁷ για 10-14 ημέρες.
- **S. aureus:** Αφαίρεση του ΚΑΚ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 14 ημέρες. Πρέπει να γίνει διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς (TEE) τουλάχιστον 5-7

ΚΑΚ Με Υπόδριο Τμήμα (Tunneled) ή Εμφυτευμένη Αγγειακή Συσκευή (ΕΣ)

Σε Επιπλεγμένη Λοίμωξη:

Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, οστεομυελίτιδα κ.α. Αφαίρεση του ΚΑΚ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα).

- Λοίμωξη της σήραγγας, απόστημα ΕΣ (port): Αφαίρεση του ΚΑΚ/ΕΣ και αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες

Σε Μη Επιπλεγμένη Λοίμωξη:

- **Coagulase (-) Staphylococci (CoNS):** Μπορεί να παραμείνει ο ΚΑΚ/ΕΣ με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7 ημέρες και ALT⁷ για 10-14 ημέρες. Αφαίρεση ΚΑΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία.
- **S. aureus:** Αφαίρεση του ΚΑΚ/ΕΣ και συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 14 ημέρες, αν το TEE είναι αρνητικό (TEE:

ημέρες μετά την έναρξη της βακτηριαμίας και αν είναι θετικό συστήνεται παράταση της συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής για 4-6 εβδομάδες.

• **Gram (-) βακτηρίδια:**

Αφαίρεση του ΚΑΚ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες.

• **Candida spp:**

Αφαίρεση του ΚΑΚ και αγωγή με αντιμυκητιακά για 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια.

5-7 μέρες μετά την έναρξη της βακτηριαμίας). Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΑΚ/ΕΣ (αν το ΤΕΕ αρνητικό), χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και ALT⁷ για 14 ημέρες.

Αφαίρεση ΚΑΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαμία.

• **Gram (-) βακτηρίδια:**

Αφαίρεση ΚΑΚ/ΕΣ και θεραπεία με αντιμικροβιακά για 10-14 ημέρες. Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΑΚ/ΕΣ, συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία και ALT⁷ για 14 ημέρες. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, αφαίρεση ΚΑΚ/ΕΣ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες.

• **Candida spp:**

Αφαίρεση ΚΑΚ/ΕΣ και χορήγηση αντιμυκητιακής θεραπείας για 14 ημέρες μετά τη τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια.

Σχόλια

1. Στο 50% των περιπτώσεων εμφάνιση σοβαρής σπληνικής καταπληξίας.
2. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό με εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες: Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο τρίμηνο, παραμονή στο ίδιο δωμάτιο με αποικισμένο ασθενή, χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο 3μηνο, διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αυξημένης Φροντίδας και Αποκατάστασης, παρατεταμένη νοσηλεία, ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση.
3. Παράγοντες κινδύνου για διηθητική λοίμωξη από MRSA: ανεπαρκώς ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, HIV, αιμοκάθαρση, γνωστή ρινική φορεία, ενδοφλέβιοι καθετήρες, χρήστες απαγορευμένων ουσιών, συνυπάρχουσα λοίμωξη μαλακών μορίων ή χρόνια δερματοπάθεια.
4. Πρέπει να χορηγούνται υψηλές αρχικές δόσεις αντιμικροβιακών, ειδικά εάν αναμένεται πτωχή διείσδυση στους

ιστούς, ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας. Σε ορισμένα φάρμακα όπως π.χ η κολιμυκίνη απαιτείται δόση φόρτισης 9 εκατ. και μετά από 24 ώρες 4,5 εκατ. Χ 2. Στη συνέχεια θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η νεφρική λειτουργία και να προσαρμοστούν οι επόμενες δόσεις με βάση τη κάθαρση κρεατινίνης. Η μέτρηση επιπέδων των φαρμάκων στον ορό συχνά είναι απαραίτητη όπως όταν χορηγούνται αμινογλυκοσίδες ή βανκομυκίνη. Η βραχεία διάρκεια θεραπείας (7-10 ημέρες) είναι συνήθως αρκετή για τα περισσότερα παθογόνα, εάν έχει ελεγχθεί η εστία της λοίμωξης και τα στελέχη είναι ευαίσθητα στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά.

5. Η βακτηριαμία με σαπρόφυτα του δέρματος απαιτεί 2 θετικές αιμολαγνιές με το ίδιο παθογόνο μέσα σε 48 ώρες για να αξιολογηθεί σαν αληθής βακτηριαμία.
6. XDR: Extremely Drug Resistant ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών εκτός από μία ή δύο.
7. **Ενδοαυλική Παγίδευση Αντιμικροβιακού (Antibiotic Lock Treatment - ALT):** Χρησιμοποιείται συνήθως παράλληλα με τη συστηματική αγωγή για διάσωση του καθετήρα και η επιτυχία της οφείλεται στις υψηλές δόσεις αντιμικροβιακής ουσίας που επιτυγχάνονται ενδοαυτικά με αποτέλεσμα να εκριζώνονται παθογόνα εντός της βιομεμβράνης (biofilm) που σχηματίζεται στον καθετήρα. Η βανκομυκίνη και οι αμινογλυκοσίδες είναι τα κυριότερα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί ενώ τελευταία και η δαπτομυκίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Επίσης συνιστάται παράλληλα με την αντιμικροβιακή ουσία η προσθήκη ηπαρίνης ή άλλου παράγοντα (Taurolidine, EDTA κ.α).

Παραδείγματα συνήθων θεραπειών με ενδοαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού (ALT)

Αντιμικροβιακό	Συγκέντρωση	Ηπαρίνη – Σχόλια
Βανκομυκίνη	1 – 5 mg/ml ALT για 12 ώρες/ημέρα	Ηπαρίνη 2.500 – 5.000 IU/ml σε CoNS ενώ δεν είναι απαραίτητη σε <i>S. aureus</i>
Δαπτομυκίνη	2,5 – 5 mg/ml Προσοχή: διάλυση με Ringer's. ALT 12-18ώρες/ημέρα έως 14 ημέρες.	Η ηπαρίνη δεν είναι απαραίτητη ενώ άλλοι συστατούν 100 IU/ml σε port και 5.000 IU/ml σε καθετήρες αιμοκάθαρσης.
Τριγκυκλίνη	2 mg/ml για Gram θετικά ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δοσολογία στα Gram αρνητικά	Λίγες in vivo μελέτες
Λινεζολίδη	2 mg/ml	Μελέτες in vitro
Σιπροφλοξασίνη	1 mg/ml	Ηπαρίνη 20 IU/ml
Γενταμικίνη	5 mg/ml γεντομυκίνη μαζί με EPTA 30 mg/ml για 3 μέρες	Μαζί με συστηματική χορήγηση IV. Προσοχή στην ωτοτοξικότητα.
Αιθανόλη	Διάλυμα 74% Ethanol, 3ml μαζί με 1 ml NaCl 0.9%	για 3 μέρες, ALT για 20-24 ώρες/ημέρα

Βιβλιογραφία

1. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49:1-45.
2. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, et al. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. J Infect Dis. 2003;187:1452-1459.
3. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27:647-664.
4. Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ. Current definitions of central line-associated bloodstream infection: is the emperor wearing clothes? Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:1286-1289.
5. Vassallo M, Dunais B, Roger PM. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review Infection. 2015;43:389-398.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Χ. Ρούτση, Γ. Πουλάκου

Ορισμοί:

- **Σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα (Severe Community-Acquired Pneumonia - sCAP):** πνευμονία από τη κοινότητα που χρήζει αντιμετώπισης σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
- **Νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital-Acquired Pneumonia - HAP):** πνευμονία που εμφανίζεται ≥ 48 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.
- **Πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Health Care-Associated Pneumonia - HCAP):** εμφανίζεται σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς σε επαφή με χώρους παροχής φροντίδας υγείας. Κλινικά και μικροβιολογικά προσομοιάζει στη CAP (Παράρτημα 1). Οι νεώτερες Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (IDSA/ATS 2016) για την νοσοκομειακή πνευμονία κατατάσσουν την HCAP στα σύνδρομα της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- **Πνευμονία σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Pneumonia - VAP):** η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος που αναπτύσσεται μετά από ≥ 48 ώρες διασωλήνωσης της τραχείας και μηχανικού αερισμού.

Διαγνωστικά κριτήρια για την VAP: Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας (gold standard). Ο ορισμός του Centers for Disease Control and Prevention (CDC) για την VAP περιλαμβάνει τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς επί ≥ 48 ώρες οι οποίοι πληρούν τουλάχιστον 1 ακτινολογικό, 1 συστηματικό και 2 πνευμονικά

κριτήρια (Πίνακας 2). Όμως, τα κριτήρια αυτά έχουν μικρή ευαισθησία και ειδικότητα.

Βασικές αρχές αντιμικροβιακής θεραπείας

1. Πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής χρειάζεται **λήψη δειγμάτων** για καλλιέργεια από το κατώτερο αναπνευστικό και από το αίμα. Όσον αφορά τον τρόπο λήψης των δειγμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό, οι οδηγίες των IDSA/ATS του 2016 προκρίνουν τις μη επεμβατικές τεχνικές, δηλαδή την λήψη βρογχικών εκκρίσεων για άμεση μικροσκοπήση και ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια. Εν τούτοις ανάλογα με τις δυνατότητες του εκάστοτε νοσοκομείου μπορεί να γίνει και βρογχοσκοπική λήψη υλικού (mini-BAL, BAL, PS) για ποσοτική καλλιέργεια. Για την αξιολόγηση των καλλιεργειών, βλέπε Πίνακα 3.
2. Επί κλινικής υποψίας VAP και HAP συνιστάται **άμεση** έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, με βάση τα κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια, χωρίς να είναι απαραίτητο να συναξιολογηθούν δείκτες φλεγμονής (CRP, προκαλσιτονίνη). Η επιλογή της αγωγής πρέπει να βασίζεται στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και στους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά (MDR) παθογόνα (Πίνακες 4, 5). Πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς σε 72-96 ώρες και **αποκλιμάκωση** των αντιβιοτικών μόλις γίνουν διαθέσιμες οι ευαισθησίες του παθογόνου.
3. Η **προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας** είναι 7 ημέρες. **Εξαίρεση:** σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter baumannii* συνιστάται θεραπεία 14 ημερών, *Legionella* spp. 14-21 ημερών και *Staphylococcus aureus* 21 ημερών. Η προκαλσιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στην απόφαση για διακοπή των αντιβιοτικών μετά από 7

ημέρες επαρκούς αντιμικροβιακής αγωγής εάν η τιμή της είναι <0,25ng/ml.

4. Η παρατεταμένη έγχυση των β-λακταμών (κυρίως μεροπενέμης και πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης) συνιστάται, ιδίως όπου στοχεύονται εντεροβακτηριακά με οριακή MIC (π.χ. μεροπενέμη σε δόση 2g, σε έγχυση 3-4 ωρών, έναντι παθογόνων με MIC ως $\leq 8\mu\text{g/ml}$).
5. Η πρώτη δόση όλων των αντιβιοτικών είναι ανεξάρτητη της νεφρικής λειτουργίας, ενώ για τις μετέπειτα δόσεις συνιστάται προσαρμογή στην νεφρική λειτουργία και παρακολούθηση επιπέδων στον ορό (βλ. κεφάλαιο Δοσολογία Αντιβιοτικών).
6. Η θεραπεία και αντιμετώπιση της sCAP περιγράφεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από πολυανθεκτικά Gram(-) βακτήρια σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (health care-associated pneumonia - HACAP).

Νοσηλεία για ≥ 2 ημέρες κατά τις προηγούμενες 90 ημέρες
Διαμονή σε χώρους παροχής φροντίδας υγείας
Χορήγηση ενδοφλέβιας αγωγής ή περιποίηση τραυμάτων κατ'οίκον
Χορήγηση αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες
Συνεδρία τεχνητού νεφρού κατά τις τελευταίες 30 ημέρες
ΧΑΠ σταδίου IV ($\text{FEV}_1 < 30\%$ προβλεπόμενου), βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση

Πίνακας 2. Κλινικά και ακτινολογικά διαγνωστικά κριτήρια VAP, κατά DC

Ακτινολογικά ευρήματα σε >2 εν σειρά ακτινογραφίες* με: (τουλάχιστον 1)	<ul style="list-style-type: none">- Νέο ή επιδεινούμενο και εμμένον διήθημα- Πύκνωση- Κοιλότητα
---	---

Συστηματικά σημεία (τουλάχιστον 1)	-Πυρετός (> 38° C) -Λευκοπενία (<4.000 WBC/mm ³) ή λευκοκυττάρωση (≥12.000 WBC/mm ³) -Για ασθενείς ≥70 ετών μεταβολή επιπέδου συνείδησης χωρίς άλλο αναγνωρίσιμο αίτιο
Πνευμονικά σημεία (τουλάχιστον 2)	-Νέα έναρξη πυωδών εκκρίσεων ή αλλαγή στην ποιότητα ή στην ποσότητα τους ή αύξηση στις ανάγκες αναρρόφησης -Επιδείνωση ανταλλαγής αερίων (π.χ. αύξηση παροχής O ₂ , αύξηση αναγκών αερισμού, PaO ₂ /FiO ₂ < 240) -Νέα έναρξη ή επιδείνωση βήχα ή δύσπνοια ή ταχύπνοια -Νέα ακροαστικά ευρήματα πύκνωσης

*Μία ή περισσότερες σε σειρά ακτινογραφίες, σε ασθενείς χωρίς υποκείμενα νοσήρια

Πίνακας 3. Αξιολόγηση ποσοτικών και ημιποσοτικών καλλιιεργειών

Τρόπος αναφοράς αποτελεσμάτων ημιποσοτικών και ποσοτικών βρογχικών εκκρίσεων		
Χρώση Gram ^{1,2}	Ημιποσοτική καλλιέργεια ³	
Αρίθμηση βακτηρίων και τρόπος αναφοράς τους από το εργαστήριο	Πυκνότητα ανάπτυξης, χροιά και τρόπος αναφοράς τους από το εργαστήριο	
1+ (σπάνια): <1 κοπ ⁴	Αραιή ανάπτυξη	1-5 αποικίες στο τριβλίο
2+ (λίγα): 1-5 κοπ	1+ ή λίγα	Μόνο στο 1 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵
3+ (μέτρια): 6-30 κοπ	2+ ή μέτρια	Έως και το 2 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵
4+ (μεγάλη): >30 κοπ	3+ ή άφθονη	Έως και το 3 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου ⁵
	4+ ή άφθονη	Έως και το 4 ^ο τεταρτημόριο του τριβλίου
Όρια⁶ αξιολόγησης ποσοτικών καλλιιεργειών, ως ένδειξη VAP/HAP		
Υλικό ληφθέν με προστατευμένη βούρτσα (PSB)	Υλικό ληφθέν με βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL)	Υλικό ληφθέν με ενδοτραχειακή αναρρόφηση (ETA)
10 ³ CFU/mL	10 ⁴ CFU/mL	10 ⁵ CFU/mL

1. Έλεγχος 20-40 οπτικών πεδίων (εξαιρουμένων αυτών που δεν ανευρίσκονται βακτήρια).
2. $\geq 3+$ στην χρώση Gram, αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης VAP/HAP.
3. Απουσία βακτηρίων στην χρώση Gram και $\leq 1+$ στην ημιποσοτική καλλιέργεια μπορεί να θεωρηθεί ότι αποκλείουν τη πιθανότητα ύπαρξης VAP/HAP. Η αξιολόγηση ενδιαμέσων τιμών απαιτεί κλινική κρίση.
4. κοπ: βακτήρια ανά οπτικό πεδίο (με τον καταδυτικό φακό).
5. Αγνοώντας την ανάπτυξη λίγων αποικιών στο αμέσως επόμενο τεταρτημόριο.
6. Τιμές αποικιών/ml (CFU/mL) ίσες ή ανώτερες αυτών των ορίων ανηγορούν για τη έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής.

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα

A. Παράγοντες κινδύνου για VAP από πολυανθεκτικά παθογόνα

- Χορήγηση αντιμικροβιακών ενδοφλεβίως τις προηγούμενες 90 ημέρες*
- Τρέχουσα νοσηλεία ≥ 5 ημέρες
- Σηπτική καταπληξία κατά τη διάρκεια της VAP
- Προηγθέν ARDS
- Έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης πριν την εμφάνιση VAP
- Γνωστός αποικισμός από Gram (-) πολυανθεκτικά παθογόνα

B. Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από Gram (-) παθογόνα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες

- Λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών και φθοριοκινολονών) και αθροιστική λήψη πολλαπλών σχημάτων αντιμικροβιακής αγωγής τις προηγούμενες 90 ημέρες.
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ ≥ 2 ημέρες τις προηγούμενες 90 ημέρες
- Χειρουργική επέμβαση
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου
- Παρουσία πολλαπλών εμφυτευμένων συσκευών και καθετήρων-παροχετεύσεων

* Αποτελεί, επίσης, παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση HAP από πολυανθεκτικά, VAP/HAP από MRSA και VAP/HAP από πολυανθεκτική *Pseudomonas sp.*

Πίνακας 5. Αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενείς με HAP/VAP

Ασθενείς με κλινική υποψία HAP, χωρίς σηπτική καταπληξία και χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα → Μονοθεραπεία^{1,2}
Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη: 4,5g x 4
Κεφεπίμη: 2g x 3
Μεροπενέμη ^{3,6} : 2g x 3
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη ³ : 1g x 3
Ασθενείς με κλινική υποψία HAP/VAP σε σηπτική καταπληξία ή με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα → Συνδυασμοί αντιβιοτικών^{1,2,4}
Ένα από τα παρακάτω
Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη: 4,5g x 4
Κεφατινίλη/Κεφταζιντίμη ⁵ : 2 g x 3
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη ³ : 1g x 3
Μεροπενέμη ^{3,6} : 2g x 3
Ντοριπενέμη ³ : 1g
Αζτρεονάμη: 2g x 3
ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω
Αμικασίνη ⁷ : 20mg/kg x 1
Γενταμικίνη ⁷ : 5-7mg/kg x 1
Τομπραμυκίνη ⁷ : 5-7mg/kg x 1
Σιπροφλοξασίνη ⁸ : 400mg x 3 ή 600mg x 2
Σε υποψία παθογόνου με αντοχή στις καρβαπενέμες,^{9,10} προσθήκη τουλάχιστον ενός από τα κάτωτι
Κολιστίνη: 9 IU, φόρτιση, ακολούθως 4,5 IU x 2
Τιγεκυκλίνη: 200 mg φόρτιση, ακολούθως 100mg x 2
Σε υποψία MRSA,¹¹ προσθήκη ενός από τα κάτωτι:
Λινεζολίδη ¹² : 600mg x 2
Βανκομυκίνη: 15mg/kg x 2 (αρχική δόση φόρτισης: 25 mg/kg)

Επανεκτίμηση σε 72 – 96 ώρες:

I. Θετική καλλιέργεια + πτώση τιμής βιοδεικτών (PCT, CRP)

+ κλινική βελτίωση:

- Στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή για το απομονωθέν παθογόνο

II. Αρνητική καλλιέργεια + φυσιολογική ή πτωτική τιμή βιοδεικτών + κλινική βελτίωση *ή* ύπαρξη εναλλακτικής διάγνωσης:

- Εξετάστε τη πιθανότητα διακοπής των αντιβιοτικών
- Η ανταπόκριση στην αγωγή ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας:
- έλεγχος για ακατάλληλη δόση των αντιβιοτικών
- έλεγχος για επιπλοκές (πύσημα, απόστημα) ή αναθεώρηση της διάγνωσης
- επέκταση της κάλυψης για εξεταστέος ανοχής (XDR) παθογόνα
- συμπληρωματική θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά¹³

Σχόλια

1. Ενδοφλέβια (IV) χορήγηση για όλα τα προτεινόμενα αντιβιοτικά.
2. Συνιστάται να επιλέγεται κατηγορία αντιβιοτικού που δεν έχει λάβει ο ασθενής το τελευταίο τρίμηνο.
3. Οι καρβαπενέμες να έπονται των άλλων επιλογών εκτός εάν έχει χορηγηθεί πυρερακιλλίνη-ταζομαπακάμη ή κεφεπίνη προσφάτως.
4. Σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία κατά τη διάγνωση της VAP, ιστορικό βρογχεκτασίας ή κυστικής ίνωσης συνιστάται εξαρχής χορήγηση δύο αντιψευδομοναδικών. Οι αμινογλυκοσίδες δεν θεωρούνται επαρκείς ως ΜΟΝΑΔΙΚΟ αντιψευδομοναδικό,
5. Σε παθογόνο με ευαισθησία στην κεφταζιμίμη. Όχι εμπειρική χρήση σε υποψία λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο (π.χ. ασθενείς με πρώιμη HAP/VAP και χρόνια αποφρακτική

- πνευμονοπάθεια).
6. Η μεροπενέμη συνιστάται σε δόση 2g ανά 8ωρο και 3-4ώρες έγχυση, έναντι εντεροβακτηριακών με MIC $\leq 8\mu\text{g/ml}$.
 7. Συνήθως χορηγούνται για τις πρώτες 3-5 ημέρες, ενώ σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* απαιτείται, ενδεχομένως, μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης. Συνιστάται να χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Παρατίθενται οι δόσεις φόρτισης για το 1^ο 24ωρο. Οι επόμενες υπολογίζονται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε κεφάλαιο 15).
 8. Μόνο αν έχει απομονωθεί ή υπάρχει γνωστός αποικισμός με *P. aeruginosa* ευαίσθητη στη σιπροφλοξασίνη.
 9. Πρόσφατη χρήση καρβαπενέμης, γνωστός αποικισμός ή φημινηθείσα λοίμωξη με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση ή επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαπενέμη ή φημινηθείσα λοίμωξη στη ΜΕΘ ≥ 7 ημέρες.
 10. Στη στοχευμένη θεραπεία της VAP από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάση συνιστάται συνδυασμός τουλάχιστον δύο δραστικών *in vitro* αντιμικροβιακών (εκ των οποίων το ένα μεροπενέμη εφόσον η MIC του παθογόνου είναι $\leq 8\mu\text{g/ml}$). Προτιμούνται κατά σειρά, εφόσον διαπιστώνεται ευαισθησία στο αντιβιογράμμα, οι συνδυασμοί καρβαπενέμης-αμινογλυκοσίδης, καρβαπενέμης-κολιστίνης, καρβαπενέμης-τιγκεκυκλίνης, καρβαπενέμης-αμινογλυκοσίδης, κολιστίνης-τιγκεκυκλίνης. Τελευταία επιλογές, μετά από συμβουλή ειδικού, αποτελούν: α) ο συνδυασμός κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης, υπό την προϋπόθεση ότι το παθογόνο παράγει KPC και όχι άλλου τύπου καρβαπενεμάση, β) ο συνδυασμός κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης (εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων), υπό την προϋπόθεση ότι το παθογόνο είναι ανθεκτικό στη κεφταζιντίμη και τις καρβαπενέμες και δεν παράγει καρβαπενεμάσες. Οι δυο νέοι αυτοί συνδυασμοί έχουν αντιψευδομοναδική δράση, αλλά δεν είναι δραστικοί έναντι των *Acinetobacter* και *Stenotrophomonas*. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί φωσφομυκίνη, σε δοσολογία 6g x 4, σε συνδυασμό με άλλα αντιμικροβιακά, εφόσον είναι δραστική *in vitro* (όχι ως μονοθεραπεία λόγω κινδύνου ανάπτυξης αντοχής). Η ερταπενέμη σε δόση 1g άπαξ ημερησίως (δυνατόν να χορηγηθούν ως 2g ημερησίως σε σηπτικούς ασθενείς της ΜΕΘ) έχει θέση μόνο στη στοχευμένη θεραπεία από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL ώστε να

μη χορηγηθεί μεροπενέμη ή μιπενέμη. Σε VAP/HAP από *A. baumannii* αρκεί μονοθεραπεία με κολιστίνη. Σε VAP/HAP από *P. aeruginosa* και σηπτική καταπληξία που επιμένει, με τη λήψη του αντιβιογράμματος συνιστάται προσθήκη και δεύτερου αντιψευδομοναδικού, εφόσον δεν χορηγείτο.

11. Ασθενείς με: κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση, γνωστή φορεία, σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία, ακτινολογική εικόνα νεκρωτικής πνευμονίας ή κοιλιακών σχηματισμών και εμπύημα.
12. Γενικώς η λινεζολίδη προτιμάται της βανκομυκίνης λόγω καλύτερης φαρμακοκινητικής στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες και καλύτερης κλινικής απάντησης στην πνευμονία. Αν δεν απομονωθεί σταφυλόκοκκος, η αντισταφυλοκοκκική αγωγή πρέπει να διακόπτεται. Αν απομονωθεί ευαίσθητος στη πενικιλίνη σταφυλόκοκκος (MSSA), η αγωγή πρέπει να αλλάξει σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξασιλίνη 3g x 4, IV). Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν ο σταφυλόκοκκος έχει MIC > 1μg/ml.
13. Στη HAP/VAP, τα εισπνευόμενα αντιβιοτικά (κυρίως κολιστίνη και αμινογλυκοσίδες) συγχρησιμοποιούνται πάντα με παρεντερικά χορηγούμενα αντιβιοτικά. Συνιστάται σε λοιμώξεις από παθογόνα με ευαισθησία μόνο σε κολιστίνη ή αμινογλυκοσίδες. Δυνατόν να χορηγηθούν και σε κοιμώμετο, με λιγότερο πολυανθεκτικό πρότυπο αντοχής που δεν ανταποδίδονται στη συστηματική μόνο χορήγηση αντιβιοτικών. Χρησιμοποιείται κατάλληλη συσκευή νεφελοποίησης (κατά σειρά προτίμησης vibrating mesh nebulizer, ultrasonic nebulizers, νεότεροι jet nebulizers). Τα διαλύματα της κολιστίνης να παρασκευάζονται αμέσως πριν τη χρήση προς αποφυγή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 6. Σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα
(Severe Community-Acquired Pneumonia - sCAP)

Ασθενής με κλινική υποψία sCAP ¹⁻⁵	
Χωρίς παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁶	Με παράγοντες κινδύνου για <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁶
<p>Συνδυασμός φαλοσπορίνης 3ης γενεάς ή μακρολίδης και αναπνευστικής φθοριοκινολόνης^{7,8}</p>	<p>Συνδυασμός αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης με αναπνευστική φθοριοκινολόνη^{7,8} ή Συνδυασμός αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης με αμινογλυκοσίδη και φθοριοκινολόνη ή μακρολίδη⁷</p>
Δοσολογικά σχήματα	
<p>Κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς με αντιπνευμονιοκοκκική δραστικότητα Κεφτριαξόνη: 1-2g x 1 Κεφοταξίμη: 2g x 4</p>	<p>Αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες: Κεφταζιντίμη: 2g x 3 Πιπερακιλίνη-ταζομπακταμ: 4,5g x 4 Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη: 1g x 3 Μεροπενέμη: 2g x 3 Ντορπενέμη: 1g x 3 Αζτρεονάμη: 2g x 3</p>
<p>Μακρολίδες: Κλαριθρομυκίνη: 500mg x 2 Αζιθρομυκίνη: 500mg x 1</p>	<p>Αμινογλυκοσίδες⁹: Αμικασίνη: 20mg/kg x 1 Γενταμικίνη: 5-7mg/kg x 1 Τομπραμυκίνη: 5-7mg/kg x 1</p>
<p>Αναπνευστικές φθοριοκινολόνες: Λεβοφλοξασίνη: 750mg x 1 Μοξιφλοξασίνη: 400mg x 1</p>	

Σχόλια

1. Ενδοφλέβια (IV) χορήγηση για όλα τα προτεινόμενα αντιβιοτικά.
2. Αναερόβιος κάλυψη (προσθήκη κλινδαμυκίνης ή μετρονιδαζόλης) συνιστάται σε ασθενείς με κίνδυνο εισρόφησης (αλκοολικοί, πάσχοντες από νευρολογικές νόσους, απώλεια συνείδησης, δυσφαγία).
3. Αντιϊική κάλυψη (οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη) συνιστάται σε τεκμηριωμένη ή ισχυρώς πιθανολογούμενη ιογενή πνευμονία με βάση κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα.
4. Αντισταφυλοκοκκική αγωγή συνιστάται σε πνευμονία που εκδηλώνεται κατά τη διαδρομή ιογενούς λοίμωξης ή σε δευτερογενή πνευμονία καθώς και σε πιθανή λοίμωξη από MRSA εκ της κοινότητας με βάση τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά (βλ. Πίνακα 4, «επί υποψίας MRSA»). Επί αποσείσεως επιφυλοκόκκου ευαίσθητου στη μεθικιλίνη συνιστάται αγωγή σε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξασιλλίνη 3g q 4, IV). Επί ισχυρής υποψίας ή αποδείξεως MRSA εκ της κοινότητας ή προσθήκη κλινδαμυκίνης είναι επιβεβλημένη, εφόσον δεν χορηγείται λινεζολίδη, λόγω αναστολής των βακτηριακών τοξινών.
5. Χορήγηση κορτικοστεροειδών: σε ασθενείς με σοβαρή μικροβιακή πνευμονία εκ της κοινότητας σε σηπτική καταπληξία ή με συνοδό έντονη φλεγμονώδη απάντηση (CAP, PCT), νεώτερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της συγχρόνιας χορήγησης κορτικοειδών (0,5 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης ανά 12 ώρες για 5 ημέρες). Σε τεκμηριωμένη ή ισχυρώς πιθανολογούμενη πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία η χορήγηση κορτικοειδών δεν συνιστάται.
6. Ασθενείς με κίνδυνο για λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*: σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με FEV₁ <30%, πρόσφατη νοσηλεία σε ΜΕΘ, λήψη πολλαπλών αντιβιοτικών, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση.
7. Οι κινολόνες καλύπτουν και τα ενδοκυτάρια (άτυπα) παθογόνα. Η συγχορήγηση μακρολίδης και κινολόνης δεν ενδείκνυται (και οι δύο παρατείνουν το QT).
8. Δεν συνιστάται μονοθεραπεία με αναπνευστική φθοριοκινολόνη σε σοβαρή CAP.
9. Συνιστάται άπαξ ημερήσια χορήγηση για 3-5 ημέρες. Παρατίθενται οι δόσεις φόρτισης για το 1^ο 24ωρο. Οι επόμενες

υπολογίζονται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε κεφάλαιο 15).

Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων ΚΕΕΛΠΝΟ 2015
2. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of Acinetobacter baumannii infections in the ICU. Intensive Care Med. 2015;41:2057-2075.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
4. Restrepo M, Anzueto A, Torres A. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia: Time to Change Clinical Practice. Ann Intern Med. 2015;163:560-561.
5. Torres A, Ferrer M, Balsa JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51 Suppl 1:S48-S53, Erratum in: Clin Infect Dis 2010;51:1114.
6. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2014;20 :862-872.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ευθυμία Γιαννιτσιώτη

ΟΡΙΣΜΟΙ

Νοσοκομειακή ουρολοίμωξη: Αφορά λοίμωξη του ουροποιητικού που αποκτάται κατά τη νοσηλεία του ασθενούς α) σε < 3 βώρες από την εισαγωγή εφόσον προηγείται ιατρονοσηλευτικός χειρισμός ουροποιητικού, β) σε διάστημα ≥ 48 ωρών από την εισαγωγή ή ως και 5 ημέρες μετά το εξιτήριο από τη κλινική.

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

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

Γενικά Σχόλια:

1) Οι ουρολοιμώξεις είναι το συχνότερο αίτιο νοσοκομειακής λοίμωξης. Σχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη ουροκαθετήρων (80%) ή ουρολογικών χειρισμών (20%). Τα παθογόνα που ενοχοποιούνται είναι εντεροβακτηριακά (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, εντερόκοκκοι, και σπάνια το *Corynebacterium urealyticum*, οι σταφυλόκοκκοι και οι μύκητες

(*Candida* spp). Συχνά απομονώνονται ενδημικά ή επιδημικά, πολυανθεκτικά ή πανανθεκτικά στελέχη *Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp, και *Pseudomonas* spp.

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

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

Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών
με νοσοκομειακή ουρολοίμωξη

Θετική καλλιέργεια ούρων



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

Προτεινόμενα εμπειρικά θεραπευτικά σχήματα σε ασθενή με νοσοκομειακή ουρολοίμωξη

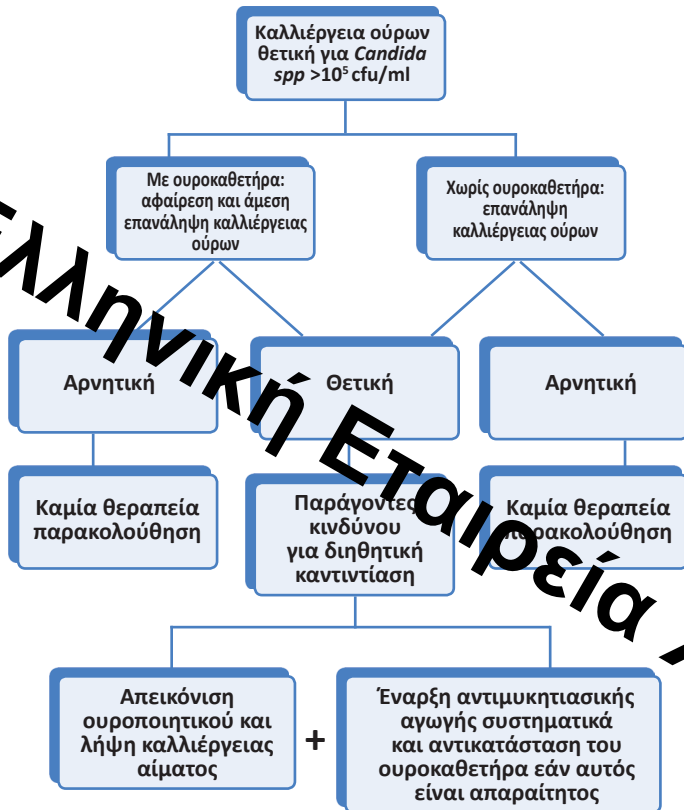


1. Οι κινολόνες δεν χρησιμοποιούνται σε εμπειρική θεραπεία νοσοκομειακής ουρολοίμωξης εκτός κι αν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα υψηλής ποσοστιαίας ευαισθησίας των νοσοκομειακών ουροπαθολογώνων.
2. Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται σε συνδυασμό για τα 3 πρώτα 24ώρα, σε ασθενείς με βακτηριαιμία.
3. Πυελονεφρίτιδα από Εντεροβακτηριακά ESBL (+) θεραπεύεται με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (εφόσον MIC \leq 16μg/ml).
4. Μόνο ως στοχευμένη αγωγή επί απομονώσεως μικροοργανισμών που παράγουν ESBL και έχουν MIC > 16μg/ml στη πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη.

Σχόλια

- Η τιγκεκυκλίνη δεν συγκεντρώνεται επαρκώς στο ουροποιητικό και δεν χορηγείται σε ουρολοίμωξη από πολυανθεκτικά βακτήρια.
- Σε ασθενείς με νοσοκομειακή πυελονεφρίτιδα συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος νεφρών, ουρητήρων- κύστεως και προστάτη για διερεύνηση επιτεταμένης λοίμωξης που χρήζει πιθανής ουρολογικής παρέμβασης.
- Σε κυστίτιδα γυναικών από πολυανθεκτικό νοσοκομειακό στέλεχος, μετά από καθετηριασμό ή ουρολογικό χειρισμό, πρέπει να γίνει αναζήτηση στο αντιβιογράμμα ευαισθησιών σε φωσφομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, νιτροφουραντοΐνη και πιβμεκιλλινάμη. Επί ευαισθησίας σε αυτά, χορηγούνται βραχεία, ανάλογα με το αντιβιοτικό, θεραπευτικά σχήματα από του στόματος.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με καντιντουρία



Ειδικά Σχόλια

- Οι εχινοκανδίνες δεν συγκεντρώνονται επαρκώς στο ουροποιητικό
- Παράγοντες κινδύνου για διηθητική καντιντίαση: Ανοσοκατεσταλμένοι με μακρά νοσηλεία, νοσηλεία σε ΜΕΘ, κακοήθη νοσήματα και λήψη ΧΜΘ, παρεντερική διατροφή ή/και προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.

- Συνιστάται ταυτοποίηση των στελεχών *Candida non-albicans* και μυκητόγραμμα.
- Επί υψηλής αντοχής σε φλουконаζόλη (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) χορηγούνται βορικοναζόλη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη Β.
- Η διάρκεια θεραπείας της καντιντιασικής ουρολοίμωξης είναι 7 ημέρες. Δεν συνιστώνται πλέον οι πλύσεις της ουροδόχου κύστεως μέσω του Foley με διαλύματα αμφοτερικίνης.

Βιβλιογραφία

1. Donnelly OA, Bassetti M, Calandra T, et al for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18 (Suppl 7):S29-37.
2. Golan Y. Empirical therapy for hospital-acquired, Gram negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. BMC Infectious Diseases 2015;15:313. doi: 10.1186/s12879-015-1054-1.
3. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:625-663.
4. Johansen TE, Cek M, Naber KG, et al. Board of the European Society of Infections in Urology. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. Int J Antimicrob Agents 2006;28 (Suppl1):S91-S107.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ - ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Δήμητρα Καββαθά

A. Οξεία χολοκυστίτιδα

Επιμόλυνση του περιεχομένου υγρού σε οξεία χολοκυστίτιδα συμβαίνει σε ποσοστό 22- 46%. Τα κύρια παθογόνα είναι *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, και *Enterobacter spp*.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί: ανάδειξη πάχυνσης του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως (≥ 5 mm), παρουσία περιχοληκυστικού υγρού ή έκλυση υπερηχογραφικού σημείου Murphy.

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

Σοβαρή λοιμώδη επιπλοκή αποτελεί η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα η οποία εμφανίζεται συνήθως σε μεσήλικες διαβητικούς άνδρες και οφείλεται σε μόλυνση από μικροοργανισμούς που παράγουν αέρα (*Clostridium welchii* και άλλα αναερόβια, *E.coli*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*). Η θεραπευτική επιλογή αντιβιοτικών περιγράφεται στον πίνακα 1.

B. Οξεία χολαγγειίτιδα:

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

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

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

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

Πίνακας 1. Αντιμικροβιακή θεραπεία σε οξεία χολοκυστίτιδα και χολαγγειίτιδα

Οξεία χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα προερχόμενη από την κοινότητα χωρίς παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα^{1,2}	<ul style="list-style-type: none">- Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς- Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη- Κεφτριαζόνη
---	---

<p>Χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα προερχόμενη από την κοινότητα με παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα^{1,2}</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη - Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη³ - Κεφεπίμη ± αμινογλυκοσίδη - Τιγκεκυκλίνη ± αμινογλυκοσίδη - Ιμυπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ερταπενέμη
<p>Νοσοκομειακή/υποτροπιάζουσα οξεία χολαγγειίτιδα ή μετά χολοκυστική αναστόμωση</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη - Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη³ - Κεφεπίμη ± αμινογλυκοσίδη - Τιγκεκυκλίνη ± αμινογλυκοσίδη - Ιμυπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ερταπενέμη

¹ Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα

- Νοσηλεία το τελευταίο εξάμηνο
- Γνωστός αποικισμός
- Αντιμικροβιακή θεραπεία το τελευταίο 3μηνο (καρβαπενέμες)
- Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Ίδρυμα Αποκλιμάκωσης
- Ηλικία > 65 ετών
- Ανοσοκαταστολή
- Αιμοκάθαρση

² Δεν χορηγείται το ίδιο ή της ίδιας ομάδας αντιβιοτικό αν έχει χρησιμοποιηθεί το τελευταίο εξάμηνο

³ Μόνο ως στοχευμένη αγωγή + μετρονιδαζόλη, επί απομονώσεως μικροοργανισμών που παράγουν ESBL

Γ. Οξεία παγκρεατίτιδα

Μέχρι και 20% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα αναπτύσσουν εξωπαγκρεατικές λοιμώξεις (οξεία χολαγγειίτιδα, μικροβιαμία, πνευμονία) οι οποίες συνδέονται με αυξημένη θνητότητα. Όταν υπάρχει κλινική υπόνοια εξωπαγκρεατικής λοίμωξης θα πρέπει να γίνεται άμεση έναρξη αντιμικροβιακών

και να εντοπίζεται η εστία της λοίμωξης. Εν τούτοις, αν οι καλλιέργειες είναι στείρες και εστία δεν ανευρίσκεται τα αντιμικροβιακά πρέπει να διακόπτονται.

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

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

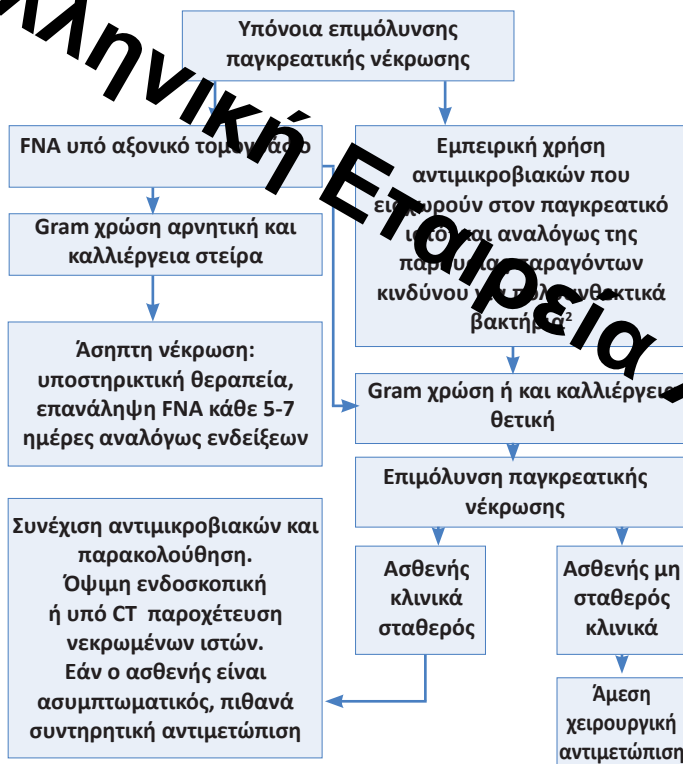
Σε ασθενείς κλινικά σταθερούς, όψιμη παροχέτευση (μετά 28 ημέρες τουλάχιστον) με μη χειρουργικές τεχνικές (ενδοσκοπική ή διαδερμική παροχέτευση υπό απεικονιστική καθοδήγηση) παρουσιάζει μικρότερη θνητότητα και νοσηρότητα από την χειρουργική αφαίρεση νεκρωμάτων. Παροχέτευση ή και χειρουργική αφαίρεση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

Ασθενείς με παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας πρέπει να υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή ανεξαρτήτως αν είχε προηγηθεί ERCP. Χολοκυστεκτομή μπορεί να διενεργηθεί με ασφάλεια εντός 7 ημερών μετά την ανάρρωση σε ασθενείς με ήπια οιδηματώδη παγκρεατίτιδα ενώ σε ασθενείς με

σοβαρή νεκρωτική παγκρεατίτιδα η χολοκυστεκτομή αναβάλλεται μέχρι την υποχώρηση της ενεργού φλεγμονής και την απορρόφηση των ενδοκοιλιακών συλλογών. Μη διενέργεια χολοκυστεκτομής συνδέεται με κίνδυνο 25-30% υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας, χολοκυστίτιδας ή χολαγγειίτιδας, τις επόμενες 6-18 εβδομάδες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παγκρεατικής νέκρωσης περιγράφεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παγκρεατικής νέκρωσης



¹ Όλα τα αντιμικροβιακά εισχωρούν στον παγκρεατικό ιστό με ξαίρεση τις αμινοπενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες α΄ και β΄ γενεάς

² Βλέπε πίνακα 1

Βιβλιογραφία

1. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267-273.
2. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children. Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-164.
3. Tenner S, DeWitt J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
4. Trikidanathan G, Navaneethan JJ, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1118-1124.
5. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker O, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

Κυριακή Κανελλακοπούλου

Ορισμοί

Πρωτογενής Περιτονίτιδα

- Αιτιώμενη (αφορά κίρρωτικούς ασθενείς)
- Περιτονίτιδα σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση (για περαιτέρω διερεύνηση βλέπε Κατευθυντήριες Οδηγίες ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 2015)

Δευτερογενής Περιτονίτιδα

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

Τριτογενής Περιτονίτιδα

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

Δευτερογενής Περιτονίτιδα^{1,2}

Από την κοινότητα

Εντοπισμένη
(πρόσφατη
διάτρηση
σκωληκοειδούς)

Διάχυτη

Παθολογία αιτία:
Εντεροβακτηριακά
και Αναερόβια

Αντιμικροβιακή αγωγή

Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς
+ μετρονιδαζόλη
ή
Αμικιλίνη/σουλμπακτάμη^{4,5}
ή
Σιπροφλοξασίνη +
μετρονιδαζόλη
Για σοβαρή διάχυτη
περιτονίτιδα με παράγοντες
κινδύνου για ανθεκτικά
μικρόβια (βλέπε σχόλιο 3)

Νοσοκομειακή

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

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

Αντιμικροβιακή αγωγή^{3,4,5,6}

Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
+ αμινογλυκοσίδη
ή
Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη
+ μετρονιδαζόλη
ή
Τιγκεκυκλίνη + αμινογλυκοσίδη
ή
Καρβαπενέμες
Αντιμικητιασική αγωγή
προστίθεται μόνο εάν
απομονωθεί *Candida* spp
ή εμπειρικά σε διαφυγή
αναστομώσεως

Τριτογενής Περιτονίτιδα⁸

Πιθανά Παθογόνα αίτια

Enterobacter spp

Pseudomonas aeruginosa

Εντερόκοκκοι (κυρίως VRE)⁹

Staphylococcus epidermidis (MRSE)

Candida spp

Άλλα νοσοκομειακά/καιροσκοπικά παθογόνα

Θεραπευτική αγωγή

- Χειρουργική παρέμβαση
- Ανάλογα με το αντιμικροβιακό προφίλ επιλέγονται τα παλαιότερα αντιβιοτικά, εφόσον είναι εφικτό
- Για την εμπειρική αγωγή επιλέγονται αντιβιοτικά αναλόγως της προηγηθείσας θεραπείας, των δεσμοφώνων της αντοχής του νοσοκομείου και των συνυπαρχόντων παθογόνων κινδύνου για απομόνωση πολυανθεκτικών βακτηρίων³
- Προτιμώνται οι εχινοκανδίνες επί απομονώσεως *Candida spp*

Σχόλια

1. Η σημαντικότερη παρέμβαση στη δευτερογενή περιτονίτιδα είναι η χειρουργική παρεμβαση, η μηχανική έκπλυση και η αποκατάσταση του πάσχοντος οργάνου (source control).
2. Βασικές αρχές στην επιλογή εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελούν: α) η αποφυγή του ίδιου αντιμικροβιακού (ή της ίδιας ομάδας) που χορηγήθηκε στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο και β) η επιδημιολογία της αντοχής των εμπλεκόμενων μικροβίων στο νοσοκομειακό περιβάλλον του ασθενούς.
3. Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά βακτήρια, όπως προηγηθείσα νοσηλεία (ΜΕΘ), χορήγηση καρβαπενέμης, ανοσοκαταστολή, ένοικος οίκου ευγηρίας ή

Κέντρου Αποκατάστασης, γνωστός αποικισμός, συνιστώνται προωθημένα αντιβιοτικά, δηλαδή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή τιγκεκυκλίνη ή καρβαπενέμη. Προτιμάται η ερταπεμένη εφόσον πρόκειται για εντεροβακτηριακά (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*). Αναφορικά με την τιγκεκυκλίνη η οποία καλύπτει in vitro όλο σχεδόν το φάσμα των παθογόνων βακτηρίων στις χειρουργικές λοιμώξεις της κοιλιάς (τόσο αερόβια όσο και αναερόβια), η World Society of Emerging Surgery (WSES) από το 2011 προτείνει τη χορήγηση της τιγκεκυκλίνης σε νοσοκομειακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, όπως και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, σε συνδυασμό με πιπερακιλλίνη /ταζομπακτάμη ή με μετρονιδαζόλη ή ± εχινοκανδίνη

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

ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

Ενδοπεριτοναϊκά, ηπατικά, ενδοπαγκρεατικά¹, σπληνικά¹

Συχνότερα αίτια

Οξεία σκληροκοειδίτιδα (διάτρηση σκληροκοειδούς), εκκολοματίτιδα, διάτρηση έλκους στομάχου, γαγγραινώδης χολοκυστίτιδα, φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρου, μετατραυματικά, μετεγχειρητική επιπλοκή π.χ. διαφυγή αναστομώνσεως παχέος εντέρου

Κλινική εικόνα - διαγνωστική προσέγγιση

Κύριο σύμπτωμα είναι ο πυρετός. Ο πόνος εξαρτάται από τη θέση του αποστήματος. Αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΕ, CRP-Ασικά). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται απεικονιστικά με US ή/και CT.

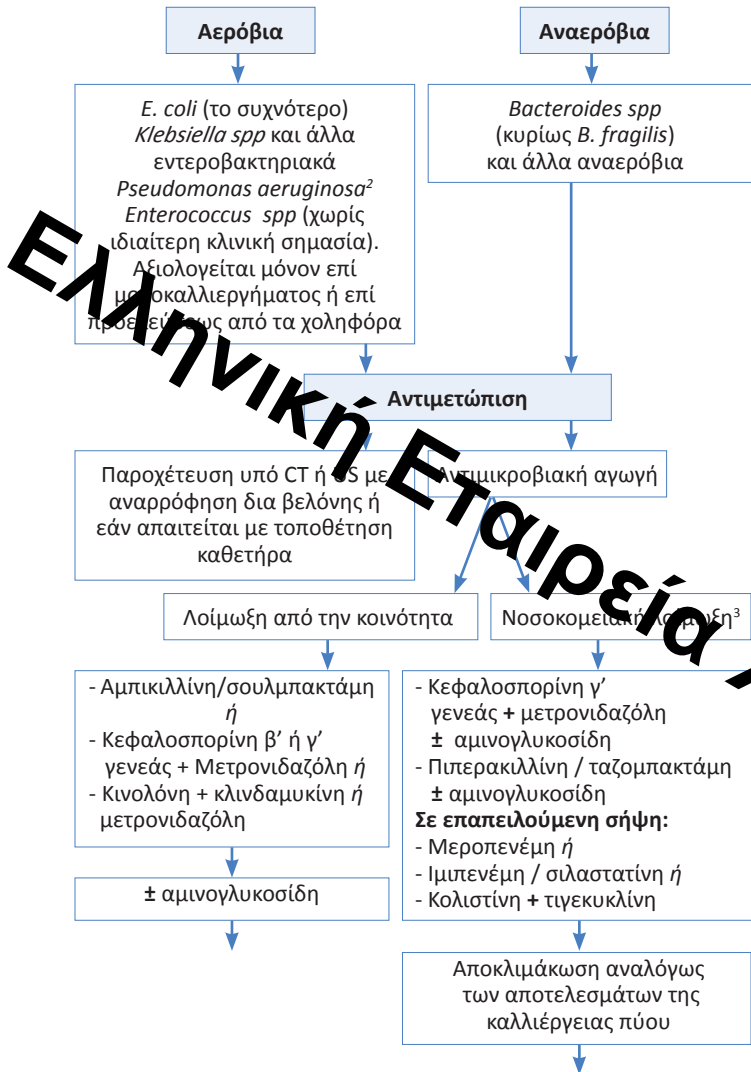
Μικροβιολογική διάγνωση

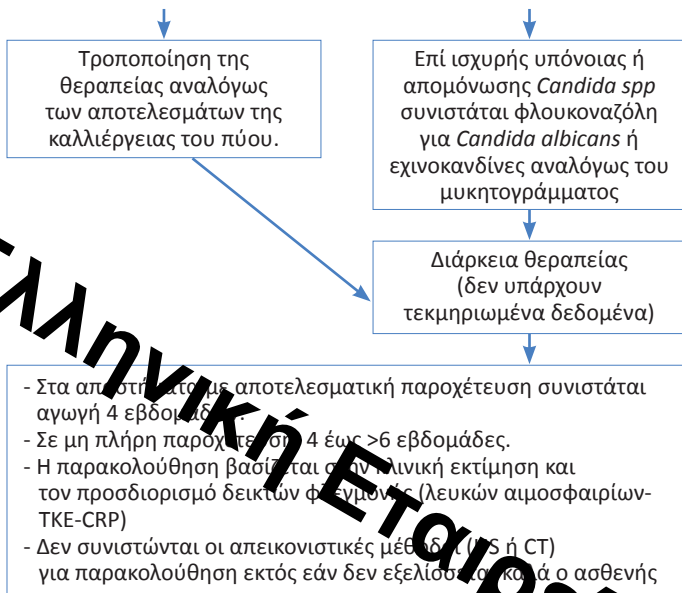
Το δείγμα λαμβάνεται υπό απεικονιστική καθοδήγηση και αποστέλλεται για άμεση Gram χρώση και καλλιέργειες (αερόβιες-αναερόβιες). Κατά κανόνα πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη.

Συχνότερα παθογόνα²

Αερόβια

Αναερόβια





Σχόλια

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

και να λαμβάνονται υπόψη ανοσοκαταστολή, προηγηθείσα νοσηλεία σε νοσοκομείο, διαμονή σε ιδρύματα (Οίκους ευγηρίας) και οι επικρατούσες αντοχές στο νοσοκομείο.

Βιβλιογραφία

1. Γιαμαρέλλου Ε. και συνεργάτες. Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Θεραπεία: Ενδοκοιλιακά αποστήματα. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2009, σελ 501-513.
2. Barshak MB. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections. UpToDate; July 2016.
3. Davis JD, McDonald M: Pyogenic liver abscess. UpToDate; July 2016
4. Eckmanns C, Dryden M, Montravers P, et. al. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. Eur J Med Res 2011;16:115-117.
5. Montravers P, Dupont H, Leon M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. Anaesth Crit Care Pain Med 2015;34:117-130.
6. Sartelli M, Viale P, Koike K, et al. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg 2011;6:2. doi: 10.1186/1749-7922-6-2.
7. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133-164.
8. Steinbach CL, Töpfer C, Adam T, et al. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:48 doi: 10.1186/s12941-015-0110-4

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ – ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ

Αντώνης Παπαδόπουλος

Νοσοκομειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων

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

A) Επιπόλες λοιμώξεις χειρουργικής τομής

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

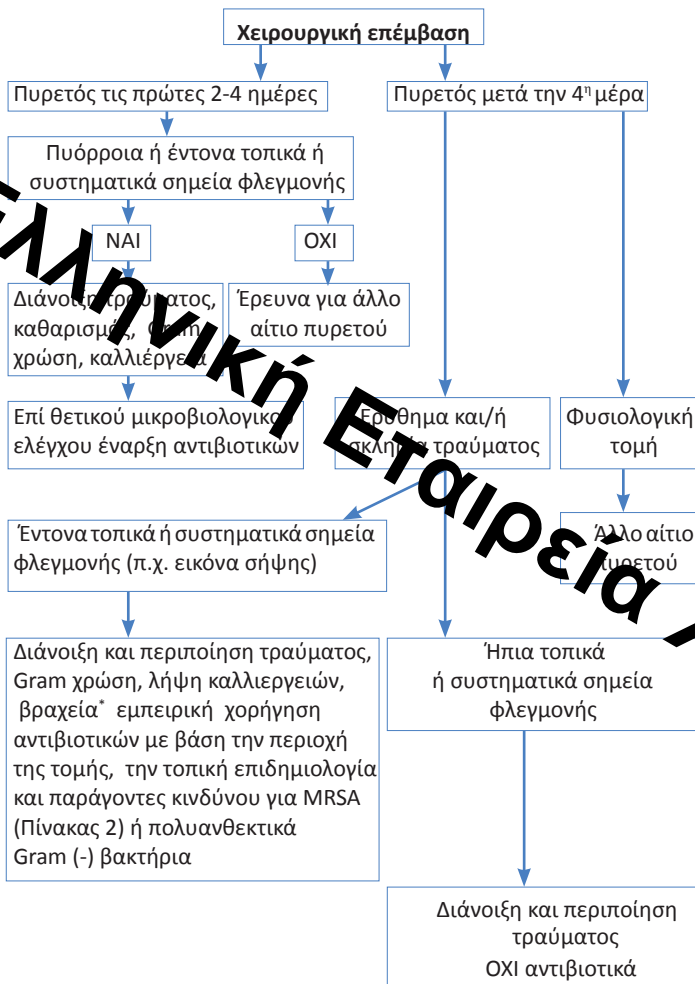
- πυώδες εξιδρώμα (πύον) από την τομή
- θετική κ/α υγρού ή ιστού ληφθέντος ασήπτως από το τραύμα, άλγος, ευαισθησία, ερυθρότητα και οίδημα στην ανοιχθείσα τομή
- διάγνωση SSI με βάση την εμπειρία του χειρουργού

B) Εν τω βάθει λοιμώξεις χειρουργικής τομής:

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

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης επιτολής και εν τω βάθει SSI



* μέχρι την ταυτοποίηση του παθογόνου μικροοργανισμού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών για SSI, ανάλογα με την περιοχή της χειρουργικής επέμβασης και τους επιδημιολογικούς παράγοντες εμφάνισης ανοχής

A) Έντερο και ουροποιογεννητικό σύστημα, περίνεο, μασχαλιαίες περιοχές

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

- Αμιικιλίνη/σουλμπακτάμη ± αμινογλυκοσίδη
- Κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενεάς + μετρονιδαζόλη

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

- Πιπερακιλλίνη/ταζιμουπτακτάμη
- Κεφαλοσπορίνη 3^{ης}/4^{ης} γενεάς ± μετρονιδαζόλη
- Κινολόνες (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη)
+ μετρονιδαζόλη

3) Πιθανότητα πολυανθεκτικού παθογόνου π.χ. πολλές ή παρατεταμένες νοσηλείες, πολλαπλά αντιμικροβιακά σχήματα, διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης, παραμονή σε ΜΕΘ)

- Καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, εртаπενέμη) ± αμινογλυκοσίδη
- Τιγκεκυκλίνη ± κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδη

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

- Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (κλοξακιλλίνη)
- Κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενεάς
- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη
- Κλινδαμυκίνη

Αν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από MRSA (νοση-

λεία ή χειρουργική επέμβαση ή λήψη αντιβιοτικών τους τελευταίους 3-6 μήνες, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων ή φροντίδας ηλικιωμένων, ασθενείς που φέρουν κεντρικούς καθετήρες ή υπό αιμοκάθαρση, τοπική επίπτωση MRSA >15%) συνιστώνται:

- Βανκομυκίνη ή Τεϊκοπλανίνη ή Δαπτομυκίνη ή Λινεζολίδη ή Τεδιζολίδη ή Τιγεκυκλίνη

Σημεία:

- 1) Πυρετός εντός των πρώτων 48 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση σπάνια υποκρύπτει SSI, είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενος και αποδίδεται σε άλλους παράγοντες (π.χ. τοπική βλάβη ιστών, υπερευαισθησία στα υλικά των επιθεμάτων). Εάν ο πυρετός οφείλεται σε λοίμωξη, κατά κανόνα αποδίδεται σε πρόβολή από *S. pyogenes* ή είδη *Clostridium*, που αναγνωρίζονται σε χρώση Gram του πυώδους υλικού του τραύματος και χορηγείται εμπειρική αγωγή με πενικιλίνη και κλινδαμυκίνη. Το σταφυλοκοκκικό τοξικό shock (εικόνα βαρείας σήψης με ερυθροδερμία) είναι σπανιότατο.
- 2) Οι κυριότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί σε σοβαρές SSI είναι: *S. aureus* (30 -50%), *CNS*, *Enterococcus* spp., Gram-αρνητικά (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*) και σπανιότερα *Streptococcus* spp., μύκητες και αναερόβια.
- 3) Στις SSI ο σημαντικότερος θεραπευτικός χειρισμός είναι η άμεση διάνοιξη του τραύματος με συνοδό ευρύ χειρουργικό καθαρισμό, παροχέτευση μολυσματικού υλικού, αφαίρεση ραμμάτων, λήψη υλικού για χρώση Gram και καλλιέργειες, πλύσιμο με φυσιολογικό ορό και κατάλληλη περιποίηση με επιθέματα, για σύγκλιση κατά δεύτερο σκοπό.
- 4) Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τοπικά αντιβιοτικά είτε ως διαλύματα είτε ως αλοιφές.
- 5) Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη και τα υπόλοιπα μέτρα προφύλαξης ελαττώνουν δραστικά τη συχνότητα των SSI.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων

A) Πολυμικροβιακές (Τύπος I)

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

Αίτια: Gram (+) και Gram (-) αερόβια και αναερόβια

Θεραπεία: - άμεση χειρουργική επέμβαση

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

Επίσης χορηγείται και αντιβιοτικό δραστικό έναντι του MRSA. Αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών μετά την ταυτοποίηση των παθογόνων και τον έλεγχο των αιτιών. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται μέχρι να μην χρειάζονται χειρουργικοί επεμβαρισμοί, να εμφανισθεί κλινική βελτίωση και να σημειωθεί απώλεια επί 3-72 ώρες.

B) Μονομικροβιακές (Τύπος II)

Προέλευση: 50 % χωρίς πύλη εισόδου (π.χ. σκασμό τραύμα δέρματος

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

Αίτια: Συνήθως *Streptococcus pyogenes* (ιδίως ομάδα A), το σπάνια CA-MRSA, *Aeromonas*, *Vibrio vulnificus*

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

Προσοχή σε τοξικό shock

Λοιμώξεις του δέρματος σε εγκαύματα

- 1) Τα εγκαύματα προδιαθέτουν σε σοβαρές λοιμώξεις και σήψη, ιδίως επί προσβολής >20% της επιφάνειας σώματος, σε ακραίες ηλικίες, σε ανοσοκαταστολή και καθυστερημένη αντιμετώπιση.
- 2) Η περιοχή του εγκαύματος αρχικά αποικίζεται από στρεπτοκόκκους και σταφυλοκόκκους του δέρματος. Μετά από 5-7 ημέρες επικρατούν τα Gram (-) παθογόνα (ιδίως *P. aeruginosa*,

αλλά και *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* και *Acinetobacter* spp.), ενώ μετά από παρατεταμένη νοσηλεία ή/και λήψη αντιβιοτικών παρουσιάζονται μύκητες (ιδίως *Candida*, αλλά και *Aspergillus* spp. και είδη *Fusarium* και *Mucor*), πολυανθεκτικά παθογόνα (MRSA, VRE, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* κ.α.) και ιοί (HSV, CMV).

- 3) Η διάγνωση της λοίμωξης είναι συχνά δύσκολη. Υποψία εγείρουν η μετατροπή του εγκαύματος από μερικού πάχους σε ολικού πάχους, η αλλαγή του χρώματος προς κυανοπράσινο, καφεοειδές ή μαύρο, η εμφάνιση εξελισσόμενου ερυθήματος ή ιώδους οιδήματος στους φυσιολογικούς ιστούς των χειλέων του εγκαύματος, ο αιφνίδιος διαχωρισμός της αρχικής εσχάρας από τους αποδόριους ιστούς ή η εμφάνιση μιας καινούργιας εσχάρας κέντρου και η εμφάνιση συμπτωμάτων/σημείων σήψης και πολυδύσπνοιας ανεπάρκειας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται: α) με ποσοτικές καλλιέργειες των ιστών του τραύματος και απομόνωση των υπεζυχών παθογόνων (βλ. σχόλιο 2) και β) με ιστολογική εξέταση βιοψίας του τραύματος. Οι καλλιέργειες της επιφανείας του τραύματος με τυλεό δεν επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της λοίμωξης, αλλά βοηθούν στην αναγνώριση των επικρατούντων παθογόνων και της ευαισθησίας τους στα αντιβιοτικά.
- 4) Η θεραπεία περιλαμβάνει: α) πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση, β) χρήση τοπικών αντιμικροβιακών ουσιών (αργυρούχης σουλφαδιαζίνης, οξείκη μαφενίδη, νιτρικός άργυρος και νανοκρύσταλλοι αργύρου, μουπιροσίνη, νυστατίνη), γ) ανοσοποίηση για τέτανο και δ) συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών επί εμφανούς λοίμωξης.
- 5) Τα αντιβιοτικά ενδείκνυνται στις διηθητικές λοίμωξεις, την κυτταρίτιδα, το κηρίο και τις νεκρωτικές λοίμωξεις του δέρματος. Προτιμώνται αντιβιοτικά με κάλυψη για Gram-αρνητικά (και ιδίως για *Pseudomonas aeruginosa*) και Gram-θετικά παθογόνα, ανάλογα και με την τοπική επιδημιολογία του νοσοκομείου. Είναι σημαντική παράμετρος η μέτρηση των επιπέδων των αντιβιοτικών, όπως των αμινογλυκοσιδών και της βανκομυκίνης. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δε συνιστά-

ται διότι οδηγεί σε αποικισμό ή επιλοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα. Προφύλαξη με μία δόση χορηγείται μόνο πριν από κάθε χειρουργικό χειρισμό με βάση τον αποικισμό του εγκαύματος.

Βιβλιογραφία

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

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κυριακή Κανελλακοπούλου

A. ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

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

Όταν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδος, πρέπει να γίνει Οσφουονσιμπί Παρακέντηση (ΟΝΠ) μετά από βυθοσκόπηση¹ για τον αποκλεισμό οιδήματος της οπτικής θηλής, καθώς και έλεγχος του Έντεροβλοντιαίου Υγρού (ENY) για κύτταρα, σάκχαρο, λεύκωμα, όξινη Gram χρώση, χρώση με σινική μελάνη και Ziehl-Neelsen και αλλεργεια. Δείγμα ENY πρέπει να διατηρηθεί για τυχόν έλεγχο με μοριακές τεχνικές, εάν τα ευρήματα από τη γενική ENY είναι συμβατά με μηνιγγίτιδα.

Εμπειρική αγωγή αναλόγως των κλινικών και παρακλινικών ευρημάτων

Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα:
Επιβάλλεται η έναρξη θεραπείας εντός των πρώτων 30' από τη προσέλευση στο ΤΕΠ¹

Ηλικία < 50 ετών

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

Αντιμικροβιακή αγωγή^{2,3}
Κεφτριαξόνη: 2g x 2, IV ή
Κεφοταξίμη: 2g x 4, IV
±
Βανκομυκίνη: 15-20mg/kg x 3,
IV, σε έγχυση 60'
±
ΡΙφαμυκίνη: 450mg x 2, IV

Ηλικία > 50 ετών

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

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

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

Εμπειρική αγωγή αναλόγως των κλινικών και παρακλινικών ευρημάτων

Άσηπτη μηνιγγίτιδα⁴ (μηνιγοεγκεφαλίτιδα) κατά κανόνα ιογενής

Εργαστηριακά ευρήματα υπέρ
ιογενούς μηνιγγίτιδος

Πιθανότερα ιογενή αίτια:

Εντερικοί: HSV2, HSV1,
VZV, CMV

Εντερικοί: Coxsackie,
ECHO, Poliovirus

West Nile Virus (WNV)
εγκεφαλίτιδα

Θεραπευτική αγωγή

Ακυκλοβίρη 10-15mg/kg
(~1g) x 3, IV
για 14-21 ημέρες.

Εάν αποκλειστούν οι ιοί
HSV2-HSV1 και VZV →
διακοπή της ακυκλοβίρης

Εργαστηριακά ευρήματα υπέρ
βακτηριακής μηνιγγίτιδος

Συχνότερη η φυματιώδης
μηνιγγίτιδα
(βλ. Οδηγό ΚΕΕΛΠΝΟ 2015)

Σπανιότερα αίτια:

Brucella melitensis:

Δοξυκυκλίνη: 100mg x 2
per os ή IV

+
Ριφαμπυτίνη: 600mg x 2

+
Κοτριμoxολίνη: 160mg/840mg x 3

Διάρκεια θεραπείας 3
μήνες

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

Σχόλια

1. Η ΟΝΠ απαγορεύεται στις ακόλουθες περιπτώσεις: οίδημα οπτικής θηλής, επιληπτικοί σπασμοί την τελευταία εβδομάδα προ της έναρξης της νόσου, υπόνοια χωροκατακτητικής βλάβης (εστιακά νευρολογικά σημεία), κωματώδης

κατάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να προηγείται CT ή MRI. Η διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων επ' ουδενί πρέπει να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας πέραν των 30'

2. Πρέπει να είναι γνωστά και να λαμβάνονται υπόψη τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας για την ευαισθησία του *S. pneumoniae* στην κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη. Εάν υπάρχουν δεδομένα ευαισθησίας με MIC $\geq 0,5\mu\text{g/ml}$ προστίθεται η βανκομυκίνη και εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί η λινεζολίδη στη δόση των 600mg x 2.
3. Η διάρκεια θεραπείας της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι, αναλόγως του αιτίου, ως ακολούθως: πνευμονιοκοκκική 10-14 ημέρες, μηνιγγιδοκοκκική 7 ημέρες, *L. monocytogenes* ≥ 21 ημέρες, Gram αρνητικά βακτήρια 21 ημέρες.
4. Στις ενγενείς μηνιγγίτιδες οι μοριακές μέθοδοι αποτελούν το κλειδί της διάγνωσης.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜ

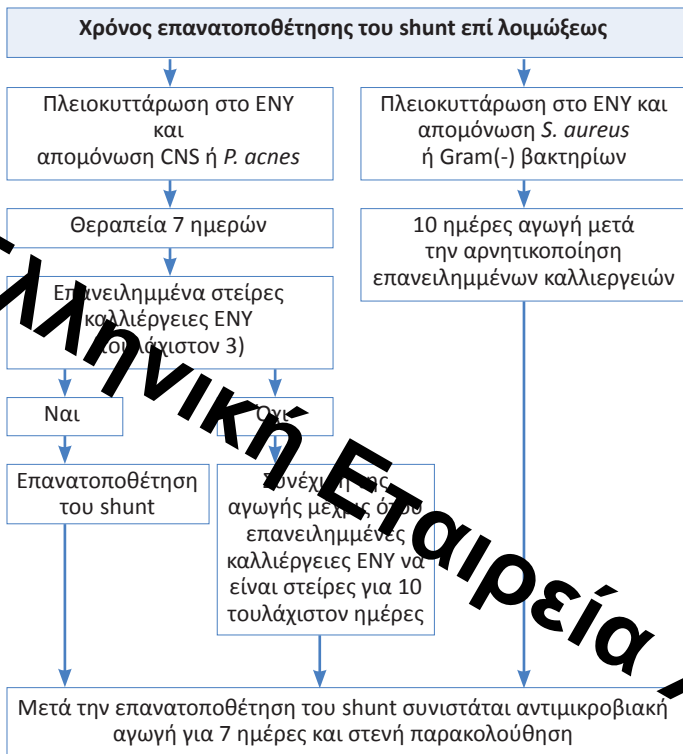
B. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Αποτελεί επιπλοκή:

- (i) Μετά από τραύματα και νευροχειρουργικές επεμβάσεις
- (ii) Μετά από λοίμωξη καθετήρων παροχετεύσεως ENY (shunts)
- (iii) Βακτηριαμίας (σπανιότερο αίτιο)

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

Παθογένεια	Συνήθεις μικροοργανισμοί	Αντιμικροβιακή αγωγή ¹⁻⁴
Μετεγχειρητική	Gram(-) βακτήρια ¹ <i>S. aureus</i> CNS, κυρίως <i>S. epidermidis</i>	Βανκομυκίνη: 15-20mg/kg, x 2 ή x 3 ή Λινεζολίδη: 600mg x 2 + Κεφαταζιδίμη ή Κεφεπίμη ή Μερopenέμη: 2g x 3-4 ή Κολιστίνη: φόρτιση με 9-10 εκ IU και μετά από 24 ώρες 4,5 εκ IU x 2
Καθετήρες ENY (shunts) ενδοκοιλιακοί ή οσφυονωτιαίοι	CNS, <i>S. aureus</i> , Gram (-) βακτήρια, <i>P. acnes</i>	Βανκομυκίνη ή Λινεζολίδη + Κεφεπίμη ή Κεφαταζιδίμη ή Μερopenέμη ή Κολιστίνη (δόσεις ως ανωτέρω)
Διατιτραίνοντα τραύματα	<i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>), Gram(-) βακτήρια	Βανκομυκίνη ή Λινεζολίδη + Κεφεπίμη ή Κεφαταζιδίμη ή Μερopenέμη (δόσεις ως ανωτέρω)
Κάταγμα βάσεως του κρανίου ή ΩΡΛ επεμβάσεις	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Group A, β-haemolytic streptococci	Βανκομυκίνη + Κεφτριαζόνη ή Κεφοταξίμη (δόσεις ως επί βακτηριακής μηνιγγιτιδος)



Σχόλια

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

δόση πρέπει η ροή εντός του shunt να διακόπτεται για 1 ώρα.

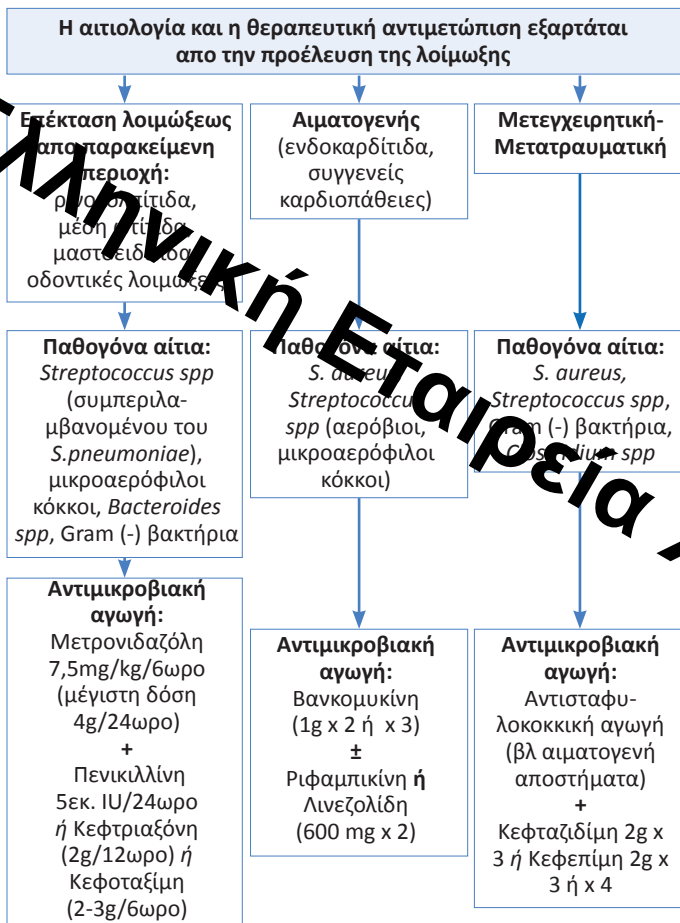
3. Η αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί αναλόγως των μικροβιολογικών αποτελεσμάτων του ENY. Εάν απομονωθεί MSSA ή MSSE συνιστάται η αντικατάσταση της βανκομυκίνης ή της λινεζολίδης με αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη. Επί απομονώσεως MRSA ή MRSE από το ENY συνιστάται και η προσθήκη ριφαμπικίνης.
4. Εάν παραμένει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

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

Αντιβιοτικό	Ημερήσια δόση
Βανκομυκίνη	10-20mg
Γενταμικίνη	4-8mg σε ενήλικες
Αμικασίνη	30mg
Κολιστίνη	125.000 IU

Γ. ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

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



Σχόλια

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

Βιβλιογραφία

1. Γιαμαρέλλου Ε και συνεργάτες. Λοιμώξεις και αντιβιοτική Χημειοθεραπεία. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2009, σελ. 453-492.
2. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med 2010;362:146-154.
3. Brouwer MC, Tunkel AR, Mckhann GM 2nd, et al. Brain abscess. N Engl J Med 2014;371:447-456.
4. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. Int J Antimicrob Agents 2013;41:499-508.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. Clin Infect

- Dis 2011;52:285-292.
6. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-2025.
 7. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
 8. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-327.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜ

ΟΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ελένη Γιαμαρέλλου

A. Ταξινόμηση - Ορισμοί

I. Λοιμώδης Ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) συνδεόμενη με την παροχή «Φροντίδων Υγείας» (Healthcare-associated Infective Endocarditis):

Επισημαίνεται να είναι γνήσια νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα (ΝΕ) εκδηλούμενη:

- (i) 48h μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο περιλαμβάνοντας και την πρόληψη ενδοκαρδίτιδα των προσθετικών βαλβίδων ή ενδοκαρδίτιδα που σχετίζεται με νοσηλεία ή/και ιατρονοσηλευτικούς χειρισμούς, οι οποίοι έγιναν εντός νοσοκομείου έως και 6 μήνες πριν την κλινική εκδήλωση της λοίμωξης, ή
- (ii) Ενδοκαρδίτιδα εκδηλούμενη τις πρώτες 48h νοσηλείας στο νοσοκομείο και της οποίας τα συμπτώματα επιφορτίστηκαν πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο ως αποτέλεσμα ακεταμμένης εξωνοσοκομειακής φροντίδας υγείας (non-hospital healthcare-associated endocarditis), όπως:

α. Χορήγηση IV θεραπείας, περιποίηση τραύματος ή ειδικής νοσηλευτικής φροντίδας κατ' οίκον τις τελευταίες 30 ημέρες προ της εμφάνισης της ΛΕ.

β. Συνεδρία αιμοκάθαρσης ή ενδοφλεβίου χημειοθεραπείας τις τελευταίες 30 ημέρες προ της εμφάνισης της ΛΕ.

γ. Νοσηλεία σε νοσοκομείο για ≥ 2 ημέρες τις τελευταίες 90 ημέρες προ της εμφάνισης της ΛΕ.

δ. Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης.

II. Λοιμώδης Ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) εμφυτευμένων ενδoγειακών συσκευών (βηματοδότες, απινιδωτές, VADs-Ventricular Assist Devices)

B. Θεραπεία νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας (NE)

(α) Σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα ή άλλο προσθετικό υλικό από *Staphylococcus aureus* ή *Staphylococcus coagulase negative* (CNS)

Φυσική βαλβίδα

Ευαίσθητος στη μεθικιλίνη¹
MSSA & MRSE²

Αντισταφυλοκοκκική
πενικιλίνη:
12-16g, IV, x 6 εβδομάδες

Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη
MRSA & MRSE³

Νταπτομυκίνη:
800mg/kg/24ωρο, IV
ή
Οξακυκλίνη:
15mg/kg/12ωρο, IV⁴
ή
Τεϊκοπλανίνη:
12mg/kg/24ωρο, IV⁵
Όλα επί 6 εβδομάδες

Επί προσθετικής βαλβίδας επιπλέον:
Γενταμικίνη: 1mg/kg/8ωρο, IV, x 2 εβδομάδες⁶

+
ΡΙφαμπικίνη: 300mg/8ωρο, IV ή per os, x ≥6 εβδομάδες⁷

¹ Όριο ευαισθησίας στην οξακυκλίνη για MSSA: ≤2μg/ml

Όριο ευαισθησίας στην οξακυκλίνη για CNS: ≤0,25μg/ml

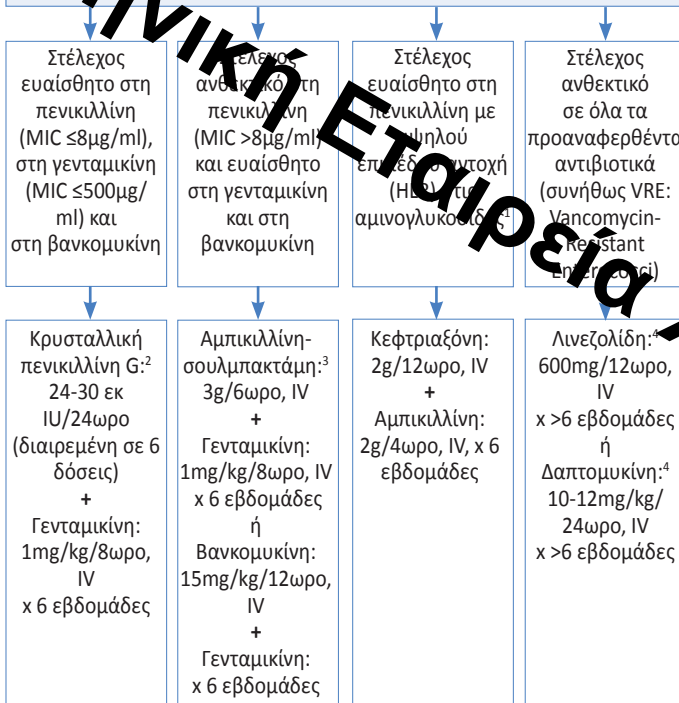
² MSSA: Methicilline-sensitive *Staphylococcus aureus*,
MSSE: Methicilline-sensitive *Staphylococcus epidermidis* (ή CNS)

³ MRSA: Methicilline-resistant *Staphylococcus aureus*,

MRSE: Methicilline-resistant *Staphylococcus epidermidis*

- Εφόσον η MIC στη βανκομυκίνη, για στελέχη MRSA (με τη μέθοδο e-test), είναι $\geq 1\mu\text{g/ml}$, πρέπει να αντικαθίσταται η βανκομυκίνη με δαπτομυκίνη (και όχι με τεϊκοπλανίνη).
- Τα στελέχη *Staphylococcus haemolyticus* είναι ανθεκτικά στην τεϊκοπλανίνη
- Επί αντοχής στη γενταμικίνη και επί ευαισθησίας in vitro προστίθεται μια φθοριοκινολόνη.
- Επί προσθετικής βαλβίδας ή άλλου προσθετικού υλικού, η διάρκεια είναι >6 εβδομάδες

(β) Φυσική ή προσθετική βαλβίδα ή άλλο προσθετικό υλικό από *Enterococcus spp*



¹ Υψηλού επιπέδου ανοχή (HLR) στις αμινογλυκοσίδες: γενταμικίνη (MIC >500µg/ml) και στρεπτομυκίνη (MIC >2000µg/ml). Επί HLR στη γενταμικίνη (MIC >500µg/ml) αλλά όχι στη στρεπτομυκίνη (MIC ≤2000µg/ml), χορηγείται στρεπτομυκίνη σε δόση 15mg/kg ανά 12ωρο (συν πενικιλίνη ή αμπικιλίνη ή βανκομυκίνη, αναλόγως ευαισθησίας)

² Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη, δίδεται βανκομυκίνη + γενταμικίνη x 6 εβδομάδες.

³ Αφορά στελέχη *E. faecalis* που παράγουν β-λακταμάσες.

⁴ Προϋπόθεση η διαπίστωση ευαισθησίας.

(γ) Σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα από
Pseudomonas aeruginosa

Κεφαζοδόνη:¹ 2g/8ωρο, IV

Αμικασίνη: 500mg/12ωρο, IV
x 6 εβδομάδες

¹ Επί ανοχής στην κεφαζοδόνη και με ανάλογη αντιβιογράμματα προτείνονται: Μεροπενέμη (2g/8ωρο, IV) σε συνδυασμό με Αμικασίνη (500mg/12ωρο, IV) ή Πιπερακυλλίνη/ταζομπακτάμη (4.5g/8ωρο, IV) σε συνδυασμό με Αμικασίνη ή Σιπροφλοξασίνη (600mg/12ωρο, IV).

Σχόλια

1. Η εξωνοσοκομειακή ΛΕ αφορά ενδοκαρδίτιδα που εκδηλώνεται συνήθως σε φυσικές βαλβίδες ως αποτέλεσμα μικροβιαμίας από την κοινότητα, προκαλούμενη κατά κανόνα από πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους, σταφυλοκόκκους και εντεροκόκκους.
2. Την τελευταία 20ετία η επίπτωση της ΝΕ έχει τουλάχιστον 10πλασιαστεί ως αποτέλεσμα της προόδου στην ιατρική, αφού αποτελεί κυρίως επιπλοκή της χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων, καθετήρων παρεντερικής διατροφής, βηματοδοτών και άλλων ενδαγγειακών συσκευών και καθετήρων για αιμοκάθαρση.
3. Τα κύρια παθογόνα βακτήρια αφορούν (α) *Staphylococcus aureus* (55%), (β) εντεροκόκκους, (γ) *Coagulase-negative Staphylococci* (CNS), κυρίως σε προσθετικές βαλβίδες και σε εμφυτευμένες

ενδαγγειακές συσκευές, (δ) *Candida* spp, σε προσθετικές βαλβίδες. Οι εντερόκοκκοι αποτελούν το κύριο αίτιο μετά από χειρισμούς στο ουροποιητικό.

4. Η επίπτωση ΛΕ μετά από σχετιζόμενη με κεντρικές γραμμές βακτηριαμιά από *S. aureus* κυμαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία από 6%-23%. Για αυτό το λόγο, αφού αφαιρεθούν οι κεντρικές γραμμές, στις καλλιέργειες των οποίων αναπτύχθηκε *S. aureus*, δίδεται αντισταφυλοκοκκική αγωγή για 2-3 εβδομάδες και ακολουθεί στο τέλος της αγωγής διοισοφάγειο, κατά προτίμηση, υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE). Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό, τότε πρέπει να δίδεται πλήρης θεραπευτική αγωγή για ΝΕ.
5. Στην ελληνική μελέτη (2000-2004) στην οποία συμμετείχαν 20 τριτοβάθμια νοσοκομεία στην περιοχή της Αθήνας, καταγράφηκαν 195 περιπτώσεις ΛΕ, οι οποίες αναλύθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Tully. Η ΝΕ αφορούσε το 21,5% (έναντι του 9-20% στη διεθνή βιβλιογραφία). Οι CNS και οι Εντερόκοκκοι ήταν συχνότεροι επί ΝΕ [27,2% (έναντι 5,2% στη διεθνή βιβλιογραφία, ($p < 0,01$) και 30,9% έναντι 16,3% ($p = 0,05$) αντιστοίχως], ενώ, τέλος, η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν διπλάσια επί ΝΕ συγκριτικά με την ΛΕ από την κοινότητα (39,5% έναντι 18,6%, $p = 0,02$).
6. Σε πολυκεντρική μελέτη που έγινε στην Ελλάδα (2000-2005) επί 1622 ασθενών με ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων, που δεν είχε σχέση με χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, 66% προέρχοντο από την κοινότητα και 34% είχαν σχέση με την παροχή «φυσικών Υγείας».
7. Η ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων αφορά σε (α) «πρώιμη ΛΕ» εκδηλούμενη τους 2 πρώτους μήνες μετά την τοποθέτηση της προσθετικής βαλβίδας (εξίσου για μεταλλική ή βιοπρόθεση ή χειρισμούς TAVI) και είναι γνήσια νοσοκομειακή λοίμωξη, (β) «ενδιάμεση ΛΕ» εκδηλούμενη 3-12 μήνες μετά, και (γ) «όψιμη ΛΕ» μετά από 12μηνο που κατά κανόνα αφορά ΛΕ της κοινότητας, ενώ η «ενδιάμεση» έχει μικτά μικροβιολογικά χαρακτηριστικά με την πρώιμη και όψιμη ΛΕ.
8. Οι λοιμώξεις σε μόνιμα εμφυτευμένες καρδιακές συσκευές αφορούν: (α) λοίμωξη του εμφυτευμένου βηματοδότη ή απινιδωτή, της θήκης και της γεννήτριας ή/και του υποδόριου τμήματος του ηλεκτροδίου ή σε ενδοκαρδίτιδα που αφορά ανεύρεση εκβλαστήσεων στο ενδοκοιλιακό ή/και στο ενδοκολπικό καρδιακό τμήμα του ηλεκτροδίου, (β) λοιμώξεις σε συσκευές υποστηρίξεως της λειτουργίας των κοιλιών (ventricular assist devices-VADs).

Όπως και οι λοιμώξεις σε προσθετικές βαλβίδες, αυτές χαρακτηρίζονται ως «πρώιμες», οι οποίες συμβαίνουν κατά την τοποθέτηση του ξένου σώματος και είναι γνήσιες νοσοκομειακές, και «όψιμες», οι οποίες κατά κανόνα είναι εξωνοσοκομειακές, με τους σταφυλοκόκκους να αφορούν τους κύριους παθογόνους μικροοργανισμούς, ενώ επί λοιμώξεως σε VADs, υψηλό ποσοστό κατέχουν τα Gram(-) αρνητικά βακτήρια όπως η *P. aeruginosa* και η *Candida* spp.

9. Η θεραπεία της καντινιασικής ΛΕ αφορά τη χορήγηση λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β (3-5mg/kg/24ωρο) σε συνδυασμό με 5-φλουοκυτοσίνη (25-37,5mg/6ωρο), IV για >6 εβδομάδες και τολάχιστο για 8 εβδομάδες μετά τη χειρουργική αφαίρεση της βαλβίδας (φυσικής ή προσθετικής), όπως και άλλου μολυσμένου προσθετικού υλικού, η οποία είναι υποχρεωτική. Εφόσον η χειρουργική αφαίρεση είναι ανέφικτη, τότε η αντιμυκητιασική αγωγή δίδεται με ερυθροτροπικό οξύ (ερσοφλουκοναζόλη). Μερικοί ειδικοί συνιστούν συνδυασμό λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β με εχινοκανδίνες, που δραειν στην βιομεμβράνη, ειδικά αν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την 5-φλουοκυτοσίνη.
10. Πρώιμη χειρουργική αντικατάσταση φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας ενδείκνυται επί:
- Καρδιακής ανεπάρκειας III-IV βαθμού (ή μετεχειρουργική!).
 - Εμμένουσας βακτηριαμίας (>8 ημέρες) με εμμένουσας πυρετού παρά την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή (προσοχή στον φαρμακευτικό πυρετό!).
 - Μεγάλης ευκίνητης εκβλάστησης (>10mm) → φόβος κλεισμάτων ή έμβολα τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.
 - Μικροοργανισμών που δεν ανταποκρίνονται στην αντιμικροβιακή αγωγή (όπως πολυανθεκτικοί εντερόκοκκοι, *P. aeruginosa*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, μύκητες).
 - Υποτροπιαζουσών εμβολών με σταθερό ή αυξανόμενο μέγεθος εκβλαστήσεων.
11. Η επίπτωση επαναλοιμώξης της καινούργιας βαλβίδας είναι 3-10%, ενώ η θνητότητα της ΛΕ με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς καρδιοχειρουργική παρέμβαση είναι 50-80%. Επί θετικής καλλιέργειας της εξαιρεθείσας βαλβίδας απαιτείται θεραπεία διάρκειας 6 εβδομάδων, μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επί στείρας καλλιέργειας της βαλβίδας τα αντιμικροβιακά θα χορηγηθούν έως ότου συμπληρωθούν οι 6 εβδομάδες θεραπείας συνολικά (ή 2 εβδομάδες από τη χειρουργική επέμβαση). Σε

ασθενείς με ΛΕ και αρνητικές αιμοκαλλιέργειες που οδηγούνται σε επέμβαση είναι αναγκαίο, εκτός της καλλιέργειας ιστού της βαλβίδας, να γίνεται και PCR για κοινά βακτήρια και *C. burnetii* στον ιστό της βαλβίδας.

12. Η λινεζολίδη ως βακτηριοστατικό αντιβιοτικό δεν πρέπει να χορηγείται σε σταφυλοκοκκική ενδοκαρδίτιδα.
13. Η τεϊκοπλανίνη δυνατό να προκαλέσει φαρμακευτικό πυρετό ο οποίος αργεί να υποχωρήσει μετά τη διακοπή της, λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημισείας ζωής.

Βιβλιογραφία

1. Baddley LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1462.
2. Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002;50:91-105.
3. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:763-769.
4. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Health-care-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1683-1690.
5. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). The 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-3128.

ΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

X. Γώγος, Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Ι. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ 1991/2001

1. Απλή ή Ανεπίπλεκτη Σήψη

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

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

2. Σοβαρή Σήψη

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

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 0,08$ και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος.
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** ποσότητα αποβολών νεφρών $<0,5 \text{ ml}/\text{ώρα}/\text{kg}$ βάρους σώματος εντός των τελευταίων δύο ωρών, εφόσον έχει αποκατασταθεί το ισοζύγιο υγρών του ασθενούς.
- **Μεταβολική οξέωση:** $\text{pH} < 7,30$ ή έλλειμμα βάσης $> 5 \text{ mmol/l}$ & τιμή γαλακτικού οξέος > 2 φορές την ανώτερη φυσιολογική.
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** αιμοπετάλια $<100.000 \text{ κκχ}$ ή $\text{INR} > 1,5$.
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης.
- **Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων:** πχ ήπατος, εντέρου κλπ.

3. Σηπτική Καταπληξία

Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική

αρτηριακή πίεση <90mmHg για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων / αγγειοσυσπαστικών

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

(σχήμα 1)

Απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία αποτέλεσμα της μη αρμονικής απάντησης του ξενιστή σε μία λοίμωξη.

Ο ορισμός εξαρτάται από την παρουσία κριτηρίων τα οποία συνοδεύονται με θνητότητα τουλάχιστον 10%.

Ασθενής με επί νοσοκομειακό περιβάλλον, στο ΤΕΠ ή νοσηλευόμενος κ.λπ. ΜΕΘ

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

- ≥ 22 αναπνοές/λεπτό
- Συστολική αρτηριακή πίεση < 100mmHg
- Αιφνίδια διαταραχή επιπέδου συνείδησης

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

Ορισμός ΣΗΨΗΣ → ΥΠΑΡΞΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ + ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA* ≥ 2

Ορισμός ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ (ισχύει για όλους τους ασθενείς)

Κάθε σήψη η οποία συνοδεύεται από όλα τα κάτωθι:

- Μέση αρτηριακή πίεση <65 mmHg οποία δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών
- Γαλακτικό ≥ 2 mmol/l
- Ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων

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

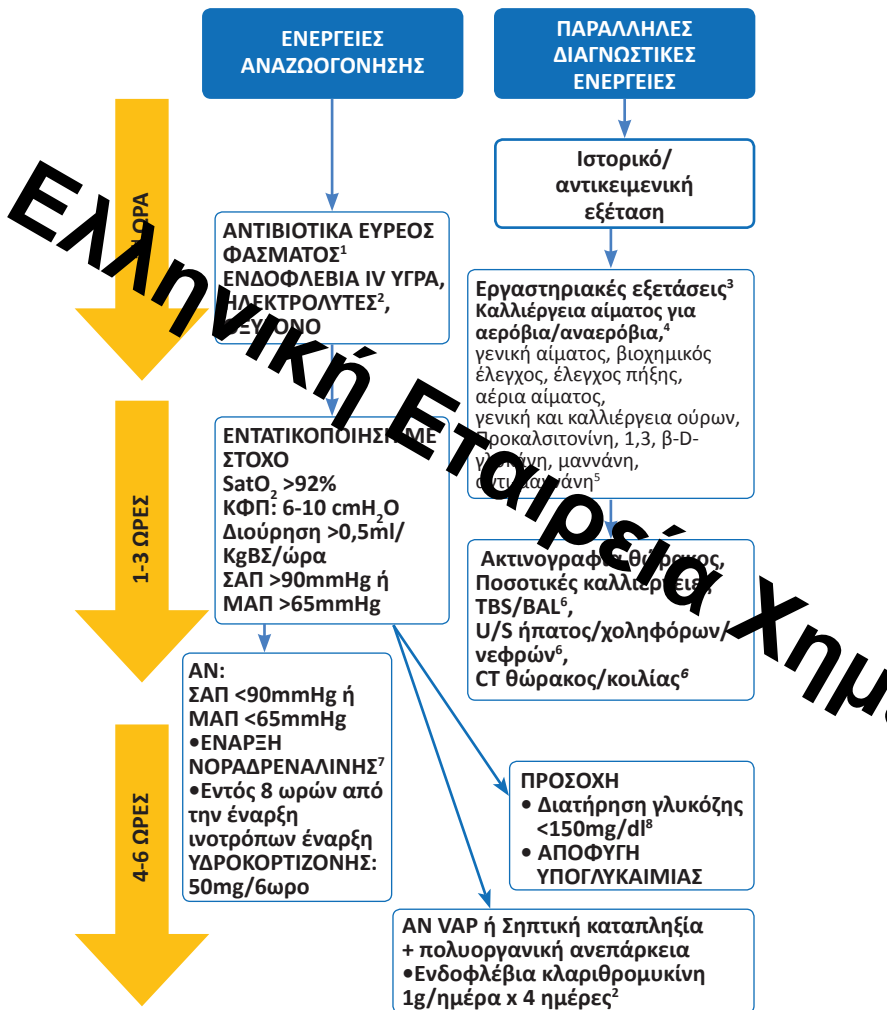
Σχήμα 1



Πίνακας 1

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

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



1. Μέγιστη επιτρεπτή πρώτη δόση εφόδου, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, η οποία πρέπει να δίνεται στο ΤΕΠ εντός μιας ώρας από την προσέλευση του ασθενή.

α) Για ασθενείς της κοινότητας, ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή, αναλόγως της εστίας λοίμωξης. Σε αρκετές περιπτώσεις (π.χ. λοιμώξεις ουροποιητικού, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις) συνιστάται η προσθήκη αμινογλυκοσίδης για τις πρώτες ημέρες θεραπείας, λόγω της ταχείας βακτηριοκτόνου δράσης.

β) Για τον νοσοκομειακό ασθενή εκτός ΜΕΘ, μία άπαξ δόση 4,5g πυπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης ακολουθούμενη από μία δόση 1g βανκομυκίνης.

γ) Για τον ασθενή με παρουσία παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα (νοσηλεία σε τμήμα ή σε ΜΕΘ το τελευταίο 3μηνο, αιμοδιάλυση >30 ημέρες, λήψη καρβαπενεμών στο παρόν ή το τελευταίο 3μηνο, διαμονή σε Οίκους Χρόνιας Φροντίδας ή Αποκατάστασης), ανεξαρτήτως προέλευσης της λοίμωξης προτιμάται το αντιμικροβιακό είναι μία άπαξ δόση 2g μεροπενέμης ακολουθούμενη από άπαξ δόση 1g βανκομυκίνης. Η συνέχιση της αγωγής τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

δ) Για τον ασθενή που εκδηλώνει σήψη ενώ νοσηλεύεται σε ΜΕΘ το είδος των αντιμικροβιακών εξαρτάται από την επικρατούσα αντοχή στο νοσοκομείο νοσηλείας. Προτείνεται φόρτιση με 200mg τιγκεκυκλίνης και 9×10^6 IU κολιστίνης. Η συνέχιση της αγωγής, όσον αφορά τη κολιστίνη, τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

ε) Συνιστάται αποκλιμάκωση ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών δηλαδή, διακοπή χορηγούμενης αντισταφυλοκοκκικής ή αντιμυκητιασικής αγωγής εφόσον δεν απομονωθούν στελέχη σταφυλοκόκκου ή μυκήτων από τις καλλιέργειες, ή τροποποίηση σε αντιμικροβιακό στενότερου φάσματος ή διακοπή των αντιβιοτικών αν αποδειχθεί ότι δεν πρόκειται για λοίμωξη. Διάρκεια θεραπείας έως 2 εβδομάδες.

2. Ιδανικά μέσω κεντρικού καθετήρα

3. Αποσκοπούν τόσο στην διάγνωση όσο και στον καθορισμό του σταδίου σήψης

4. Και από κεντρικό καθετήρα (εφόσον υπάρχει)
5. Επί υψηλής υποψίας συστηματικής καντιντίασης
6. Εφόσον κριθεί αναγκαίο
7. Πρέπει να υπάρξει εκτίμηση της ανάγκης εφαρμογής τεχνητού αερισμού
8. Χρησιμοποιείται η γλυκόζη πλάσματος (ή αερίων αίματος) και όχι η τιμή τριχοειδικού σακχάρου.

Βιβλιογραφία

1. Ενημερωτικό δελτίο για τη σήψη. Ελληνική Ομάδα Μελέτης Σήψης, Απρίλιος 2014
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, et al. Effect of dexamethasone in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 2014;57:1111-1118.
4. Katsenos CS, Antonopoulou AN, Alosolidou EN, et al. Early administration of hydrocortisone treatment after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. Crit Care Med 2014;42:1651-1657.
5. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. BMC Infect Dis 2014;14:272. doi: 10.1186/1471-2334-14-272
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-810.
7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, et al. Validation of the new sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. Clin Microbiol Infect 2016 Nov 14. pii: S1198-743X(16)30558-4

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Γ. Α. Δαΐκος

Ως πολυανθεκτικά (multidrug resistant, MDR) ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε ≥ 3 κατηγορίες αντιβιοτικών, ως εκτεταμένης αντοχής (extremely drug resistant, XDR) τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών με εξαίρεση τις πολλαμίνες, την τιγκεκυκλίνη και τη φωσφομυκίνη και ως πανανθεκτικά (pandrug resistant, PDR) αυτά που έχουν αντοχή σε όλα τα κυκλοφορούντα αντιβιοτικά. 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 φάρμακου με υψηλή πιθανότητα δράσης έναντι του παθογόνου, 3) χορήγηση των αντιβιοτικών σε επαρκείς δόσεις ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη έκθεση του παθογόνου στο χορηγούμενο αντιβιοτικό, και 4) άμεση αφαίρεση ή παροχέτευση της εστίας της λοίμωξης εάν υπάρχει.

A. Πολυανθεκτικά gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (Extended Spectrum Beta-lactamases, ESBLs)

Η εμπειρική αγωγή λοιμώξεων που ενδέχεται να οφείλονται σε gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ESBL θα πρέπει να περιλαμβάνει **μιπενέμη** ή **μεροπενέμη**. Η **ερταπενέμη** μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αλλά δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Όταν γίνουν γνωστές οι ευαισθησίες του παθογόνου κι εφόσον ο άρρωστος έχει σταθεροποιηθεί, μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση της αγωγής σε **κεφεπίμη** (2 gr ανά 8ωρο) υπό την προϋπόθεση η MIC του παθογόνου

μικροοργανισμού είναι $\leq 2\text{mg/L}$. Σε ασθενείς με ουρολοίμωξη ή λοίμωξη των χοληφόρων από κολοβακτηρίδιο που παράγει ESBL και έχει MIC $\leq 16\text{mg/L}$ μπορεί να χορηγηθεί **πιπερακιλίνη-ταζοβακτάμη** (4,5 g q 6h). Οι κινολόνες, οι αμινογλυκοσίδες και η κοτριμοξαζόλη είναι αποτελεσματικές σε λοιμώξεις του ουροποιητικού, ωστόσο η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στα ανωτέρω αντιβιοτικά από στελέχη που παράγουν ESBL περιορίζει τη χρήση τους. Ο συνδυασμός **κεφτολοζάνης/ταζοβακτάμης** που πρόσφατα έλαβε έγκριση για επιπλεγμένες εσθροκλιακές λοιμώξεις και ουρολοιμώξεις, είναι δραστικός έναντι των περισσότερων εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL σε αντι-σταφυλόκοκκων *Pseudomonas aeruginosa* υπό την προϋπόθεση ότι τα στελέχη αυτά δεν παράγουν καρβαπενεμάσες. Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού η νιτροφουρανόνη (100 mg PO q 8 h για 7 ημέρες), η φωσφομυκίνη (3 g PO εφ'άπαξ και η πιβμεκιλλινάμη (400 mg PO q 8 h για 3 ημέρες) μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτικές επιλογές.

B. Gram-αρνητικά βακτηρίδια με αντοχή στις καρβαπενέμες

Σε νοσηλευτικά τμήματα στα οποία ο επιπολασμός των gram-αρνητικών βακτηρίων με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι υψηλός, η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει συνδυασμό δύο αντιβιοτικών, ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα επιτυχούς κάλυψης του παθογόνου μικροοργανισμού (π.χ. καρβαπενέμη με κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδη). Μετά την ταυτοποίηση του παθογόνου και τον προσδιορισμό των ευαισθησιών του, η αγωγή τροποποιείται με βάση το αντιβιογράμμα. Οι θεραπευτικές επιλογές ανάλογα με το είδος του μικροβίου καθορίζονται στα ακόλουθα:

- Εντεροβακτηριακά (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*): κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, αμινογλυκοσίδες, φωσφομυκίνη, κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και σε ορισμένες περιπτώσεις αζτρεονάμη ή καρβαπενέμες
- *Pseudomonas aeruginosa*: κολιστίνη, αμινογλυκοσίδες, φωσφομυκίνη, κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και σε ορισμέ-

νες περιπτώσεις αζτρεονάμη

- *Acinetobacter baumannii*: κολιστίνη, αμινογλυκοσίδες, τιγκεκυκλίνη και σε ορισμένες περιπτώσεις σουλμπακτάμη.

Σχόλια - Επεξηγήσεις

Σε λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά η μονοθεραπεία με οποιονδήποτε από τους παραπάνω αντιμικροβιακούς παράγοντες οδηγεί σε απaráδεκτα υψηλά ποσοστά αποτυχίας, ιδίως σε βαρέως πάσχοντες με σοβαρές λοιμώξεις. Ως εκ τούτου σε σοβαρές λοιμώξεις (βαριά σήψη ή σηπτική καταπληξία) και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς συνιστάται χορήγηση συνδυασμού δύο αντιβιοτικών (βλ. σχήμα 1). Η μεροπενέμη δύναται να χρησιμοποιηθεί υπό τις κάτωθι προϋποθέσεις: α) η MIC να είναι $\leq 8\text{mg/L}$, και β) η χορήγηση να γίνεται σε υψηλές δόσεις και σε 3ωρη έγχυση για επιτυχάνεται η επιθυμητή έκθεση του μικροοργανισμού στο φάρμακο (η μιτενέμη δεν είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου και γι' αυτό δεν χορηγείται σε έγχυση). Στις περιπτώσεις που ο παθογόνος μικροοργανισμός παράγει μεταλλο-β-λακταμάση η δραστική ευαισθησία στην αζτρεονάμη τότε ο συνδυασμός αζτρεονάμης με μία αμινογλυκοσίδα ή με κολιμυκίνη είναι εύλογος. Σε περιπτώσεις ανοχής σε όλα τα β-λακταμικά, τότε το θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει δύο άλλα αντιμικροβιακά που να έχουν in vitro δράση έναντι του παθογόνου μικροοργανισμού (π.χ. κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδα +/- τιγκεκυκλίνη ή φωσφομυκίνη).

Ο νέος συνδυασμός κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης είναι δραστικός έναντι εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBP, AmpC και καρβαπενεμάσες τύπου KPC και OXA-48 αλλά δεν καλύπτει *Acinetobacter* και στελέχη που παράγουν μέταλλο-β-λακταμάσες. Η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε τεκμηριωμένες λοιμώξεις, ως ειδική θεραπεία και όχι ως εμπειρική. Το είδος της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος, π.χ σε ουρολοιμώξεις προτιμώνται η φωσφομυκίνη και οι αμινογλυκοσίδες, ενώ σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και σε λοιμώξεις δέρμα-

τος και μαλακών μορίων προτιμάται η τιγκεκυκλίνη. Η διάρκεια θεραπείας αφορά 10-14 ημέρες. Στις περιπτώσεις στις οποίες ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πανανθεκτικός (PDR), υπάρχουν πειραματικά δεδομένα και περιορισμένη κλινική εμπειρία που υποστηρίζουν τη χορήγηση δύο καρβαπενεμών (ερταπενέμη 1 g ημερησίως με μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες σε τρίωρη έγχυση, προηγείται η χορήγηση της ερταπενέμης και ακολουθεί η χορήγηση της μεροπενέμης) ± κολιστίνη.

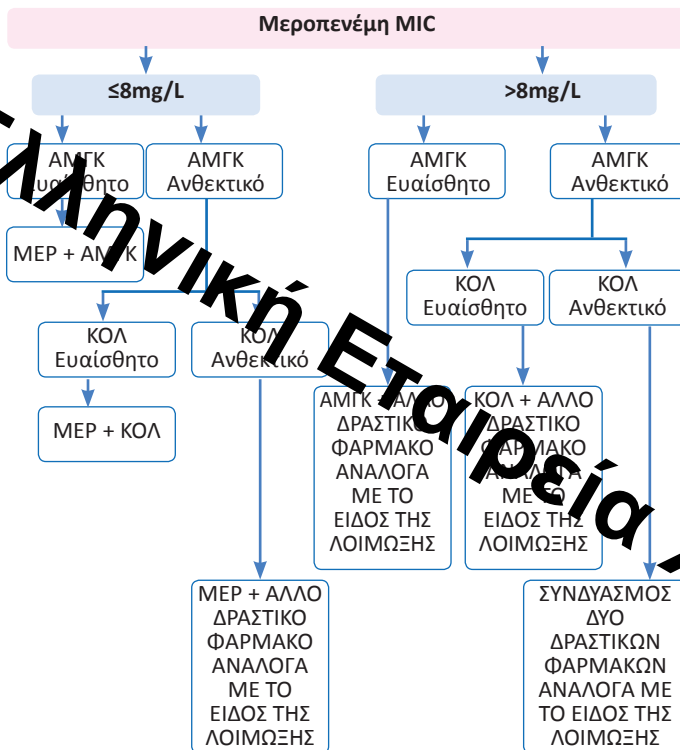
Σε λοιμώξεις από *Acinetobacter* δύναται να χρησιμοποιηθεί η ερπικυκλίνη-σουλπρακτάμη σε υψηλές δόσεις 18-24 gr/ημέρα μόνη ή σε συνδυασμό με κολιστίνη ανάλογα με την βαρύτητα της λοίμωξης υπό την προϋπόθεση ότι η MIC του παθογόνου στελέχους είναι $\leq 8\text{mg/L}$. Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η χορήγηση κολιστίνης ή/και τιγκεκυκλίνης. Φαίνεται όμως ότι η μονοθεραπεία με κολιστίνη είναι επαρκής σε λοιμώξεις από *Acinetobacter baumannii*. Πρόσφατα έχει προταθεί συνδυασμός βανκομυκίνης + κολιστίνης για λοιμώξεις από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *Acinetobacter*, βασισμένος στην επίδραση της κολιστίνης στην κυτταρική μεμβράνη του μικροβίου ώστε διερχόμενη η βανκομυκίνη να γίνεται δραστική.

Οι θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από XDR *Pseudomonas* συνήθως περιορίζονται στην κολιστίνη και φωσφομυκίνη και ενίοτε στην αζτρεονάμη για στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου VIM. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί εάν η μονοθεραπεία με κολιστίνη είναι εξίσου αποτελεσματική με θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν δύο δραστικά φάρμακα, σε σοβαρές λοιμώξεις από XDR *Pseudomonas* ίσως είναι προτιμότερο να χορηγούνται δύο δραστικά φάρμακα π.χ. κολιστίνη + φωσφομυκίνη ή κολιστίνη + αζτρεονάμη. Η διάρκεια θεραπείας για XDR *Acinetobacter* και *Pseudomonas* πρέπει να είναι τουλάχιστον 14 ημέρες.

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

μετώπιση πνευμονίας σχετιζόμενης με μηχανική αναπνοή.

Σχήμα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες.



Daikos et al. Exp Rev Antinfect Ther 2012, τροποποιημένο

ΑΜΓΚ= αμινογλυκοσίδες, ΜΕΡ=μεροπενέμη, ΚΟΛ=κολιστίνη

Πίνακας 1. Δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα

Φάρμακο	Δόση φόρτισης	Δοσολογία σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία	Σχόλια
Μεροπενέμη	Δεν απαιτείται	2g q 8h iv έγχυση σε 3 ώρες	Οι καρβαπενέμες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιβιοτικό. Η πιθανότητα κλινικής ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερη όταν η MIC της μεροπενέμης είναι ≤ 8 mg/L
Κολιστίνη	9MIU	4,5 MIU iv q 12h. Η πρώτη δόση συντήρησης να δίνεται 12h μετά τη δόση εφόδου. Ενδοραχιαία/ ενδοκοιλιακά: 125.000-250.000 IU Εισπνεόμενη: 1-3 MIU q 8h	Για λοιμώξεις που οφείλονται σε μαρσοοργανισμούς με MIC $\geq 0,5$ mg/L η κολιστίνη συνιστάται να χορηγείται σε συνδυασμό με ένα άλλο δραστικό αντιβιοτικό. Για προσαρμογή της δόσης σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια βλ. Κεφ. 15

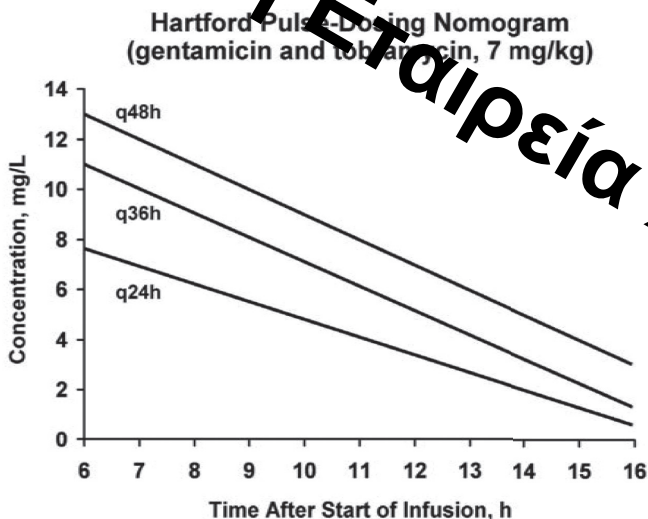
Αζτρεονάμη	Δεν απαιτείται	2g q 6h iv έγχυση σε τρίωρη έγχυση	Η αζτρεονάμη μπορεί να είναι δραστική σε λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάση χωρίς σύγχρονη παραγωγή ESBL. Συνιστάται να χορηγείται σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη ή με κολιστίνη.
Σουλμπακτάμη	Δεν απαιτείται	5 με 8g σουλμπακτάμης ή 2-24g αμικιλίνης (σουλμπακτάμης) σε 3-4 ώρες, σε τρίωρη έγχυση	Μόνο για <i>Acinetobacter baumannii</i> με MIC αμικ./σουλμπακτάμης ≤8 mg/L ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κολιστίνη σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις
Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη	Δεν απαιτείται	2,5g q 8h iv σε δίωρη έγχυση	Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε τεκμηριωμένες λοιμώξεις, ως ειδική θεραπεία έναντι μικροβίων που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC, OXA-48

Τιγκεκυκλίνη	100mg	50mg q 12h iv	Σε βακτηριαμιές και λοιμώξεις του αναπνευστικού ή όταν MIC >0,5 mg/L συνιστάται η χορήγηση υψηλών δόσεων (200mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 100mg q 12h) και κατά προτίμηση σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιβιοτικό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ουρολοιμώξεις καθώς δεν επιτυγχάνει επαρκείς συγκεντρώσεις στα ούρα.
Γενταμικίνη	Δεν απαιτείται όταν χορηγούνται κατά ώσεις	5-7 mg/kg, σε έγχυση για μια ώρα, q24h	Η χορήγηση κατά ώσεις είναι προτιμότερη απ' ό,τι σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις. Η επιθυμητή C _{max} στον ορό είναι 10 x MIC του μικροοργανισμού. Η προσαρμογή της δόσης γίνεται με βάση το νομόγραμμα του Hartford (Σχήμα 2)
Αμικασίνη		15-20 mg/kg, σε έγχυση για μία ώρα, q 24h	

Φωσφομυκίνη	Δεν απαιτείται	18-24g iv σε 3 δόσεις	Σε συστηματικές λοιμώξεις πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο δραστικό φάρμακο λόγω κινδύνου ανάπτυξης αντοχής
-------------	----------------	-----------------------	--

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

Σχήμα 2



Σχόλια

Συνιστάται προσδιορισμός των επιπέδων της χορηγούμενης αμινογλυκοσίδης 6-14 ώρες μετά την έναρξη της πρώτης δόσης. Εάν τα επίπεδα βρίσκονται κάτω από την περιοχή q24h, η χορήγηση συνεχίζεται κάθε 24h, εάν τα επίπεδα βρίσκονται στην περιοχή μεταξύ q24h και q36h, το φάρμακο χορηγείται κάθε 36h. Επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα για την αμικασίνη, το δοσολογικό σχήμα είναι δυνατόν να υπολογισθεί κατά προσέγγιση εάν διαιρέσουμε την ανευρεθείσα συγκέντρωση αμικασίνης με 2 και στη συνέχεια χρησιμοποιήσουμε το ως άνω νομόγραμμα όπως στη γενταμικίνη.

Βιβλιογραφία

1. Tsakos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* blood-stream infections lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2321-2327.
2. Garnacho-Montes J, Tsimouroulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-2075.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281.
4. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-3436.
5. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943-950.
6. Nation RL, Garonzic SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2016 Dec 23. doi: 10.1093/cid/ciw839.

ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ

Αναστασία Αντωνιάδου

Αποτελεί υποκατηγορία του κλασσικού πυρετού αγνώστου αιτιολογίας.

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

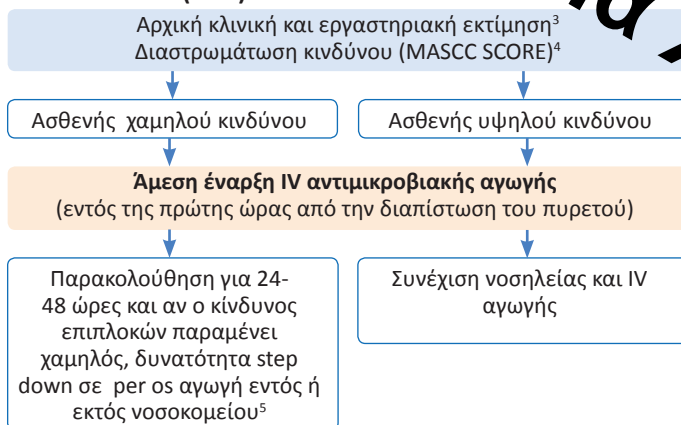
FUO ΣΤΟΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ: Πυρετός στον ασθενή με <500 ουδετερόφιλα, στον οποίο η διάγνωση δεν έχει τεθεί μετά από κατάλληλη εκτίμηση για ≥ 2 ημέρες, η οποία περιλαμβάνει και καλλιέργειες που επωάζονται για ≥ 2 ημέρες. Αποτελεί το 40-60% των περιπτώσεων ουδετεροπενικού πυρετού. Αντιμετωπίζεται άμεσα με εμπειρική έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής σαν ιατρικώς επείγουσα κατάσταση λόγω της υψηλής θνητότητας που τον συνοδεύει (το πρώτο 24ωρο (ο ουδετεροπενικός ασθενής δεν μπορεί να αναγνωρίσει φλεγμονώδη αντίδραση και μπορεί ο πυρετός να υποκρύπτει σοβαρή λοίμωξη ή βακτηριαιμία). Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς είναι ευάλωτοι από κοινά μικρόβια και μύκητες.

- **FUO ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ:** Πυρετός στον ασθενή με τεκμηριωμένη HIV λοίμωξη, διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών αν νοσηλεύεται και 4 εβδομάδων αν είναι εξωτερικός ασθενής και στον οποίο η διάγνωση δεν έχει τεθεί μετά από κατάλληλη εκτίμηση για ≥ 3 ημέρες, η οποία περιλαμβάνει και καλλιέργειες που επωάζονται για ≥ 2 ημέρες. Δεν είναι ιατρικώς επείγουσα κατάσταση, αν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός και χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια. Η διαφοροδιάγνωση θα στηριχθεί στην τιμή των CD₄ T λεμφοκυττάρων, αφού

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

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

ΠΥΡΕΤΟΣ¹ (FUO) ΣΤΟΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ² Ασθενή



Αρχική εμπειρική αγωγή στον ασθενή με ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας (FUO)⁶

Αντιψευδομοναδική β- λακτάμη (πιπερακιλλίνη-ταζομποκτάμη, κεφαζινίμη, κεφεπίμη) ή αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη)⁷ με αμινογλυκοσίδη⁸

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

Υπάρχει ένδειξη προσθήκης βανκομυκίνης;⁹

Αν ναι, προσθήκη βανκομυκίνης

Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά;¹⁰

Αν ναι, προσθήκη κολισίνης ή/και τιγκεκυκλίνης ή/και φωσφομυκίνης

Υπάρχει γνωστός αποικισμός από VRE;

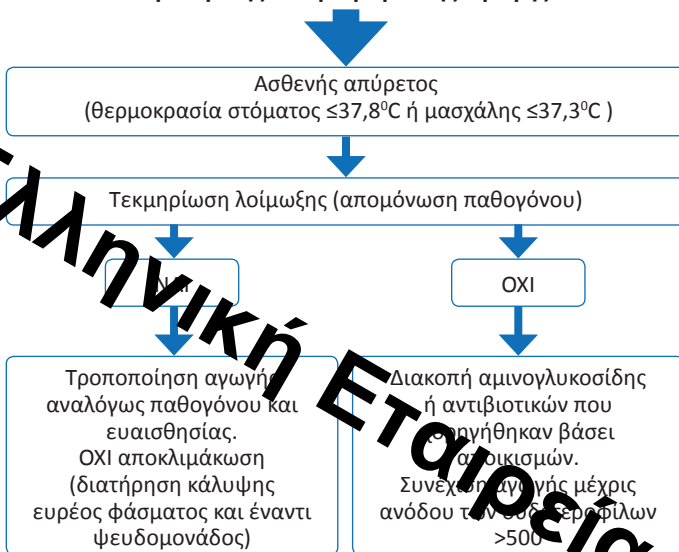
Αν ναι, προσθήκη νταπτομυκίνης ή/και λινεζολιδης αντί της βανκομυκίνης¹¹

Υπάρχει αλλεργία στις β-λακτάμες;

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

Αν η αλλεργία αφορά όλες της β-λακτάμες ή αφορά αναφυλακτική αντίδραση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αζτρεονάμη ή συπροφλοξασίνη (εφόσον δεν έχει χρησιμοποιηθεί σαν προφύλαξη). Σε αυτή την περίπτωση θα προστεθεί βανκομυκίνη για την κάλυψη των στρεπτοκόκκων του στόματος⁹

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



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



Σχόλια

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

προφίλ αυτό συνήθως αφορά ασθενείς με συμπαγείς όγκους όπου η ουδετεροπενία έχει μικρή διάρκεια.

5. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να συνεχίσουν αγωγή από το στόμα και στο σπίτι αν δεν έχουν γαστρεντερικές διαταραχές, έχουν φροντίδα στο σπίτι και υπάρχει η δυνατότητα πρόσβασης στο νοσοκομείο σε λιγότερο από μια ώρα αν παραστεί ανάγκη, υπάρχει δε δυνατότητα το νοσοκομείο να τους δεχτεί σε 24ωρη βάση, 7 μέρες την εβδομάδα. Στην ελληνική πραγματικότητα δεν υπάρχει πάντα η δυνατότητα εφαρμογής του μέτρου της θεραπείας στο σπίτι του ουδετεροπενικού πυρετού.

Η αρχική εμπειρική αγωγή καλύπτει τα κοινά μικροβιακά παθογόνα στα οποία είναι ευάλωτος ο ουδετεροπενικός ασθενής. Πύλη εισόδου για αυτά αποτελεί συνήθως ο πεπτικός σωλήνας λόγω της συνυπάρχουσας βλεννογονίτιδας, ο οποίος και είναι επιοικισμένος με νοσοκομειακά παθογόνα έναντι των οποίων πρέπει να στρέφεται η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή.

7. Η αρχική εμπειρική αγωγή πρέπει να καλύπτει τα νοσοκομειακά Gram αρνητικά παθογόνα (οπωσδήποτε την ψευδομονάδα που είναι το παθογόνο με την μεγαλύτερη θνητότητα σε βακτηριαιμία) και τους στρεπτοκόκκους του στόματος (καλύπτονται από την κλύστακιλλίνη ταζομπακτάμη, την κεφεπίμη και τις καρβαπενέμες, αλλά όχι από την κεφταζινίμη, την αζτρεονάμη ή την σιπροφλοξασίνη, στα οποία αν χρησιμοποιηθούν εμπειρικά πρέπει να προστίθεται και κάλυψη για τους στρεπτοκόκκους). Η αρχική αγωγή μπορεί να τροποποιείται ανάλογα με την επιδημιολογία της αντοχής στο νοσοκομείο και τα παθογόνα που απομονώνονται στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, πληροφορίες που απαιτούν συνεχή καταγραφή. Αν είναι εφικτό, κατά την εμπειρική κάλυψη να μην επιλέγονται αντιμικροβιακά που χορηγήθηκαν τον τελευταίο μήνα.

8. Η προσθήκη της αμινογλυκοσίδης δεν γίνεται για συνέργεια αλλά για διεύρυνση του φάσματος, αφού 50-60% των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών παραμένουν ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες και ειδικά την γενταμικίνη. Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται σε εφάπαξ ημερήσια δόση και όχι για περισσότερες από 3 ημέρες αν δεν απομονωθεί παθογόνο.

9. Ενδείξεις προσθήκης βανκομυκίνης ή αντι Gram(+) κάλυψης: α) αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλο κριτήριο σοβαρής σήψης, β) ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο ότι απομονώθηκε Gram θετικό, γ) κλινική υποψία λοίμωξης κεντρικού αγγειακού καθετήρα, δ) λοίμωξη μαλακών μορίων, ε) γνωστός αποικισμός από MRSA, VRE (σε αυτή την περίπτωση επιλογή νταπτομυκίνης ή λινεζολίδης), ή ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο (ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού), στ) βαριά βλεννογονίτιδα σε ασθενή που έλαβε προφύλαξη με κινολόνες, ζ) χρήση κεφταζινίμης, αζτρεονάμης ή σιπροφλοξασίνης στην αρχική εμπειρική αγωγή.
10. Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά: γνωστή εστίαση ή επιδημία στο νοσοκομείο, προηγηθείσα λοίμωξη ανάπτυξη του πυρετού κατά ή μετά τη χορήγηση καρβαπενέμης, ή γνωστός αποικισμός με πολυανθεκτικά. Αν τα πολυανθεκτικά υπάρχουν στο νοσοκομειακό περιβάλλον, συνιστάται η εσομο να λάβει ορθικών δειγμάτων (περιορθικών για τον έλεγχο στενικού ασθενή) για έλεγχο της παρουσίας αποικισμού από πολυανθεκτικά, γεγονός που θα τροποποιήσει αναλόγως και την αρχική εμπειρική αγωγή.
11. Η χρήση της βανκομυκίνης απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων της στον ορό ώστε τα επίπεδα να είναι θεραπευτικά (ελάχιστα επίπεδα: 15-20mg/L). Η δαπτομυκίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πνευμονίας και η δοσολογία της πρέπει να είναι υψηλή (8-10mg/kg). Με τη χρήση της λινεζολίδης καθυστερεί η ανάπλαση του μυελού (περίπου μια εβδομάδα).
12. Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής: Ευαισθησία παραρρινίων και οίδημα προσώπου, ελκωτικές βλάβες με μαύρη εσχάρα στο βλεννογόνο της μύτης ή το στοματοφάρυγγα, πνευμονικά διηθήματα που εμφανίζονται ή επιδεινώνουν υπό αντιμικροβιακή αγωγή, βαρύς αποικισμός με *Candida* (σε 2 θέσεις τουλάχιστον), αποικισμός με ασπέργιλλο, διαδοχικά θετικός δείκτης γαλακτομαννάνης, επιδεινούμενη γενική κατάσταση ασθενούς. Ο κίνδυνος των μυκητιάσεων εμφανίζεται σημαντικός μετά τις πρώτες 10 ημέρες σοβαρής ουδετεροπενίας.
13. Αν υπάρχει θετικός δείκτης γαλακτομαννάνης ή/και

πνευμονικά διηθήματα, προτιμάται η προσθήκη βορικο-
ναζόλης σαν θεραπεία εκλογής για πιθανή ασπεργίλλωση.

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

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

Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων, 2^η έκδοση, ΚΕΕΛΠΝΟ 2015, κεφ. 13, σελ. 181-204.
2. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multiresistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Hematologica* 2013; 98:1836-1847.
3. Flowers C, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:794-810.

4. Freifeld A, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–e93.
5. Kern W, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC Infectious Diseases Group Trial XV. *J Clin Oncol* 2013;31:1149-1156.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Γεώργιος Λ. Δαΐκος

A. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

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

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

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

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

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

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

Κριτήρια του ξενιστή

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

Κλινικά κριτήρια

- Κατώτερο αναπνευστικό (CT με βλάβες συμβατές με μυκητίαση: όζοι με άλω ή μηννοειδή σχηματισμό ή κοιλότητα)
- Τραχειοβρογχίτις (έλκος, οζίδιο, νεκρωτική εσχάρα ή ψευδομεμβράνη)
- Ρινοκολπική λοίμωξη (οξύ εντοπισμένο άλγος ή νεκρωτική εσχάρα συν απεικονιστικά ευρήματα)
- Λοίμωξη ΚΝΣ (εστιακή βλάβη ή ενισχυμένο σήμα μηνίγγων σε MRI ή CT)

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

Μυκητολογικά κριτήρια

- Καλλιέργεια υφομούκητα ή υφές στη μικροσκόπηση από πτύελα, BAL, βρογχικές εκκρίσεις, υλικό από κόλπους προσώπου

Αντιγόνο γαλακτομαννάνης σε αίμα, BAL, ENY

- D - γλουκάνη σε αίμα, BAL, ENY

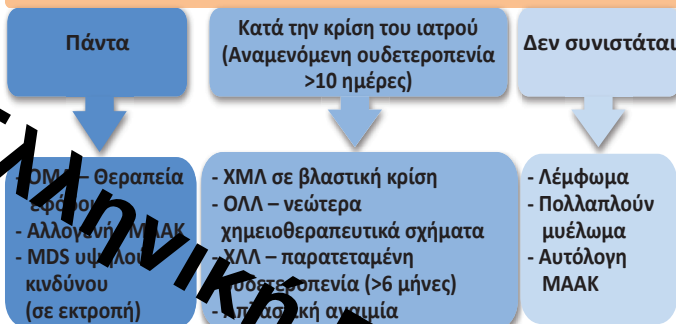
ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ FORTC ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ



Πίνακας 1.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

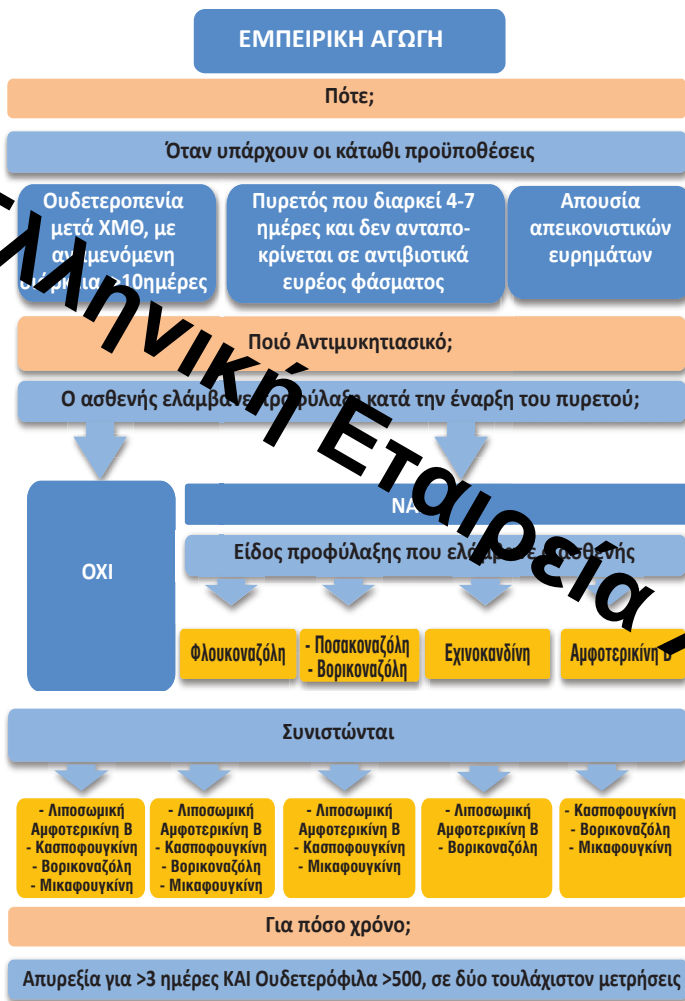
Πότε;



Ποσο Αντιμικητιασικό;

Αντιμικητιασικό	Ενδείξεις
Φλουκοναζόλη: 400 mg x 1, IV	Όταν η επίπτωση λοιμώξεων από υφομόκητες είναι υψηλή
Ποσοκαναζόλη: sir 200 mg x 3, tabl 300 mg x 2 την πρώτη ημέρα και στη συνέχεια 300 mg x 1	Όταν η επίπτωση λοιμώξεων από υφομόκητες είναι υψηλή (συστήνεται μέτρηση σταθμών)
Ιτρακοναζόλη: sir 2,5 mg/kg x 2	Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για ασπεργίλλωση
Βορικοναζόλη: 200 mg x 2, PO ή 4 mg/kg x 2, IV	Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για ασπεργίλλωση (συστήνεται μέτρηση σταθμών)
Μικαφουγκίνη: 50 mg x 1, IV	Συστήνεται σε ασθενείς με αλλογενή ΜΑΑΚ, με χαμηλό κίνδυνο για λοίμωξη από υφομόκητες
Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β Κασποφουγκίνη Ανιτουλαφουγκίνη	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση τους.

Πίνακας 2.



Πίνακας 3.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ

Σε αποδεδειγμένη ή πολύ πιθανή συστηματική μυκητίαση^[1]

Ποίο Αντιμυκητιασικό;

ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ

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

ΜΟΥΚΟΡΜΥΚΩΣΗ

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

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ

Πριν την ταυτοποίηση του είδους

Μετά την ταυτοποίηση του είδους

- Κασποφουγκίνη
- Μικαφουγκίνη
- Λιποσωμική Αμφότερικίνη Β
- Ανιντουλαφουγκίνη

Ανάλογα με το μυκητόγραμμα

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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

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

Σχόλια

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

B. ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΣΟΒΑΡΑ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

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

Εμπειρική Θεραπευτική Αγωγή

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

Πίνακας 4. Κλίμακα Αξιολόγησης κατά Leon

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

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

Προφυλακτική αγωγή

Μόνο σε ασθενείς με:

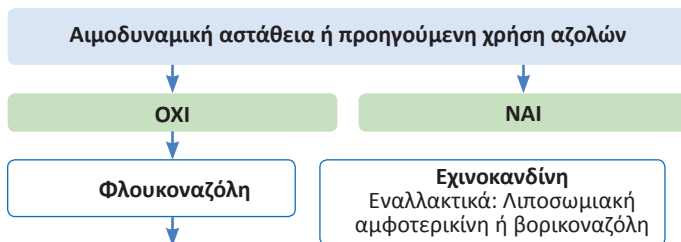
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στη κοιλιά και διατήρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή διαφυγή από τις αναστομώσεις.
- Προτιμάται φλουконаζόλη ή, εναλλακτικά, εχινοκανδίνη. Η διάρκεια παρατείνεται μέχρι να σταματήσει η διαφυγή.

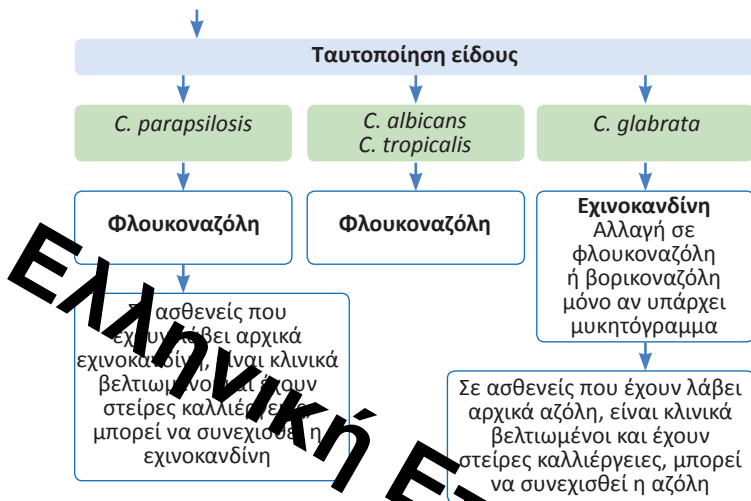
Θεραπεία καντινταιμίας

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

Σχήμα 1. Θεραπεία καντινταιμίας σε σοβαρά πάσχοντες μη αιματολογικούς ασθενείς

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





Βιβλιογραφία

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

«ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE»

Σωτήριος Τσιόδρας, Ηλίας Καραϊσκος

Ορισμός

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

Ο μικροσκοπικός διαγνωστικός έλεγχος που εφαρμόζεται για τη επιβεβαίωση της διάρροιας που σχετίζεται με *C.difficile* περιγράφεται στον Αλγόριθμο 1.

Θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile*

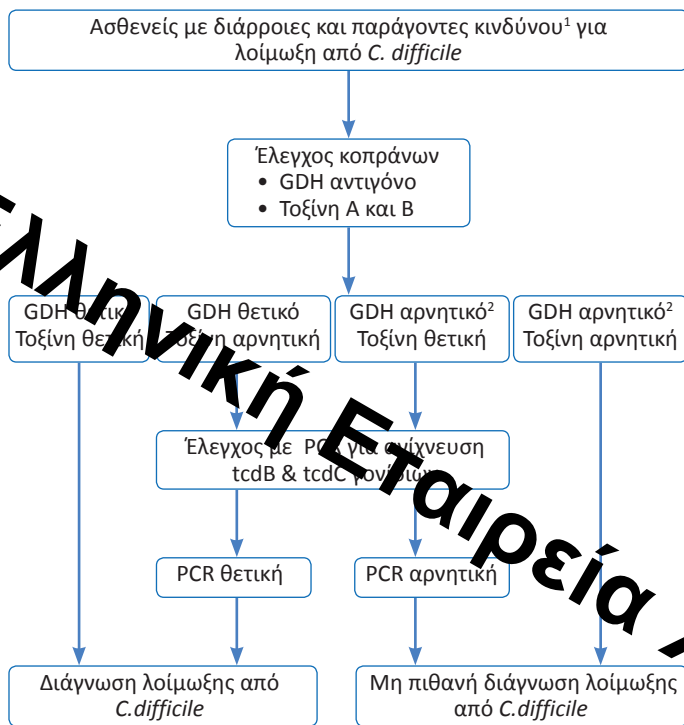
Γενικά Μέτρα Θεραπείας

- Διακοπή των ενοχοποιούμενων αντιβιοτικών, των αναστολέων αντλιών πρωτονίων και αποφυγή των καταπραϊκών και αναλγητικών διότι η αντιπαρασηπτική δράση μπορεί να οδηγήσει σε τοξικό megacolon.
- Άμεσα μέτρα για τη πρόληψη διασποράς της λοίμωξης (απομόνωση ασθενούς, χρήση γαντιών και ρόμπας μιας χρήσης για τους εισερχόμενους, απολύμανση του ιατρικού εξοπλισμού ή εξοπλισμός μίας χρήσης, υγιεινή των χεριών με σαπούνι διότι το οινόπνευμα και τα αντισηπτικά δεν σκοτώνουν τους σπόρους του *C. difficile*. Απολύμανση του χώρου με χλωρίνη μετά την έξοδο του ασθενούς).
- Η δίαιτα εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς.

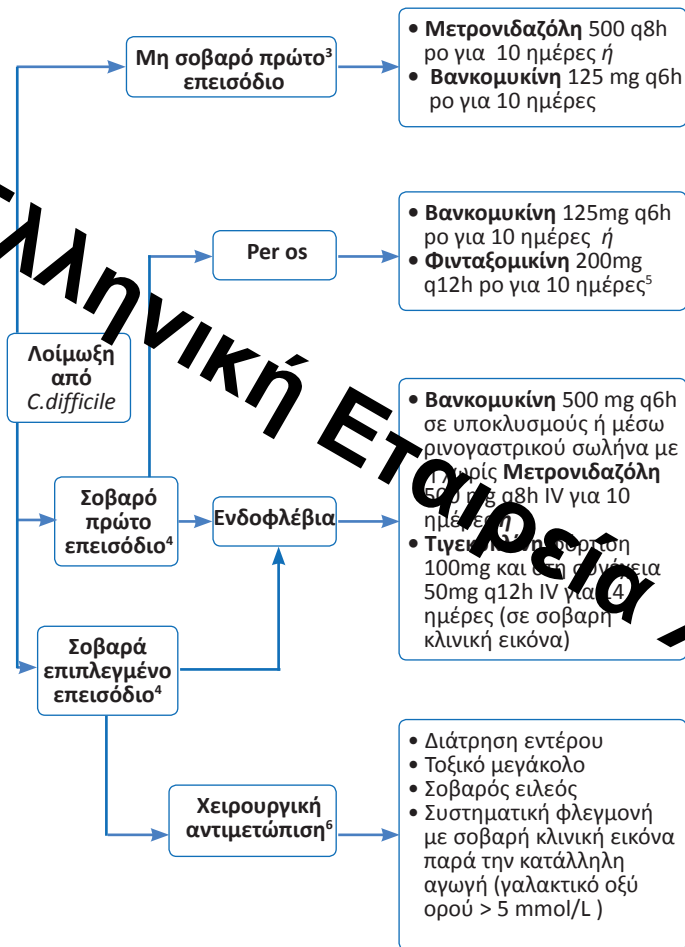
Ειδική Θεραπεία

Η ειδική θεραπεία της λοίμωξης από *C.difficile* περιγράφεται στους αλγόριθμους 2 και 3.

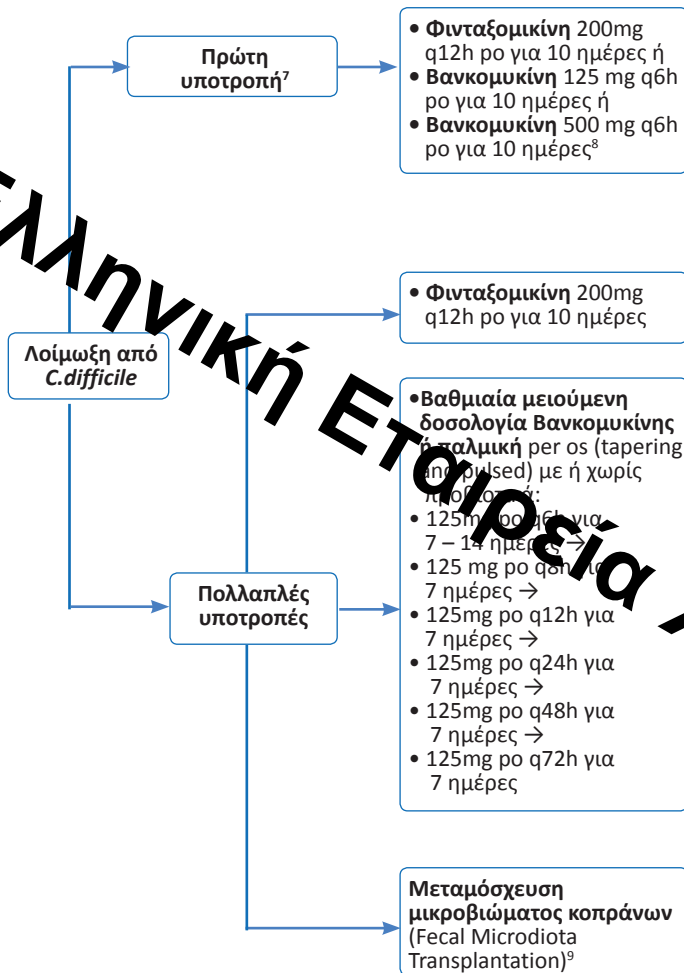
Αλγόριθμος 1. Εργαστηριακή επιβεβαίωση CDI.



Αλγόριθμος 2. Θεραπευτική προσέγγιση πρώτου επεισοδίου



Αλγόριθμος 3. Θεραπευτική προσέγγιση υποτροπής



Σχόλια

- 1. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *C. difficile*:**
 - Χρήση αντιβιοτικών (κυρίως κινολόνες, κλινδαμυκίνη, κεφαλοσπορίνες, β-λακτάμες) το τελευταίο τρίμηνο
 - Ηλικίες ≥ 65 ετών
 - Παρατεταμένη νοσηλεία στο Νοσοκομείο
 - Ασθενείς Κέντρων Αποκατάστασης και Μονάδων Φροντίδας Ηλικιωμένων
 - Ανοσοκαταστολή: HIV λοίμωξη, αντινεοπλασματικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
 - Χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν την αντλία πρωτονίων (PPIs)
 - Εντερική διατροφή
 - Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
 - Προηγμένη χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό και σωληνώσεις
- 2. GDH (Γλουταμική Δεϋδρογενάση):** Ανιχνεύει ένα ένζυμο που παράγεται από όλα τα στελέχη *C.difficile* (με ένα ποσοστό όμως 7 – 10% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων). Η ανίχνευση του δεν διακρίνει τα τοξινογόνα από τα μη τοξινογόνα στελέχη και αποτελεί χρήσιμη εξέταση ως μέθοδο διαλογής.
- 3. Οι μη σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις αφορούν:**
 - Ήπια εικόνα: 3-5 διαρροϊκές κενώσεις/24ωρο και λευκά: $\leq 12.000\text{mm}^3$ ή
 - Μέτρια εικόνα: 6-10 διαρροϊκές κενώσεις/24ωρο, ανορεξία, πυρετός, αδιαθεσία, κοιλιακό άλγος, αφυδάτωση και λευκά έως 15.000mm^3 .
- 4. Οι σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις αφορούν:**
 - Σοβαρή εικόνα: >10 διαρροϊκές κενώσεις ή/και αιματηρές κενώσεις/24ωρο με έντονο κοιλιακό άλγος, υψηλός πυρετός με ρίγη $>38,9^\circ\text{C}$, Λευκά: 15.000mm^3 , έως 50.000mm^3 , αλβουμίνη $< 3\text{mg/dL}$ και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (αύξηση κρεατινίνης κατά 1,5 φορές της βασικής τιμής)
 - Σοβαρά επιπλεγμένη εικόνα: τοξικό megacolon, περιτονίτιδα, υπόταση, λήθαργος, ειλεός, αιμοδυναμική αστάθεια, ARDS, λευκαμοειδής αντίδραση \rightarrow Λευκά 100.000mm^3 και πολυοργανική ανεπάρκεια.
- 5. Η φινταξομικίνη μπορεί να χορηγηθεί όταν υπάρχει υψηλή πιθανότητα υποτροπής (Ηλικία > 65 έτη, συννοσηρότητες, αναγκαιότητα συνέχισης αντιμικροβιακής αγωγής, συνέχιση αγωγής**

με PPI), διότι μειώνει το ποσοστό των υποτροπών.

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

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

8. Η per os δοσολογία της βανκομυκίνης > 125mg συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες στις υποτροπές αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που τεκμηριώνουν την υπεροχή της μεγαλύτερης δόσης.

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

Βιβλιογραφία.

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

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Διονύσιος Βώρος

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

I. Κατηγορίες εγχειρήσεων σε σχέση με την πιθανότητα λοίμωξης.

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

II. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου.

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

III. Είδος αντιβιοτικών - χρόνος έναρξης - διάρκεια χορήγησης

1) Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για προφύλαξη είναι ανάλογα με την ενδογενή χλωρίδα του οργάνου που χειρουργείται

(π.χ. έντερο), πρέπει όμως να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για αποικισμό των χλωρίδων με πολυανθεκτικά νοσοκομειακά βακτήρια, όπως η *Klebsiella pneumoniae* και το *Acinetobacter baumannii*. Αν ο ασθενής έχει λάβει αντιβιοτικά το τελευταίο 6μηνο, επιλέγεται αντιβιοτικό άλλης ομάδας από αυτό που έχει χορηγηθεί (Πίνακες 3 και 4).

2) Ο χρόνος έναρξης είναι πρακτικά η φάση της «εισαγωγής» στην αναισθησία ή με την είσοδο στην αναισθησία, δηλαδή ενδοσφαιρικά σε ≤ 1 ώρα πριν από την εγχειρητική τομή ή με την είσοδο στην αναισθησία. Για αντιβιοτικά που έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης (2-4 ώρες), όπως η βανκομυκίνη και οι κινολόνες, ο χρόνος είναι 2 ώρες πριν την εγχειρητική τομή.

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

Πίνακας 1. Κατηγορίες εγχειρήσεων και ποσοστά λοίμωξης τραύματος.

Είδος επέμβασης	Προέλευση μόλυνσης	Συχνότητα λοίμωξης	Προφύλαξη	Παραδείγματα
Καθαρή	Εξωγενής ή από τη δερματική χλωρίδα	1-2%	Καλή ασηψία	Βουβωνοκήλη, μαστεκτομή
Συνήκη μόλυνση	Ενδογενής χλωρίδα	2-10%	Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (1-2 δόσεις)	Προγραμματισμένη κολεκτομή, εγχειρήσεις χοληφόρων, στομάχου
Μολυσμένη	Ενδογενής χλωρίδα	2-20%	Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (2-3 μέρες)	Τραύματα κοιλίας με ρήξη εντέρου - ειλεός
Ρυπαρή	Ενδογενής χλωρίδα	40%	Θεραπευτική χορήγηση αντιβιοτικών	Περιτοναίδα

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου

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

Πίνακας 3. Προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή για χειρουργικές επεμβάσεις της κοιλίας.

Όργανο	Ενδείξεις	Φάρμακο	Διάρκεια
Οισοφάγος	Κάθε εγχείρηση που διανοίγεται ο αυλός του οργάνου	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹	1-2 δόσεις
Στόμαχος, 12/λο	Έλκος στομάχου, νεόπλασμα στομάχου, πυλωρική στένωση, αιμορραγία	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹ + Μετρονιδαζόλη ή Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις
Χοληφόρα	Ηλικία >70, ίκτερος, λιθίαση χοληδόχου πόρου, προηγηθείσα εγχείρηση, οξεία χολοκυστίτιδα	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹	1-2 δόσεις

Παχύ έντερο	Κάθε εγχείρηση που διανοίγεται αυλός του οργάνου	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹ + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
Παχύ έντερο (σε επείγουσες περιπτώσεις)	Διάρρηση, ρήξη, ανοιχτά τραύματα, απόφραξη, τοξικό megacolon, νέκρωση	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹ + Μετρονιδαζόλη	5-7 ημέρες
Σύγκλιση κολοστομίας	Κολοστομία τύπου δίκανου όπλου ή τελική με περιφερικό κολόβωμα (Hartman)	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ¹ + Μετρονιδαζόλη ή Αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη	1-2 δόσεις
Σκωληκοειδεκτομή		Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή Κινολόνη ² + Μετρονιδαζόλη ή Κεφτριαζόνη + Μετρονιδαζόλη	Αν βρεθεί απλή φλεγμονή, συνεχίζεται η αγωγή με ακόμη 2 δόσεις του αντιβιοτικού.
Ηπατεκτομή	Ίδιες ενδείξεις όπως για τα χοληφόρα	Αγωγή χοληφόρων	1-2 δόσεις
Παγκρεατεκτομή	Κριτήρια σύμφωνα με τη συνυπάρχουσα παθολογία χοληφόρων ή και στομάχου	Αγωγή χοληφόρων	2 δόσεις
Σπληνεκτομή	Σε κάθε περίπτωση	Αμπικιλίνη	Για 2-3 ημέρες IV Ακολουθεί πενικιλίνη per os για 1 έτος και εμβολιασμοί ⁴
Κολπική στερεκτομή	Σε κάθε περίπτωση	Αγωγή σκωληκοειδεκτομής	1-2 δόσεις
Κοιλιακή στερεκτομή	Αν τοποθετηθούν διακολπικές παραχετεύσεις	Αγωγή σκωληκοειδεκτομής	1-2 δόσεις
Καισαρική τομή	Ρήξη υμένων	Αγωγή σκωληκοειδεκτομής ⁵	1-2 δόσεις

Νεφρεκτομή-Προστατεκτομή	Αν η καλλιέργεια ούρων είναι θετική	Αγωγή σύμφωνα με το αντιβιογράμμα (εμπειρικά: κεφτριαξόνη ή κινολόνες που απεκκρίνονται στα ούρα ⁶)	Συνήθως 5 ημέρες
Εγχειρήσεις όπου χρησιμοποιούνται ανθεκτικά υλικά (πλέγμα κήλων κ.ά)	Σε κάθε περίπτωση	Δαπτομυκίνη + Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς	1-2 δόσεις
ERCΡ ή/και σφιγκτηροτομή ⁷	Ενδοχρω	Πυτερακλίνη/ταζομπακτάμη ή Κεφταζιδίμη + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις

¹ Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς: κεφουροσίμη, κεφοξιτίνη, κεφορανίδη (μειονέκτημα της κεφοξιτίνης αποτελεί ο μικρός (<1h) χρόνος ημισείας ζωής).

² Πρέπει να μην δίδεται το ίδιο ή της ίδιας ομάδας αντιβιοτικό που τυχόν χορηγήθηκε για οποιονδήποτε λόγο το τελευταίο 6μηνο.

³ Αν βρεθεί γαγγραινώδης σκωληκοειδής ή διάτρηση, ή η απελευθερωτική αγωγή επί 5 ημέρες με το ίδιο αντιβιοτικό ή άλλου συνδυασμούς.

⁴ 13δύναμο εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου μετά από 2 εβδομάδες (αν δεν έχει ήδη γίνει 2 εβδομάδες πριν, επί προγραμματισμένης σπληνεκτομής). Εκτός του 13δύναμου εμβολίου του πνευμονιοκόκκου πρέπει να δίδεται μετά -6μηνο και το 23δύναμο αντιπνευμονιοκοκκικό (εκτός αν έχει χορηγηθεί την τελευταία 5ετία, οπότε θα επαναχορηγηθεί - σε ασθενείς <65 ετών - αφού παρέλθει η 5ετία και τουλάχιστον 6μηνο μετά το 13δύναμο). Επιπλέον πρέπει να δοθούν τα εμβόλια έναντι του Αιμοφίλου της ινφλουένζας και το αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό, μετά πάροδο μηνός.

⁵ Μετά την περιδέση του λώρου

⁶ Κινολόνες που απεκκρίνονται στα ούρα με σύγχρονες υψηλές στάθμες στο αίμα: σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη

⁷ Απαιτείται προφύλαξη για *Pseudomonas aeruginosa*

Πίνακας 4. Προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή για άλλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Είδος επεμβάσεως	Ενδείξεις	Φάρμακο	Διάρκεια
Ορθοπεδικές	-Εφαρμογή προθέσεων ισχίου και γόνατος -Ανοικτά κατάγματα -Τοποθέτηση ξένων σωμάτων	Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις, μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά
Νευροχειρουργικές	-Κακώσεις βάσης κρανίου -Εφαρμογή προθέσεων	Βανκομυκίνη ¹ + κεφτριαξόνη	1-2 δόσεις
Κεφαλής-τραχήλου	-Αν διανοίγεται η αεροφόρος ή η ανώτερη πεπτική οδός ή αν τοποθετούνται προθέσεις	Όπως στις νευροχειρουργικές επεμβάσεις + μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
Πνευμόνων	-Πνευμονεκτομή ή λοβεκτομή -Τραύματα πνεύμονα	Κεφαλοσπορίνη β' γενιάς ² + Μετρονιδαζόλη	1-2 δόσεις
Καρδιο-χειρουργική	-Γενικά εξωσωματική κυκλοφορία	Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά

Αρτηριών	-Προθέσεις -Δίοδος προθέσεων από βουβωνική χώρα	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς + Μετρονιδαζόλη ή Αμπικιλίνη/ σουλμπακτάμη ή Κεφτριαζόνη + Μετρονιδαζόλη + Βανκομυκίνη	1-2 δόσεις
Προσθηκή Χειρουργική	-Καθαρές με παραγόντες αυτού ή δυνητικά μολυσματικές	Ως επί αρτηριών	1-2 δόσεις

¹ Μπορεί να υποκατασταθεί από την κινεζολίδη, λόγω πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής στο ΕΝΥ

² Βλέπε παρατήρηση 1 του Πίνακα 3

ΓΕΝΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

1. Νεκρωτική Παγκρεατίτιδα

Για την οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα (νέκρωση >45%, στην Ο) και εφ' όσον δεν υπάρχει θετική καλλιέργεια υλικού από διαδερμική FNA, έχει προταθεί προφύλαξη με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά. Όλα τα αντιβιοτικά, με εξαίρεση τις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς, εισέρχονται στον παγκρεατικό ιστό.

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

3. Τραύματα μαλακών μορίων. Τα συνήθη τραύματα που συρράπτονται στα Εξωτερικά Ιατρεία, εκτός από την αντιτετανική προφύλαξη χρειάζονται καλό πλύσιμο και κοινό αντισηπτικό. Μια αναμνηστική δόση εμβολίου τετάνου, εφόσον δεν έγινε την τελευταία 10ετία, είναι

απαραίτητη (ανθρώπινος αντιτετανική σφαιρίνη χορηγείται επιπλέον μόνο σε βαθεία και εξαιρετικά ρυπαρά τραύματα). Αν ο καθαρισμός δεν κριθεί καλός, αρκεί μία δόση κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ενδομυϊκά. Αντιθέτως τα τραύματα από δήγμα θηλαστικών και άλλων ζώων χρειάζονται θεραπευτική χορήγηση από το στόμα για 5 μέρες με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος όπως Αμοξικιλίνη + κλαβουλανικό.

4. Δεν χρειάζεται προφύλαξη σε:

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

Βιβλιογραφία

1. Βώρος Δ, Κρόκος Γ. Χειρουργικές Λοιμώξεις. Χειρουργική – Δ. Βώρος (2^η έκδοση). Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. Αθήνα 2014, σσ. 121-137.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-218.
3. Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of Surgical Site Infection. *Surg Clin North Am* 2009;89:365-389.
4. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2015. 45th Edition. Gilbert DN, Champers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Tenckhoff D, Freedman DO, Pavia AT, Schwartz BS. 45th Edition, 2015.

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

Μαρία Σουλή

Γενικές παρατηρήσεις

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

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

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση	>50-90	10-50	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)	Δοσολογία σε ασθενείς με φαρμακοκινητική νεφρική λειτουργία	Δοσολογία επί συνεχούς φλεβο-φλεβικής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ¹ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
Αμινογλυκοσίδες						
Αμικασίνη	7,5 mg/kg ανά 12 h	7,5 mg/kg ανά 12 h	7,5 mg/kg ανά 24 h CrCl 10-30: 7,5 mg/kg ανά 48 h	7,5 mg/kg ανά 72 h	AMK: 7,5 mg/kg μετά ¹ από σπύλλια 15-20 mg/L διαλύματος/ημ. ⁷	Όπως σε CrCl 30-50. Αναλόγως της χρησιμοποιούμενης μεμβράνης οι συγκεντρώσεις στο αίμα μπορεί να έχουν μεγάλη διακύμανση. Η μέτρηση της στάθμης πρέπει να γίνεται μετά τη διήθηση. Γενταμικίνη επί SLED ⁵ : 6 mg/kg ανά 48 h (έναρξη χορήγησης 30 min πριν)
Γενταμικίνη Τοπραμικίνη	1,7-2,3 mg/kg ανά 8 h ³	1,7 mg/kg ανά 8 h	1,7 mg/kg ανά 12-24 h	1,7 mg/kg ανά 24 h	AMK: 3 mg/kg μετά ¹ ΣΦΠΚ: σπύλλια 3-4 mg/L διαλύματος/ημ. ⁷	
Νετομικίνη	2 mg/kg ανά 8 h	2 mg/kg ανά 8 h	2 mg/kg ανά 12-24 h	2 mg/kg ανά 48 h	AMK: 3 mg/kg μετά ¹ ΣΦΠΚ: σπύλλια 3-4 mg/L διαλύματος/ημ. ⁷	
Στρεπτομικίνη	15 mg/kg ανά 24 h (max 1g ημερησίως)	15 mg/kg ανά 24 h	15 mg/kg ανά 24-96 h	15 mg/kg ανά 72-96 h	AMK: 7,5 mg/kg μετά ¹ ΣΦΠΚ: σπύλλια 20-40 mg/L διαλύματος/ημ. ⁷	

Πίνακας 2. Δοσολογία αμινογλυκοσιδίων σε **εφάπαξ** χορηγούμενα σχήματα. Απαιτείται παρακολούθηση της του φαρμάκου στο πλάσμα με στόχο αμικασίνη μέγιστη 56-64 $\mu\text{g/ml}$, ελάχιστη <1 $\mu\text{g/ml}$, νετιλμικίνη μέγιστη 22-30 $\mu\text{g/ml}$, ελάχιστη <1 $\mu\text{g/ml}$, γενταμικίνη και τομπραμικίνη μέγιστη 16-24 $\mu\text{g/ml}$, ελάχιστη <1 $\mu\text{g/ml}$.

Αμινογλυκοσίδη	C ₂ CI (ml/min) [§]				
	>80	60-80	40-60	30-40	20-30
	Δόση ανά 24 h (mg/kg)				
Γενταμικίνη, Τομπραμικίνη	5-7 (7 σε βαρέως πάσχοντες)	4	3,5	4	3
Αμικασίνη, Στρεπτομικίνη	15	12	7,5	7,5	4
Νετιλμικίνη	6,5	5	4	2	3
					2,5
					2

Πίνακας 3. Δοσολογία αμινογλυκοσιδίων σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες με συνεχή φλεβο-φλεβική αμοδιήθηση. Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι επιθυμητές θεραπευτικές συγκεντρώσεις ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της λοίμωξης.

Αμινογλυκοσίδη	Δοσολογία για Gram (-) Λοιμώξεις	
	Δόση φόρτισης	Δόση συντήρησης
Γενταμικίνη	3 mg/kg	2 mg/kg/24-48 h
Τομπραμικίνη	3 mg/kg	2 mg/kg/24-48 h
Αμικασίνη	10 mg/kg	7,5 mg/kg/24-48 h

Πίνακας 4. Δοσολογικά σχήματα β-λακταμών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Ανταμφοβιακή ουσία	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια GFR (ml/min)			Δοσολογία επί προσομοιωμένης διήθησης AMK ¹ ή ΣΦΠΚ ²	Δοσολογία επί συνεγούς φλεβο-φλεβικής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
	Συνήθης δόση	10-50	<10		
Πενικιλίνες					
Πενικιλίνη G	1,5-4 εκ. IU ανά 4 h	ανά 8 h	ανά 12 h	AMK: μετά ¹ ΣΦΠΚ: Όπως σε CrCl <10	Όπως σε CrCl 10-50 Μέγιστη ημερήσια δόση επί νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου: 10.000.000 IU
Κλοξακιλλίνη ή Δικλοξακιλλίνη	2-3g ανά 4-6 h			Δεν πρέπει να τροποποίηση δόσης	
Αμοξικιλίνη ή Αμπικιλίνη	2-3 g ανά 6 h	ανά 6 h	ανά 6-12 h	AMK: μετά ¹ ΣΦΠΚ: 250 mg ανά 12 h	Όπως σε CrCl 10-50
Αμοξικιλίνη/ Κλαβουλανικό ¹⁰	1,2 g (1 g αμοξικιλίνης) ανά 6-8h	ανά 6-8 h	Σε CrCl <30 δόση εφόδου και ακολουθίας 1,2 g 4 φορές ημερησίως	AMK: Όπως σε CrCl <10 και επυτόλεον δόση 600 mg	

Αμιπικιλίνη/ Σουλμπακτάμης	3 g ανά 6 h	ανά 6 h	ανά 8-12 h	ανά 24 h	AMK: μετά ΣΦΠΚ: 3 g ανά 24h	1,5g αμιπικιλίνης /750 mg σουλμπακτάμης ανά 12 h
Πιπερακιλίνη/ Ταζοφρακτάμης	4,5 g ανά 6 h	ανά 6 h	2,25 g ανά 6 h CrCl <20: 2,25 g ανά 8 h	2,25 g ανά 8 h	AMK: Όπως σε CrCl <30 και επιπέδων 2,25 g μετά: ¹ ΣΦΠΚ: 4,5g/12 h	Όπως σε CrCl 10-50
Αζτρεονάμης	2 g ανά 8 h	100%	50-75%	25%	AMK: 500mg επιπέδων μετά: ¹ ΣΦΠΚ: Όπως σε CrCl <10	Όπως σε CrCl 10-50
Καρβαπενέμες						
Ερταπενέμης	1 g ανά 24 h	1 g ανά 24 h	500 mg ανά 24 h (CrCl <30)	500 mg ανά 24 h	AMK: όπως σε CrCl <10 μετά, αν η δόση δοθεί <6 h προ AMK να δοθούν επιπέδων 150 mg μετά	500 mg-1 g/12h
Ιμιπενέμης ¹¹	500 mg ανά 6h ως 1 g ανά 8h ¹¹	CrCl >70 και ΣΒ ≥70 kg 500 mg/6 h ως 1 g/8h ¹¹	CrCl 40-70: 500mg/8h ή 500mg/6h CrCl 20-40: 250mg/8h 500 mg/8h ¹¹	CrCl 6-20: 125-250 mg/12h	AMK: Όπως σε CrCl 6-20, μετά: ¹ ΣΦΠΚ: Όπως σε CrCl 6-20, Ανεπαρκή δεδομένα	

Μεροπενέμην	2 g ανά 8 h	2 g ανά 8 h	2 g ανά 12 h	1 g ανά 24 h	ΑΜΚ: μετά ΣΦΠΚ: όπως σε CrCl	Όπως σε CrCl 10-50
Ντοριπενέμην	500 mg ανά 8 h	500 mg ανά 8 h	CrCl >30-50: 250 mg ανά 8 h CrCl 10-30: 250 mg ανά 12 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Κεφαλοσπορίνες						
Κεφαλαζίνη	1-2 g ανά 8 h	ανά 8 h	ανά 24-48 h	ΑΜΚ: επιπλέον 0,5-1 g μετά ΣΦΠΚ: 0,5 ανά 12 h	ΑΜΚ: επιπλέον 0,5-1 g μετά ΣΦΠΚ: 0,5 ανά 12 h	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφοροξίμην	1,5 g ανά 6-8 h	ανά 6-8 h	ανά 24 h	ΑΜΚ: μετά ΣΦΠΚ: όπως σε CrCl <10	ΑΜΚ: μετά ΣΦΠΚ: όπως σε CrCl <10	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφοξίμην	2 g ανά 6-8 h	ανά 6-8 h	ανά 24-48 h	ΑΜΚ: επιπλέον 1 g μετά ΣΦΠΚ: 1 g ανά 24 h	ΑΜΚ: επιπλέον 1 g μετά ΣΦΠΚ: 1 g ανά 24 h	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφουραξίμην	2 g ανά 8 h	ανά 8-12 h	ανά 24 h	ΑΜΚ: επιπλέον 1 g μετά ΣΦΠΚ: 0,5-1 g ανά 24 h	ΑΜΚ: επιπλέον 1 g μετά ΣΦΠΚ: 0,5-1 g ανά 24 h	Όπως σε CrCl 10-50. Χρήζει περαιτέρω μείωσης αν συνυπάρχει και ηπιαστική ανεπάρκεια

Κεφτραζόνη	2 g ανά 12-24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	ΑΜΚ: μετά ΑΜΚ: επιπλέον 1 g μετά ΣΦΠΚ: 0,75 g ανά 48 h	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφταζιδίμη	2 g ανά 8 h	ανά 12-24 h	ανά 24-48 h	
Κεφταζιδίμη/ αβιμπακτάμη	2 g/0,5 g ανά 8 h	Δεν χρειάζεται τροπο- ποίηση δόσης	CrCl: 31-50: 1 g/0,25 g ανά 8 h CrCl: 16-30: 0,75 g/0,1875g ανά 12 h	ΑΜΚ: 0,75 g/0,1875 g ανά 48 h
Κεφετίμη	2 g ανά 8 h	2 g ανά 12-24 h	1 g ανά 48 h	Όπως σε CrCl 10-50
Κεφταρολίνη	600 mg ανά 12 h	CrCl: >30 - ≤ 50 400 mg ανά 12 h	CrCl: 15 - ≤ 30 200 mg ανά 12 h	-
Κεφταρολίνη/ ταζοπακτάμη	1 g/0,5 g ανά 8 h	CrCl: 30-50: 0,5 g/0,25 g ανά 8 h CrCl: 15-30: 0,25 g/0,125 g ανά 12 h	ΑΜΚ: Δόση φόρτωσης 500 mg/250 mg ακολουθούμενη μετά 8 h από δόση συντήρησης 100 mg/50 mg, ανά 8 h, για όλη τη διάρκεια της θεραπείας (τις ημέρες της ΑΜΚ, η δόση πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν μετά το πέρας αυτής)	

Πίνακας 5. Δοσολογικά σχήματα γλυκοπεπτιδίων, λιπογλυκοπεπτιδίων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.		Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)		Δοσολογία επί αρτηριοφλεβικής δύησης AMK ¹ ή ΣΦΠΚ ²	Δοσολογία επί Δοσολογία επί συνεχούς φλεβοφλεβικής δύησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
		>90-50	10-50		
Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση				
Βανκομυκίνη	25-30 mg/kg δόση εφόδου 15-20 mg/kg ανά 8-12h ¹²	25-30 mg/kg δόση εφόδου 15-20 mg/kg ανά 8-12h ¹²	15 mg/kg ανά 24-96h ¹²	AMK: 25 mg/kg ανά 48h ¹²	ΣΑΦΑΔ, ΣΦΦΑΔ: 500 mg ανά 24-48h ¹²
Τεϊκοπλανίνη	6-12 mg/kg ανά 12h την πρώτη ημέρα και ανά 24 h μετά	ανά 24 h	ανά 48 h ή ανά 72 h	AMK, ΣΦΠΚ: όπως σε CrCl <10	Όπως σε CrCl 10-50
Ντολμπαθανίνη	Εφάπαξ δόση 1500 mg, IV ή 1000 mg ακολουθούμενα από 500 mg, μια εβδομάδα μετά	CrCl > 30 ml/min Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	CrCl < 30 ml/min Εφάπαξ δόση 1000 mg, IV ή 750 mg ακολουθούμενα από 375 mg, μια εβδομάδα μετά	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	
Δαπτομυκίνη	8-10 mg/kg ανά 24 h	14%	CrCl < 30: ανά 48 h	AMK: ανά 48 h, μετά ¹ Av η επόμενη συνεδρία είναι σε 72 h δίδονται 9 mg/kg	8 mg/kg ανά 48 h

Πίνακας 6. Δοσολογικά σχήματα κινολονών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)		Δοσολογία επί φλεβο-φλεβιακής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
		>50-90	10-50	
Κινολόνες				
Σπροφλοξασίνη	600 mg ανά 12 h	100%	50-75%	50% AMK: 200 mg ανά 12h ΣΦΠΚ: 200 mg ανά 8h 400 mg ανά 24h
Λεβοφλοξασίνη	750 mg ανά 24 h	100%	CrCl 20-50: 750 mg ανά 48 h	CrCl 20-50: 500 mg άλλως μετά 500 mg ανά 48 h Όπως σε CrCl <20
Οφλοξασίνη	400 mg ανά 12 h	100%	200-400 mg ανά 24 h	AMK: όπως σε CrCl <10, μετά ¹ ΣΦΠΚ: 300 mg ανά 24 h Όπως σε CrCl 10-50
Μοξιφλοξασίνη	400 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης		

ΠΑΝΔΗΜΙΚΉ ΠΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΙΚΩΝ

Πίνακας 7. Δοσολογικά σχήματα μακρολιδίων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)			Δοσολογία επί συνεχούς φλεβο-φλεβιακής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
		>50-90	10-50	<10	
Μακρολίδες					
Κλαριθρομυκίνη	500 mg ανά 12 h	500 mg ανά 12 h	500 mg ανά 12-24 h	500 mg ανά 24 h	AMK: μετά ¹ Όπως σε CrCl 10-50
Αζιθρομυκίνη	500mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης			Προσοχή σε CrCl<10 (Αύξηση AUC κατά 35%)
Ερυθρομυκίνη	500 mg ανά 6 h ως 1 g ανά 8 h	100%	100%	50-75%	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης

Πίνακας 8. Δοσολογικά σχήματα άλλων αντιμικροβιακών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας				
Αντιμικροβιακή ουσία	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)		Δοσολογία επί αρτηριοφλεβικής διήθησης AMK ¹ ή ΣΠΠΚ ²	Δοσολογία επί συνεχούς φλεβοφλεβικής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
	>50-90	10-50		
Κολιστίνη	<p>Ημερήσια δόση συντήρησης διαφερέμενη σε 2 δόσεις:</p> <p>CrCl 80-90: 10.3 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 70-80: 9 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 60-70: 8.35 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 50-60: 7.4 x 10⁶ IU</p>	<p>Ημερήσια δόση συντήρησης διαφερέμενη σε 2 δόσεις:</p> <p>CrCl 40-50: 6.65 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 30-40: 5.9 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 20-30: 5.2 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 10-20: 4.85 x 10⁶ IU</p>	<p>Ημερήσια δόση συντήρησης διαφερέμενη σε 2 δόσεις:</p> <p>CrCl 5-10: 4.4 x 10⁶ IU</p> <p>CrCl 0: 3.95 x 10⁶ IU</p>	<p>Η βασική ημερήσια δόση συντήρησης είναι 3.95 x 10⁶ IU διαφερέμενη σε 2 δόσεις.</p> <p>Σε αυτή προστίθεται 10% επιπλέον για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης (δόση ~13 x 10⁶ IU σε 24ωρη συνεδρία)</p>
Λινεζολίδα	600 mg ανά 12 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	AMK: μετά ¹	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης
Τεβιζολίδα	200 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης		

Μετρονιδοζόλη	7,5 mg/kg ανά 6 h	100%	7,5 mg/kg ανά 12 h Η μία δόση μετά!	7,5 mg/kg ανά 6 h
Τριμεθοπρίλη (TM) - Σουλφασεδοξαζόλη ¹⁴	5-20 mg TM/kg την ημέρα, διασπείρο ανά 6-12 h	100%	CrCl <30- 50% Να τερματιστεί. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί 5-10 mg ανά 24 h, μετά!	AMK: Να αποφεύγεται Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί 5-10 mg TM/kg ανά 24 h, μετά! ΣΦΠΚ: 5-7,5 mg TM/kg ανά 8 h
Φωσφομυκίνη	12-24 g την ημέρα, διασπείρο σε 2-3 δόσεις	100%	CrCl 40-50: 80% CrCl 30-40: 60% CrCl 20-30: 40% CrCl 10: 20%	20% AMK: 2g μετά!
Δοξικυκλίνη	100 mg ανά 12 h		Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	Post-dilution CVVHF: Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης
Τιγεκυκλίνη	100 mg δόση εβδομ και μετά 50 mg ανά 12 h ¹⁵		Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	
Κλινδαμυκίνη	600-900 mg ανά 8 h		Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης	
Ριφαμπικίνη	600-900 mg σε 1 ή 2 δόσεις	100%	300-600 mg ανά 24 h	AMK: Όπως σε CrCl <10 300-600 mg 24h

Πίνακας 9. Δοσολογικά σχήματα αντιμεμνητισιακών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας		Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)			Δοσολογία επί αρτηριοφλεβικής διήθησης AMK ¹ ή ΣΦΠΚ ²	Δοσολογία επί συνεχούς φλεβοφλεβικής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
		>50-90	10-50	<10		
Αντι-μυκητιασικά	Συνήθης δόση					
Αμφοτερικίνη Β, Λιπδιακές μορφές αμφοτερικίνης Β	Συμβατική AMB: 0,4-1 mg/kg/ημ. Λιπσωματική AMB: 3-5 mg/kg/ημ. Λιπδιακό σύμπλεγμα AMB: 5 mg/kg/ημ. Κολλοειδικό διάλυμα AMB: 3-6 mg/kg/ημ.	ανά 24 h	ανά 2-3 h	ανά 24 h	AMK, ΣΦΠΚ: Όπως σε CrCl <10	Δεν τροποποιείται η δόση
Φλουκοναζόλη	200-800 mg την ημέρα σε 1-2 δόσεις ¹⁶	100%	50%	50%	AMK: 100% της ενδεικνυόμενης δόσης μετά ¹ . ΣΦΠΚ: Όπως σε CrCl <10	ΣΦΦΑ: 200-400 mg ανά 24 h ΣΦΦΑΔ ή ΣΑΦΑΔ: 400-800 mg ανά 24h ¹⁷
Καπτοφουγκίνη	70 mg δόση εφόδου και μετά 50 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				
Μικαφουγκίνη	100 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης				

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΙΚΩΝ

Ανιντουλαφουγκίνη	200 mg δόση εφόδου και μετά 100 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης		
5-Φθοριοκυτοσίνη	37,5 mg/kg ανά 6 h	ανά 12 h	ανά 12-24 h	ανά 24 h ΑΜΚ: μετά ¹ ΣΦΠΚ: 0,5-1 g ανά 24 h
Ηρακοναζόλη (iv)	200 mg ανά 12 h	ανά 12 h	Να μην χρησιμοποιείται αν CrCl <30	
Ηρακοναζόλη (po)	100-200 mg ανά 12 h	100%	100%	ΑΜΚ, ΣΦΠΚ: 100 mg ανά 12-24h
Βορικοναζόλη (iv)	6 mg/kg/12 h την 1η ημέρα ακολουθως 4 mg/kg ανά 12 h	100%	Να μην γίνεται μόνο από του στόματος και όχι ενδοφλεβίως αν CrCl <50.	Μόνον από του στόματος σε δόση 4mg/kg ανά 12h
Ποσακοναζόλη (iv)	300 mg ανά 12 h την 1 ^η ημέρα και ακολουθως 300 mg ανά 24 h	100%	Να μην γίνεται μόνο από του στόματος και όχι ενδοφλεβίως αν CrCl <50.	
Ποσακοναζόλη (po) ¹³	Delayed release tabl: 300 mg ανά 12 h την 1η ημέρα και ακολουθως 300 mg ανά 24 h Suspension: 100 mg ανά 12 h την 1η ημέρα και ακολουθως 100 mg ανά 24 h ¹⁹	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης		
Ισοβουκοναζόλη (iv, po)	200 mg ανά 8 h για 48 h στη συνέχεια 200 mg ανά 24 h	Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης		

Σχόλια

1. ΑΜΚ: Αιμοκάθαρση. Το σχόλιο «μετά» σημαίνει ότι η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση χωρίς επιπλέον δόση.
2. ΣΦΠΚ: Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση.
3. Συνεχής φλεβο-φλεβική διήθηση: στη στήλη αυτή περιλαμβάνονται δεδομένα για τη δοσολογία των αντιβιοτικών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (ΣΦΦΑ/СVVH), συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιάλυση (ΣΦΦΑΔ/СVVHD) και συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (ΣΦΦΑΔΔ/СVVHDF).
4. ΣΦΦΑΔ (CAVH): Συνεχής αρτηριο-φλεβική αιμοδιάλυση
5. Για τις ουμινολυκοσιδές η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται με βάση το ιδανικό ΣΒ (ΙΣΒ). Για παχύσαρκους ασθενείς ($BMI > 30$) με $B > 20\%$ του ΙΣΒ) η κάθαρση υπολογίζεται με βάση το προσαρμοσμένο ΣΒ (ΠΣΒ) ως εξής: $ΠΣΒ = ΙΣΒ + 0,4(ΣΒ - ΙΣΒ)$.
6. Απαιτείται παρακολούθηση της στάθμης στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα μετρώνται με 1 ώρα από την έναρξη της έγχυσης ενώ τα ελάχιστα αμέσως μετά την δόση. Επιθυμητές στάθμες: αμικασίνη μέγιστη 20-30 $\mu\text{g/ml}$, ελάχιστη <8 (συνήθως <4) $\mu\text{g/ml}$, νετιλμικίνη, γενταμικίνη, κο-τομπραμυκίνη μέγιστη 4-10 $\mu\text{g/ml}$, ελάχιστη 1-2 $\mu\text{g/ml}$.
7. Το ποσό του φαρμάκου που χάνεται στα διαλύματα πρέπει να χορηγείται επιπλέον της δόσης.
8. SLEDD: Sustained low-efficiency daily diafiltration.
9. Συστήνεται δόση φόρτισης 2,5-3,0 mg/kg . Οι μεγαλύτερες δόσεις συντήρησης συστήνονται για βαρέως πάσχοντες ασθενείς.
10. Το κλαβουλανικό καθαίρεται από το ήπαρ. Ως εκ τούτου όταν χορηγείται μικρότερη συνολική δόση μπορεί η ποσότητα του κλαβουλανικού να μην είναι επαρκής.
11. Κίνδυνος σπασμών αν γίνει υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογίας. Μείωση δόσης συστήνεται σε ασθενείς με $\text{CrCl} < 70$ ή/και $\text{ΣΒ} < 70\text{kg}$ (βλέπε περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος). Η μεγαλύτερη δόση συστήνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοιμώξεις από *P. aeruginosa* ή παθόγωνα με μειωμένη ευαισθησία.
12. Να παρακολουθείται η στάθμη στο αίμα ώστε τα ελάχιστα

επίπεδα (αμέσως προ της επόμενης δόσης) να είναι 15-20μg/ml.

13. Η AMK καλό είναι να γίνεται προς το τέλος του μεσοδιαστήματος μεταξύ πρώτης και δεύτερης ημερήσιας δόσης. Η πρόσθετη ποσότητα χορηγείται με την δεύτερη ημερήσια δόση.
14. Η δόση υπολογίζεται με βάση την τριμεθοπρίμη (TM). Όταν χορηγείται για χημειοπροφύλαξη (1 δισκίο καθημερινά ή τρεις εβδομαδιαίως), δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης.
15. Για μικρόβια με MIC \geq 1 μg/ml δίδονται διπλάσιες δόσεις.
16. Δόση εφόδου 800 mg συστήνεται σε ασθενείς με διηθητική καντιντίαση.
17. Η δόση των 800 mg χορηγείται όταν η ροή του διαλύματος αιμοδιήθησης είναι 2 L/h ή/και η θεραπεία αφορά στέλεχος με πιθανή ενδιάμεση αντοχή στις αζόλες όπως *Candida glabrata*.
18. Μαζί με πλήρες εύμαχο ανθρακούχο αναψυκτικό.
19. Η προτεινόμενη δόση εναιωρήματος για στοματοφαρυγική καντιντίαση. Η δόση εναιωρήματος για προφύλαξη επί ουδετεροπενίας είναι 200 mg ανά 8 h και η δόση εναιωρήματος για ανθεκτική στοματοφαρυγική καντιντίαση είναι 400 mg ανά 12 h. Σε περίπτωση έλλοξης της δόσης στη λήψη τροφής τα μεσοδιαστήματα αλλάζουν.

Βιβλιογραφία

1. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2016. Eds: Gilbert DN, Champers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Black D, Freedman DO, Pavia AT, Schwartz BS. 46th Edition, 2016.
2. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis. 2016 Dec 23. doi:10.1093/cid/ciw839.
3. Trotman RL, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. Clin Infect Dis 2005; 41:1159-1166.
4. www.drugs.com

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ

Αθηνά Αργυροπούλου

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

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

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

2. Μέθοδος αραιώσης των αντιβιοτικών.

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

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

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

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

A. Gram θετικά βακτήρια

A.1. *Staphylococcus aureus*

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

δη ή κλινταμυκίνη.

- Για την βανκομυκίνη απαιτείται υποχρεωτικά ο ακριβής υπολογισμός της τιμής της MIC.

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

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

A.2. *Streptococcus pyogenes*

- Όλα τα στελέχη είναι εξ ορισμού ευαίσθητα στην πενικιλίνη.

A.3. *Viridans group Streptococci*

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

A.4. *Streptococcus pneumoniae*

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

Πίνακας 1: Όρια ευαισθησίας (MIC σε µg/ml) για τη πενικιλίνη και τη κεφτριαζόνη σε στελέχη *S. pneumoniae* ανάλογα με την εντόπιση της λοίμωξης.

	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσης Ευαισθησίας	Ανθεκτικό
Πενικιλίνη			
Μη μηνιγγική λοίμωξη	≤ 2	4	≥ 8
Λοίμωξη ΚΝΣ	≤ 0,06	-	≥ 0,12
Κεφτριαζόνη			
Μη μηνιγγική λοίμωξη	≤ 1	2	≥ 4
Λοίμωξη ΚΝΣ	≤ 0,5	1	≥ 2

A.5. *Enterococcus*

- Οι εντερόκοκκοι έχουν ενδογενή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες, τις αντισηψιλοκυκλικές και αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες και τη τριπλοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη. Επομένως, ακόμα και στη περίπτωση που in vitro αναγράφεται ευαίσθητο αποτέλεσμα, κλινικός ιατρός το απορρίπτει.
- Αναζητείται η ευαισθησία στα γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη) για την ανίχνευση των VRE (Vancomycin Resistant Enterococci) στελεχών (ιδιαίτερα στα στελέχη *faecium*).
- Στις περιπτώσεις που απαιτείται χορήγηση συνδυασμού β-λακτάμης ή γλυκοπεπτιδίου με αμινογλυκοσίδη, για τη επίτευξη συνεργικής δράσης σε απειλούσες τη ζωή λοιμώξεις (βακτηριαϊμία, ενδοκαρδίτιδα), αναζητείται στο αντιβιογράμμα η ευαισθησία στη γενταμικίνη και στη στρεπτομυκίνη, σε υψηλή συγκέντρωση. Αν διαπιστωθεί υψηλού επιπέδου αντοχή (High Level Resistance - HLR) στη μία ή και στις δύο αυτές αμινογλυκοσίδες, δεν αναμένεται συνέργεια αυτής/ών με τις β-λακτάμες ή τα γλυκοπεπτιδία, και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυτοί οι συνδυασμοί,

αλλά να αναζητηθεί εναλλακτική θεραπευτική αγωγή.

B. Gram αρνητικά βακτήρια

B.1. Εντεροβακτηριακά

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

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

β-λακταμικά αντιβιοτικά:

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

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΤΥΠΟΣ ΕΝΖΥΜΟΥ	Αμικιλ-λίνη	β-λακτάμη + αναστολείς	Κεφο-ξιτίνη	3 ^{ος} γενιάς κεφαλ/νες	Αζιτρο-νάμη	Καρβα-πενέμες
ESBLs ¹	A	E	E	A	A	E
AmpCs ^{2*}	A	A	A	A	A	E
Carbp ^{3**}	A	A	A	A	E/A	A

¹ευρέος φάσματος β-λακταμάσες, ² κεφαλοσπορινάσες, ³ καρβαπενεμάσες

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

**Ο ακριβής προφύλακτικός τύπος του είδους της καρβαπενεμάσης δεν είναι δυνατόν να γίνει από το αντιβιογράμμα.

Αμινογλυκοσίδες

Για τις αμινογλυκοσίδες, η ανάγνωση γίνεται λαμβανομένου υπόψη ότι η αντοχή οφείλεται σε παραγωγή εσφαλμένων ενζύμων που προσδίδουν αντοχή σε συγκεκριμένες αμινογλυκοσίδες και όχι σε όλα τα μέλη της ομάδας. Ως εκ τούτου, αν υπάρχει στο αντιβιογράμμα το αποτέλεσμα για την κάθε επιμέρους αμινογλυκοσίδη δεδομένου ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα με τον έλεγχο μιας και μόνο αμινογλυκοσίδης να γίνει εξαγωγή συμπερασμάτων για το σύνολο τους.

Φθοριοκινολόνες

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

Στις περιπτώσεις που στο αντιβιογράμμα οι κινολόνες είναι ευ-

αίσθητες, θα πρέπει να αναζητηθεί επιμελώς και η ευαισθησία στο ναλιδιξικό οξύ που υπάρχει στο αντιβιογράμμα σαν αντιβιοτικό-δείκτης. Με την αντοχή στο ναλιδιξικό οξύ ανιχνεύεται η πρώτη μεταλλαγή στο γονίδιο της γυράσης/τοποϊσομεράσης, το προστάδιο δηλαδή της αντοχής δεδομένου ότι στις κινολόνες η αντοχή γίνεται σταδιακά και είναι αποτέλεσμα πολλών μεταλλάξεων. Όταν ευρίσκεται ο φαινότυπος σιπροφλοξασίνη(S) - ναλιδιξικό οξύ(R) υπάρχει ο κίνδυνος για “πιθανή αποτυχία της θεραπείας με φθοριοκινολόνες”

Τιγκεκυκλίνη

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

Κολιστίνη

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

Φωσφομυκίνη

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

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

B.2. Αζυμωτικά Gram αρνητικά βακτήρια

Ονομάζονται τα Gram αρνητικά βακτηρίδια τα οποία δεν ζυμοούν την γλυκόζη. Πρόκειται για νοσοκομειακά και συνήθως πολυανθεκτικά παθογόνα με πολλαπλούς μηχανισμούς αντοχής. Το αντιβιογράμμα, σε αντιδιαστολή με τα εντεροβακτηριακά, δεν αποτελεί εργαλείο αναζήτησης μηχανισμών αντοχής. Ακολουθούν βασικές πληροφορίες για τα τρία συνηθέστερα γένη που απασχολούν τον κλινικό ιατρό.

Pseudomonas spp

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

Acinetobacter spp

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

Stenotrophomonas maltophilia

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

Βιβλιογραφία

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

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ (ANTIBIOTIC STEWARDSHIP)

Ελένη Γιαμαρέλλου

Δυστυχώς η χώρα μας εξακολουθεί να διατηρεί την πρώτη θέση μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών σε κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα και την πρώτη θέση στην κατανάλωση των προωθημένων αντιβιοτικών στα νοσοκομεία, με αποτέλεσμα την τρίτη ελληνική πρωτιά, την αντοχή των πολυανθεκτικών Gram(-) αρνητικών βακτηρίων, είτε ως XDR είτε ως PDR, στα νοσοκομεία μας. Συγχρόνως, προηθαιούνται παγκόσμια οι φωνές που μιλούν για το «Τέλος των Αντιβιοτικών», των θαυμαστών αυτών φαρμάκων, αφού για περισσότερα από 25 χρόνια δεν έχει κυκλοφορήσει ούτε ένα πραγματικά καινούριο αντιβιοτικό. Δυστυχώς, φαίνεται ότι συνηθίσαμε κάπως να βλέπουμε την πραγματικότητα, περνώντας δίπλα της αδιάφορα, έχοντας την καθημερινότητά μας, φτάνοντας στο τέλος αφηρημένων και ανέγγιχτοι για την σημασία της. Φαίνεται ότι η καταπολέμηση της αντοχής για τη χώρα μας αφορά πλέον «Ανθρωπιστικό Έργο», αφού η διάσωση των δραστικών αντιβιοτικών που μας απομένουν, όπως και η εκστρατεία να ξαναγίνουν δραστικά τα αντιβιοτικά στην Ελλάδα αποτελεί μονόδρομο, με καθολική ευθύνη εθνικών οργανισμών, παραγόντων υγείας, επιστημονικών εταιρειών και των ιδίων των πολιτών-καταναλωτών. Για τον ιατρό όμως του σήμερα και του αύριο η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών δεν θα πρέπει να είναι μετατόπιση ευθύνης σε άλλους φορείς, αλλά έργο προσωπικής ζωής. Είναι δυνατόν και πώς;

Για τη μείωση της μικροβιακής αντοχής ή ακόμα και για την διάσωση από την ανάπτυξη αντοχής των προωθημένων και πιθανόν ακόμα δραστικών αντιβιοτικών στα Ελληνικά νοσοκομεία απαιτείται η εφαρμογή ειδικού προγράμματος Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship), αφού έχει αποδειχθεί, από πολλές τεκμηριωμένες μελέτες, ότι μπορεί να οδηγήσει σε αναστροφή της αντοχής (Εικόνα 1).

Τι αφορά αυτό το Ειδικό Πρόγραμμα; Σκοπός του είναι η «Επιτήρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών» με την εφαρμογή προγράμματος συντονισμένων παρεμβάσεων για την επιτήρηση της χρήσης τους, ώστε να επιλέγεται για τον κάθε ασθενή με λοίμωξη το καταλληλότερο αντιβιοτικό ως προς το είδος, δοσολογία, χρόνο έναρξης, όσο και διάρκεια χορήγησης με τελικό σκοπό το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα και συγχρόνως την αποφυγή ή/και τη μείωση της ανάπτυξης αντοχής. Για την υλοποίηση ενός παρόμοιου προγράμματος είναι απαραίτητο να οργανωθεί σε κάθε νοσοκομείο μια ειδική «Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ) που θα συγκροτείται εντεταλμένα με το σχετικό αντικείμενο, όπως έχει ήδη εγκριθεί και σχεδιαστεί από τους κρατικούς φορείς (ΦΕΚ 388/18-2/2014). Η ΟΕΚΟΧΑ αποτελείται από λοιμωξιολόγο (επί απουσίας λοιμωξιολόγου, ένας παθολόγος με ενδιαφέρον στις λοιμώξεις), κλινικό μικροβιολόγο, εντατικολόγο, χειρουργό, αιματολόγο/ογκολόγο και φαρμακοποιό. Είναι διαφορετική από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, με την οποία όμως συνεργάζεται. Στην ΟΕΚΟΧΑ θα τίθεται από την Διοίκηση η δυνατότητα να ασκεί εξουσία, ενώ στην λοιμωξιολογία θα δίδεται επισήμως ανά τακτά χρονικά διαστήματα παρακολούθηση από τα άλλα ιατρικά του καθήκοντα, ώστε να απαρροχίστει κατά αποκλειστικότητα με το έργο της ΟΕΚΟΧΑ. Τι αφορά το έργο της ΟΕΚΟΧΑ;

1. Ακριβή καθορισμό των «Υπό Περιορισμό Προωθημένων Αντιβιοτικών». Τα αντιβιοτικά αυτά χορηγούνται από το Φαρμακείο μόνο μετά από συμπλήρωση ειδικού εντύπου και έγκριση του λοιμωξιολόγου της ΟΕΚΟΧΑ (Πίνακας 1).
2. Προοπτική επιτήρηση και συγχρόνως παρέμβαση για την ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών που αφορούν:
 - I. **Επιτήρηση των δελτίων της συνταγογράφησης των «Προωθημένων υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών»**
 - II. **Έλεγχο των ήδη χορηγουμένων αντιβιοτικών και αποκλιμάκωση 48-72h μετά τη συνταγογράφηση τους.** Η αποκλιμάκωση αφορά στην ταχεία εφαρμογή εμπειρικής ευρέος φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας, η οποία στη συνέχεια αποκλιμακώνεται,

στοχεύοντας μετά το αποτέλεσμα των καλλιεργειών σε (i) χορήγηση αντιβιοτικών στενότερου φάσματος, (ii) μείωση του αριθμού των χορηγούμενων αντιβιοτικών, (iii) έγκαιρη διακοπή των αντιβιοτικών εφόσον δεν πρόκειται για λοίμωξη, (iv) στοχευμένη διάρκεια θεραπείας.

III. Έγκαιρη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας,

IV. Επιτήρηση των δελτίων χειρουργικής προφύλαξης (Πίνακες 2)

3. Μέτρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών κατά τακτά χρονικά διαστήματα όπως και των ποσοστών της αντοχής (4μηνο-6μηνο)

4. Κοινοποίηση των τοπικών ποσοστών αντοχής και κατανάλωσης στη Διοίκηση και στα Τμήματα του νοσοκομείου για ενημέρωση και συζήτηση ανά κλινική

Ένα παράδειγμα πρακτική εφαρμογής του τρόπου επιτήρησης της συνταγογραφίας των προσυμμένων υπό περιορισμό αντιβιοτικών, όπως και της χειρουργικής προφύλαξης περιγράφεται στους Πίνακες 2 και 3.

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

- I. Στην προέλευση της λοίμωξης, νοσοκομειακή ή από την κοινότητα
- II. Στη γνώση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την παρουσία πολυανθεκτικού μικροβίου (π.χ. γνωστός αποικισμός από ΧDR βακτήρια, πρόσφατη ή παρούσα νοσηλεία σε ΜΕΘ, ένοικος Οίκου Ευγηρίας ή Κέντρου Αποκατάστασης, Αανοσοκαταστολή)
- III. Στην προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο 3μηνο, ώστε να μην χορηγούνται αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας
- IV. Στην ένδειξη συνδυασμού ή όχι αντιβιοτικών

- V. Στη σωστή δοσολογία και τρόπο χορήγησης των αντιβιοτικών
- VI. Στη σωστή διάρκεια θεραπείας
- VII. Στην αποκλιμάκωση με αναπροσαρμογή της θεραπείας σε 48-72 ώρες με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών
- VIII. Στη συνεργασία με το Μικροβιολογικό Εργαστήριο

Είναι βέβαιο ότι η Επιστασία των Αντιβιοτικών θα είναι επιτυχής μόνο εάν συνοδεύεται και από πρόγραμμα «Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων» από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων κάθε νοσοκομείου. Στο πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνεται και η αυστηρή εφαρμογή των «Μέτρων Επαφής» που αποσκοπεί στην πρόληψη της διασποράς των ανθεκτικών μικροβίων από ασθενή σε ασθενή, κυρίως με την πιστή εφαρμογή της «Υγιεινής των Χεριών» από όλους. Άλλως και σύμφωνα με πρόβλεψη Αγγλων ειδικών, έως το 2050 θα πεθαίνουν κάθε χρόνο 10εκ. άνθρωποι από λοιμώξεις για τις οποίες δεν θα υπάρχει διαθέσιμο αντιβιοτικό.

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

1. Καρβαπενέμες (Ιμπενέμη, Μεροπενέμη, Ερταπενέμη, Ντοριπενέμη)
2. Κολιστίνη
3. Τιγκεκυκλίνη
4. Φωσφομυκίνη
5. Γλυκοπεπτίδια (Βανκομυκίνη, Τεϊκοπλανίνη, Νταλμπαβανίνη)
6. Λινεζολίδη, Τεδιζολίδη
7. Δαπτομυκίνη
8. Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη

Πίνακας 2:

**Προτεινόμενο Δελτίο Αιτιολόγησης για τη Συνέχιση
της Χειρουργικής Αντιμικροβιακής Προφύλαξης (ΧΑΠ)
Πέραν του 24ωρου**

Νοσοκομείο/Κλινική.....
Ημερομηνία συνταγογράφησης.....
Όνομα ασθενούς.....
Αριθμός Μητρώου.....

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

Αιτιολόγηση συνέχισης

Είδος χειρουργικής επέμβασης:

Ημερομηνία χειρουργικής επέμβασης:

ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ	ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ ΟΕΚΟΧΑ
Υπογραφή-σφραγίδα	Υπογραφή-σφραγίδα	Υπογραφή-σφραγίδα

Πίνακας 3:

Αλγόριθμος Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών

Ωράριο 8:00π.μ. - 23:00μ.μ.

Κλινικά τμήματα και ΜΕΘ

Μεροπενέμη
Ιμιπενέμη
Εξταπενέμη
Κορριπενέμη
Κιφάρδιε/αβιμπακτάμη
Τιγκεκυλίδη
Κολιμυκίνη (και ανασταθόμενη)
Φωσφομυκίνη (μονόΝ)
Δαπτομυκίνη
Λινεζολίδη
Τεδιζολίδη

Ιατρός δίνει γραπτή οδηγία για χορήγηση σε ασθενή υπό περιορισμό αντιβιοτικού

Νοσηλεύτρια/ής

Ενημέρωση για τη συμπλήρωση του ειδικού έντυπου και ότι χρειάζεται έγκριση και υπογραφή από τον εφημερεύοντα λοιμωξιολόγο

Επικοινωνία με εφημερεύοντα λοιμωξιολόγο

Έγκριση για χορήγηση φαρμάκου

Απόρριψη έγκρισης

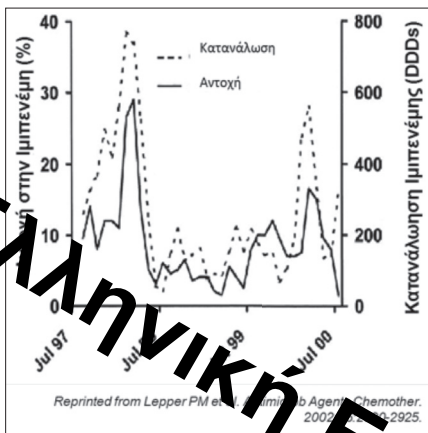
Αλλαγή οδηγίας για άλλο αντιβιοτικό με τη σύσταση του λοιμωξιολόγου

Επιμονή του θεράποντος για χορήγηση του υπό περιορισμό αντιβιοτικού:

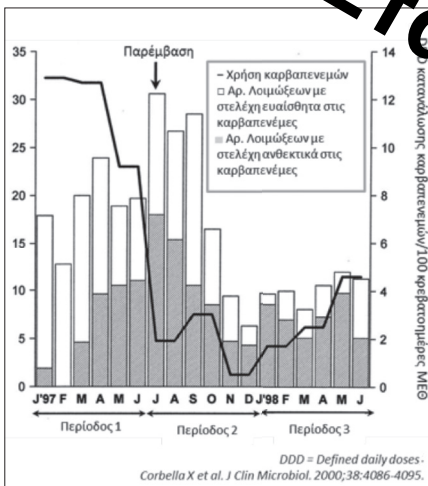
1. Χορηγείται το αντιβιοτικό στον ασθενή
2. Ενημερώνεται από το φαρμακείο ο συντονιστής της ΟΕΚΟΧΑ για την επιμονή του θεράποντος ιατρού.
3. Επικοινωνία του συντονιστή της ΟΕΚΟΧΑ με τον θεράποντα ιατρό.

Τις νυχτερινές ώρες (από 23:00μ.μ. έως 08:00 π.μ.) θα συμπληρώνεται το έντυπο από ιατρό και την επομένη ή την πρώτη εργάσιμη μέρα μετά από σαββατοκύριακο/αργία με ευθύνη του ορόφου θα αποστέλλεται στο φαρμακείο έως 09:00 π.μ. όπου και θα ενημερώνεται ο εφημερεύων λοιμωξιολόγος.

Εικόνα 1:



Συσχέτιση κατανάλωσης Ιμιπενέμης και ανάπτυξη αντοχής σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa*



Συσχέτιση κατανάλωσης Ιμιπενέμης με τον αριθμό των αποικισμών και λοιμώξεων από *Acinetobacter baumannii*

Βιβλιογραφία

1. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infectious Diseases 2014;14:13 doi: 10.1186/1471-2334-14-13.
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-177.
3. Fife TH, Jr, Srinivasan A, Bartlett JG. Antimicrobial Stewardship in patients over process. Clin Infect Dis 2014;59(Suppl 5):S193-S192.
4. O' Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014 (<https://amr-review.org/sites/default/files/Report-52.15.pdf>)
5. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union November 2015. available at: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antimicrobial-use/news/Documents/antimicrobial-consumption-ESA-9-Net-summary-2015.pdf>

Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για ενήλικες

Εμβόλιο ▼	Ηλικία ▶	19-26 ετών	27-49 ετών	50-59 ετών	60 ετών και άνω	≥ 65 ετών
Γρίπης ¹			1 δόση ετησίως			1 δόση ετησίως
Τετάνου, Διφθερίτιδας, ακτιναρικό Κοκκύτη (Td, Tdap) ²		Αντικατάσταση μιας δόσης Td με Tdap και στη συνέχεια 1 δόση Td ανά 10 έτη				
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ³		1 ή 2 δόσεις				
Ανεμευλογιάς (VAR) ⁴		2 δόσεις				
Έρπητα Ζωστήρα ⁵		1 δόση				
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ⁶		3 δόσεις για γυναίκες				1 δόση
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV13) ⁷				1 δόση		1 δόση
Πνευμονιόκοκκου πολυσακχαριδικό (PPSV23) ⁷				2 δόσεις		1 δόση
Μηνιγγιτιδόκοκκου συζευγμένο (MCV4) ⁸		1 ή περισσότερες δόσεις				
Ηπατίτιδας Α (HepA) ⁹		2 δόσεις				
Ηπατίτιδας Β (HepB) ¹⁰		3 δόσεις				
Διφθέρου ινφλουέντζας τύπου b (Hib) ¹¹		1 ή 3 δόσεις				



Συστήνονται για όλα τα άτομα με ανεπάρκεια ανοσοποιητικού συστήματος ή σε οποιαδήποτε ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανασίας

Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε . ομάδες αυξημένου κινδύνου)

Δεν συστήνονται

Εμβόλια για ενήλικες σε ειδικές ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο

Εμβόλιο	Κύηση	Ανοσοκαταστολή (εξαιτός HIV)	HIV/Λοίμωξη CD4 λεμφοκυττάρων		Οροφυλοφιλία	Νεφρική τελικού σταδίου ανεπάρκεια, αιμοδιάλυση	Χρόνια νοσήματα: Διαβήτης, Καρδιοαναπνευστικά, νεφροπάθεια, αυτοάνοσος κλπ	Ασπληγία, Ανεπάρκεια κλάσματος συμπύκνωτος	Χρόνια ηπατοεπιδημιολογική νόσος	Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
			<200 /μl	>200 /μl						
Γρίπης ¹							1 δόση ετησίως			
Τετανού, Διφθερίτιδας, ακυτταρικό Κοκκίτη (Td/Tdap) ²	1 δόση Tdap		Αντικατάσταση 1 δόσης Td με Tdap και επτά ετήσιες δόσεις με Td ανά 10-ετία δια βίου							
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ³		Ανευδένονται					1-2 δόσεις			
Ανεμευλογιάς (VAR) ⁴		Ανευδένονται					2 δόσεις			
Ερπητα ζωστήρα ⁵		Ανευδένονται					1 δόση			
Ιού σφουριτώνου θηλωμάτων (HPV) ⁶		3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών για γυναίκες	3 δόσεις	3 δόσεις	3 δόσεις	3 δόσεις	3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών για γυναίκες			
Πνευμονοκόκκου συζευγμένο (PCV13) ⁷		1 δόση →	1 δόση →							
Πνευμονοκόκκου πολυσακχαριδικό (PPSV23) ⁷		1-2 δόσεις →								
Μηνιγγοδόκκου (MCV4) ⁸		1 ή περισσότερες δόσεις								
Ηπατίτιδας Α (HepA) ⁹		2 δόσεις →								
Ηπατίτιδας Β (HepB) ¹⁰		3 δόσεις →								
Αιμοφιλου σφλουενίζης τύπου b (Hib) ¹¹		3 δόσεις Μεταμόσχευση μυελού					1 δόση			

→ : Ισχύει και για όλες τις ομάδες που δείχεται το βέλος

Υποστηρίζονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη αναστολής

Υποστηρίζονται αν υπάρχουν παρεχόμενοι κίνδυνοι π.χ. γυναικείας, επαγγελματικού, τρόπου ζωής ή άλλη ένδειξη

Δεν αυστηρώνεται

ΑΔΑ: Ω5Φ6Θ-46Π

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Γρ. Κουράκλης – Πρόεδρος

Σ. Γ. Παπαγεωργίου – Αντιπρόεδρος

Ε. Θηραίος – Γενικός Γραμματέας

Μ. Κουτσιλιέρης – Ειδικός Γραμματέας

Σ. Η. Κλειανού – Ταμίας

Ε. Δ. Βογιατζή – Μέλος

Θ. Γ. Βραχλιώτης – Μέλος

Γ. Μάντζαρης – Μέλος

Δ. Τ. Μπούμπας – Μέλος

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Ε. Γιαμαρέλλου – Πρόεδρος

Χ. Γώγος – Αντιπρόεδρος

Κ. Κανελλακοπούλου – Γενική Γραμματέας

Α. Πεφάνης – Ταμίας

Γ. Λ. Δαΐκος – Μέλος

Γ. Πουλάκου – Μέλος

Χ. Ρούτση – Μέλος

Α. Αργυροπούλου – Αναπληρωματικό Μέλος

Ελληνική Εταιρεία Χημ

Ελληνική Εταιρεία Χημ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Βακτηριαμία στον νοσοκομειακό ασθενή.....	07
2. Νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό και σοβαρή πνευμονία από τη κοινότητα	17
3. Νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις.....	29
4. Λοιμώξεις χοληφόρων – Οξεία παγκρεατίτιδα.....	36
5. Βακτηριακή περιτονίτιδα και ενδοκοιλιακά αποστήματα.....	42
6. Νοσοκομειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων - Εγκαύματα.....	50
7. Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	57
8. Νοσοκομειακές λοιμώξεις της καρδιάς.....	67
9. Σηπτικό σύνδρομο.....	74
10. Στρατηγικές αντιμετώπισης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.....	80
11. Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας στον ανοσοκαταπιπνόμενο ασθενή.....	90
12. Αντιμετώπιση μυκητιάσεων σε νοσοκομειακούς ασθενείς...100	
13. Λοίμωξη από <i>Clostridium difficile</i>	109
14. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στη Χειρουργική.....	115
15. Δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών.....	124
16. Βασικές αρχές ερμηνείας του αντιβιογράμματος από τον κλινικό νοσοκομειακό ιατρό.....	140
17. Διαχείριση και επιτήρηση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο	149
18. Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για ενήλικες	157
19. Εμβόλια για ενήλικες σε ειδικές ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο	158