

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

Ομάδα εργασίας 1^η έκδοσης

Συντονιστής: Ν. Γαλανάκης

Ομάδα Εργασίας: Χ. Γώγος

Κ. Κανελλακοπούλου

Κ. Καραγεωργίου

Α. Καραμπίνης

Γ. Κορατζάνης

Μ.Κ. Λαζανάς

Ν. Λεγάκης

Γ. Ορφανίδης

Π. Σελβιαρίδης

Σ. Τσιάρα

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Μ.Κ. Λαζανάς

Ομάδα εργασίας: Γ. Βρυώνη

Γ. Γεωργιάδης

Σ. Γεωργιάδου

Χ. Γώγος

Κ. Καραγεωργίου

Μ. Μπομπολή

Γ. Ορφανίδης

Π. Σελβιαρίδης

Ν. Σύψας

Α. Τριανταφύλλου

Γ. Τσεκές

Σ. Τσιάρα

Α. Τσιτλακίδης

Ι. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μηνιγγίτιδα ορίζεται από παθολογικό αριθμό λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ. Διακρίνεται, ανάλογα με το παθογόνο αίτιο, σε βακτηριακή και άσηπτη. Αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και απαιτείται ταχεία διάγνωση και άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 1,2 εκατομμύρια άτομα προσβάλλονται από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, από τα οποία 135.000 πεθαίνουν.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιδημιολογία της νόσου είναι κοινωνικοοικονομικοί, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να σημειώνεται στις τάξεις με χαμηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο.

Τα συνηθέστερα αίτια μικροβιακής μηνιγγίτιδας είναι ο *Streptococcus pneumoniae* και η *Neisseria meningitidis*. Σπανιότερα αίτια αποτελούν ο *Haemophilus influenzae* και η *Listeria monocytogenes*. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2013, δηλώθηκαν συνολικά 677 κρούσματα μηνιγγίτιδας (277 βακτηριακής, 353 ιογενούς και 47 άγνωστης αιτιολογίας). Από τα 189 κρούσματα βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα οποία ταυτοποιήθηκε ο υπαίτιος μικροοργανισμός, τα 68 αποδόθηκαν σε μηνιγγιτιδόκοκκο (43 εκ των οποίων από ορομάδα B), 45 σε πνευμονιόκοκκο, 34 σε στρεπτόκοκκους ομάδας A και B, 17 σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, 5 σε λιστέρια και 9 σε *Haemophilus influenzae*, ενώ σε κανένα δείγμα δεν απομονώθηκε αιμόφιλος τύπου β.

Haemophilus influenzae

Πριν την εφαρμογή του εμβολίου αποτελούσε το κύριο αίτιο μηνιγγίτιδας στη βρεφική και παιδική ηλικία. Με τη διάδοση όμως του εμβολιασμού έναντι

του αιμοφίλου, η συνολική επίπτωση παρουσίασε θεαματική πτώση την τελευταία 20ετία, έως και κατά το μισό, κυρίως στα παιδιά. Η εφαρμογή του εμβολίου αυτού, όμως, οδήγησε σε αλλαγή στην ηλικιακή κατανομή με αύξηση των περιπτώσεων στους ενήλικες. Η απομόνωση πάντως του αιμοφίλου σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες συνήθως προϋποθέτει υποκείμενες νόσους (ιγμορίτιδα, μέση ωτίτιδα, επιγλωττίτιδα, πνευμονία, αλκοολισμός, σακχαρώδη διαβήτης, σπληνεκτομή, λειτουργική ασπληνία, υπογαμμασφαιριναιμία).

Neisseria meningitidis

Είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στα παιδιά και στους νέους ενήλικες, με συνολική θνητότητα 3-13%. Επιδημικές εξάρσεις συμβαίνουν συχνά στην περιοχή κάτω της Σαχάρας. Στη Δύση, συσσωρευμένα περιστατικά (clusters) έχουν παρατηρηθεί σε ομάδες εφήβων και ενηλίκων, με κύριο αίτιο τον ορότυπο C. Στην Ελλάδα, ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας και επιδημικές εξάρσεις συνήθως παρατηρούνται τους χειμερινούς και τους πρώτους εαρινούς μήνες. Όσον αφορά στις οροομάδες, στην Ελλάδα επικρατεί η οροομάδα B (86% το έτος 2013) και ακολουθούν οι οροομάδες C και W-135 (4% η καθεμία το έτος 2013).

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι η λοίμωξη του αναπνευστικού από ιούς (π.χ. της γρίπης), η φορεία του ρινοφάρυγγα από μηνιγγιτιδόκοκκο, η ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5, C6, C7, C8, C9) και η δυσλειτουργία του συστήματος της προπερδίνης.

Streptococcus pneumoniae

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας στις ΗΠΑ (επίπτωση 60-70% στους ενήλικες), με θνητότητα 19-26%. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σπληνεκτομή, η λειτουργική ασπληνία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η υπογαμμασφαιριναιμία, ο αλκοολισμός, οι χρόνιες ηπατικές και νεφρικές νόσοι, οι κακοήθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης, καθώς και τα κατάγματα της βάσης του κρανίου με διαρροή ΕΝΥ. Η επίπτωση της νόσου στα παιδιά έχει μειωθεί με τη χρήση του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, παρατηρείται όμως αύξηση κρουσμάτων από στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Στα παιδιά που εμφανίζουν δεύτερο επεισόδιο πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας πρέπει να γίνεται έλεγχος για συγγενή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών. Παγκόσμιο πρόβλημα αποτελεί ο ανθεκτικός πνευμονιόκοκκος.

Listeria monocytogenes

Στις ΗΠΑ αποτελεί το 8% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας, με θνητότητα 15-29%. Είναι συχνή σε βρέφη <1 μηνός και σε ενήλικες >60 ετών. Είναι επίσης συχνή σε αλκοολικούς, καρκινοπαθείς, ανοσοκατασταλμένους, διαβητικούς, ασθενείς πάσχοντες από χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, νοσήματα του συνδετικού ιστού, σακχαρώδη διαβήτη και σε περιπτώσεις

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

Streptococcus agalactiae

Είναι συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας στα νεογνά (ιδίως στο πρώτο τρίμηνο της ζωής), με θνητότητα 7-27%. Μεταδίδεται κατά τη γέννηση λόγω αποικισμού των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού ασυμπτωματικών εγκύων. Αναφέρονται κρούσματα και σε ενήλικες με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως και για τη *Listeria monocytogenes*.

Gram(+) βακτήρια

Σε αυτά περιλαμβάνονται το *Propionibacterium acnes* και το *Corynebacterium jeikeium*. Απομονώνονται στο ENY σε ασθενείς μετά από τραυματισμό του κρανίου ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις, με ή χωρίς την τοποθέτηση ξένου σώματος.

Σταφυλόκοκκοι

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

Σπείροχαίτες

A. Treponema pallidum

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

B. Borrelia burgdorferi

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

Λοιμώξεις σε εμφυτεύματα παροχέτευσης ENY (shunt)

Διακρίνονται σε κοιλιοπεριτοναϊκά, κοιλιο-κολπικά, κοιλιο-σφαγιτιδικά, οσφυο-περιτοναϊκά και εξωτερικής παροχέτευσης. Η επίπτωση της λοίμωξης υπολογίζεται γενικά στο 2,7% των εμφυτεύσεων, ποικίλει όμως ανάλογα με την ηλικία, τη θέση εκβολής και το υποκείμενο νόσημα. Μεγαλύτερη επίπτωση λοίμωξης καταγράφεται σε παιδιά (ιδίως <6 μηνών) και σε ενήλικες >60 ετών. Όσον αφορά στο υποκείμενο νόσημα, η μυελομηνιγγοκήλη εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης. Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται στο πρώτο εξάμηνο από την τοποθέτηση του shunt και κατά την πρώτη τοποθέτηση σε σχέση με την αλλαγή του σε άλλη θέση (5,5% έναντι 1,1%).

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΟΨΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Προϋποθέσεις για την ασφαλέστερη δυνατή αντιμετώπιση ασθενούς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα (BM) είναι η υψηλή υποψία για την παρουσία της νόσου, η έγκαιρη διαγνωστική προσπέλαση και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Από τη στιγμή που θα τεθεί η πιθανή διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας (πυρετός, κεφαλαλγία, δυσκαμψία αυχένα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης), πρέπει να λαμβάνονται άμεσα καλλιέργειες αίματος και να εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Επί αδυναμίας εκτέλεσης ΟΝΠ πρέπει να γίνεται άμεσα η πρώτη δόση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, μέχρι να γίνει δυνατή η ΟΝΠ.

1. Προϋποθέσεις για την ασφαλή εκτέλεση ΟΝΠ

Οι επιπλοκές από την ΟΝΠ μπορεί να είναι από ήπιες έως πολύ σοβαρές, με κύρια σοβαρή επιπλοκή τον εγκελοεσμό του προμήκους σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση (σπάνια επιπλοκή, ακόμη και σε ασθενείς με οίδημα θηλής). Η πιθανότητα αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης πρέπει να αποτελεί αιτία καθυστέρησης της ΟΝΠ. Για τον λόγο αυτό, πρέπει πάντοτε να προηγείται της ΟΝΠ βυθοσκόπηση. Εάν όμως υπάρχει μία από τις ακόλουθες καταστάσεις, είναι απαραίτητη η διενέργεια και CT εγκεφάλου πριν την ΟΝΠ:

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

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

- Μη ειδικές εξετάσεις, όπως:
 - i. Πίεση ΕΝΥ (φ.τ. 200-500 mm H₂O): Χαμηλότερες τιμές συναντώνται στα νεογνά, τα βρέφη και τα παιδιά.
 - ii. Εμφάνιση ΕΝΥ: Θολерό ΕΝΥ σχετίζεται με την παρουσία πολυμορφοπυρήνων, ερυθρών, βακτηριδίων, ή/και πρωτεΐνης.
 - iii. Λευκά αιμοσφαίρια: Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, τα λευκά αιμοσφαίρια στο ΕΝΥ συνήθως κυμαίνονται από 1.000-5.000/μl (ακραίες τιμές: <100 και >10.000). Υπερτερούν τα πολυμορφοπύρηνα (80-90%), παρότι σε μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υπάρχει λεμφοκυτταρική υπεροχή στο ΕΝΥ.
 - iv. Γλυκόζη: Η γλυκόζη του ΕΝΥ στη BM είναι συνήθως <40 mg/dL, ενώ χρήσιμος είναι ο λόγος γλυκόζης ΕΝΥ/ορού (επί BM: ≤0,4 σε ενήλικες και ≤0,6 στα νεογνά).

- v. Πρωτεΐνη: Η πρωτεΐνη του ENY είναι σχεδόν πάντοτε αυξημένη στη ΒΜ.
- Καλλιέργεια. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία πριν την ΟΝΠ, οι καλλιέργειες του ENY είναι θετικές σε 70-80% των περιπτώσεων. Λόγω καθυστέρησης στη λήψη των αποτελεσμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί ταχύτερες μέθοδοι αιτιολογικής διάγνωσης, όπως:
 - i. Gram χρώση: Είναι θετική σε 60-90%, με ειδικότητα $\geq 97\%$. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από το μικροβιακό φορτίο του ENY (25% θετική σε $<10^3$ cfu/ml – 97% θετική σε $>10^5$ cfu/ml). Πιο συχνά θετική επί παρουσίας πνευμονιοκόκκου (90%), λιγότερο σε αιμόφιλο (75%) και ακόμα λιγότερο σε μηνιγγιτιδόκοκκο (50%) και λιστέρια (40%).
 - ii. PCR: Πλεονεκτήματα η μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, η ταχύτητα (αποτελέσματα σε λίγες ώρες), η δυνατότητα ανίχνευσης πολλών παθογόνων (multiplex PCR) και το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από προηγηθείσα λήψη αντιμικροβιακών. Αποτελεί πλέον εξέταση εκλογής.
 - iii. Μέθοδοι ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων (συγκολλητινοαντιδράσεις με τη μέθοδο latex, ανάστροφη ηλεκτροφόρηση κ.λπ.): Δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως. Συνιστώνται επί αδυναμίας χρήσης της PCR, ειδικά σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αντιμικροβιακά και σε αυτούς που η Gram χρώση και η καλλιέργεια είναι αρνητικές.
- 3. Εξετάσεις αίματος χρήσιμες για τη διαφορική διάγνωση ιογενούς-βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα και αρνητικές τόσο τη Gram χρώση, όσο και τις καλλιέργειες, δεν υπάρχουν προς το παρόν ακριβείς μέθοδοι για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Σύμφωνα πάντως με πρόσφατες μελέτες, η προκαλσιτονίνη (PCT) του ορού αυξάνει σημαντικά μόνο στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, και ιδίως στη σοβαρή νόσο.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

4.1. Χρόνος έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα (ΒΜ) θεωρείται επείγουσα κατάσταση για το ΚΝΣ και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν, ακόμη και **μόνον με την υποψία της νόσου.** Αυτό είναι σημαντικότερο όταν υπάρχουν στοιχεία σήψης (π.χ. υπόταση), διαταραχή του επιπέδου συνείδησης ή σπασμοί. Σε κάθε περίπτωση, η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την ΟΝΠ, ειδικά εάν το ENY είναι θετικό. Σε περίπτωση αδυναμίας ή αντένδειξης για την εκτέλεση ΟΝΠ και επί υποψίας ΒΜ, είναι αναγκαία η άμεση χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας (π.χ. 2 g κεφτριαξόνης) προ της διακομιδής ή της διερεύνησης του ασθενούς με ειδικές εξετάσεις, όπως η CT εγκεφάλου.

4.2. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Όταν η Gram χρώση είναι αρνητική, δεν είναι δυνατή, ή πρόκειται να καθυστερήσει η ΟΝΠ, χορηγείται στον ασθενή εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, η οποία καθορίζεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα και τα δεδομένα ανοχής στην περιοχή, καθώς και από την ηλικία και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς. Μετά τα αποτελέσματα της ΟΝΠ (καλλιέργεια/αντιβιογράμμα), η εμπειρική αγωγή τροποποιείται. Με τα δεδομένα της αύξησης παγκοσμίως του επιπολασμού του ανθεκτικού στην πενικιλλίνη πνευμονιοκόκκου, η συνδυασμένη αγωγή κεφαλοσπορίνης γ' γενεάς (κεφτριαξόνης ή κεφοταξίμης) και βανκομυκίνης, αποτελεί τον κορμό της εμπειρικής θεραπείας για τον υγιή ενήλικα. Η προσθήκη αμπικιλλίνης είναι απαραίτητη σε ηλικία >50 ετών ή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, λόγω πιθανής λοίμωξης από *Listeria monocytogenes*. Η προσθήκη ριφαμπικίνης θα πρέπει να εξετάζεται όταν συγχρησιμοποιούνται βανκομυκίνη και δεξαμεθαζόνη. Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα περιγράφεται στον Πίνακα 1.

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

Ηλικία	Συνήθη παθογόνα	Αντιμικροβιακή θεραπεία
<1 μηνός	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> sp.	Αμπικιλλίνη + κεφοταξίμη ή αμπικιλλίνη + αμινογλυκοσίδη
1-23 μηνών	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς
2-50 ετών	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Βανκομυκίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς
>50 ετών ή παρουσία παράγοντα κινδύνου*	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , Gram(-) βάκิลλοι	Βανκομυκίνη + αμπικιλλίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς

* Αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακή θεραπεία με βάση το απομονωθέν παθογόνο (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς = κεφτριαζόνη ή κεφτοαζίμη).

Παθογόνο/ευαισθησία	Συνιστώμενη αγωγή	Εναλλακτική αγωγή
<i>S. pneumoniae</i> Πενικιλίνη	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη	γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, χλωραμφενικόλη
MIC ≤0,06		
MIC ≥0,12		
γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη MIC <1,0	Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς	Κεφεπίμη, μεροπενέμη
γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη MIC ≥1,0	Βανκομικίνη + κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς	Φθοριοκινολόνη (μοξιφλοξασίνη)*
<i>N. meningitidis</i>		
Πενικιλίνη: MIC <0,1	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, χλωραμφενικόλη
MIC 0,1-1,0	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Χλωραμφενικόλη, κινολόνη**, μεροπενέμη
<i>L. monocytogenes</i>	Αμπικιλίνη ή πενικιλίνη G	Μεροπενέμη, κοτριμοξαζόλη
<i>S. agalactiae</i>	Αμπικιλίνη ή πενικιλίνη G	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη
Εντεροβακτηριακά (<i>E. coli</i> κλπ.)	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Αζτρεονάμη, κινολόνη**, μεροπενέμη, κοτριμοξαζόλη, αμπικιλίνη
<i>P. aeruginosa</i>	Κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη	Αζτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη**, μεροπενέμη
<i>H. influenzae</i>		
β-λακτάση (-)	Αμπικιλίνη	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη, κεφεπίμη, χλωραμφενικόλη, κινολόνη**, αζτρεονάμη
β-λακταμάση (+)	Γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη	Κεφεπίμη, χλωραμφενικόλη, κινολόνη**, αζτρεονάμη
<i>S. aureus</i>		
MSSA	Οξακλίνη	Βανκομικίνη, λινεζολίδα
MRSA	Βανκομικίνη***	Κοτριμοξαζόλη, λινεζολίδα
<i>S. epidermidis</i>	Βανκομικίνη	Λινεζολίδα
<i>Enterococcus</i> sp.		
Ευαίσθητος στην αμπικιλίνη	Αμπικιλίνη + γενταμικίνη	
Ανθεκτικός στην αμπικιλίνη	Βανκομικίνη + γενταμικίνη	
Ανθεκτικός σε βανκομικίνη και αμπικιλίνη	Λινεζολίδα	

*Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα, η μοξιφλοξασίνη συνιστάται λόγω καλής διαπερατότητας στο ΕΝΥ και πολύ καλής δραστηριότητας έναντι του *S. pneumoniae*. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βανκομικίνη ή κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς.

**Δεν έχουν καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και χρησιμοποιούνται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις.

***Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η MIC της βανκομικίνης για τον *S. aureus*.

4.3. Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή

Η στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία βασίζεται στα αποτελέσματα της Gram χρώσης, της PCR και της καλλιέργειας του ΕΝΥ και του αντιβιογράμματος, μετά την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά, ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο, αναγράφονται στον Πίνακα 2. Οι δόσεις των συνήθως χορηγούμενων αντιμικροβιακών πα-
ρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις των συνήθως χορηγούμενων αντιμικροβιακών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Αντιμικροβιακό	Παιδιά	Ενήλικες (μεσοδιάστημα, ώρες)
Αμπικιλίνη	300 mg/kg	2 g κάθε 4 ώρες
Βανκομυκίνη	60 mg/kg	15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες*
Κεφεπίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφταξίμη	225-300 mg/kg	2 g κάθε 4-6 ώρες
Κεφταζιδίμη	150 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Κεφτριαξόνη	80-100 mg/kg	2 g κάθε 12 ώρες
Μεροπενέμη	120 mg/kg	2 g κάθε 8 ώρες
Οξακιλλίνη	200 mg/kg	1,5-2 g κάθε 4 ώρες
Πενικιλίνη G	0,3 mL/kg	4 εκατομμύρια μονάδες κάθε 4 ώρες
ΡΙφαμπικίνη	10-20 mg/kg	600 mg κάθε 24 ώρες

*15-20 mg/kg πραγματικού σωματικού βάρους κάθε 8-12 ώρες σε έγχυση 1 ώρας (max 2 g ανά δόση, μέγιστη ημερήσια δόση 60 mg/kg) και μέτρηση επιπέδων πριν την 4^η ή την 5^η δόση, ώστε trough επίπεδα 15-20 µg/ml. Μερικοί ειδικοί συνιστούν χορήγηση δόσης εφόδου 25 mg/kg.

4.4. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης στη μείωση των νευρολογικών επιπλοκών και της θνητότητας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης (10 mg ή 0,15 mg/kg κάθε 6 ώρες για 4 ημέρες) ελαττώνει τη θνητότητα στους ενήλικες με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα και μειώνει τις νευρολογικές επιπλοκές σε ενήλικες και παιδιά, εφόσον γίνεται λίγο πριν ή ταυτόχρονα με την πρώτη δόση αντιμικροβιακής θεραπείας. Σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκο που λαμβάνουν αγωγή με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς και βανκομυκίνη, η δεξαμεθαζόνη μπορεί να ελαττώνει τη διείσδυση της βανκομυκίνης στο ΚΝΣ, λόγω μείωσης της φλεγμονής των μηνίγγων. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται η προσθήκη ριφαμπικίνης.

4.5. Χορήγηση ριφαμπικίνης

Η ριφαμπικίνη παρουσιάζει καλή διείσδυση στο ΚΝΣ και ικανοποιητική *in vitro* δραστηριότητα έναντι πολλών παθογόνων που προκαλούν μηνιγγίτιδα. Δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία, γιατί αναπτύσσεται γρήγορα

αντοχή. Υπάρχουν λιγοστά κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ριφαμπικίνης σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, αλλά ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγησή της σε συνδυασμό με την κλασική αγωγή σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη με υψηλή αντοχή στην πενικιλλίνη ή στις κεφαλοσπορίνες. Η ριφαμπικίνη θα πρέπει να προστίθεται στο αντιμικροβιακό σχήμα μόνον όταν ο υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος σε αυτήν και καθυστερεί η αναμενόμενη κλινική και βακτηριολογική ανταπόκριση. Μερικοί ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση ριφαμπικίνης σε συνδυασμό με τη βανκομυκίνη σε περίπτωση σταφυλοκοκκικής μηνιγγίτιδας, ιδιαίτερα από MRSA. Επιπλέον, η ριφαμπικίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με τη βανκομυκίνη σε ασθενείς με λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ από σταφυλοκόκκους, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αδυναμίας αφαίρεσης αυτών. Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη και βανκομυκίνη.

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

Οι βασικές αρχές αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς με λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ είναι ίδιες με τους ασθενείς με οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Οι μικροοργανισμοί που είναι συνήθως υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις αυτές απεικονίζονται στον Πίνακα 4. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται εμπειρική αγωγή με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη, σε αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και του αντιβιογράμματος. Σε περίπτωση λοίμωξης από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλλίνη η αγωγή θα πρέπει να τροποποιηθεί και να χορηγηθεί αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη. Επιπλέον, συνιστάται η συγχορήγηση ριφαμπικίνης. Η απευθείας έγχυση αντιμικροβιακών στις κοιλίες του εγκεφάλου μέσω εξωτερικής κοιλιοστομίας ή μέσω της ειδικής δεξαμενής (reservoir) του shunt είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις ασθενών με λοίμωξη του shunt η οποία δεν μπορεί να εκριζωθεί με ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών ή σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση του εμφυτεύματος. Καθένα αντιμικροβιακό δεν έχει εγκριθεί από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ για ενδοκοιλιακή χρήση και οι αντίστοιχες ειδικές ενδείξεις ενδοκοιλιακής χορήγησης αντιμικροβιακών δεν έχουν καθοριστεί επακριβώς. Οι δόσεις των αντιμικροβιακών έχουν εφαρμοστεί εμπειρικά (Πίνακας 5), και η ρύθμισή τους καθώς και τα μεσοδιαστήματα χορήγησής τους βασίζονται στην ικανότητα των παραγόντων αυτών να επιτυγχάνουν επαρκείς συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ.

Πίνακας 4. Μικροβιακοί παράγοντες υπεύθυνοι για λοιμώξεις των εμφυτευμάτων παροχέτευσης.

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

* Στην πλειοψηφία CNS.

** Συμπεριλαμβανομένου και του *Propionibacterium acnes*.

Πίνακας 5. Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χορηγούνται ενδοκοιλιακά.

Αντιμικροβιακοί παράγοντες	Ημερήσια δόση (mg)
Βανκομυκίνη	5-20 ^α
Γενταμικίνη	1-8 ^β
Τομπραμυκίνη	5-20
Αμικασίνη	5-50 ^γ
Κολιμυκίνη	125.000-250.000 IU ^δ
Κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη	2-5
Τεϊκοπλανίνη	5-40 ^ε
Αμφοτερικίνη Β	0,1-0,5 ^{στ}

Σημείωση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να καθορίζουν την ιδανική δόση των αντιμικροβιακών που χορηγούνται ενδοκοιλιακά.

^α Συνήθως χορηγείται δόση 10 mg ή 20 mg.

^β Η συνήθης ημερήσια δόση για βρέφη και παιδιά είναι 1-2 mg και για ενήλικες 4-8 mg.

^γ Η συνήθης δόση είναι 30 mg.

^δ Έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις μέχρι 500.000 IU ημερησίως

^ε Κατά μερικούς συγγραφείς συνιστάται δόση 5-20 mg κάθε 24-48 ώρες.

^{στ} Για λοιμώξεις του shunt από *Candida*.

Η αφαίρεση όλων των υλικών του επιμολυσμένου shunt, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και τη χρήση υλικών εξωτερικής παροχέτευσης, φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση για τη λοίμωξη των εμφυτευμάτων παροχέτευσης του ΕΝΥ. Τα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας είναι μικρότερα όταν γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης της λοίμωξης χωρίς να αφαιρεθεί το shunt, λόγω της ικανότητας πολλών βακτηριδίων να προσκολλώνται στις προθέσεις και να επιβιώνουν, παρά την αντιμικροβιακή αγωγή.

Ο χρόνος επανατοποθέτησης του shunt εξαρτάται από τον υπεύθυνο μικροοργανισμό, από την έκταση της λοίμωξης όπως αυτή καθορίζεται από τις

καλλιέργειες του ENY μετά την αφαίρεση των υλικών, και από τα ευρήματα του ENY. Σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη CNS και φυσιολογικά ευρήματα στο ENY, η αρνητική καλλιέργεια του ENY μετά την αφαίρεση του shunt επιβεβαιώνει ότι η αφαίρεση των ξένων σωμάτων ήταν αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης, και μπορεί να τοποθετηθεί νέο shunt την 3^η ημέρα μετά από την αφαίρεση. Εάν όμως το ENY είναι παθολογικό (πλειοκυττάρωση, παθολογικά βιοχημικά ευρήματα) και απομονώνεται στέλεχος CNS στο ENY κατά την τοποθέτηση του εξωτερικού shunt, τότε συνεχίζεται η αντιμικροβιακή θεραπεία για 7 ημέρες και, εφόσον στο διάστημα των 7 ημερών συνεχείς καλλιέργειες ENY αποβαίνουν στείρες, τότε μπορεί να τοποθετηθεί νέα εσωτερική παροχέτευση. Στην περίπτωση που στις καλλιέργειες του ENY εξακολουθεί να απομονώνεται CNS συνεχίζεται η αγωγή, μέχρι οι καλλιέργειες του ENY να παραμείνουν στείρες για 10 συνεχόμενες ημέρες πριν την τοποθέτηση του νέου shunt. Όλα τα ανωτέρω ισχύουν και σε περίπτωση λοίμωξης από *P. acnes*. Για λοίμωξη από *S. aureus* ή Gram αρνητικά βακτηρίδια συνιστάται θεραπεία έτσι ώστε να εξασφαλιστούν 10 ημέρες με στείρες καλλιέργειες ENY πριν να επανατοποθετηθεί το shunt, αν και μερικοί ειδικοί συνιστούν 21 ημέρες αγωγής σε περίπτωση λοίμωξης από Gram αρνητικά βακτηρίδια. Τέλος, μερικοί ειδικοί προτείνουν τη διακοπή επί 3 ημέρες της αντιμικροβιακής αγωγής πριν την τοποθέτηση του νέου shunt, για να επιβεβαιωθεί η αποστείρωση του ENY, αν και η προσέγγιση αυτή είναι προαιρετική και ίσως να μην είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς. Μετά την εμφύτευση του νέου shunt συνιστάται αντιμικροβιακή αγωγή για 7 ακόμα ημέρες.

4.7. Απομόνωση του ασθενούς - Χημειοπροφύλαξη

Απομόνωση, σύμφωνα με τις οδηγίες για αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα, ενδείκνυται για 24 ώρες μόνο σε ασθενείς με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Δεν χρειάζεται απομόνωση σε ασθενείς με υποψία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ιστορικό ωτίτιδας ή πνευμονίας), ή εάν διαπιστώθηκε στη Gram χρώση ή την PCR άλλο παθογόνο, πλην της *N. meningitidis*. Τα άτομα σε στενή επαφή με τον ασθενή χρήζουν χημειοπροφύλαξης για εκρίζωση της φορέας μηνιγγιτιδοκόκκου.

4.8. Επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα που ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην αντιμικροβιακή θεραπεία δεν απαιτείται επανάληψη της ΟΝΠ. Επανάληψη της εξέτασης του ENY επιβάλλεται όμως σε κάθε ασθενή που δεν ανταποκρίνεται κλινικά μετά τις πρώτες 48 ώρες κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Συνιστάται επίσης επανάληψη της ΟΝΠ σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα από στελέχη ανθεκτικά στην πενικιλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες, και ιδιαίτερα σε αυτούς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη. Σε ασθενείς με λοίμωξη εμφυτεύματος παροχέτευσης του ENY (shunt), η παρουσία καθετή-

ρα παροχέτευσης μετά την αφαίρεση του shunt επιτρέπει την παρακολούθηση των παραμέτρων του ΕΝΥ και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

4.9. Διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα βασίζεται κυρίως σε εμπειρικά δεδομένα (Πίνακας 6). Είναι όμως απαραίτητο να τονιστεί ότι η διάρκεια αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς και τις ευαισθησίες του παθογόνου μικροοργανισμού στα αντιμικροβιακά.

Πίνακας 6. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.

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

II. ΑΣΗΠΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ

Ως άσηπτη μηνιγγίτιδα ορίζεται η ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών ενδείξεων φλεγμονής των μηνίγγων, με αρνητικά αποτελέσματα στη Gram χρώση και τις καλλιέργειες του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια. Τα αίτια μπορεί να είναι λοιμώδη ή μη λοιμώδη (Πίνακας 7). Η άσηπτη μηνιγγίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας οφείλεται, κατά κύριο λόγο, σε ιούς (ιογενής μηνιγγίτιδα).

Πίνακας 7. Αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Λοιμώδη	
Ιοί	Εντεροϊοί (coxsackie, echo, poliovirus), ερπητοϊοί (HSV 1 και 2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7), HIV, ιός του Δυτικού Νείλου, ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας, γρίπης, αδενοϊοί, ροταϊοί, LCV
Βακτήρια	Παραμηνιγγικές λοιμώξεις, ατελώς θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>M. hominis</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>T. whipplei</i>
Μύκητες	<i>C. neoformans</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Παράσιτα	<i>T. gondii</i> , <i>T. solium</i> , <i>T. spiralis</i>

Μη λοιμώδη	
Φάρμακα	ΜΣΑΦ, κοτριμοξαζόλη, β-λακτάμες, αλλοπουρινόλη, ισονιαζίδη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ενδορραχιαία, IVIG, OKT3 αντισώματα
Κακοήθη νοσήματα	Λεμφώματα, λευχαιμίες, νεοπλασματική μηνιγγίτιδα, όγκοι ΚΝΣ
Συστηματικά νοσήματα	Σαρκοειδωση, νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, ΣΕΛ, αγγειίτιδες, οικογενής μεσογειακός πυρετός
Διάφορα	Επιδερμοειδής κύστη, μετά από εμβολιασμό

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

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

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΣΗΠΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Στο ΕΝΥ υπάρχει αύξηση των κυττάρων (συνήθως 100-500/μl, υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις όπου τα λευκά υπερβαίνουν τα 1.000/μl). Ο τύπος είναι λεμφοκυτταρικός, τις πρώτες 24-48 ώρες όμως μπορεί να υπερτερούν τα πολυμορφοπύρρηνα. Συνήθως υπάρχει μικρή αύξηση του λευκώματος (50-100 mg/dL), με την εξαίρεση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας όπου το λεύκωμα είναι πολύ αυξημένο. Το σάκχαρο είναι κατά κανόνα φυσιολογικό ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, ελαφρά μειωμένο (νευροσύφιλη, μηνιγγίτιδα από ιό παρωτίτιδας ή LCV). Σημαντική υπογλυκορραχία παρατηρείται στη φυματιώδη και την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Η Gram χρώση και η καλλιέργεια του ΕΝΥ για κοινά μικρόβια είναι αρνητικές. Η περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση μπορεί κατά περίπτωση να περιλαμβάνει μοριακές μεθόδους (PCR για εντεροϊούς και ερπητοϊούς), ορολογικό έλεγχο (για σύφιλη, λοίμωξη από HIV, νόσο Lyme κ.λπ.), κυτταρολογική του ΕΝΥ, απεικονιστικές εξετάσεις (CT, MRI) και έλεγχο για συστηματικά νοσήματα.

4. ΙΟΓΕΝΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η ιογενής λοίμωξη αποτελεί το συχνότερο αίτιο άσηπτης μηνιγγίτιδας, και οφείλεται συνήθως σε εντεροϊούς και σπανιότερα σε ερπητοϊούς (Πίνακας 7). Πολύ συχνά δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του υπεύθυνου ιού, αν και η PCR έχει συμβάλει σημαντικά στην αιτιολογική διάγνωση. Κλινικά, η ιογενής μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό, φωτοφοβία και μηνιγγισμό,

ενώ μπορεί να συνυπάρχουν εξάνθημα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή το αναπνευστικό. Η ιογενής μηνιγγίτιδα είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτοπεριοριζόμενη νόσος.

5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Αίτιο	Αντιμετώπιση
Εντεροϊοί (EV)	Συμπτωματική. Pleconaril, 5 mg/kg PO x 3 για 7 ημέρες (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)
Ιός απλού έρπητα (HSV)	Ακυκλοβίρη, 10 mg/kg x 3 IV για 14-21 ημέρες. Η διάρκεια καθορίζεται από την ύπαρξη εγκεφαλίτιδας και την PCR στο ENY για HSV DNA. Στην καλοήγη υποτροπιάζουσα λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, που οφείλεται κατά κανόνα στον HSV-2, έχει χρησιμοποιηθεί αντι-ερπητική αγωγή τόσο για τα οξέα επεισόδια, όσο και για την πρόληψη των υποτροπών
Ανθρώπινος ιός έρπητα 6 (HHV-6)	Αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη. Σε ανοσοκατασταλμένους: γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV, ή foscarnet 60 mg/kg x 3 ή 90 mg/kg x 2 IV για 14-21 ημέρες
Ανθρώπινος ιός έρπητα 7 (HHV-7)	Ανθεκτικός στην ακυκλοβίρη. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες. <i>In vitro</i> ευαισθησία στο cidofovir και το foscarnet
Arbo ιοί	Συμπτωματική. Προληπτικά μέτρα (εντομοκτόνα, χρήση ρούχων, μείωση εστιών κουνουπιών)
Ιός έρπητα ζωστήρα (VZV)	Ακυκλοβίρη, 10 mg/kg x 3 IV για 7-14 ημέρες. Εναλλακτικά, γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV. Κορτιζόνη (δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη για την αγγειίτιδα, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα)
Ιός Epstein-Barr (EBV)	Συμπτωματική. <i>In vitro</i> ευαισθησία στην ακυκλοβίρη. Κορτικοστεροειδή (χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα)
Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)	Γανσικλοβίρη 5 mg/kg x 2 IV σε συνδυασμό με foscarnet 90 mg/kg x 2 IV για 14-21 ημέρες
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV, ή κεφοταξίμη 2 g x 3 IV, ή πενικιλίνη G 5-6 εκατ. μονάδες ανά 6ωρο IV για 14-28 ημέρες. Σε περίπτωση αλλεργίας, δοξυκυκλίνη PO 200-400 mg ημερησίως
Μηνιγγίτιδα νόσου Whipple	Κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV, ή πενικιλίνη G 4 εκατ. μονάδες ανά 4ωρο IV για 28 ημέρες. Στη συνέχεια, TMP/SMX PO 1 x 2 για ένα έτος
Άσηπτη μηνιγγίτιδα από φάρμακα	Διακοπή εκλυτικού παράγοντα. Κορτικοειδή κατά περίπτωση

Οικογενής μεσογειακός πυρετός	Κολχικίνη για πρόληψη των κρίσεων
Νοσήματα του συνδετικού ιστού	Κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφamide)
Σύνδρομο ραγοειδίτιδας - μηνιγγίτιδας	Κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη

III. ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

1. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη μπορεί να μειώσει την επίπτωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα αυτών που οφείλονται σε *S. aureus* και *S. epidermidis*, μετά από κρανιοτομία και χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, συμπεριλαμβανομένων και των επεμβάσεων χαμηλού κινδύνου.

Τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά είναι η κεφαζολίνη (1-2 g IV) ή, σε επιλεγμένους ασθενείς, βανκομυκίνη (1 g IV). Ενδείξεις για τη χορήγηση βανκομυκίνης αποτελούν ο αποικισμός του ασθενούς με MRSA, νοσοκομεία όπου το ποσοστό λοιμώξεων από MRSA και CNS είναι υψηλό (>15%) καθώς και η αλλεργία σε πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες μπορεί να χορηγηθεί βανκομυκίνη ή κλινδαμυκίνη. Ειδικότερα συνιστώνται:

A. Κρανιοτομία (καθαρή επέμβαση χωρίς εμφυτεύματα): Κεφαζολίνη* 1-2 g IV εφάπαξ. Εναλλακτικά βανκομυκίνη 1 g εφάπαξ.

B. Διαρρινικές, διασφηνοειδικές ή διαστοματικές επεμβάσεις (δυσνητικά μολυσμένες επεμβάσεις): Κλινδαμυκίνη 900 mg IV (εφάπαξ χορήγηση). Μερικοί ειδικοί συνιστούν αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό 1,2 g IV ή κεφουροξίμη 1,5 g IV + μετρονιδαζόλη 0,5 g IV.

Γ. Επεμβάσεις τοποθέτησης συστημάτων παροχέτευσης ENY (shunts): Κεφαζολίνη* 1-2 g IV εφάπαξ. Εναλλακτικά, βανκομυκίνη 1 g εφάπαξ.
(*Βάσει των ελληνικών δεδομένων προτιμάται η χρήση βανκομυκίνης).

2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

2.1. Νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα

Η νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα (NM) μπορεί να είναι επιπλοκή νευροχειρουργικών επεμβάσεων ή ιατρικών πράξεων, επιπλεγμένων κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων ή σπανιότερα μπορεί να επισυμβεί ως μεταστατική λοίμωξη σε ασθενείς με νοσοκομειακή βακτηριαιμία.

Η επίπτωση της ΝΜ μετά κρανιοτομία υπολογίζεται σε 0,8-1,5%, μετά τοποθέτηση εσωτερικών συστημάτων παροχέτευσης ΕΝΥ σε 4-17%, εξωτερικών συστημάτων παροχέτευσης σε 8%, εξωτερικών οσφυϊκών καθετήρων σε 5% και μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε 1,4%. Η μηνιγγίτιδα μετά ΟΝΠ αποτελεί ιδιαίτερα σπάνιο γεγονός (1 στις 50.000 περιπτώσεις).

Οι γενικές αρχές διάγνωσης και θεραπείας της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδας είναι ίδιες με αυτές της εξωνοσοκομειακής. Στον Πίνακα 9 παρατίθενται τα συνιστώμενα αντιμικροβιακά φάρμακα για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ανάλογα με την παθολογία της λοίμωξης.

Πίνακας 9. Συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για νοσοκομειακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Παθογένεια	Συνήθης παθογόνα	Αντιμικροβιακή αγωγή
Μετά νευροχειρουργική επέμβαση	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Σύστημα παροχέτευσης ΕΝΥ	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS, <i>Propionibacterium acnes</i>	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Διατιτραίνον τραύμα	Gram(-) βάκιλλοι (και <i>Pseudomonas</i>), <i>S. aureus</i> , CNS (κυρίως <i>S. epidermidis</i>)	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη*), σε συνδυασμό με κεφεπίμη ή κεφταζιδίμη ή μεροπενέμη
Κάταγμα βάσης κρανίου	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας Α	Βανκομυκίνη (εναλλακτικά λινεζολίδη*), σε συνδυασμό με γ' γενεάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφτριαξόνη ή κεφτοαξίμη)

*Παρότι η λινεζολίδη δεν έχει έγκριση για τη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ, βιβλιογραφικά αναφέρονται καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα. Θα πρέπει βέβαια να λαμβάνονται υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Δόσεις: Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg Σ.Β. ανά 8-12h, με στόχο συγκέντρωση του φαρμάκου πριν τη χορήγηση της 4^{ης} ή 5^{ης} δόσης 15-20 μg/ml. Λινεζολίδη: 600 mg κάθε 12 ώρες. Κεφεπίμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Κεφταζιδίμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Μεροπενέμη: 2 g κάθε 8 ώρες. Κεφτριαξόνη: 2 g κάθε 12 ώρες. Κεφτοαξίμη: 2 g κάθε 4-6 ώρες.

Σε σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες, αζιτρεονάμη (2 g κάθε 6-8 ώρες) ή σιπροφλοξασίνη (400 mg κάθε 8-12 ώρες), μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία λοιμώξεων από Gram(-) βακίλλους. Η σιπροφλοξασίνη δεν έχει καλή διαπερατότητα στο ΕΝΥ και χρησιμοποιείται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις.

2.2. Ειδικά προβλήματα στη θεραπεία των νοσοκομειακών μηνιγγίτιδων

Βανκομυκίνη και διαπερατότητα στο ENY

Η βανκομυκίνη, αν και συνιστάται ως πρώτης επιλογής θεραπεία, εμφανίζει πτωχή διαπερατότητα στο ENY (μέχρι 5% επί φλεγμαινουσών μηνίγγων), ενώ η αντοχή των σταφυλοκόκκων στο φάρμακο βαίνει αυξανόμενη. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειές της μπορεί να εντείνονται σε ασθενείς με πολυοργανική δυσλειτουργία. Η λινεζολίδα, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας στο ENY (70%), χρησιμοποιείται με αποτελεσματικότητα. Η δαπτομυκίνη, τέλος, διαθέτει πτωχή διαπερατότητα στο ENY (περί το 6%), και έχει χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών

Μπορεί να απαιτηθεί σε λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα μετά νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την παρουσία καθετήρων παροχέτευσης ENY. Τα φάρμακα και οι δοσολογίες που συνήθως χρησιμοποιούνται αναγράφονται στον Πίνακα 5. Συνιστάται σύγκλιση της παροχέτευσης για μία ώρα μετά την 1^η ενδοκοιλιακή χορήγηση. Οι επόμενες δόσεις μπορούν να καθοριστούν με τη μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου πριν τη χορήγηση σε δείγμα ENY (trough levels). Το πηλίκο trough levels/MIC του αντιμικροβιακού για το συγκεκριμένο παθογόνο θα πρέπει να υπερβαίνει το 10-20, προκειμένου να επιτευχθεί αποστείρωση του ENY. Σημειώνεται ότι η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία στην ενδοκοιλιακή χορήγηση αφορά τη βανκομυκίνη και τη γενταμικίνη.

2.3. Κατευθυνόμενη θεραπεία

Μπορεί να δοθεί όταν απομονωθεί το συγκεκριμένο παθογόνο από την καλλιέργεια του ENY. Ειδικότερα:

Gram(-) βάκιλλοι

Χορηγούνται κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, κεφτριαξόνη 2 g ανά 12ωρο ή κεφοταξίμη 2 g κάθε 6 ώρες. Μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες χρησιμοποιείται για στελέχη που παράγουν ESBL. Επανάληψη ΟΝΠ για καλλιέργεια ENY συνιστάται 2-3 ημέρες από την έναρξη της αγωγής, προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά της.

Πολυανθεκτικά Gram(-) μικρόβια

Στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* είναι συχνά ανθεκτικά σε πληθώρα αντιμικροβιακών φαρμάκων. Ειδικότερα, για την *P. aeruginosa* θεραπεία εκλογής θεωρείται η κεφταζιδίμη 2 g κάθε 8 ώρες IV σε συνδυασμό με γενταμικίνη (δόση φόρτισης 2 mg/kg και κατόπιν 1,7 mg/kg/8ωρο ή 5,1 mg/kg/24ωρο σε μία δόση ημερησίως). Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεροπενέμη 2 g κάθε 8ώρες ή σιπροφλοξασίνη 400 mg κάθε 8-12 ώρες. Για στελέχη ανθεκτικά στις καρβαπενέμες χορηγείται κολιμυκίνη.

Ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία θεραπεία μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από Gram(-) μικρόβια όπου μόνη η παρεντερική αγωγή αποτυγχάνει να αποστειρώσει το ΕΝΥ μετά από 5-7 ημέρες θεραπείας.

Για λοιμώξεις από *Acinetobacter* spp. συνιστάται μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες IV $\pm$ αμινογλυκοσίδη ενδοκοιλιακώς ή ενδορραχιαίως. Επί αντοχής στις καρβαπενέμες, κολιμυκίνη παρεντερικά και επί αποτυχίας, ενδοκοιλιακώς ή ενδορραχιαίως. Η αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη 18 έως 24 g/24ωρο σε 3 έως 4 δόσεις έχει χρησιμοποιηθεί για περιπτώσεις πολυανθεκτικού *Acinetobacter*.

Σταφυλόκοκκοι

MSSA: Οξακιλλίνη 2 g κάθε 4 ώρες είναι το φάρμακο επιλογής. Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη συνιστάται βανκομυκίνη (15-20 mg/kg Σ.Β. ανά 8-12 ώρες, με στόχο ελάχιστη συγκέντρωση ορού 15-20 $\mu\text{g/ml}$ πριν την 4^η ή 5^η δόση) ή, εναλλακτικά, λινεζολίδη.

MRSA: Βανκομυκίνη στην ανωτέρω δοσολογία, πιθανώς σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη 900 mg/24ωρο. Από μικρές σειρές περιστατικών, φάρμακα εναλλακτικά της βανκομυκίνης είναι η λινεζολίδη 600 mg/12ωρο (λόγω υψηλών συγκεντρώσεων στο ΕΝΥ) και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (5 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Η πτωχή διαπερατότητα της δαπτομυκίνης στο ΕΝΥ (περί το 6%) περιορίζει τη χρήση της, και τα περιστατικά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι μεμονωμένα.

Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί (CNS): Αποτελούν συχνό αίτιο σε λοιμώξεις εμφυτευμάτων και θα πρέπει να θεραπεύονται με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη. Απαραίτητη σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται η αφαίρεση των εμφυτευμάτων (βλ. παράγραφο 4.6).

2.4. Διάρκεια αγωγής

Μηνιγγίτιδα από Gram(-) μικρόβια: Συνιστάται αγωγή τριών εβδομάδων.

Σταφυλοκοκκική μηνιγγίτιδα: Αγωγή δύο εβδομάδων θεωρείται επαρκής.

2.5. Λοιμώξεις σε συστήματα κοιλιακής παροχέτευσης (shunts) και άλλες συσκευές

Έχει γίνει εκτενής αναφορά για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών στην παράγραφο 4.6. Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να καλύπτει CNS και νοσοκομειακά Gram(-) παθογόνα (βανκομυκίνη ή λινεζολίδη σε συνδυασμό με κεφαζιδίμη, κεφεπίμη ή μεροπενέμη).

Συνιστάται ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών, αν η παρεντερική αγωγή δεν επιτυγχάνει αποστείρωση του ΕΝΥ, ή επί πολυανθεκτικών παθολογικών ευαίσθητων μόνο σε αντιμικροβιακά με πτωχή διεισδυτικότητα στο ΕΝΥ (π.χ. κολιμυκίνη, αμινογλυκοσίδες).

2.6. Εγκεφαλικό απόστημα

Θεραπεία επιλογής αποτελεί η παροχέτευση και σπανιότερα η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Συντηρητική αντιμικροβιακή αγωγή συνιστάται μόνον αν είναι ανέφικτη η επεμβατική παροχέτευση ή αν το απόστημα βρίσκεται ακόμη σε φάση φλεγμονής (cerebritis). Σε πολλαπλά αποστήματα παροχετεύεται το μεγαλύτερο και για τα υπόλοιπα χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ παράλληλα παρακολουθείται η εξέλιξή τους.

Η εμπειρική αγωγή βασίζεται στην εντόπιση των αποστημάτων και της αρχικής εστίας της λοίμωξης, από την οποία εξαρτάται και το είδος των παθογόνων μικροοργανισμών. Ειδικότερα:

- Για ασθενείς με αποστήματα με προέλευση από τη **στοματική κοιλότητα, τα ότια ή τους παραρρινίους κόλπους** (π.χ. σε χρόνια ωτίτιδα ή μαστοειδίτιδα – απόστημα στον κροταφικό λοβό ή την παρεγκεφαλίδα, σε μετωπιαία κολπίτιδα ή ηθμοειδίτιδα – απόστημα στον μετωπιαίο λοβό), συνιστάται αγωγή με **μετρονιδαζόλη** (15 mg/kg δόση εφόδου και κατόπιν 7,5 mg/kg ανά 6ωρο, μέγιστη δόση 4 g/24ωρο) σε συνδυασμό με **πενικιλίνη G** (20-24 εκατομμύρια IU σε 6 δόσεις) επί στοματικής προέλευσης ή **κεφτριαξόνη** (2 g κάθε 12 ώρες) ή **κεφοταξίμη** (2 g κάθε 4-6 ώρες) επί υποψίας ωτικής προέλευσης.
- Για ασθενείς με πιθανή **αιματογενή διασπορά** (π.χ. βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, πολλαπλά αποστήματα στην περιοχή κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) συνιστάται αγωγή με **βανκομυκίνη** (15-20 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Σε περίπτωση MSSA, η βανκομυκίνη αντικαθίσταται από **αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη** 2 g κάθε 4 ώρες. **Μετρονιδαζόλη** σε συνδυασμό με **κεφτριαξόνη** ή **κεφοταξίμη** στις παραπάνω δόσεις μπορούν αρχικά να προστεθούν εμπειρικά.
- Σε **μετεγχειρητικά αποστήματα** συνιστάται **βανκομυκίνη** σε συνδυασμό με **κεφαζιδίμη** (2 g κάθε 8 ώρες) ή **κεφεπίμη** (2 g κάθε 8 ώρες). Αν από την καλλιέργεια προκύψει MSSA, η βανκομυκίνη αντικαθίσταται από **αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη**.

Με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας η αγωγή γίνεται κατευθυνόμενη. Συγκεκριμένα:

MSSA: Χορηγείται αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (2 g κάθε 4 ώρες).

MRSA: Βανκομυκίνη (15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες). Μερικοί προσθέτουν στο σχήμα ριφαμπικίνη (900 mg ημερησίως), λόγω της φτωχής διαπερατότητας της βανκομυκίνης στο ΕΝΥ. Εναλλακτικά φάρμακα για MRSA αποτελούν η λινεζολίδη (600 mg ανά 12ωρο) και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (5 mg/kg IV κάθε 8-12 ώρες). Σπανιότερα χρησιμοποιείται η δαπτομυκίνη (6 mg/kg IV άπαξ ημερησίως), αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

Διάρκεια αγωγής

Συνιστάται παρατεταμένη αντιμικροβιακή αγωγή για τα εγκεφαλικά αποστήματα, συνήθως 4 έως 8 εβδομάδες. Η ακριβής διάρκεια καθορίζεται από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα. Η αγωγή θα πρέπει γενικά να συνεχίζεται μέχρι να υπάρξει καλή κλινική ανταπόκριση και εξάλειψη των ευρημάτων σε CT και MRI. Απλή πρόσληψη του σκιαγραφικού στη θέση του αποστήματος μπορεί να παραμείνει για μήνες και δεν αποτελεί ένδειξη συνέχισης της αντιμικροβιακής αγωγής.

2.7. Επισκληρίδιο απόστημα

- Στα **επισκληρίδια εμπυήματα του κρανίου** η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την επείγουσα κρανιοτομία ή κρανιεκτομία, εκκένωση του πυώδους υλικού, καθαρισμό των νεκρωτικών στοιχείων και επιμελείς πλύσεις. Η επανοποθέτηση του οστικού κρημνού βρίσκεται υπό αμφισβήτηση. Σε μικρά εμπυήματα συνιστάται κρανιοανάτρηση, λήψη υλικού και παροχέτευση. Και στις δύο περιπτώσεις, συνιστάται παράλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, που είναι ίδια με εκείνη των εγκεφαλικών αποστημάτων.
- Στα **επισκληρίδια εμπυήματα της σπονδυλικής στήλης** η διαγνωστική παρακέντηση υπό CT θα πρέπει να συνδυάζεται με την αντιμικροβιακή θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμη χειρουργική αποσυμφόρηση και παροχέτευση, κατά προτίμηση το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Συντηρητικά μπορούν να αντιμετωπιστούν ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα ή προχωρημένες νευρολογικές βλάβες που δεν αναμένεται να βελτιωθούν με το χειρουργείο. Η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να κατευθύνεται έναντι *S. aureus* και Gram(-) βακτηρίων, ιδιαίτερα σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Συγκεκριμένα, ενδείκνυται η εμπειρική χορήγηση συνδυασμού βανκομυκίνης (15-20 mg/kg κάθε 8-12 ώρες) με κεφοταξίμη (2 g κάθε 6 ώρες) ή κεφτριαξόνη (2 g κάθε 12 ώρες) ή κεφαζιδίμη (2 g κάθε 8 ώρες, ιδίως επί υπόνοιας για *P. aeruginosa*). Συνιστάται αγωγή για 6-8 εβδομάδες ή μέχρι την εξάλειψη των βλαβών στην MRI. Η πρώτη MRI για σύγκριση συνιστάται στις 4 έως 6 εβδομάδες αν ο ασθενής βελτιώνεται, ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ο ασθενής εμφανίσει κλινική επιδείνωση.

2.8. Υποσκληρίδιο εμπύημα

Αν και η παθογένεια των υποσκληριδίων εμπυημάτων (ΥΕ) δεν διαφέρει εκείνης των εγκεφαλικών και επισκληριδίων αποστημάτων, η κλινική εικόνα είναι περισσότερο θορυβώδης καθώς προκαλούν ταχέως εγκεφαλικό οίδημα.

Τα ΥΕ του νωτιαίου σωλήνα είναι συνήθως αιματογενή. Η ΟΝΠ αντενδείκνυται και η διάγνωση τίθεται με MRI. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό

χειρουργικής παροχέτευσης και αντιμικροβιακής αγωγής. Η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία που συνιστάται δεν διαφέρει από εκείνη που χορηγείται στο εγκεφαλικό και στο επισκληρίδιο απόστημα. Η διάρκεια αγωγής είναι τουλάχιστον 3 εβδομάδες. Κορτικοειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος και των σπασμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας. Απολογισμός έργου έτους 2013.
2. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett*. 2009;7:47.
3. Assiri AM, Alasmari FA, Zimmerman VA, Baddour LM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:403-9.
4. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD004405.
5. Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008;47:73-82.
6. Jansson AK, Enblad P, Sjolin J. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:7-14.
7. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006;59:126-33.
8. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18-e55.
9. Su TM, Lan CM, Tsai YD, Lee TC, Lu CH, Chang WN. Multilocated pyogenic brain abscess: experience in 25 patients. *Neurosurgery*. 2008;62(Suppl 2):556-61.
10. Tunkel AR, Drake JM. Cerebrospinal fluid shunt infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science. 2010:1231-36.
11. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004405.
12. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2010;9:254-63.
13. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010;362:146-54.
14. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol*. 2009;16:662-73.