

Αντιμετώπιση λοιμώξεων αναπνευστικού: κατευθυντήριες οδηγίες



Χαράλαμπος Ανταχόπουλος
3^η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Παιδί 2 ετών με $\theta \rightarrow 38,5$ °C, φαρυγγαλγία,
ερυθρότητα στις αμυγδαλές, ρινική συμφόρηση,
βήχας και επιπεφυκίτιδα. Έγινε strep-test: (+)



Πιθανή διάγνωση;

- Στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα. Χρειάζεται αντιβίωση
- Ιογενής λοίμωξη. Το παιδί είναι φορέας του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου της ομάδας A και δεν χρειάζεται αντιβίωση...

«Η κλινική διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυδαλίτιδας δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα ούτε και από τους πιο έμπειρους κλινικούς και απαιτεί εργαστηριακή επιβεβαίωση»

Bisno et al, Clin Infect Dis 2002, 35: 113

- Δεκαετία '90: 70% των παιδιών με «πόνος στο λαιμό» αντιμετωπίζονταν με αντιμικροβιακή αγωγή στις ΗΠΑ

van Nyquist et al, JAMA 1998, 279: 875

- Μόνο 15-30% των περιπτώσεων φαρυγγοαμυδαλίτιδας στα παιδιά οφείλονται στο β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A

Jaggi et al, Pediatrics Rev 2006, 27: 99

3

Ταχεία διάγνωση στρεπτοκοκκικής φαρυγγοαμυδαλίτιδας ("strep-test")



- Ειδικότητα: 98%-99%
- ΟΜΩΣ, ευαισθησία: 70%-90%...
- ↓ ευαισθησίας λόγω μη καλής λήψης του δείγματος και εφαρμογής/ερμηνείας του test

Armengol et al, Pediatrics 2004, 113: 924

Ρόλος αντιμικροβιακής αγωγής στη στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα. Πόσο μπορεί να καθυστερήσει η χορήγησή της;

- Πρόληψη πυογόνων (άμεσων) επιπλοκών (περιαμυγδαλικό & οπισθοφαρυγγικό απόστημα)
- Πρόληψη μη πυογόνων (απώτερων) επιπλοκών (ρευματικός πυρετός)
- Μείωση μετάδοσης στο περιβάλλον
- Βράχυνση του χρόνου νόσησης (~ κατά 1 μέρα)

Ο ρευματικός πυρετός προλαμβάνεται αν η αγωγή αρχίσει μέσα σε 9 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων

Catanzaro et al, Am J Med 1954, 17: 549

Πρέπει να γίνεται strep-test σε κάθε παιδί με «κόκκινο λαιμό»;

- Περίπου 20% των παιδιών σχολικής ηλικίας κατά το χειμώνα-άνοιξη μπορεί να είναι φορείς του β αιμολυτικού στρεπτοκόκκου της ομάδας A.
- Οι φορείς δεν κινδυνεύουν από επιπλοκές, δεν μεταδίδουν στο περιβάλλον και δεν χρειάζονται (συνήθως) θεραπεία.

Kaplan, J Pediatr 1980, 97: 337

Εφαρμογή του strep-test σε κάθε παιδί με εικόνα φαρυγγίτιδας θα οδηγούσε σε περιττή χορήγηση αντιμικροβιακών σε φορείς του στρεπτοκόκκου που έχουν ιογενή λοίμωξη

Strep-test (\pm κ/α φαρυγγικού) μόνο επί κλινικών ενδείξεων στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Οξεία έναρξη πυρετού, φαρυγγαλγίας, δυσκαταποσίας
- Κεφαλαλγία
- Κοιλιακό άλγος
- Διάρκεια συμπτωμάτων < 5 μέρες
- Συνήθως ηλικία > 3 ετών

ΣΗΜΕΙΑ

- Ερυθρότητα παρισθμίων-επίχρισμα
- Σταφυλίτιδα
- Τραχηλική λεμφαδενίτιδα
- Οστρακιώδες εξάνθημα

Παρουσία βήχα, βράγχους φωνής, ρινίτιδας, επιπεφυκίτιδας, διάρροιας, ηλικία < 2 ετών → φαρυγγίτιδα ιογενούς αιτιολογίας

7

Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των κεφαλοσπορινών από την πενικιλίνη στην εκρίζωση του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου;

- Έχει τεκμηριωθεί για την περίπτωση των φορέων, που όμως δεν χρειάζονται, συνήθως, θεραπεία
- Η πενικιλίνη διατηρεί υψηλή αποτελεσματικότητα στην εκρίζωση του στρεπτοκόκκου σε οξεία λοίμωξη
- Η παραγωγή β-λακταμάσης από μικροοργανισμούς της χλωρίδας του φάρυγγα δεν επηρεάζει την εκρίζωση του στρεπτοκόκκου
- Πολλές από τις μελέτες που έδειξαν υψηλότερη αποτελεσματικότητα των κεφαλοσπορινών είχαν μεθοδολογικά προβλήματα (μη αυστηρά κριτήρια για τον αποκλεισμό φορέων με ιογενή λοίμωξη...)

*Gerber et al, Pediatrics 1999, 104: 911
Shulman et al, Pediatrics 2004, 113:1816*

«Παράπλευρες απώλειες»: όχι μόνο στη Σερβία ή στο Ιράκ...

So What's Wrong With Penicillin for Strep Throat?

ABBREVIATIONS. GABHS, group A β -hemolytic streptococcal.

"Change is one thing, progress is another."

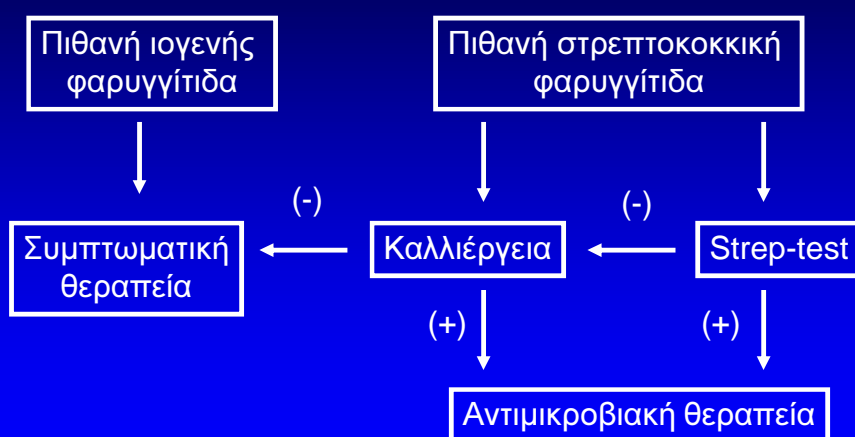
Bertrand Russell (1872–1970)

β -λακτάμες+αναστολείς

9

Διάγνωση και αντιμετώπιση οξείας φαρυγγίτιδας

(ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., 2007)



10

Θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας

Θεραπεία εκλογής

- Πενικιλίνη V, 50.000-100.000 IU/kg/24ωρο (3 δόσεις) x 10 ημέρες

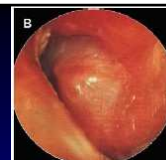
Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη

- Ερυθρομυκίνη, 40 mg/kg/24ωρο (3 δόσεις) x 10 ημέρες
- Κλαριθρομυκίνη, 15-30 mg/kg/24ωρο (2 δόσεις) x 10 ημέρες
- Αζιθρομυκίνη, 20 mg/kg/24ωρο (1 δόση) x 3 ημέρες

Αντοχή του στρεπτοκόκκου στις μακρολίδες: 15-20%

11

Διαγνωστικά χαρακτηριστικά οξείας μέσης ωτίτιδας (ΟΜΩ)



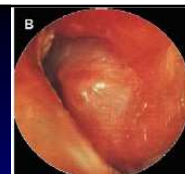
- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Οξεία έναρξη | Πρόσφατη, απότομη έναρξη σημείων και συμπτωμάτων φλεγμονής & υγρού του μέσου ωτός |
| 2. Παρουσία υγρού στο μέσο ους | Οτιδήποτε από τα παρακάτω:
Προβολή τυμπανικής μεμβράνης
Μειωμένη κινητικότητα τυμπανικής μεμβράνης
Υδραερικό επίπεδο πίσω από τη μεμβράνη
Ωτόρροια |
| 3. Φλεγμονή του μέσου ωτός | Ερυθρότητα τυμπανικής μεμβράνης
Ωταλγία (επηρεασμός φυσιολογικής δραστηριότητας, ύπνου) |

12

- Διάγνωση ΟΜΩ:

Βέβαιη = 3 κριτήρια (οξεία έναρξη, υγρό, φλεγμονή)

Πιθανή < 3 κριτήρια (συχνότερο αίτιο πιθανής δ: αδυναμία επιβεβαίωσης υγρού)



- Βαρύτητα ΟΜΩ:

Ήπια: ήπια ωταλγία και $\theta < 39^{\circ}\text{C}$

Σοβαρή: μέτρια-έντονη ωταλγία ή $\theta \geq 39^{\circ}\text{C}$

13

Επιλεκτική χορήγηση αντιμικροβιακών σε ΟΜΩ

- Υπό προϋποθέσεις, συμπτωματική αγωγή και παρακολούθηση. Επανεκτίμηση μετά 48-72 ώρες. Αντιμικροβιακή αγωγή αν δεν υπάρχει βελτίωση.
- Εφαρμόζεται σε Βόρεια Ευρώπη (Σκανδιναβία, Ολλανδία).
- Δυνατότητα επικοινωνίας γονέων-παιδιάτρου (άμεση επανεκτίμηση/έναρξη αντιβίωσης αν υπάρξει επιδείνωση).

14

Έκβαση της ΟΜΩ: χορήγηση αντιμικροβιακών από την αρχή ή παρακολούθηση

Έκβαση	Αντιβιοτικά	Παρακολούθηση	p
Συμπτωματική βελτίωση, 24 ώρες	60%	59%	NS
Συμπτωματική βελτίωση, 2-3 μέρες	91%	87%	NS
Συμπτωματική βελτίωση, 4-7 μέρες	79%	71%	NS
Κλινική υποχώρηση, 7-14 μέρες	82%	72%	NS
Διάρκεια πόνου, μέρες (δ)	2,8	3,3	NS
Διάρκεια κλάματος, μέρες (δ)	0,5	1,4	<0,001
Χρήση αναλγητικών, δόσεις (δ)	2,3	4,1	0,004
Διάρκεια πυρετού, μέρες (δ)	2,0	3,0	0,004
Παραμονή υγρού (4-6 εβδομάδες)	45%	48%	NS
Παραμονή υγρού (3 μήνες)	21%	26%	NS
Διάρροια / έμετος λόγω αντιβίωσης	16%	-	-
Εξάνθημα λόγω αντιβίωσης	2%	-	-

Pediatrics 2004, 113: 1451, Agency for Healthcare Research and Quality meta-analysis 2001

Κριτήρια χορήγησης αντιμικροβιακών – παρακολούθησης σε οξεία μέση ωτίτιδα

Ηλικία	Αντιμετώπιση
< 6 μηνών	Αντιμικροβιακή αγωγή
6 μηνών – 2 ετών	Αντιμικροβιακή αγωγή εκτός αν: πιθανή διάγνωση + ήπια νόσος → → παρακολούθηση
≥ 2 ετών	Παρακολούθηση εκτός αν: βέβαιη διάγνωση + σοβαρή νόσος → → αντιμικροβιακή αγωγή

Pediatrics 2004, 113: 1451, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 2007

Μικροβιακά αίτια οξείας μέσης ωτίτιδας

Μικρόβιο	Συχνότητα	Μικροβιακή «ανταπόκριση» χωρίς θεραπεία
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25%-50%*	~20%
<i>Haemophilus influenzae</i> (μη τυποποιήσιμος)	15%-30%*	~50%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3%-20%	~75%

* Πιθανή % ↓ *St. pneumoniae* με ευρεία χορήγηση του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου

17

Αντοχή πνευμονιοκόκκου στα β-λακταμικά αντιβιοτικά

- Μέσω μεταλλάξεων των πενικιλινο-δεσμευτικών πρωτεϊνών (PBPs)
- **ΟΧΙ** μέσω β-λακταμασών

Κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς
Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό
Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη

ΔΕΝ ΥΠΕΡΕΧΟΥΝ
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ

Πενικιλίνη
Αμοξικιλίνη
Αμπικιλίνη

- **Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαζόνη): δραστικές στην πλειονότητα των στελεχών με αντοχή στην πενικιλίνη**

18

Το πρόβλημα της αντοχής του πνευμονιοκόκκου

- Προσδιορισμός ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) του αντιβιοτικού έναντι του μικροβιακού στελέχους
- Ευαισθησία, ενδιάμεση αντοχή, πλήρης αντοχή
- Πενικιλίνη: ταξινόμηση στελεχών πνευμονιοκόκκου με βάση την MIC (CLSI 2008)

Οδός χορήγησης	Ευαισθησία	Ενδιάμεση αντοχή	Πλήρης αντοχή
per os	$\leq 0,06$	0,12 – 1	≥ 2
ενδοφλέβια	≤ 2	4	≥ 8

19

Πανελλήνια μελέτη αντοχής του πνευμονιοκόκκου - 2004



20

Αντοχή πνευμονιοκόκκου - 2004

Αντοχή	Πενικιλίνη ¹	Κεφουροξίμη	Κεφτριαξόνη	Ερυθρομυκίνη
Ενδιάμεση	20,3	1,8	0,9	0,8
Πλήρης	14,4	23,2	0,1	33

¹ : per os χορήγηση. Μόνο 0,9% είχαν αντοχή στην ενδοφλέβια πενικιλίνη
Από Roulakou et al, IJAA 2007

21

Αντοχή πνευμονιοκόκκου - 2004

Αντοχή	Πενικιλίνη ¹	Κεφουροξίμη	Κεφτριαξόνη	Ερυθρομυκίνη
Ενδιάμεση	20,3	1,8	0,9	0,8
Πλήρης	14,4	23,2	0,1	33

¹ : per os χορήγηση. Μόνο 0,9% είχαν αντοχή στην ενδοφλέβια πενικιλίνη
Από Roulakou et al, IJAA 2007

**Χορήγηση από το στόμα μεγάλων δόσεων
πενικιλίνης / αμοξικιλίνης**

22

Αντοχή πνευμονιοκόκκου - 2004

Αντοχή	Πενικιλίνη ¹	Κεφουροξίμη	Κεφτριαξόνη	Ερυθρομυκίνη
Ενδιάμεση	20,3	1,8	0,9	0,8
Πλήρης	14,4	23,2	0,1	33

¹ : per os χορήγηση. Μόνο 0,9% είχαν αντοχή στην ενδοφλέβια πενικιλίνη
Από Roulakou et al, IJAA 2007

Οι κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς δεν υπερέρχουν

23

Αντοχή πνευμονιοκόκκου - 2004

Αντοχή	Πενικιλίνη ¹	Κεφουροξίμη	Κεφτριαξόνη	Ερυθρομυκίνη
Ενδιάμεση	20,3	1,8	0,9	0,8
Πλήρης	14,4	23,2	0,1	33

¹ : per os χορήγηση. Μόνο 0,9% είχαν αντοχή στην ενδοφλέβια πενικιλίνη
Από Roulakou et al, IJAA 2007

**Ελάχιστη η πιθανότητα αντοχής
στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς**

24

Αντοχή πνευμονιοκόκκου - 2004

Αντοχή	Πενικιλίνη ¹	Κεφουροξίμη	Κεφτριαξόνη	Ερυθρομυκίνη
Ενδιάμεση	20,3	1,8	0,9	0,8
Πλήρης	14,4	23,2	0,1	33

¹ : per os χορήγηση. Μόνο 0,9% είχαν αντοχή στην ενδοφλέβια πενικιλίνη
Από Roulakou et al, IJAA 2007

Δεν συνιστάται η χρήση μακρολιδών ως μονοθεραπεία για πνευμονιοκοκκική πνευμονία

25

Αντιμικροβιακή θεραπεία ΟΜΩ

Pediatrics 2004, 113: 1451

Βαρύτητα νόσου	Αρχική επιλογή αγωγής*		Επί αποτυχίας της αρχικής αντιμικροβιακής αγωγής	
	Συνιστώμενη επιλογή	Σε αλλεργία στην πενικιλίνη	Συνιστώμενη επιλογή	Σε αλλεργία στην πενικιλίνη
Ήπια	Αμοξικιλίνη, 90 mg/kg/d	Τύπου I: αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη Αλλιώς: κεφουροξίμη	Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό, 90/6,4 mg/kg/d	Τύπου I: Κλινδαμυκίνη Αλλιώς: Κεφτριαξόνη, 3 μέρες
Σοβαρή	Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό, 90/6,4 mg/kg/d	Κεφτριαξόνη, 50 mg/kg/d, για 1-3 μέρες	Κεφτριαξόνη, 50 mg/kg/d, για 3 μέρες	Τυμπανοκέντηση, κλινδαμυκίνη

*είτε κατά τη διάγνωση είτε μετά από 48-72 ώρες παρακολούθηση

26

Διάρκεια θεραπείας σε ΟΜΩ

Pediatrics 2004, 113: 1412

5-7 ημέρες

- Παιδιά ≥ 6 ετών με ήπια νόσο

10 ημέρες

- Παιδιά < 6 ετών
- Υποκείμενα προβλήματα υγείας
- Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες
- Χρόνια / υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα
- Ρήξη τυμπανικής μεμβράνης

27

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού

- Απομόνωση υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα: **σπάνια**
- Όχι ταυτοποίηση
- Όχι έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά
- Απόφαση για έναρξη αγωγής: **εμπειρική**
- Επιλογή αγωγής: **εμπειρική**

28

Αίτια πνευμονίας της κοινότητας στα παιδιά

- **Ιοί**
αναπνευστικός συγκυτιακός, γρίπης A & B, παραϊνφλουέντζας 1, 2, 3, αδενοϊοί, ρινοϊοί, άλλοι (VZV, CMV...)
- **Βακτήρια**
πνευμονιόκοκκος,
σπανιότερα: χρυσίζων σταφυλόκοκκος, πυογόνος στρεπτόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουέντζας
- Μυκόπλασμα της πνευμονίας, χλαμύδια

29

Αίτια πνευμονίας της κοινότητας: συχνότητα (%) ανάλογα με την ηλικία

Ηλικία (έτη)	Πνευμονιόκοκκος	Μυκόπλασμα	Χλαμύδια	Ιοί
0-4	24-33	4-6	1-3	28-37
5-9	14-36	7-30	9-13	10-21
10-16	29-31	14-51	14-35	0-4

Heiskanen-Kosma PIDJ 1999, Wubbel PIDJ 1998

Πνευμονία κοινότητας σε 75 παιδιά σχολικής ηλικίας (5-14 ετών) που νοσηλεύθηκαν

Pathogen	No. (%) of patients
Viruses	49 (65)
Parainfluenza virus	6 (8)
Type 1	1
Type 2	4
Type 3	1
Adenovirus	9 (12)
Influenza virus	5 (7)
Subtype H1N1	3
Subtype H3N2	2
Respiratory syncytial virus	2 (3)
Human metapneumovirus	1 (1)
Human rhinovirus	34 (45)
Bacteria	30 (40)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (7)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	26 (35)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2 (3)
Total diagnosed cases	58 (77)

Tsolia, Clin Infect Dis
2004;39: 681

31

Αρχές εμπειρικής θεραπείας λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού (1)

- Προσπάθεια για ταυτοποίηση αιτιολογικού παράγοντα
- Ιογενείς λοιμώξεις: όχι ειδική θεραπεία (εξαιρέσεις...VZV, CMV, H1N1)
- Ιογενείς λοιμώξεις: όχι προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών αλλά παρακολούθηση και επανεκτίμηση του ασθενούς
- Μη ιογενείς: **πνευμονιόκοκκος – μυκόπλασμα / χλαμύδια**
- ΔΔ πνευμονιοκοκκικής – μυκοπλασματικής πνευμονίας: όχι πάντα εύκολη

32

Αρχές εμπειρικής θεραπείας λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού (2)

- Πρόβλημα μικροβιακής αντοχής !
- Επιλογή αντιβιοτικού, δοσολογικού σχήματος → 2 συνθήκες:

**Δραστικότητα
έναντι των πιθανά
ανθεκτικών
μικροοργανισμών**



**Κατά το δυνατό
στενό φάσμα,
όχι περαιτέρω
ανάπτυξη αντοχής**

33

Σταφυλοκοκκική πνευμονία

- Πιθανότητα σταφυλοκοκκικής πνευμονίας: η αγωγή θα πρέπει να καλύψει και στελέχη MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*)
- MRSA: αντοχή σε όλα τα β-λακταμικά
- Υψηλό ποσοστό και στη χώρα μας (~30-40%)
- Δραστικά: γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη, τείκοπλανίνη), νεότερα αντιβιοτικά (λινεζολίδη), πιθανόν η κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη

34

Μυκοπλασματική πνευμονία

Μακρολίδες	Χρόνος ημιζωής	Δοσολογία	Μεταβολισμός	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ερυθρομυκίνη	1,5 - 2 h	ανά 6-8 ωρο	ήπαρ (P450 3A4)	γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη)
Κλαριθρομυκίνη	5 - 7 h	ανά 12ωρο	ήπαρ (P450 3A4)	ηπιότερες από γαστρεντερικό
Αζιθρομυκίνη	68 h	ανά 24ωρο	αμετάβλητη στη χολή	ηπιότερες από γαστρεντερικό

↑ συμμόρφωση

↓ αλληλεπιδράσεις

35

Αντιμικροβιακή θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας (εξωτερικοί ασθενείς, per os αγωγή)

Παιδιά < 5 ετών	Παιδιά > 5 ετών
Αμοξικιλίνη (90 mg/kg/24ωρο)	Πιθανή μυκοπλασματική Ερυθρομυκίνη, 40 mg/kg/24ωρο x 7-10 ημέρες Κλαριθρομυκίνη 15-30 mg/kg/24ωρο x 7-10 ημέρες Αζιθρομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο x 3-5 ημέρες
Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ (90 mg/kg/24ωρο)	Πιθανή πνευμονιοκοκκική Πενικιλίνη (100.000 IU/kg/24ωρο, σε 4 δόσεις) Αμοξικιλίνη (90 mg/kg/24ωρο) + / - Μακρολίδη

36

Αντιμικροβιακή θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας (νοσηλευόμενοι ασθενείς, ΕΦ αγωγή)

Παιδιά < 5 ετών	Παιδιά > 5 ετών
Μέτρια βαρύτητα	
Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό (90 mg/kg/24ωρο) Κεφουροξίμη (150.000 IU/kg/24ωρο)	Πενικιλίνη (200.000 IU/kg/24ωρο σε 4 δόσεις)
Σοβαρή πνευμονία	
Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς +/- βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη	Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς +/- βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη <u>Υποψία μυκοπλασματικής</u> + μακρολίδη

37