Κεφάλαιο 8

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

Συντονίστρια:
Μαρία Χίνη

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

1. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

1.1. Εισαγωγή

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

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

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

1.2. Επιδημιολογία

1.2.1. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα (ΒΜ)

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

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

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

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

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

Haemophilus influenzae

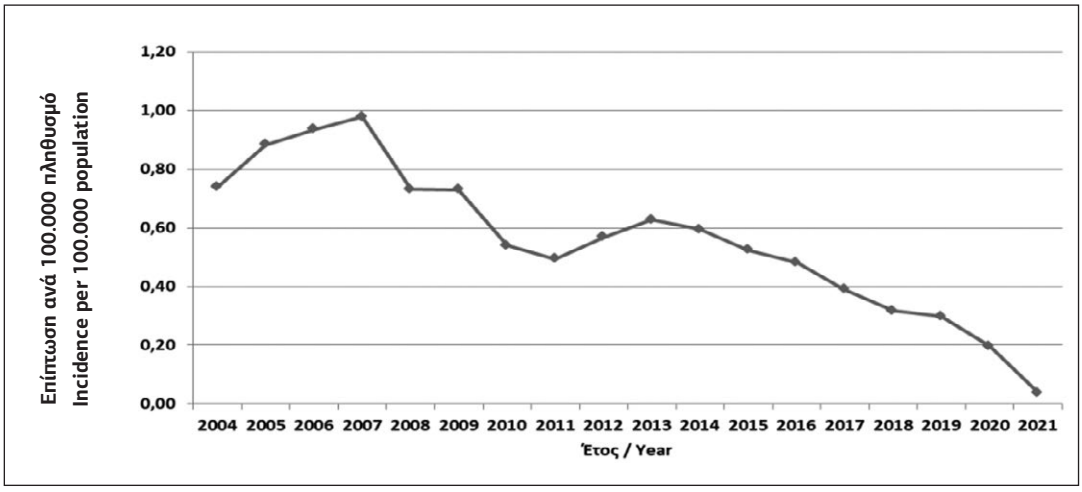
Πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού αποτελούσε το κύριο αίτιο μηνιγγίτιδας στη βρεφική και παιδική ηλικία. Με τη διάδοση του εμβολιασμού έναντι του αιμοφίλου η συνολική επίπτωση παρουσίασε θεαματική πτώση, κατά 50% την τελευταία 20ετία, κυρίως στα παιδιά. Η εφαρμογή όμως του εμβολιασμού οδήγησε σε αλλαγή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

Neisseria meningitidis

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας

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

1.3.1. Προϋποθέσεις για την ασφαλή εκτέλεση ΟΝΠ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3.2.1. Μη ειδικές εξετάσεις:

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

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

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

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

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

1.3.2.2. Μικροβιολογικές εξετάσεις:

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

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

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

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

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

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

1.4. Θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας

1.4.1. Χρόνος έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας

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

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

1.4.2. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Όταν η Gram χρώση είναι αρνητική, δεν είναι δυνατή ή πρόκειται να καθυστερήσει η ΟΝΠ, χορηγείται στον ασθενή εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή. Η επιλογή της τελευταίας καθορίζεται από την ηλικία, τους προδιαθεσικούς παράγοντες και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς, καθώς, επίσης, και από επιδημιολογικά δεδομένα και δεδομένα αντοχής διαφόρων μικροβιακών στελεχών στην περιοχή. Μετά τα αποτελέσματα της ΟΝΠ (καλλιέργεια/αντιβιόγραμμα), η εμπειρική αγωγή τροποποιείται αναλόγως.

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

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

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

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

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

** Αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης.*

1.4.3. Κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή

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

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

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακή θεραπεία με βάση το απομονωθέν παθογόνο

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

1. Κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς: κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη.

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

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

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

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

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

1.4.4. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4.5. Χορήγηση ριφαμπικίνης

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

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

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

1.4.7. Απομόνωση του ασθενούς - Χημειοπροφύλαξη

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

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

1.4.8. Επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης

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

1.4.9. Διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

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

Πίνακας 4. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής

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

1.4.10. Νευρολογικά κατάλοιπα

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

2. Άσηπτη Μηνιγγίτιδα

2.1. Ορισμός και αίτια

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

Πίνακας 5. Αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας

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

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

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

2.2. Κλινική εικόνα της άσηπτης μηνιγγίτιδας

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

2.3. Εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς με άσηπτη μηνιγγίτιδα

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

2.3.1 Συνδρομική διάγνωση μηνιγγίτιδας/εγκεφαλίτιδας: νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι

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

2.4. Ιογενής μηνιγγίτιδα

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

2.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας

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

Πίνακας 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση της άσηπτης μηνιγγίτιδας

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

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

3. Ιογενής εγκεφαλίτιδα σε ενήλικες

3.1. Ορισμός - Κλινική εικόνα

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

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

Πίνακας 7. Κριτήρια διάγνωσης εγκεφαλίτιδας

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

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

3.2. Επιδημιολογία - Αίτια ιογενούς εγκεφαλίτιδας

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

3.3. Διαγνωστική προσέγγιση

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

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

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

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

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

3.4. Διαφορική διάγνωση

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

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

3.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση - Πρόγνωση

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

3.5.1. Εμπειρική αγωγή

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

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

3.6. Ιδιαίτερη αναφορά στα πλέον συνήθη στην Ελλάδα παθογόνα

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

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

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

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

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

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

3.6.2. Εγκεφαλίτιδα από τον ιό Δυτικού Νείλου

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

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

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

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

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

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

4. Αντιμετώπιση λοιμώξεων στη νευροχειρουργική

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

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

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

4.1.1. Εμπειρική θεραπεία

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

4.1.2. Κατευθυνόμενη θεραπεία

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

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

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

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

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

Πίνακας 9. Στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με HCAVM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1.3. Ειδικά προβλήματα στη θεραπεία των νοσοκομειακών μηνιγγιτίδων

4.1.3.1. Βανκομυκίνη και διαπερατότητα στο ΕΝΥ, εναλλακτικά φάρμακα

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

4.1.3.2. Ενδοκοιλιακή χορήγηση αντιμικροβιακών

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

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

4.1.4. Διάρκεια αγωγής

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

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

Πίνακας 11. Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ενδοκοιλιακά ή ενδορραχιαία

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

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

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

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

6. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

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

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

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

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

Πίνακας 12. Μικροβιακοί παράγοντες υπεύθυνοι για λοιμώξεις των εμφυτευμάτων παροχέτευσης

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

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

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

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

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

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

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

4.3. Ενδοκρανιακό απόστημα

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

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

4.3.1. Εγκεφαλικό απόστημα

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

4.3.1.1. Παθογόνα αίτια

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

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

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

4.3.1.2. Κλινικά συμπτώματα και σημεία

- Πυρετός
- Κεφαλαλγία
- Εστιακά νευρολογικά σημεία

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

4.3.1.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Περιλαμβάνει:

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

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

4.3.1.3.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

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

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

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

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

Βακτηριαιμία, όπου η θεραπεία βασίζεται σε θετική αιμοκαλλιέργεια.

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

Αποστήματα σε ζωτικές περιοχές του εγκεφάλου ή δύσκολες στην πρόσβαση.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Πρόληψη λοιμώξεων στη Νευροχειρουργική

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

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

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

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