

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων

ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΑΔΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ 2017-2018

Μάθημα 3^ο
19 Δεκεμβρίου 2017

ΕΙΣΗΓΗΤΕΣ

Αθανάσιος Γ. Μίχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας,
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Ηλίας Καράϊσκος

MD, PhD, ΣΤ΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία



Λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ): από την κοινότητα

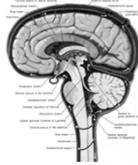
Αθανάσιος Γ. Μίχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών



Λοιμώξεις ΚΝΣ από την κοινότητα

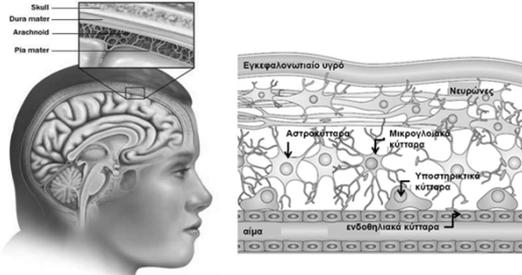
- Παθοφυσιολογία
- Επιδημιολογία
- Διαγνωστική προσέγγιση
- Θεραπευτική αντιμετώπιση



Λοιμώξεις ΚΝΣ



Αιματοεγκεφαλικός φραγμός



Εντόπιση λοιμώξεων ΚΝΣ



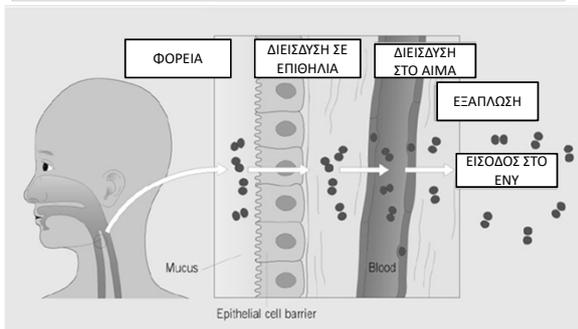
Αίτια λοιμώξεων ΚΝΣ

- Βακτήρια 
- Ιοί 
- Παράσιτα 
- Μύκητες 
- prions 

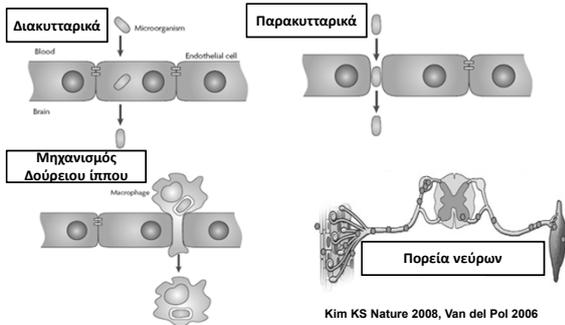
Διείσδυση μικροοργανισμών στο ΚΝΣ

- Αιματογενώς
- Κατά συνέχεια ιστού
(ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγοαμυδαλίτιδα)
- Τραύμα κεφαλής
- Ακολουθώντας πορεία νεύρων

Διείσδυση μικροοργανισμών στο ΚΝΣ



Διείσδυση μικροοργανισμών από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό



Λοιμώξεις ΚΝΣ- Διαγνωστική προσέγγιση

■ Ιστορικό

Στοιχεία από το ιστορικό σε λοίμωξη ΚΝΣ

| Ιστορικό | Ερωτήσεις |
|-----------------------------------|--|
| •Παρόν και παρελθόν ιστορικό | Παρούσα νόσος, τραύμα κεφαλής, χρόνια νοσήματα, σεξουαλικό ιστορικό |
| •Χειρουργικό ιστορικό | Ασπληνία, εμφυτεύματα παροχέτευσης ΕΝΥ (shunts) ή κοχλιακά εμφυτεύματα, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση |
| •Περιγεννητικό ιστορικό | Μητέρα με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, χοριοαμνιονίτιδα, παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών, περιγεννητική λοίμωξη |
| •Εμβολιασμοί | Για Hib, Pn, Mpi, MMR |
| •Φάρμακα | Αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, γ-σφαιρίνη |
| •Έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες | Άτομα στο περιβάλλον που νοσούν, παιδικός σταθμός, δάγματα από κουνούπια ή τσιμπούρια, έκθεση σε ζώα, ταξιδιωτικό ιστορικό |

Λοιμώξεις ΚΝΣ- Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό
- Συμπτώματα

Συμπτώματα σε λοιμώξεις ΚΝΣ

- Πυρετός
- Κεφαλαλγία
- Μεταβολή επιπέδου συνείδησης
- Έμετοι, Φωτοφοβία, Εξάνθημα, Δυσκαμψία, Σπασμοί
- Διαταραχή στη συμπεριφορά, εστιακοί σπασμοί → εγκεφαλίτιδες



Συμπτώματα σε νεογνά σε λοιμώξεις ΚΝΣ

- πυρετός
- υποθερμία
- λήθαργος
- ευερεθιστότητα
- μειωμένη όρεξη
- έμετοι
- άπνοια
- υψίσυχο κλάμα
- σπασμοί



Λοιμώξεις ΚΝΣ- Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό
- Συμπτώματα
- Κλινική εξέταση

Κλινική εξέταση σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

■ Εκτίμηση γενικής κατάστασης (ABCDs)

(Airway, Breathing, Circulation, Disability)

Αεραγωγοί, αναπνευστική, καρδιακή λειτουργία, νευρολογική εκτίμηση

■ Νευρολογική εξέταση

Σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης

- Στα βρέφη: προέχουσα πηγή, αυξημένη περιμέτρος κεφαλής, υψίσυχο κλάμμα
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Διπλωπία
- Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μυδρίαση
- Κόρες που δεν αντιδρούν στο φώς

Κλινική εξέταση σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

■ Σημεία μηνιγγιτιδικού ερεθισμού:

Brudzinski

Kerning



#ADAM

#ADAM

Κλινική εξέταση σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

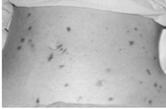
■ Εξέταση υπόλοιπων συστημάτων

- Αναζήτηση αρχικής εστίας λοίμωξης (φάρυγγας, ώτα, πνεύμονες, δέρμα)
- Καρδιά (φυσήματα, ήχος τριβής, διάταση σφαγιτίδων)
- Αρθρώσεις
- Εξανθήματα



Εξανθήματα σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

- Αιμορραγικό ή πορφυρικό (μηνιγγιτιδόκοκκος, πνευμονιόκοκκος, σηψαιμία)

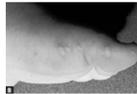


- Φυσαλιδώδες (HSV, VZV)

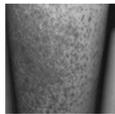


Εξανθήματα σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

- Χεριών-ποδιών-στόματος (εντεροϊοί)



- Μικροκηλιδώδες (Εντεροϊοί, αδενοϊοί)



Εξανθήματα σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ

- Μεταναστευτικό (Μπορέλλιες-v. Lyme)



- Κηλιδοβλατιδώδες (ΡΙκέτσιες)

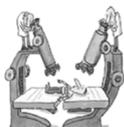


Λοιμώξεις ΚΝΣ- Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό
- Συμπτώματα
- Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
 - Εξετάσεις αίματος

Εργαστηριακός έλεγχος σε πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ Μη ειδικές εξετάσεις

- Γενική αίματος
- κ/α αίματος
- ΤΚΕ
- CRP
- Προκαλσιτονίνη
- Βιοχημικός έλεγχος
- Έλεγχος πήκτικότητας



Αξιολόγηση μη ειδικών εξετάσεων για διάκριση βακτηριακής από άσηπτη μηνιγγίτιδα

| Παράμετρος | Odds ratio (95% όρια αξιοπιστίας) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Αίμα | |
| Προκαλσιτονίνη (ng/ml) | |
| ≥0.5 | 434.5 (57-1000) |
| <0.5 | |
| CRP (mg/L) | |
| ≥20 | 9.9 (4.8-20.8) |
| <20 | |
| Λευκά αιμοσφαίρια (κύτταρα/μl) | |
| ≥15.000 | 3.4 (1.7-6.6) |
| <15.000 | |
| Ουδετερόφιλα (κύτταρα/μl) | |
| ≥10.000 | 4.1 (2.1-8) |
| <10.000 | |

Dubos et al , Arch Pediatr Adolesc Med 2008

Λοιμώξεις ΚΝΣ- Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό
- Συμπτώματα
- Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
 - Εξετάσεις αίματος
 - Εξετάσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)

Λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) με οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ)- Αντενδείξεις

- Αυξημένη ενδοκράνια πίεση
 - προέχουσα πηγή στα βρέφη
 - οίδημα οπτικής θηλής
 - διπλωπία
 - ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη μυδρίαση
 - κόρες που δεν αντιδρούν στο φώς
- Διαταραχή καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας
- Διαταραχή ηχητικότητας
- Σημαντικά επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
- Δερματική λοίμωξη στο σημείο της ΟΝΠ



Αντενδείξεις ΟΝΠ

Σε περίπτωση κλινικών ενδείξεων αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης
↓
Αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου
↓
Αν δεν μπορεί να γίνει CT εγκεφάλου ή ΟΝΠ
↓
Λήψη κ/α αίματος
και έναρξη εμπειρικής θεραπείας

Εξέταση Εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)

- Γενική εξέταση (κύτταρα, τύπος κυττάρων)
- Βιοχημική εξέταση (πρωτεΐνη, σάκχαρο)

- Αυξημένα κύτταρα (100-10.000, συνήθως >1000)
- Πολυμορφοκυτταρικός τύπος (>50%, συνήθως >90%)
- Αυξημένη πρωτεΐνη (>50mg/dl)
- Χαμηλό σάκχαρο (<45 mg/dl ή <1/2 του ορού)



Βακτηριακή λοίμωξη ΚΝΣ

Εξέταση Εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)

- Γενική εξέταση (κύτταρα, τύπος κυττάρων)
- Βιοχημική εξέταση (πρωτεΐνη, σάκχαρο)

- Μετρίως αυξημένα κύτταρα (συνήθως <500)
- Λεμφοκυτταρικός τύπος (>50%)
- Χαμηλό σάκχαρο (<45 mg/dl ή <1/2 του ορού)



Φυματίωση, μύκητες, σπειροχάιτες

Εξέταση Εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)

- Γενική εξέταση (κύτταρα, τύπος κυττάρων)
- Βιοχημική εξέταση (πρωτεΐνη, σάκχαρο)

- Μετρίως αυξημένα κύτταρα (συνήθως <500)
- Λεμφοκυτταρικός τύπος (>50%)
- Φυσιολογικό σάκχαρο (>45 mg/dl ή >1/2 του ορού)



Ιογενή λοίμωξη ΚΝΣ

**Αξιολόγηση εξετάσεων ENY
για διάκριση βακτηριακής από άσηπτη μηνιγγίτιδα**

| Παράμετρος | Odds ratio (95% όρια αξιοπιστίας) |
|--|--------------------------------------|
| ENY | |
| Γλυκόζη (mg/dl) <45 ≥45 | 14.2 (6.3-32.7) |
| Πρωτεΐνη (g/L) ≥0.5 <0.5 | 9.3 (4.5-189.3) |
| Λευκά αιμοσφαίρια (κύτταρα/μl) ≥200 <200 | 8.3 (4.1-16.9) |
| Ουδετερόφιλα (κύτταρα/μl) ≥100 <100 | 12.4 (5.8-27) |

Dubos et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2008

Μπορούμε να αποκλείσουμε βακτηριακή μηνιγγίτιδα με κλινικά και μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα;

➤ **Απουσία**

1. Θετικής Gram χρώσης
2. Ουδετερόφιλων στο ENY >1000 κύτταρα/μl
3. Πρωτεΐνης στο ENY >80 mg/dl
4. Απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα >10.000 κύτταρα/μl
5. Ιστορικού σπασμών πριν ή κατά τη διάρκεια της εισαγωγής

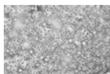


Αποκλείουν βακτηριακή μηνιγγίτιδα κατά 99.9%

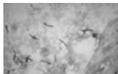
Nigrovic et al JAMA 2007, Dubos et al J Pediatr 2008

Εξέταση Εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)

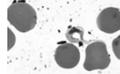
- Γενική εξέταση (κύτταρα, τύπος κυττάρων)
- Βιοχημική εξέταση (πρωτεΐνη, σάκχαρο)
- Άμεσες χρώσεις (Gram, Ziehl-Nielsen, Giemsa, σινική μελάνη)
- Καλλιέργεια
- Βακτηριακά αντιγόνα
- Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR)



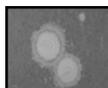
Gram χρώση
πνευμονιόκοκκος



Ziehl-Nielsen
Μυκοβακτηρίδιο
φυματίωσης



Giemsa
Τρυπανόσωμα



Σινική μελάνη
κρυπτόκοκκος

**Αξιολόγηση εξετάσεων ENY
για διάκριση βακτηριακής από άσηπτη μηνιγγίτιδα**

■ Gram χρώση

- Ευαισθησία προ θεραπείας 60-80%
- μετά θεραπεία 40-60%

■ Καλλιέργεια

- Ευαισθησία προ θεραπείας 75-85%
- μετά θεραπεία 50%

**■ Ανίχνευση βακτηριακών αντιγόνων (μόνο μετά από έναρξη
θεραπείας ή ανοσοκατεσταλμένους)**

- Αιμόφιλο της ινφλουέντζας τύπου β 88%
- Πνευμονιόκοκκος 85%
- Μηνιγγιτιδόκοκκος 60%
- Στρεπτόκοκκος της ομάδας Β 88%

**Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (multiplex PCR) για
ανίχνευση βακτηρίων σε ENY**

| Βακτήριο | Ευαισθησία (%) | Αρνητική προγνωστική αξία (%) | Θετική προγνωστική αξία (%) |
|------------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>N. meningitidis</i> | 93,9 | 99,1 | 100 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 92,3 | 99,1 | 100 |
| <i>H. influenzae</i> | 88,0 | 100 | 100 |

Tzanakaki et al CMI 2005

**Αξιολόγηση αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης για
ανίχνευση ιών σε ENY**

| Ιός | Ευαισθησία (%) | Ειδικότητα (%) |
|------------------------|----------------|----------------|
| Ιός απλού έρπητα (HSV) | 95 | 99-100 |
| Μεγαλοκυταροϊός (CMV) | 80-100 | 75-95 |
| Εντεροϊοί | 95 | 99-100 |
| HIV | 95-100 | Χαμηλή |

Thomson et al Inf Dis Clin North Amer 2001

ΕΝΥ μετά από λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας από το στόμα ή παρεντερικά σε βακτηριακή λοίμωξη ΚΝΣ

- Ευαισθησία καλλιέργειας και Gram χρώσης ↓↓↓
- Γλυκόζη ↑↑ προς φυσιολογικές τιμές
- Πρωτεΐνη ↓↓ προς φυσιολογικές τιμές
- Αριθμός κυττάρων και τύπος δεν επηρεάζεται
- Μετά από παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών ο μηνιγγιτιδόκοκκος ανιχνεύεται για περίπου 1 ώρα και ο πνευμονιόκοκκος για αρκετές ώρες



Nigrovic et al Pediatrics 2008, El Bashir et al Arch Dis Child 2003

Προτεραιότητα στη διάγνωση έχουν λοιμώδεις παράγοντες για τους οποίους υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία

- Κοινά Βακτήρια: Gram -θετικά, Gram -αρνητικά και αναερόβια
- Ερπητοϊοί (ιός του απλού έρπητα, ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα, κυτταρομεγαλοϊός)
- Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης
- Μυκόπλασμα πνευμονίας
- Βρουκέλλα
- Μπαρτονέλλα
- Ρικέτσιες
- Σπείροχαίτες (τρεπόνυμα- σύφιλη, μπορέλλιες-νόσος του Lyme)
- Μύκητες (κρυπτόκοκκος, κάντιντα)
- Πρωτόζωα (τοξόπλασμα, αμοιβάδα)

Διάγνωση : Filmarray™ CNS Meningitis/ Encephalitis panel

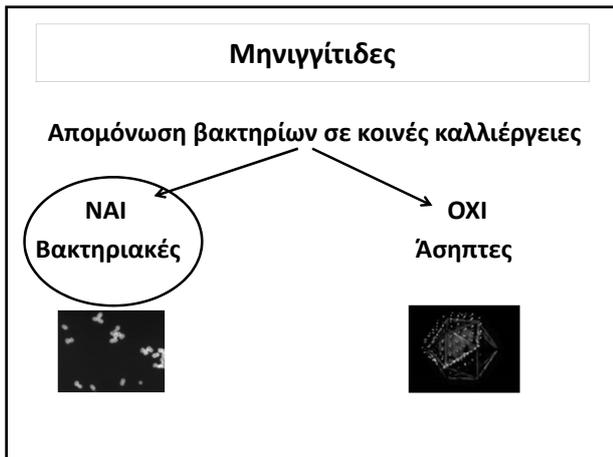
14 target pathogens at once

FILMARRAY® ME Panel targets:

| Bacteria | Viruses |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Escherichia coli K1 ▶ Haemophilus influenzae ▶ Listeria monocytogenes ▶ Neisseria meningitidis ▶ Streptococcus agalactiae ▶ Streptococcus pneumoniae | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cytomegalovirus (CMV) ▶ Enterovirus ▶ Herpes simplex virus 1 (HSV-1) ▶ Herpes simplex virus 2 (HSV-2) ▶ Human herpes virus 6 (HHV-6) ▶ Human parechovirus ▶ Varicella zoster virus (VZV) |
| Yeast | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cryptococcus neoformans/gattii | |



FILMARRAY® multiplex PCR system
Multiplex PCR system for fast, easy and comprehensive testing



Αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας

- **Νεογνική (<1μηνός):** βακτήρια γεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος μητέρας
Στρεπτόκοκκος ομάδας Β, εντεροβακτηριοειδή (εντερόκοκκος, κολοβακτηρίδιο, κλεμπσιέλλα), λιστέρια
- **Βρεφική (1-3 μηνών) :** + πνευμονιόκοκκος (Pn), μηνιγγιτιδόκοκκος (Mn), αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου β (Hib)
- **3 μηνών – 5 ετών:** Pn, Mn, Hib
- **>5 ετών:** Pn, Mn

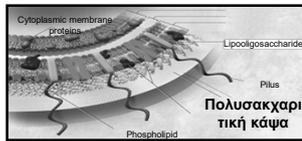
Βακτηριακή μηνιγγίτιδα και εμβόλια

- Τα συζευγμένα εμβόλια άλλαξαν σημαντικά την επιδημιολογία της μηνιγγίτιδας
- Αιμόφιλος της ινφλουέντζας τύπου β πολύ σπάνιος στον αναπτυγμένο κόσμο
- Σημαντική μείωση διεισδυτικής νόσου από πνευμονιόκοκκο
- Σημαντική μείωση νόσησης από μηνιγγιτιδόκοκκο τύπου C
- Συζευγμένα εμβόλια για μηνιγγιτιδοκόκκους A,C,Y,W135
- Πρωτεϊνικά εμβόλια για μηνιγγιτιδόκοκκο Β



Μηνιγγιτιδόκοκκος

- Gram (-) διπλόκοκκος



- Έχουν περιγραφεί 13 ορομάδες που προκαλούν νόσο
- Κυρίως παθογόνες είναι οι A, B, C, Υ, W135, X

Μηνιγγιτιδόκοκκος (*N. meningitidis*)

- Αποκλειστικά ανθρώπινο παθογόνο
- Το μόνο βακτήριο που προκαλεί επιδημική μηνιγγίτιδα
- Μπορεί κάποιος να είναι φορέας χωρίς να νοσεί
- Μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο με σταγονίδια

Χαρακτηριστικά μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

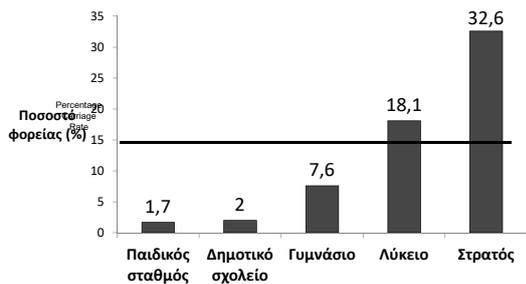
- Βραχύς χρόνος επώασης (<4 μέρες)
- Ταχεία εξέλιξη (σε ώρες)
- Θνητότητα 10-15%
- Απώτερες επιπλοκές (20-30%)

Φορεία μηνιγγιτιδοκόκκου

- ~10% του γενικού πληθυσμού είναι φορείς *N. meningitidis*
- στα πρώτα 30 χρόνια ζωής ένα άτομο βιώνει περίπου 10 περιστατικά φορείας



Ποσοστά φορείας μηνιγγιτιδοκόκκου σε διάφορες ηλικίες (%)



Claus H et al. *J Infect Dis.* 2005;191:1263-1271.

Εμβόλια μηνιγγιτιδοκοκκόκκου

■ Πολυσακχαριτιδικό με 4 ορομάδες (A,C,W135,Y)

■ Ορομάδας C συζευγμένο

- Menjugate
- Meningitec
- NeisVac-C



■ Ορομάδων A,C,Y, W-135 συζευγμένο

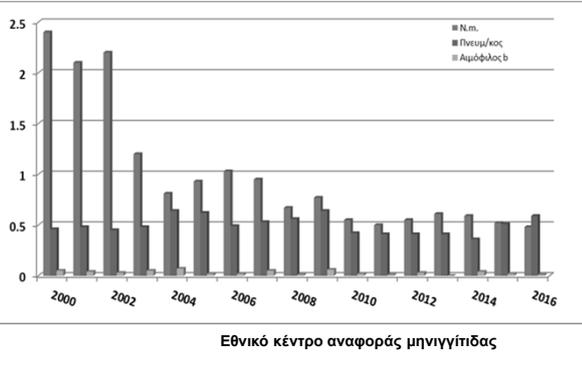
- Nimenrix
- Menveo
- Menactra



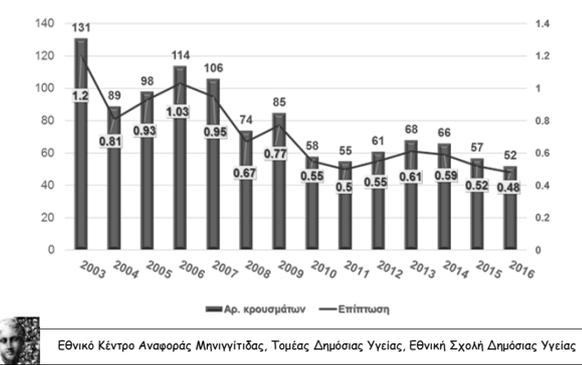
■ Ορομάδας B

- Bexsero
- Trumenba

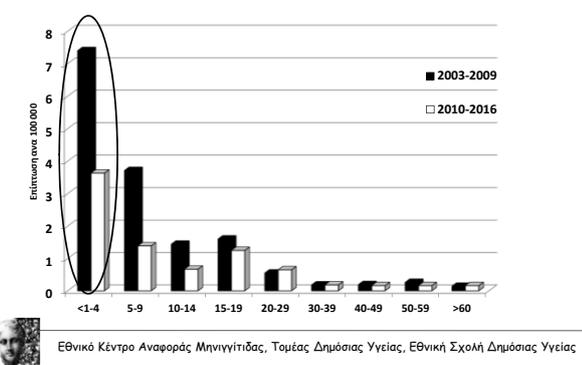
Ελλάδα: Επίπτωση βακτηριακής μηνιγγίτιδας (δηλωθέντα κρούσματα 2000-2016)



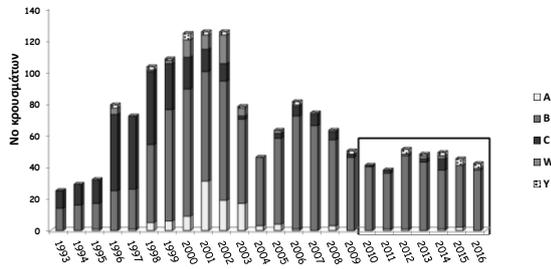
Επίπτωση και αριθμός κρουσμάτων 2003-2016



Επίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σε σχέση με την ηλικία (2003-2016)

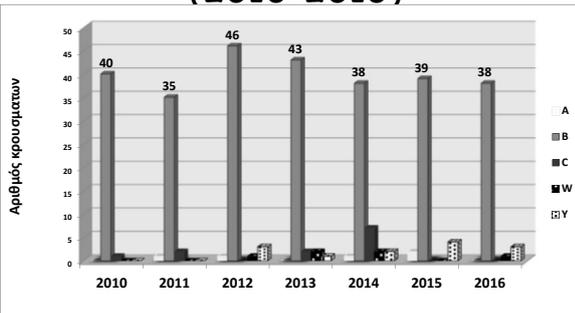


Κατανομή ορομάδων 1993-2016



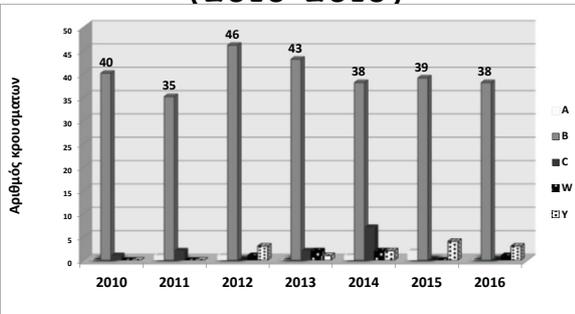
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Κατανομή ορομάδων (2010-2016)



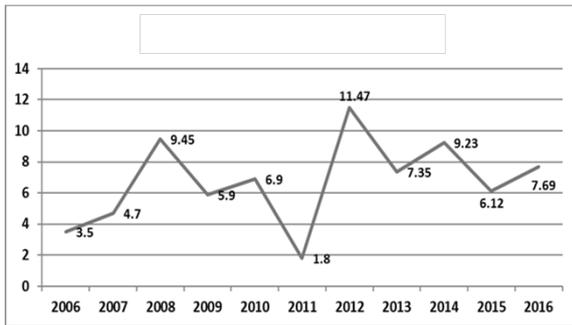
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Κατανομή ορομάδων (2010-2016)



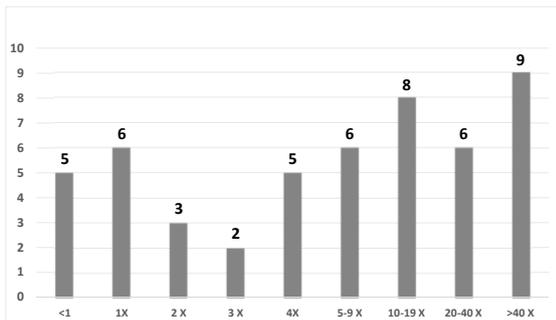
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Θνητότητα *N. meningitidis*



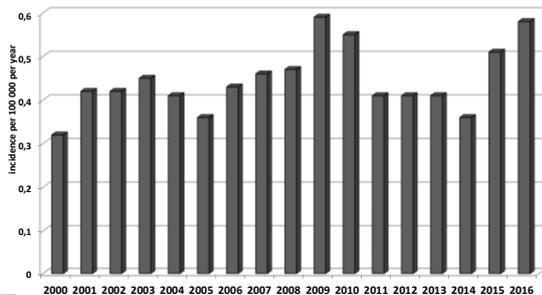
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Αριθμός θανατηφόρων κρουσμάτων 2006-2016



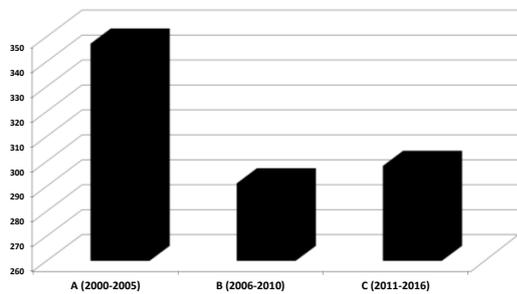
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Επίπτωση μηνιγγίτιδας από *S. pneumoniae* (2000-2016)



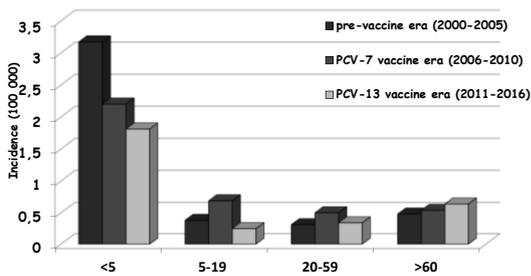
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Κρούσματα μηνιγγίτιδας από *S. pneumoniae* (2000-2016)



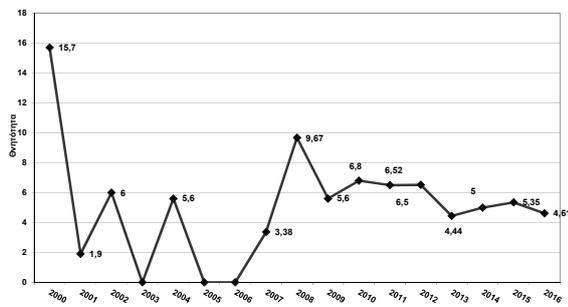
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Επίπτωση ανά ηλικία πριν και μετά εμβολίου εποχή



Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

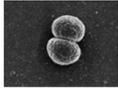
Θνητότητα Μηνιγγίτιδας από Πνευμονιόκοκκο



Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

**Αρχές χορήγησης αντιβιοτικών
σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα**

- Βακτηριοκτόνα (β-λακταμικά)
- Μέγιστες δόσεις
- Συχνή δοσολόγηση



**Χορήγηση αντιβιοτικών σε λοιμώξεις ΚΝΣ
Διείσδυση αντιβιοτικών στο ΕΝΥ**

- Πολύ καλή (30-50%) ανεξαρτήτως φλεγμονής
χλωραμφενικόλη, TMP/SMX, μετρονιδαζόλη, ριφαμπικίνη,
ισονιαζίδη
- Καλή μόνο σε φλεγμονή (10-20%)
Πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες 3^{ης}, 4^{ης} γενιάς, καρμπαπενέμες,
αζτρεονάμη, κινολόνες
- Χαμηλή αλλά επαρκής σε φλεγμονή (5%)
Βανκομικίνη
- Ανεπαρκής
αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες 1^{ης}, 2^{ης} γενιάς,
μακρολίδες, κλινδαμικίνη

Αντιμικροβιακή θεραπεία σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα

- Νεογνική (<1μηνός):
αμπικιλίνη + αμινογλυκοσίδη ή κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς
- Βρεφική (1-3 μηνών) :
αμπικιλίνη + κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς
- >3 μηνών
κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη
± βανκομικίνη (σε υποψία πνευμονιοκόκκου)
± ριφαμπικίνη (εάν πνευμονιόκοκκος με υψηλή αντοχή)

Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μηνιγγίτιδα

- Σημαντικό όφελος σε μηνιγγίτιδα από Hib
- Πιθανό όφελος σε πνευμονιοκοκκική και μηνιγγιτιδοκοκκική
- Σημαντικό:
 - Να χορηγηθούν πριν ή συγχρόνως με την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής
 - Δεξαμεθαζόνη 0,6 mg/kg/24ωρο σε 4 δόσεις για 4 μέρες

Χημειοπροφύλαξη

- Χορήγηση στην οικογένεια και σε άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντα σε μηνιγγίτιδα από:
 - Μηνιγγιτιδόκοκκο
 - Αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου β
- Όχι σε μηνιγγίτιδα από πνευμονιόκοκκο
- Ριφαμπικίνη, σιπροφλοξασίνη, κεφτριαζόνη

Διάρκεια θεραπείας

| Μικροοργανισμός | Διάρκεια θεραπείας |
|----------------------------------|--------------------|
| • Πνευμονιόκοκκος | 14 μέρες |
| • Στρεπτόκοκκος ομάδας Β | 14-21 μέρες |
| • Μηνιγγιτιδόκοκκος | 7 μέρες |
| • Αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου b | 7 μέρες |
| • Λιστέρια | 14 -21 μέρες |
| • Gram-αρνητικοί βάκλιοι | 21 μέρες |

Επιπλοκές μηνιγγίτιδας

➤ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ 5-10%

Στην οξεία φάση

- Σπασμοί
- Παράλυση κρανιακών συζυγιών
- Ημιπάρεση
- Αταξία
- Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
- Σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen

Επιπλοκές μηνιγγίτιδας

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Χαμηλό νάτριο ορού (< 135 mEq/L)
 - Χαμηλή οσμωτικότητα ορού (<270 mOsm/kg)
 - Απουσία κλινικών ευρημάτων υποογκαϊμίας ή αφυδάτωσης
- Περιορισμός υγρών και χορήγηση ισοτονικού διαλύματος

Σύνδρομο Waterhouse –Fridericshen Νέκρωση των επινεφριδίων



Επιπλοκές μηνιγγίτιδας

➤ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ 5-10%

Απώτερες (30%)

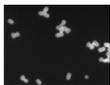
- Ψυχοκινητική καθυστέρηση
- Υποσκληρίδιες συλλογές
- Επιληψία
- Απώλεια ακοής
- Απώλεια όρασης

Μηνιγγίτιδες

Απομόνωση βακτηρίων σε κοινές καλλιέργειες

ΝΑΙ

Βακτηριακές



ΟΧΙ

Άσηπτες



Άσηπτη μηνιγγίτιδα

A. ΙΟΓΕΝΗ ΑΙΤΙΑ

- 1. Εντεροϊοί** Cocksackie Echo
- 2. Ερπητοϊοί** Ιός απλού έρπητα 1,2
Ανεμευλογίας-έρπητα ζωστήρα
CMV, EBV, HHV6,7
- 3. Μυξο/παραμυξοϊοί** Γρίπης- παραγρίτης
Παρωτίτιδας
Ιλαράς
- 4. Άρμπο ιοί** Ιός Ανατολικού Νείλου (West Nile virus)
Tick borne encephalitis (από δάγμα κρότωνα)
St Louis, California virus
Western, Eastern Equine Encephalitis
- 5. Άλλοι** Αδενοϊοί
Ιός λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (LCMV)
Λύσας
HIV

Αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδα εκτός ιών

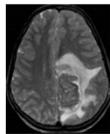
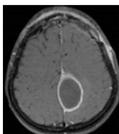
- | | |
|--------------------|--|
| Β. Βακτήρια | Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης Μυκόπλασμα πνευμονίας Βρουκέλλα Λιστέρια Σπειροχαίτες (σύφιλη) Μπορέλλια (N. Lyme) Μπαρτονέλλα (Νόσος από δήγματα γαλής) |
| Γ. Μύκητες | Κάντινα Κρυπτόκοκκος Ασπέργιλλος |
| Δ. Παράσιτα | Τοξόπλασμα Κυστίκερκος Αμειβάδα Πλασμώδιο ελονοσίας |

Άσηπτη μηνιγγίτιδα: Μη λοιμώδη αίτια

- **Φάρμακα** Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
Αλλοπουρινόλη
Μεθοτρεξάτη
Τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη
- **Συστηματικά νοσήματα** Σαρκοείδωση
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Αγγειίτιδες
- **Κακοήθειες** Λεμφώματα
Ογκοι εγκεφάλου

Φυματιώδης μηνιγγίτιδα

- Επείγουσα κλινική κατάσταση με μεγάλη θνητότητα (60%)
- Χορήγηση θεραπείας και σε υποψία λοίμωξης
- Οξεία ή υποξεία εμφάνιση
- Διάγνωση με οξεάντοχες χρώσεις και PCR
- Θεραπεία με Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα + εθαμβουτόλη ή στρεπτομυκίνη



Εγκεφαλίτιδες

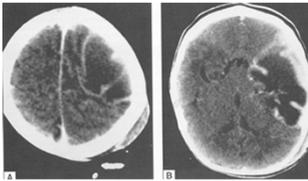
- Πτώση του επιπέδου συνείδησης
- Διαταραχή στη συμπεριφορά
- Νευροψυχιατρική διαταραχή
- Εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία

- Σημαντική βοήθεια για τη διάγνωση η PCR
- Άγνωστο το αίτιο σε 60% των περιπτώσεων

- Αίτια παρόμοια με της άσηπτης μηνιγγίτιδας
 - Κυρίως ερπητοϊοί, εντεροϊοί, μυξο/παραμυξοϊοί, μυκόπλασμα
 - Βακτήρια, μύκητες, παράσιτα

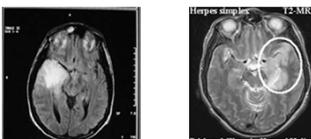
Ερπητική εγκεφαλίτιδα

- Σοβαρή αλλά υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία
- Προκαλεί εστιακή βλάβη στον κροταφικό λοβό
- Θνητότητα χωρίς θεραπεία 70%, με θεραπεία 10%
- Ακόμη και μετά θεραπεία, 53% παρουσιάζουν διαταραχές γνωστικών λειτουργιών, ψυχοκινητική καθυστέρηση, σπασμούς



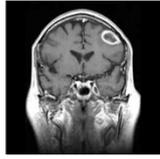
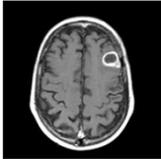
Ερπητική εγκεφαλίτιδα

- Διάγνωση
 - PCR
 - MRI δείχνει βλάβες στους κροταφικούς λοβούς
 - ΗΕΓ υψίσυχνα κύματα που εναλλάσσονται με χαμηλά δυναμικά στους κροταφικούς λοβούς
- Θεραπεία
 - Ασυκλοβίρη
 - 60 mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις σε νεογνά
 - 30mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις σε μεγαλύτερα παιδιά



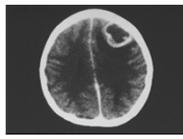
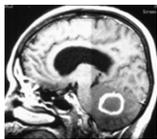
**Αποστήματα εγκεφάλου
επισκληρίδια/υποσκληρίδια εμπυήματα**

- Τραύμα, νευροχειρουργική επέμβαση
- Μηνιγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ωτίτιδα
- Παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες



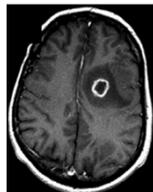
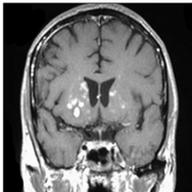
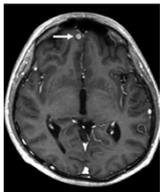
**Αποστήματα εγκεφάλου
επισκληρίδια/υποσκληρίδια εμπυήματα**

- Πολυμικροβιακές λοιμώξεις
- Θεραπεία: αντιβιοτικά + παροχέτευση
- Κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς + Βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη



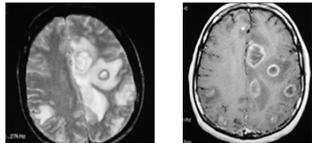
Μυκητιασικές λοιμώξεις ΚΝΣ

Κάντιντα Ασπέργιλλος Κρυπτόκοκκος

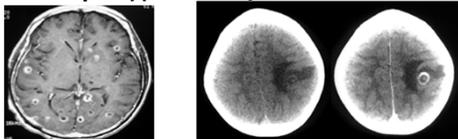


Παρασιτικές λοιμώξεις ΚΝΣ

• Τοξόπλασμα



• Κυστίκερκος (*T. solium*)



Λοιμώξεις σε ξένα σώματα Κοχλιακά εμφυτεύματα

- Κοχλιακά εμφυτεύματα τοποθετούνται σε παιδιά για διόρθωση χαμηλής ακοής
- Επίπτωση μηνιγγίτιδας 30 φορές πάνω από το γενικό πληθυσμό
- Πολυμικροβιακές λοιμώξεις με Gram θετικούς και αρνητικούς μικροοργανισμούς και αναερόβια
- Θα πρέπει να εμβολιάζονται για πνευμονιόκοκκο και με το 7δύναμο και το 23δύναμο
- Να ενημερώνονται οι γονείς για τον αυξημένο κίνδυνο μηνιγγίτιδας

Λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος Συμπεράσματα

- Μεγάλη θνητότητα και σοβαρές επιπλοκές
- Απαιτούν ταχεία διάγνωση και λήψη κατάλληλων δειγμάτων για εργαστηριακή εξέταση
- Άμεση έναρξη εμπειρικής θεραπείας
- Τροποποίηση θεραπείας ανάλογα με τα εργαστηριακά ευρήματα
- Κλινικά ευρήματα και η αντιμετώπιση εξαρτώνται από
 - την ηλικία
 - την ανατομική εντόπιση
 - τον παθογόνο μικροοργανισμό
 - ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή

Ετήσιο Πανελλαδικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα
Στις Λοιμώξεις 2017-2018
«Διάγνωση και Αντιμετώπιση Συνήθων Λοιμώξεων
Στη Κοινότητα Και Στο Νοσοκομείο»

Λοιμώξεις ΚΝΣ: Στο Νοσοκομείο

Ηλίας Καραϊσκάς MD, PhD
ΣΤ΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία
19 Δεκεμβρίου 2017

ΕΙΣΑΓΩΓΗ
Εισαγωγή

- Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις του ΚΝΣ συσχετίζονται κυρίως με τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις
- Αντιπροσωπεύουν το 10 – 15% των λοιμώξεων ΚΝΣ
- Τα συμπτώματα μπορεί να είναι αμβληχρά
- Η επικράτηση MDR Gram-αρνητικών βακτηρίων που παράγουν καρβαπενεμάσες (κυρίως *Acinetobacter baumannii*) αποτελεί ένα αναδυόμενο πρόβλημα
- Θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό

Laxmi S, et al. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13:367-73
Van de Beek D, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:146-54

Κατάταξη Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΝΣ



Surveillance Definitions

CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

- **Νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα**
- Ενδοκρανιακά αποστήματα, υποσκληρίδια ή επισκληρίδια αποστήματα
- Αποστήματα Νωτιαίου Μυελού

www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnoinfdef_current.pdf

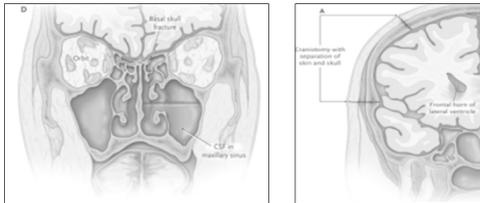
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Αποτελεί επιπλοκή:

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

Van de Beek D, et al. N Engl J Med. 2010;362:146-54

Μετά Από Τραύματα Και Νευροχειρουργικές Επεμβάσεις

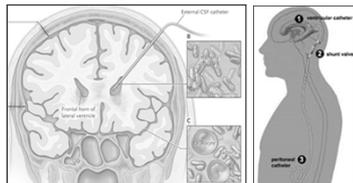


van de Beek D, et al. N Engl J Med. 2010;362:146-54

Επεμβάσεις στη νευροχειρουργική

CSF Shunt και Drains (External ventricular drains – EVD ή lumbar drains)

- Τοποθετούνται σε περιπτώσεις υδροκεφάλου ή αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης
- Shunt – ένα άκρο στις κοιλίες και το άλλο στην περιτοναϊκή κοιλότητα
- Το ποσοστό λοιμώξεων για τα shunt κυμαίνεται 2,8 – 14%
- Ποσοστό λοιμώξεων σε EVD: 10 – 15 % και εμφανίζονται μετά από 10 ημέρες



Canen A, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:241-255
van de Beek D, et al. N Engl J Med. 2010;362:146-54

Νευροχειρουργική – Intrathecal infusion pumps – Deep Brain Stimulation Hardware

Intrathecal infusion pumps

- Για συνεχή χορήγηση φαρμάκων όπως μπακλοφένη ή οπιοειδή – ασθενείς με σπαστική παραπληγία ή κακοήθεια

- Ποσοστό λοιμώξεων: 3.6 – 20%
- Πρώτους δύο μήνες

Deep Brain stimulators

- Κυρίως σε νόσο Parkinson, επιληψία, δυστονία
- Ποσοστό λοιμώξεων: 5 – 6%
- Κυρίως τις πρώτες 30 ημέρες



Conen A, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:241-255
 Hasbun R. Curr Infect Dis Rep. 2016;18:34

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventilatoritis and Meningitis*

Alan R. Tunkel,¹ Rodrigo Hasbun,² Adarsh Bhimraj,³ Karin Byers,⁴ Sheldon L. Kaplan,⁵ W. Michael Scheld,⁶ Diederik van de Beek,⁷ Thomas P. Black,⁸ Hugh J. L. Gortner,⁹ and Joseph R. Zent¹⁰

¹Department of Internal Medicine—Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; ²Department of Infectious Diseases, the University of Texas Health Science Center at Houston, Texas; ³Department of Infectious Diseases, Cleveland Clinic, Ohio; ⁴Section of Infectious Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania; ⁵Department of Pediatrics—Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁶Division of Infectious Diseases, University of Virginia, Charlottesville; ⁷Department of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam Neurosciences, University of Amsterdam, The Netherlands; ⁸Departments of Neurological Sciences, Neurosurgery, Anesthesiology, and Medicine, Rush Medical College, Chicago, Illinois; ⁹Department of Neurological Surgery, University of Michigan, Ann Arbor; and ¹⁰Departments of Neurology, Global Health, Medicine—Infectious Diseases, and Epidemiology, University of Washington, Seattle

ΟΡΙΣΜΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ ΚΑΤΑ CDC Ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

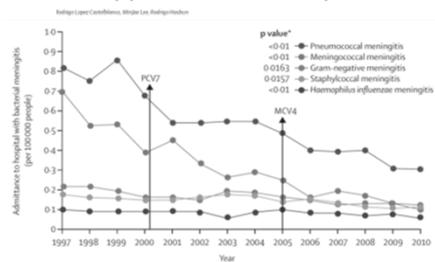
1. Απομόνωση παθογόνου μικροοργανισμού από καλλιέργεια ENY ή μοριακή μέθοδο
2. Ο ασθενής έχει δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - πυρετός (>38°C)
 - μηνιγγικά σημεία
 - διαταραχές εγκεφαλικών συζυγιών

ΚΑΙ ένα από τα ακόλουθα:

- 1) Αυξημένο αριθμό κυττάρων, λευκώματος και/ή μειωμένη γλυκόζη ENY
- 2) Gram χρώση με παρουσία μικροοργανισμού
- 3) Απομόνωση παθογόνου σε αιμοκαλλιέργεια ή μοριακή μέθοδο
- 4) Τετραπλασιασμός IgG αντισωμάτων ή ανεύρεση IgM

www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnsinfdef_current.pdf

Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study



Lancet Infect Dis. 2014;14(9):813-9

ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΙΤΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΝΣ

| Παθογόνο | Συνηθεις μικροοργανισμοί |
|--|--|
| Μετεγχειρητική | Gram(-) βακτήρια <i>S.aureus</i> και CNS κυρίως <i>S. epidermidis</i> |
| Καθετήρες ΕΝΥ (shunts) ενδοκυλειακοί ή σφουονωταίοι | CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , Gram (-) βακτήρια, <i>Propionibacterium acnes</i> |
| Διατραίνοντα τραύματα | <i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>), Gram(-) βακτήρια |
| Κάταγμα βάσεως του κρανίου ή ΩΡΛ επεμβάσεις | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , Group A β-hemolytic streptococci |

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Πυρετός
- Κεφαλαλγία, ναυτία, λήθαργος
- Διαταραχή του επιπέδου συνείδησης – Σε διασωληνώμενους ασθενούς αδυναμία αφύπνισης
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ερυθρότητα και ευαισθησία στην περιοχή της συσκευής
- Κοιλιακό άλγος ή περιτονίτιδα

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis. 2017 [Epub ahead of print]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Γενική ENY
- Gram χρώση
- **καλλιέργεια ENY**
Οι καλλιέργειες πρέπει να φυλάσσονται για 10 ημέρες (για προσδιορισμό *Racnes*)
- Αιμοκαλλιέργεια

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis. 2017 [Epub ahead of print]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

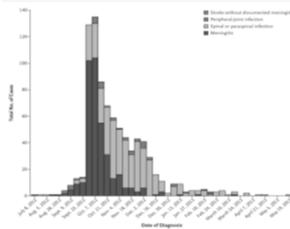
- Lactate CSF >4 mmol/L
- Procalcitonin CSF
- Galactomannan – β – D – Glucan CSF
- PCR (16s rRNA)

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis. 2017 [Epub ahead of print]

70 NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections



RESULTS
By October 19, 2012, more than 99% of 13,534 potentially exposed persons had been contacted. As of July 1, 2013, there were 749 reported cases of infection in 20 states, with 61 deaths (8%). Laboratory evidence of *Exserohilum minimum* was present in specimens from 153 case patients (20%). Additional data were available for 728 case patients (97%); 72% of those patients (52%) had meningitis with no other documented infection. One patient had received a median of 1 injection (range, 1 to 6) of implicated methylprednisolone acetate. The median age of the patients was 64 years (range, 15 to 97), and the median incubation period (the number of days from the last injection to the date of the first diagnosis) was 47 days (range, 0 to 249); 40 patients (5%) had a stroke.

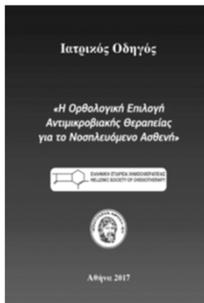
MICROBIOLOGIC INVESTIGATION
Clinical specimens from case patients, primarily cerebrospinal fluid or joint fluid, were evaluated at the CDC by means of polymerase chain reaction (PCR) assays, with the use of broad-range, internal transcribed spacer (ITS) region fungal primers.²²⁻²⁵ (PCR for fungal detection is a research

Smith 856, et al. N Engl J Med. 2013;369:1598-609

Απεικονιστικές μεθόδους – Δευτερέων

- CT εγκεφάλου
- MRI εγκεφάλου
- U/S – CT κοιλίας
 - Κυρίως για διερεύνηση αποστήματος εγκεφάλου
 - Απόστημα ή περιτονίτιδα από λοίμωξη shunt
 - Αναζήτηση άλλης αιτίας πυρετού ή επιπλοκή υποκείμενης νευρολογικής πάθησης

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis. 2017 [Epub ahead of print]



ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

| Παθογένεια | Συνηθεις μικροοργανισμοί | Αντιμικροβιακή αγωγή |
|--|---|--|
| Μετεγχειρητική | Gram(-) βακτήρια <i>S. aureus</i> και CNS κυρίως <i>S. epidermidis</i> | βανκομυκίνη ή λινεζολίδη + κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη ή μεροπενέμη |
| Καθετήρες ENY (shunts) ενδοκυλειακοί ή οσφυονωτιαίοι | CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , Gram (-) βακτήρια, <i>Propionibacterium acnes</i> | βανκομυκίνη ή λινεζολίδη + κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη ή κολιστίνη |
| Διατηραίνοντα τραύματα | <i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>), Gram(-) βακτήρια | βανκομυκίνη ή λινεζολίδη + κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη |
| Κάταγμα βάσεων του κρανίου ή ΟΡΛ επεμβάσεις | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , Group A β-hemolytic streptococci | βανκομυκίνη + κεφτριαζόνη ή κεφταζιδίμη |

ΣΧΟΛΙΑ ΓΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Κάλυψη για Gram αρνητικά (κυρίως *Pseudomonas* και *A.baumannii*) με βάση την τοπική επιδημιολογία των νοσοκομείων – ΜΕΘ – χειρουργικών μονάδων
- Εάν απαιτηθεί χορήγηση κολιστίνης, πρέπει να συνδυάζεται και με ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακά
- Σε αναφυλαξία σε β-λακτάμες, εναλλακτικά αζτρεονάμη ή σιπροφλοξασίνη
- Η βακτομυκίνη μειονεκτεί στη διαβατότητα μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τα trough επίπεδα βακτομυκίνης πρέπει να είναι 15 – 20 μg/ml
- Για την λινεζολίδα αναφέρονται βιβλιογραφικά καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα, εντούτοις δεν έχει λάβει έγκριση για θεραπεία λοιμώξεων ΚΝΣ

| ΠΑΘΟΓΟΝΟ | ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ | ΔΟΣΗ | ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ |
|--|--|--|--|
| <i>Staphylococci</i> (+CNS) | | | |
| MSSA | Κλοξασιλίνη | 2gr q4h | Λινεζολίδα |
| MRSA | Βανκομυκίνη ± Ριφαμπικίνη (παρουσία CSF shunt or drain) | 15 – 20 mg/kg q8-12h Αν MIC ≥ 1 μg/ml – Σύσταση για εναλλακτική θεραπεία | Δαπτομυκίνη TMP – SMX |
| <i>Cutibacterium</i> (<i>Propionibacterium</i> <i>acnes</i>) | Πενικιλίνη G | 4 MIU q4h | Κεφαλοσπορίνη γ γενιάς, Βανκομυκίνη, δαπτομυκίνη, λινεζολίδα |
| Εντεροβακτηριακά | Κεφτριαζόνη Κεφεπιμ | 2gr q12h 2gr q8h | Μεροπενέμ[ESBL (+)], κινολόνες |
| <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> | Κεφταζόδιμη Κεφεπιμ Μεροπενέμ | 2gr q8h 2gr q8h 2gr q8h | Αζτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη |
| <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> | Μεροπενέμ κολιστίνη | 2gr q8h 4.5 MIU q12h (Φόρτηση 9 MIU) | Αμικιλίνη/σουλιμακτάμη |
| <i>Candida</i> spp | Λιποσωμική αμφότερυν ± φλουκοναζόλη | 3 – 5 mg/kg q24h ± 25mg/kg q8h | Φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη |

Αν και οι Καρβαπενέμες θεωρούνται θεραπεία εκλογής για τη μηνιγγίτιδα από Gram αρνητικά και κυρίως για το *Acinetobacter*... τι γίνεται στην Ελλαδική πραγματικότητα?

| Drugs | Medical Wards % R | Surgical Wards % R | ICU % R |
|----------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Ampicillin/Sulbactam | 86 | 88 | 96 |
| Meropenem | 89 | 88 | 98 |
| Cefepime | 90 | 93 | 98 |
| Amikacin | 85 | 82 | 86 |

Whonet, *Acinetobacter baumannii* blood cultures, July – December 2016, Greece

Πολυανθεκτικά Gram Αρνητικά

- Τα νοσοκομειακά στελέχη *XDR A. baumannii* είναι συνήθως ευαίσθητα μόνο στη τιγκεκυκλίνη και κολιστίνη και σπανίως στις αμινογλυκοσίδες και τη σουλμακτάμη.
- Πόσο διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό τα ανωτέρω αντιβιοτικά;
- **Σουλμακτάμη**
 - κυμαίνεται από < 1% - 33% αναλόγως εάν φλεγμαίνου οι μηνίγγες
 - κλινική εμπειρία πολύ περιορισμένη
- **Τιγκεκυκλίνη**
 - τα επιπέδα στο ENY χαμηλά (CSF – serum ratio: 0.07–0.36)
- **Αμινογλυκοσίδες**
 - Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
- **Κολιστίνη**
 - Ποσοστό διείσδυσης (5%) υποδηλώνει ανεπαρκή βακτηριοκτόνο συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ENY

Kim BN, et al. Lancet Infect Dis 2009;9:245–55

Ενδοκοιλιακή και ενδοραχιαία έγχυση αντιμικροβιακών ουσιών

Ενδείξεις χορήγησης αντιβιοτικών ενδοκοιλιακά και ενδοραχιαία

- ▶ Αδυναμία αποστείρωσης του ENY με IV αγωγή
- ▶ Σε πολυανθεκτικά στελέχη ευαίσθητα σε αντιβιοτικά με πτωχή φαρμακοκινητική στο ENY
- ▶ Σε ασθενείς με αποικισμό με πολυανθεκτικά και ευρήματα μηνιγγίτιδας εν αναμονή των κ/ων
- ▶ Περιπτώσεις που η αφαίρεση του ξένου σώματος είναι δύσκολη



Κλινικά Δεδομένα για Μηγγιγίτιδα από *Acinetobacter*

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

Ilias Karaiskos, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Helen Giamarellou*

- 83 περιστατικά σε 81 ασθενείς (71 σε ενήλικες και 10 σε παιδιά).
- Η μέση δόση τοπικής χορήγησης κολιστίνης ήταν 125 000 IU
- Ο μέσος χρόνος χορήγησης IVT/ITH colistin ήταν 18.5 ημέρες
- Ο μέσος χρόνος αποστείρωσης του ENY ήταν 4 ημέρες.

▪ Κλινική επιτυχία σε ποσοστό 89%

Int J Antimicrob Agents. 2013;41:499-508

IVT – ITH polymyxins: Κλινική εμπειρία έως 2017

| | ΣΥΝΟΛΟ | ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ |
|--------------------------------|--------|---------------------|
| Total | 234 | 85% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 167 | 86% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 46 | 85% |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 21 | 81% |

Polymyxin Therapeutic Guidelines from The Polymyxin Working Group (Draft)

Προσοχή Στη Σωστή Χορήγηση Της Κολιστίνης Ενδοκοιλιακώς

- Η ενδοκοιλιακή δόση κολιστίνης χορηγείται με 3 - 4 mL N/S αφού πρώτα αφαιρεθεί ισάριθμη ποσότητα ENY. Μετά τη χορήγηση CMS, η παροχέτευση ξεπλένεται με 2 ml N/S διαλύματος για να ελαχιστοποιηθεί η δόση που παραμένει στον καθετήρα.
- Η ενδοκοιλιακή δόση κολιστίνης χορηγείται μέσω ενός εξωτερικού καθετήρα παροχέτευσης ENY, το οποίο πρέπει να παραμένει κλειστό για 1 ώρα

Karaiskos I, et al. IJAA. 2013;41:499-508
Imberti R, et al. AAC 2012; 56: 4416

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

■ Χημική μηνιγγίτιδα/ Κοιλίτιδα

- Σύνδρομο που προσομοιάζει με την βακτηριακή μηνιγγίτιδα (κλινικά και εργαστηριακά) με την διαφορά της στείρας καλλιέργειας ENY
- Διακοπή IVT παροδικά για 2 ημέρες και συνέχιση ανά 48 ώρες έγχυση – για αποφυγή μηνιγγικού ερεθισμού.

■ Σπασμοί

- Σύνδρομο υποουριδίας (μετά από ενδοραχιαία έγχυση)

Karaiskos I, et al. IJAA. 2013;41:499-508

Δοσολογία Ενδοκοιλιακής ή Ενδοραχιαίας έγχυσης colistin

Κατευθυντήριες οδηγίες IDSA και η EMA
προτείνουν τη δόση των 125 000 IU

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis 2017
www.ema.europa.gr (24 Oct 2014)

Neurosurgical Gram-Negative Bacillary Ventriculitis and Meningitis: A Retrospective Study Evaluating the Efficacy of Intraventricular Gentamicin Therapy in 31 Consecutive Cases

Thomas Tsagdas,¹ Per Enblad,² Mats Ullberg,³ and Jan Sjölin⁴

- Gram αρνητικές μηνιγγίτιδες μετά από N/X επέμβαση (κυρίως *Enterobacter spp*)
- 18 ασθενείς IV only (κυρίως μεροπενέμη)
- 13 ασθενείς συνδυασμό IV + IVT Gentamicin: 4 – 8mg daily
- Υψηλότερα ποσοστά κλινικής ίασης (P=.03)
- 6 vs 0 υποτροπές μεταξύ των δύο ομάδων

Clin Infect Dis. 2011;52(11):1310-6

Δοσολογία Αμινογλυκοσίδων IVT - ΙΤΗ

| | |
|-------------|--|
| Γενταμικίνη | 4 – 8 mg q24h Παιδιά: 1 – 2 mg q24h |
| Αμικασίνη | 30mg q24h (5 – 50 mg q24h) |

Tunkel A, et al. Clin Infect Dis. 2017

Systematic Reviews and Meta-Analyses
DOI: 10.1093/infdis/jix281

REVIEW ARTICLE

Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Vancomycin in Adults

Karen Ng · Vincent H. Mahasa · Ivy Chow · Mary H. H. Essom

- 98 περιστατικά σε 89 ασθενείς
- Για μηνιγγιτίδες από *S.aureus*, *Enterococcus spp*, *S.Epidermidis*
- Η μέση δόση IVT χορήγησης βανκομικίνης ήταν 5 – 20 mg q24h
- Η διάρκεια θεραπείας ήταν 7 – 21 ημέρες
- Η μονοθεραπεία με IVT βανκομικίνη είναι επαρκής
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπάνια (χημική μηνιγγίτιδα, κεφαλαλγία)
- Κλινική επιτυχία σε ποσοστό 78 %

Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ενδοκοιλιακά ή ενδοραχιαία στην κλινική πράξη

Tunkel A, et al. Clin Infect Dis. 2017

| Αντιμικροβιακή ουσία | Ημερήσια ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακή δόση |
|----------------------|--|
| Αμικασίνη | 5 – 50 mg |
| Γενταμικίνη | 1 – 8 mg |
| Κολιστίνη | 125 000 IU |
| Βανκομικίνη | 5 – 20 mg |
| Δακτομικίνη | 2 – 5 mg |
| Αμφότερικιν Β | 0.01 – 0.5 mg in 2ml of 5% dextrose in water |

- Κανένα αντιβιοτικό δεν έχει εγκριθεί για ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακή χρήση (από τον FDA)
- Διάρκεια θεραπείας: 14 – 21 ημέρες
- Στα παιδιά οι δόσεις θα πρέπει να μειώνονται κατά 60% (λόγω του μικρότερου σκευο ENV = 50 ml σε σχέση με τους ενήλικες που είναι 125 – 150 mL)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

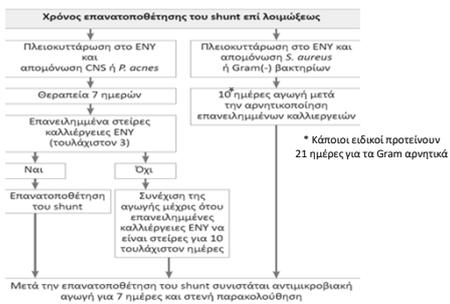
| | | |
|--|---|--|
| CNS <i>Racnes</i> <ul style="list-style-type: none"> • 10 -14 ημέρες | <i>S. aureus</i> Gram αρνητικά <ul style="list-style-type: none"> • 10-14 • 21 ημερες για Gram αρνητικά | Ασθενείς με θετικές κ/ες ENY υπό κατάλληλη αγωγή <ul style="list-style-type: none"> • 10-14 ημέρες μετά την τελευταία θετική κ/α ENY |
|--|---|--|

Tunkel A, et al. Clin Infect Dis. 2017

Λοιμώξεις ΚΝΣ – Αφαίρεση Ξένων Σωμάτων

- Απαιτείται αφαίρεση του ξένου σώματος συν αντιμικροβιακή αγωγή
- Η συντηρητική αγωγή με αντιβιοτικά μόνο χωρίς την αφαίρεση του εσωτερικού shunt αποδίδει στο < 35% των περιπτώσεων
- Η αφαίρεση και άμεση επανατοποθέτηση νέων υλικών με IV αντιβιοτικά συνδέεται με επιτυχία 65 – 75% με υψηλό ποσοστό επαναλοιμώξεων και υποτροπών
- Οι συστάσεις των κατευθυντηρίων οδηγιών είναι η αφαίρεση ξένων σωμάτων, τοποθέτηση εξωτερικής παραχέτευσης + ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και μετεμφύτευση σε δεύτερο χρόνο
- Σημαντικό να αποστέλεται το ξένο σώμα για καλλιέργεια!

Tunkel A, et al. Clin Infect Dis. 2017
Schreffler RT, et al. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:632-6
Kestle JR, et al. J Neurosurg. 2006;105(3 Suppl):177-81



Πρόληψη Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΝΣ

- Περιεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη πρίν την τοποθέτηση καθετήρων (μία δόση) ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις (μία ημέρα)
- Φάρμακο εκλογής: βανκομυκίνη
- Τοποθέτηση καθετήρων εμποτισμένων με αντιβιοτικά
- Αφαίρεση καθετήρων το γρηγορότερο
- Ασθενείς με κατάγματα βάσης κρανίου και εκροή ΕΝΥ δεν χρήζουν αντιβιοτικά προληπτικά
- Αποκατάσταση του ελλείμματος και εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο

Tunkel A, et al. Clin Infect Dis. 2017

ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

Εγκεφαλικά αποστήματα

- Εμφανίζονται σε ασθενείς:
 - με ανοσοκαταστολή (HIV, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα)
 - Νευροχειρουργικές επεμβάσεις
 - Μετά απο μαστοειδίτιδες
 - Ενδοκαρδίτιδα
- Κλινικές εκδηλώσεις:
 - Πυρετός
 - Κεφαλαλγία
 - Διαταραχή επιπέδου συνείδησης
 - Επιληπτικές κρίσεις

Brouwer MC, et al. N Engl J Med. 2014;371:1758

Αποστηπαθογένεια

