



# **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

**ΑΝΔΡΕΑΣ Ν. ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ -  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

# ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν έχω λάβει καμία τιμητική αμοιβή για την ομιλία μου

# ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ

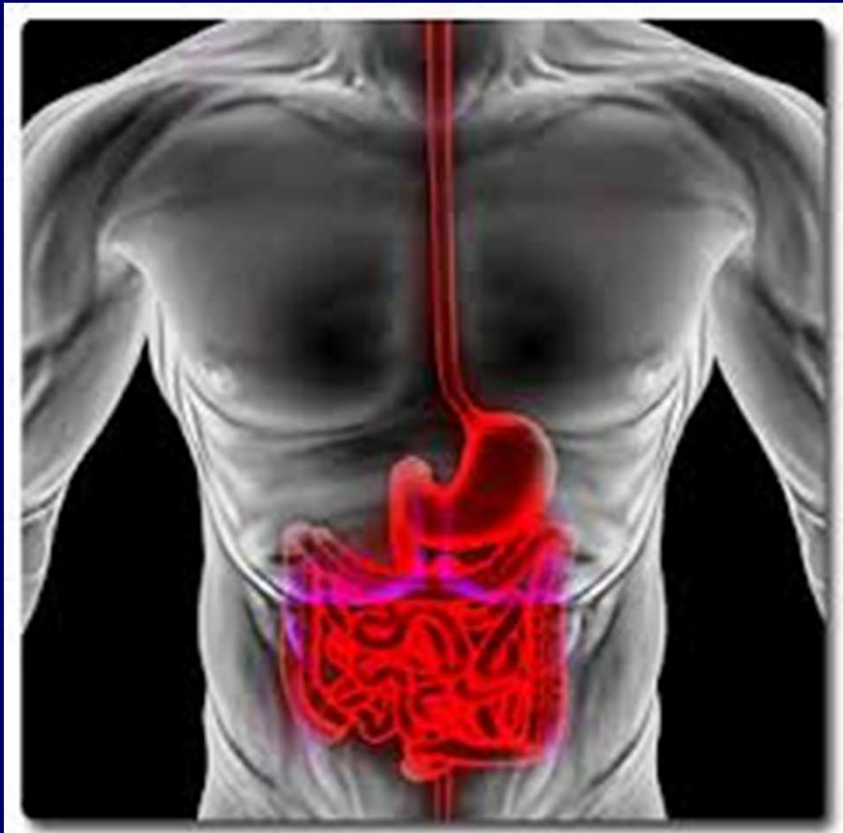


# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι

- Τα αντιχολινεργικά φάρμακα αναστέλλουν τη δράση του νευρομεταβιβαστή ακετυλοχολίνη στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα.
- Αναστέλλουν το παρασυμπαθητικό που είναι υπεύθυνο για την ακούσια σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του πεπτικού, ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος.

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ II

- Μείωση της κινητικότητας του πεπτικού
- Μείωση των εντερικών εκκρίσεων



# ROME III. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ

Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (όχι απαραίτητα συνεχόμενες) τους τελευταίους 6 μήνες.

1. Μεγάλη δυσκολία (σφίξιμο) σε  $>25\%$  των κενώσεων
2. Σκληρά, ανώμαλα κόπρανα σε  $>25\%$  των κενώσεων
3. Αίσθημα ατελούς κένωσης σε  $>25\%$  των κενώσεων
4. Αίσθημα απόφραξης ή εμπόδιου στον πρωκτό σε  $>25\%$  των κενώσεων
5. Χρήση των δακτύλων για τη διευκόλυνση της αφόδευσης σε  $>25\%$  των κενώσεων
6.  $<3$  κενώσεις την εβδομάδα
7. Σπάνια κένωση χωρίς καθαρτικά

# ΑΛΛΑΓΗ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΑΣ

- Είναι λανθασμένη η αντίληψη της μίας κένωσης την ημέρα (οπωσδήποτε)
- Καλύτερη ώρα για κένωση: το πρωί, 30' μετά το πρωινό (γαστροκολικό αντανακλαστικό)
- Άσκηση και ιδιαίτερα περπάτημα
- Διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες 20-35 gr/d
- Λήψη 1.5-2 λίτρα νερού την ημέρα
- Περιορισμός ή διακοπή των φαρμάκων που προκαλούν δυσκοιλιότητα !

Waldrop & Doughty, 2002

Evidence: Expert opinion (few experimental studies)



# ΔΙΟΓΚΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

## Ψύλλιον, πηκτίνη, κυτταρίνη

- Αύξηση της μάζας των κοπράνων, βελτίωση της σύστασης, μείωση του πόνου, ανεκτές από τους ασθενείς
- Χρησιμοποιούνται μόνο εάν η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών αποτύχει
- Ασφαλής η μακροχρόνια χρήση
- Απαραίτητη η άφθονη λήψη νερού
- Δεν ωφελεί τους ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα του εντέρου
- Προκαλούν αύξηση της παραγωγής αερίων, τυμπανισμό και δυσφορία



# ΛΙΠΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

## Mineral oil (nujol)

- Μειώνει την επαναρρόφηση ύδατος
- Καλά ανεκτό, λιγότερο αποτελεσματικό από τις διογκωτικές ουσίες
- Μειώνει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών
- Κίνδυνος εισρόφησης, χημικής πνευμονίας και λιπώδους εμβολής

# ΟΣΜΩΤΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ ΚΑΘΑΡΤΙΚΑ

Γάλα μαγνησίας, διφωσφορικό νάτριο (Phospho-Soda), σορβιτόλη, λακτουλόζη (Duphalac), λακτιτόλη, πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG)

- Υπεροσμωτικές ουσίες που προκαλούν κατακράτηση νερού στον εντερικό αυλό
- Απαραίτητη η άφθονη λήψη νερού
- Προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, προσοχή σε ασθενείς με ΧΝΑ (Phospho-Soda)

# ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ανθρακινόνες (σέννα, κασκάρα), αλόη, δισακοδύλη (dulcolax), καστορέλαιο

- Επιδρούν άμεσα στο μυεντερικό πλέγμα και αυξάνουν τη κινητικότητα του εντέρου και την απέκκριση νερού
- Δεν χορηγούνται σε ασθενείς με υποψία απόφραξης
- Η μακροχρόνια χρήση πιθανώς να προκαλέσει melanosis coli και αδράνεια του εντέρου

# ΥΠΟΚΛΥΣΜΟΙ - ΥΠΟΘΕΤΑ

- Κυρίως σε ασθενείς με περιπρωκτική νόσο ή κοπρόλιθους



# ΠΡΟΚΙΝΗΤΙΚΑ (ΕΥΚΙΝΗΤΙΚΑ) ΦΑΡΜΑΚΑ

- Κολχικίνη: αυξάνει τη σύνθεση των προσταγλανδινών, τις εκκρίσεις και την κινητικότητα του εντέρου
- Μισοπροστόλη (Cytotec)  
(δεν έχουν έγκριση από FDA για δυσκοιλιότητα)
- Tegaserod (Zelnorm, 5-HT4 agonist): μόνο σε γυναίκες με ΣΕΕ και δυσκοιλιότητα
- Μακρολίδες: Ερυθρομυκίνη p.o. ή IV 3mg/kg x 3, έγχυση 45'. Εναλλακτική λύση αζιθρομυκίνη
- Σιζαπρίδη: μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα

# ΔΟΚΙΜΑΖΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Lubiprostone: ενεργοποιεί τους διαύλους χλωρίου, αυξάνοντας την απέκκριση χλωρίου και νερού στον εντερικό αυλό
- Prucalopride: αγωνιστής των 5HT<sub>4</sub> υποδοχέων
- Linaclotide: προάγει την απέκκριση ύδατος και την κινητικότητα του εντέρου
- Alvimopan και Methylnaltrexone: ανταγωνιστές των οπιοειδών υποδοχέων. Δεν διέρχονται τον εγκεφαλικό φραγμό

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ – 3<sup>η</sup> ΗΛΙΚΙΑ

- Προβλήματα η ακινησία και η πολυφαρμακία
- Έμφαση στην αλλαγή διαίτας και τρόπου ζωής
- Σε ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται διεγερτικά του εντέρου (προϊόντα σέννας), παρά διογκωτικές ουσίες
- Περιορισμός των φαρμάκων που προκαλούν δυσκοιλιότητα !

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ – ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

- Σύσταση για αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και υγρών. Περπάτημα
- Φαρμακευτική θεραπεία μόνο για βραχύ χρονικό διάστημα
- Οι διογκωτικές ουσίες και τα οσμωτικώς δρώντα καθαρτικά είναι τα περισσότερο ασφαλή
- Όχι προϊόντα σέννας τις τελευταίες εβδομάδες πριν τον τοκετό
- Η σέννα διέρχεται στο μητρικό γάλα και προκαλεί διάρροια και κολικούς στο νεογέννητο



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ – ΠΑΙΔΙΑ

- Τροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, άφθονα υγρά
- Επί αποτυχίας των παραπάνω – φαρμακευτική θεραπεία
- Δεν έχει βρεθεί το καταλληλότερο φάρμακο
- Ταχεία έναρξη θεραπείας για την αποφυγή δημιουργίας μεγαορθού
- Εξατομικευμένη, μακροχρόνια θεραπεία, χωρίς διακοπή για την πρόληψη υποτροπών

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ – Σ.Δ.

- Χρήση κυρίως διογκωτικών ουσιών
- Να αποφεύγεται η λακτουλόζη και η σορβιτόλη που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα γλυκόζης σε τύπου I Σ.Δ.

ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ  
ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ

# ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΕΣ ΤΥΠΟΥ 5

ΓΑΣΤΡΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗ  
ΝΟΣΟΣ (ΓΟΠΝ)

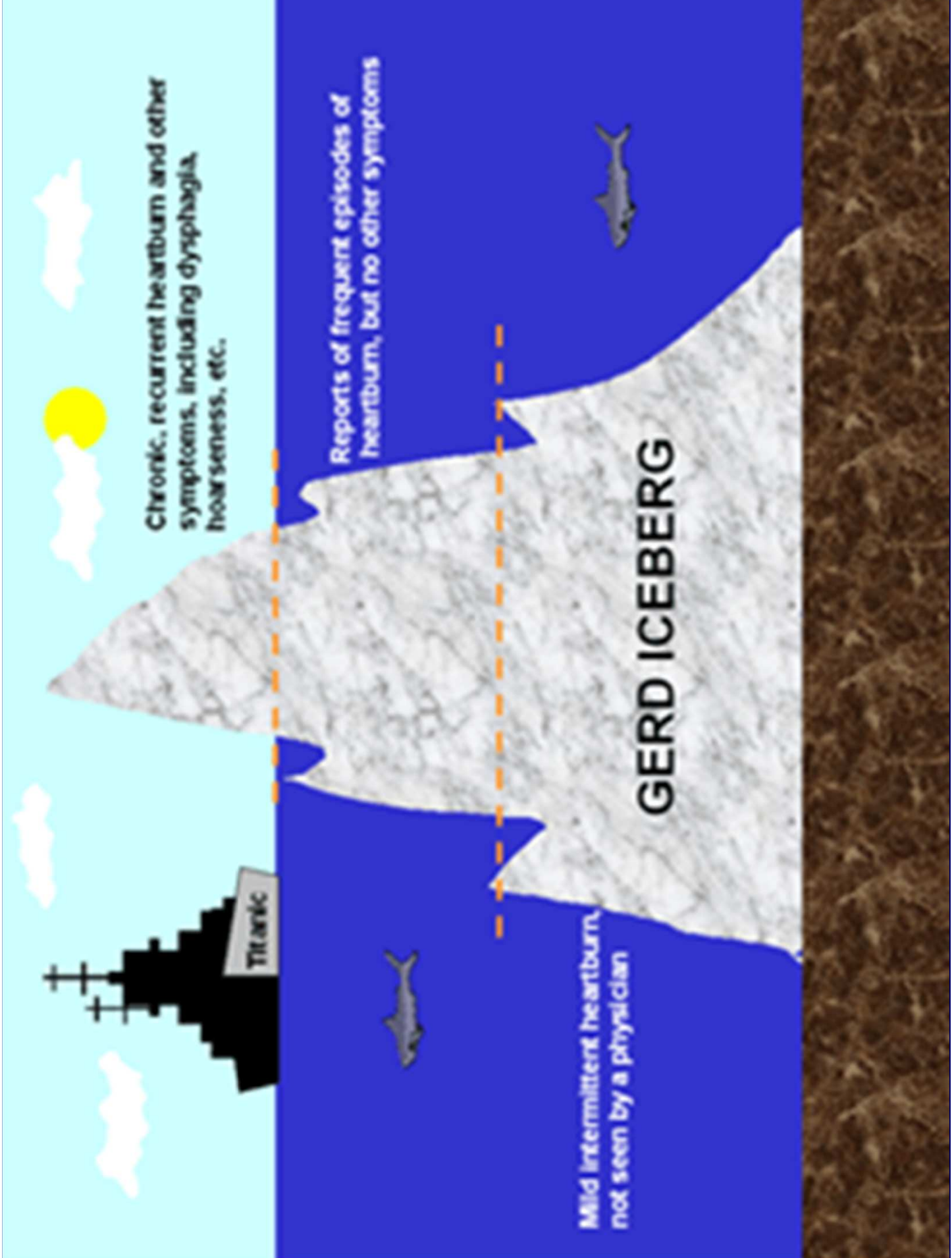
# Montreal Definition

Διάγνωση ΓΟΠΝ με βάση τη συμπτωματολογία.

ΓΟΠΝ: η νόσος που προκύπτει όταν η παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου προκαλεί ενοχλητικά συμπτώματα ή επιπλοκές. Τα συμπτώματα εμφανίζονται >2 t/w

Περιλαμβάνει:

Άτομα που έχουν κλινικά σημαντική διαταραχή της ποιότητας ζωής τους εξαιτίας των συμπτωμάτων, ή/και εκτίθενται στον κίνδυνο επιπλοκών από ΓΟΠ



Chronic, recurrent heartburn and other symptoms, including dysphagia, hoarseness, etc.

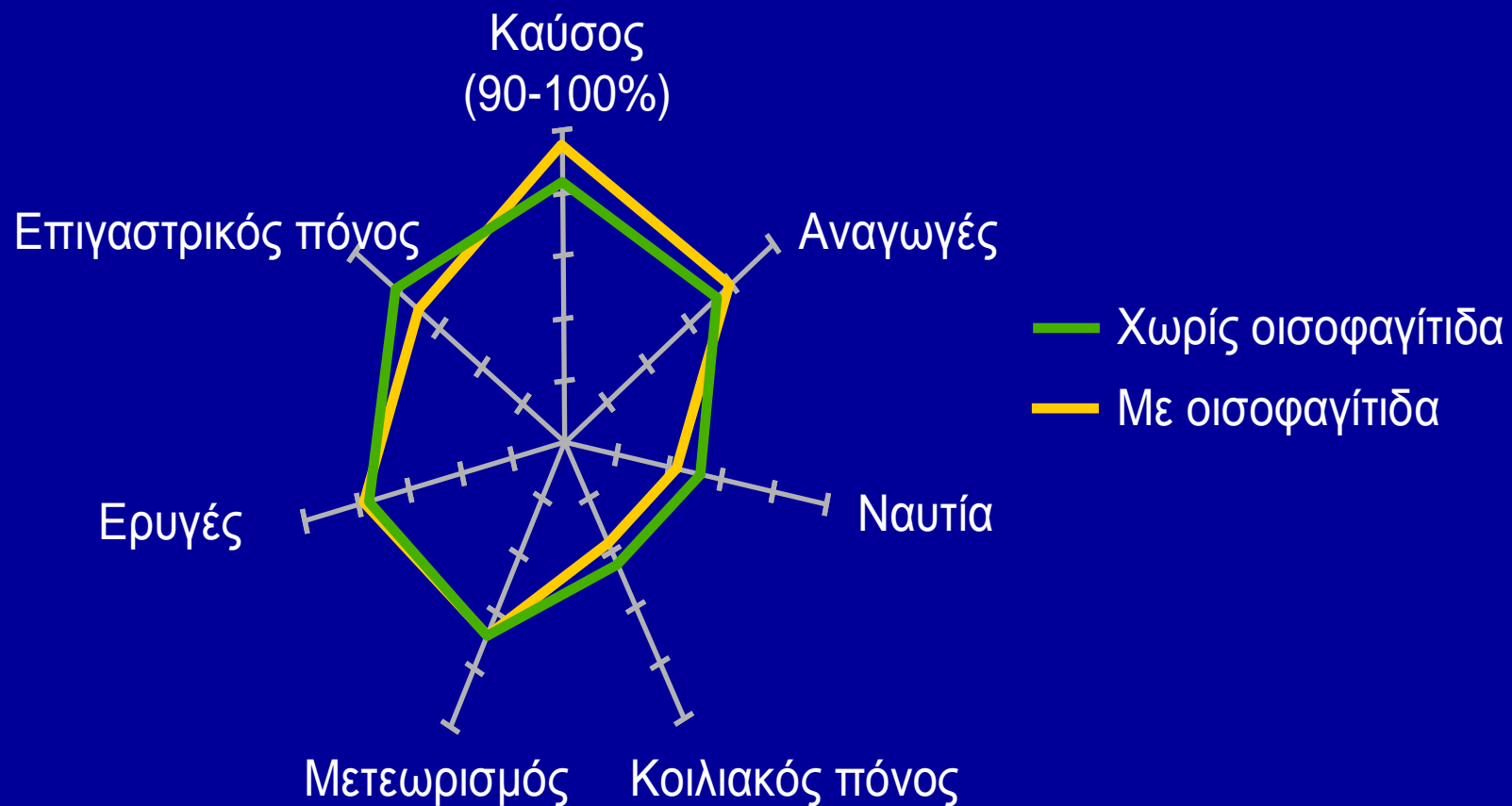
Reports of frequent episodes of heartburn, but no other symptoms

# GERD ICEBERG

Mild intermittent heartburn, not seen by a physician

Titanic

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΓΟΠΗ



Scale = % των συμπτωματικών ασθενών

Carlsson et al 1998

# Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Philip O. Katz, MD<sup>1</sup>, Lauren B. Gerson, MD, MSc<sup>2</sup> and Marcelo F. Vela, MD, MSCR<sup>3</sup>

*Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328; doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013

- Απώλεια βάρους στους υπέρβαρους ή σε αυτούς με πρόσφατη αύξηση του σωματικού βάρους
- Ανύψωση του κρεβατιού στην μεριά της κεφαλής
- Αποφεύγεται το γεύμα <2 ώρες πριν τον ύπνο
- Αποφεύγονται η σοκολάτα, ο καφές, το αλκοόλ, τα όξινα, τα λιπαρά και καυτερά

Conditional recommendation, low level of evidence



Weight loss (46,47,48)	Improvement of GERD symptoms and esophageal pH	Case–Control	Strong recommendation for patients with BMI>25 or patients with recent weight gain
Head of bed elevation (50–52)	Improved esophageal pH and symptoms	Randomized Controlled Trial	Head of bed elevation with foam wedge or blocks in patients with nocturnal GERD
Avoidance of late evening meals (180, 181)	Improved nocturnal gastric acidity but not symptoms	Case–Control	Avoid eating meals with high fat content within 2–3 h of reclining
Tobacco and alcohol cessation (182–184)	No change in symptoms or esophageal pH	Case–Control	Not recommended to improve GERD symptoms
Cessation of chocolate, caffeine, spicy foods, citrus, carbonated beverages	No studies performed	No evidence	Not routinely recommended for GERD patients. Selective elimination could be considered if patients note correlation with GERD symptoms and improvement with elimination

# ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΡΡIs (πραζόλες) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ ΜΕ ΓΟΠΝ ?

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ
3. ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

# ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ?

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ
3. ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

# Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Philip O. Katz, MD<sup>1</sup>, Lauren B. Gerson, MD, MSc<sup>2</sup> and Marcelo F. Vela, MD, MSCR<sup>3</sup>

*Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328; doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013

- Θεραπεία με PPIs (πραζόλες) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, ανακουφίζει από τα συμπτώματα και θεραπεύει την οισοφαγίτιδα
- Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα των διάφορων PPIs
- Βέλτιστος έλεγχος του Ph, εάν τα PPIs χορηγούνται 30' - 60' πριν το γεύμα
- Έναρξη με μία δόση ημερησίως, πριν από το πρωινό
- Σε ανθεκτικές περιπτώσεις προσθέτουμε μια δόση πριν το δείπνο
- Επί αποτυχίας και της διπλής δόσης αλλάζουμε PPI
- Σε περίπτωση ύφεσης των συμπτωμάτων ακολουθούμε σταδιακή μείωση
- Εάν παρατηρηθεί υποτροπή των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή των PPIs, συνιστάται μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με την ελάχιστη δόση ή κατ' επίκληση θεραπεία
- Επί μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με PPIs συνιστάται ενδοσκοπικός έλεγχος

**Strong recommendation, high level of evidence.**

# ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ PPIs

- Κεφαλαλγία, διάρροιες, δυσπεψία
- Μικρή αύξηση της πιθανότητας οστεοπόρωσης, αναιμίας, λοίμωξης από *C. Difficile*, πνευμονίας και βακτηριδιακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου

ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ  
ΕΞΕΤΑΖΟΥΜΕ ΤΟ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟ ΜΕΙΩΣΗΣ  
ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ, ΟΧΙ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

# ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ H<sub>2</sub>RA<sub>s</sub> (Ρανιτιδίνη) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΟΠΝ

1. ΝΑΙ
2. ΌΧΙ
3. ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

# ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΟΠΝ ?

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ
- ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

# Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Philip O. Katz, MD<sup>1</sup>, Lauren B. Gerson, MD, MSc<sup>2</sup> and Marcelo F. Vela, MD, MSCR<sup>3</sup>

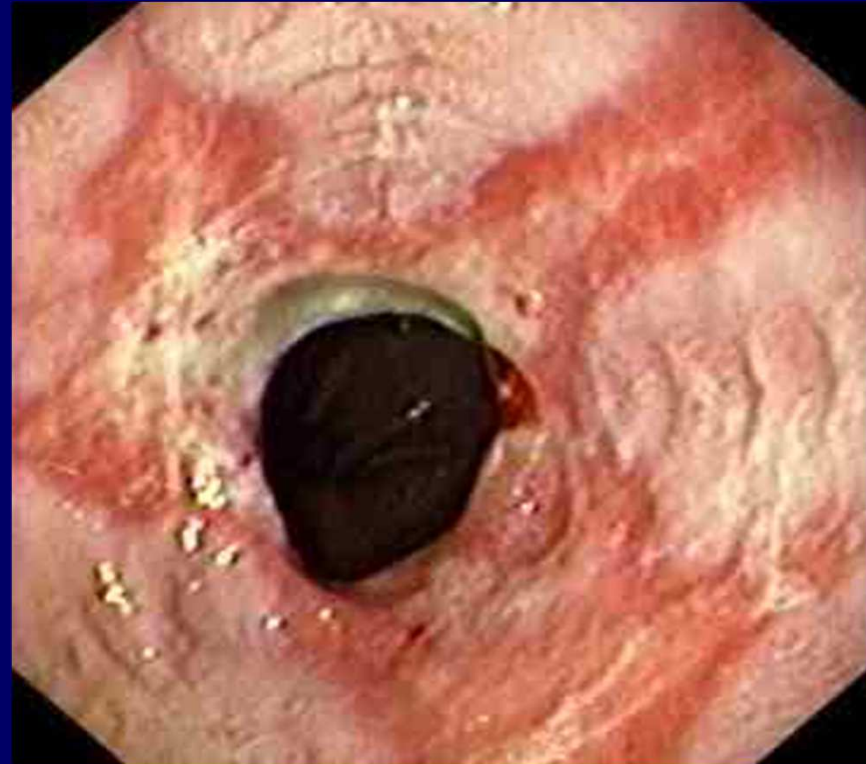
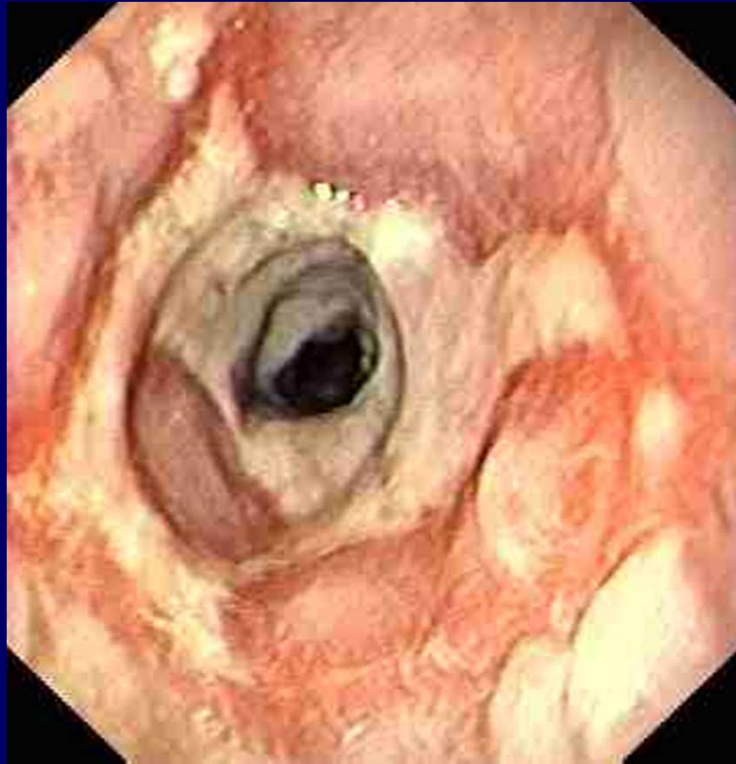
*Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328; doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013

- Οι H<sub>2</sub>RAs (Ρανιτιδίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία συντήρησης, εάν ανακουφίζουν τα συμπτώματα ή να αντικαταστήσουν τη βραδινή δόση PPIs σε επιλεγμένες περιπτώσεις
- Η σουκραλφάτη (peptonorm) και τα υπόλοιπα αντιόξινα φάρμακα δεν έχει θέση στη θεραπεία της ΓΟΠΝ, παρά μόνο σε εγκύους

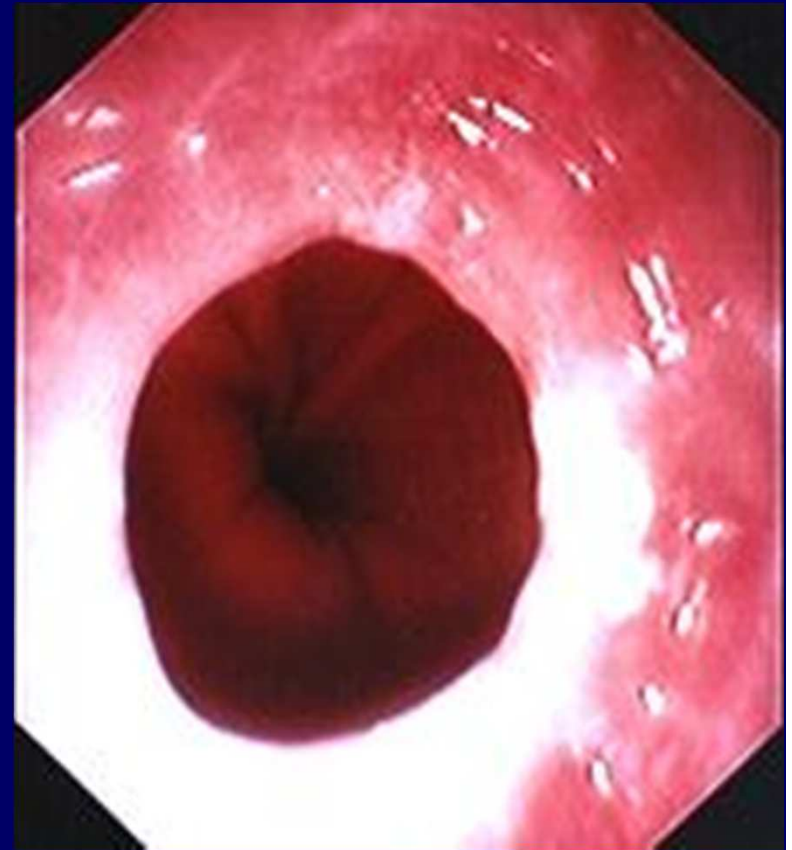
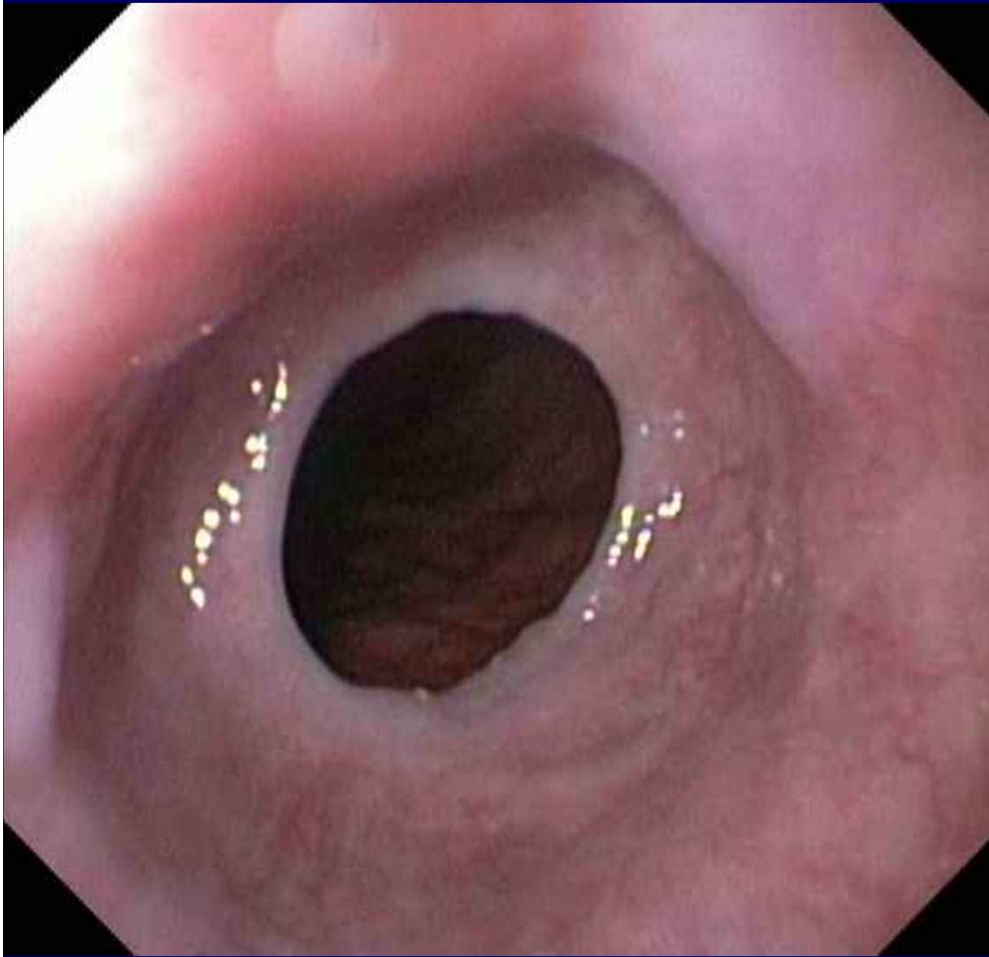
Conditional recommendation, moderate level of evidence



# Πεπτική στένωση



## Δακτύλιοι Schatzki

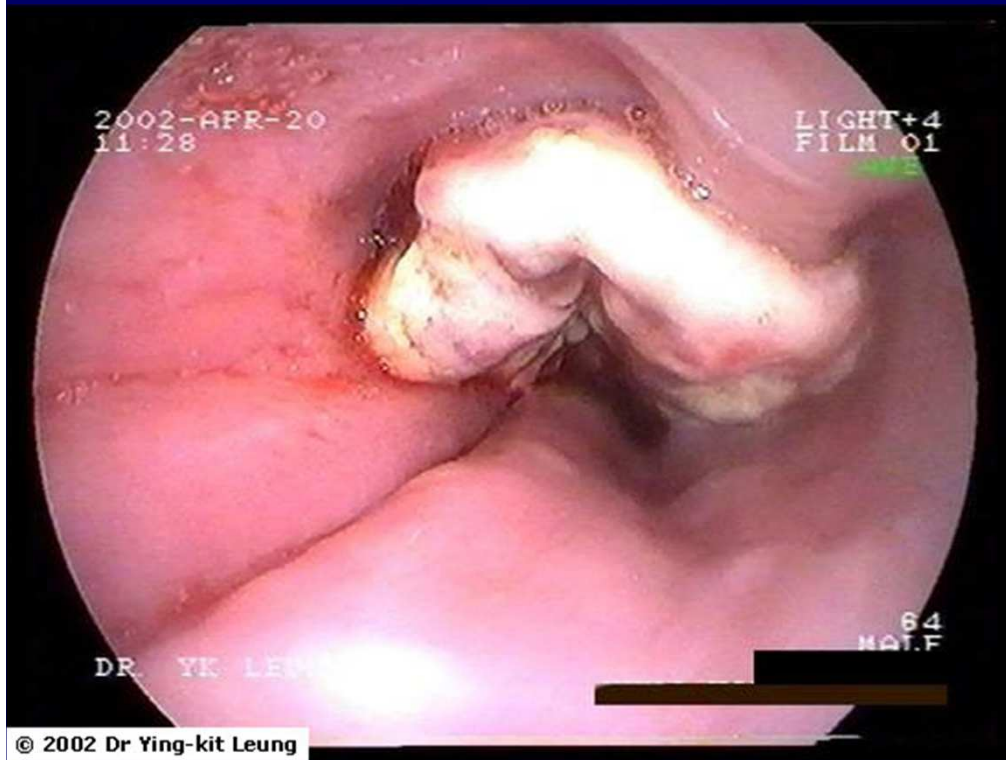


# Οισοφάγος Barrett



© 2002 Dr Daniel Biery

# Αδενοκαρκίνωμα (κατώτερου) οισοφάγου



# Εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις ΓΟΠΝ

## ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ

- Θωρακικός πόνος
- Άσθμα
- Βήχας
- Βραχνάδα της φωνής
- Λαρυγγίτιδα
- Δυσσομία στόματος, τερηδόνα
- Διαταραχές του ύπνου
- Διαβρώσεις των δοντιών

## ΠΙΘΑΝΕΣ

- Φαρυγγίτιδα
- Ιγμορίτιδα
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα

ΓΟΠΝ  
ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ

# SSRIs

## NAYTIA

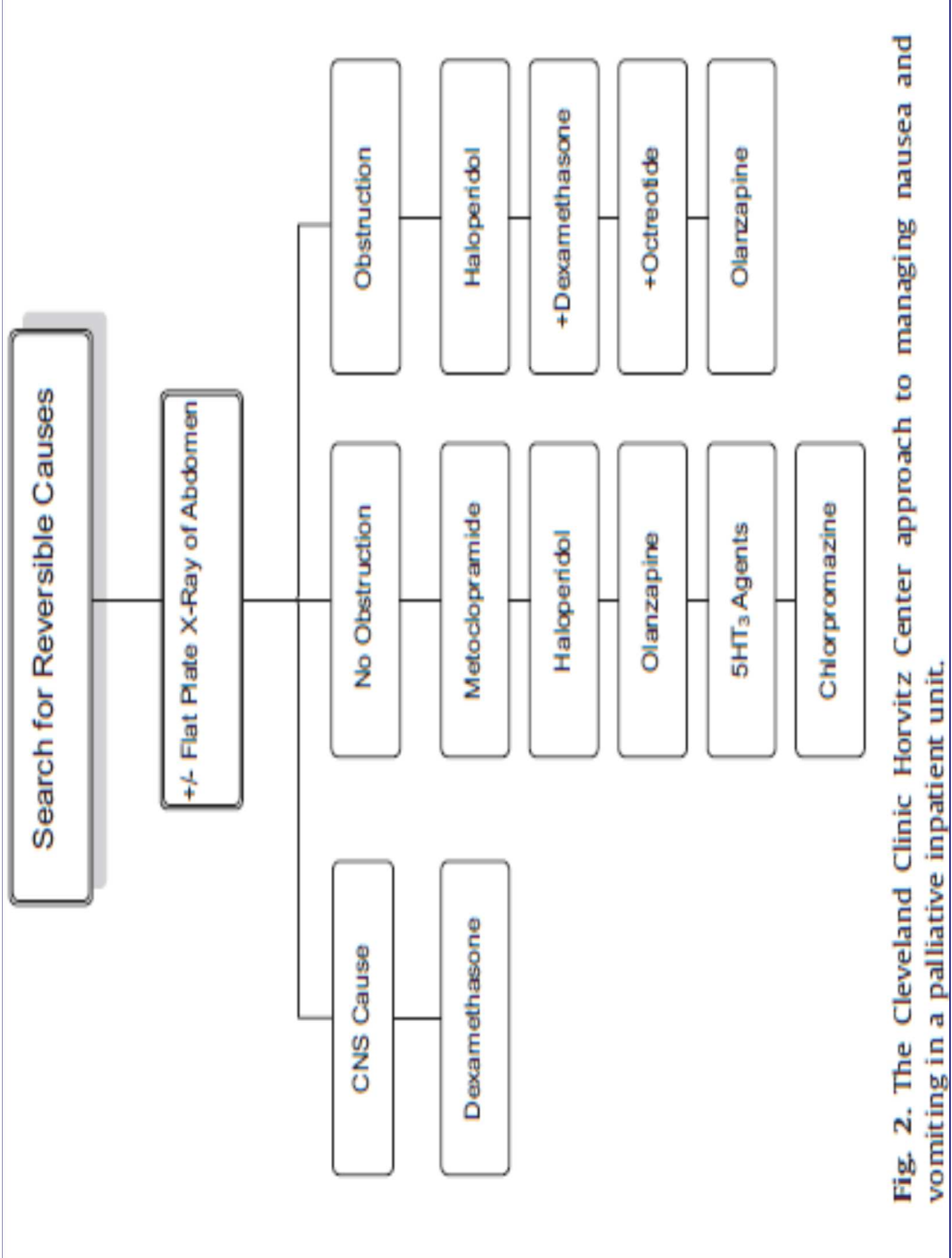


# ΝΑΥΤΙΑ

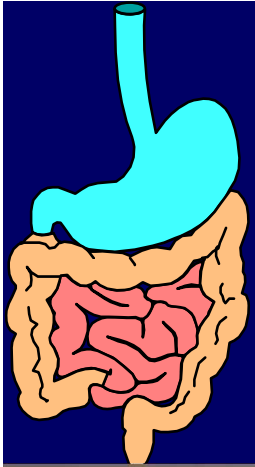
Το δυσάρεστο αίσθημα που συνοδεύει τον εμετό, χωρίς υποχρεωτικά να συνοδεύεται από εμετό. Διαρκεί περισσότερο και ανακουφίζεται μερικώς μετά τον εμετό



	Oral				Parenteral
	Caps/tabs	Syrup	Suppository	Parenteral	
Anticholinergics					
Scopolamine <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
Antihistamines					
Meclizine	+	+	-	-	-
Diphenhydramine	+	+	-	-	-
Cinnarizine	+	-	-	-	+
Cyclizine	+	+	-	-	+
Hydroxyzine	+	+	-	-	+
Phenothiazines					
Prochlorperazine	+	+	+	+	+
Promethazine	+	+	+	+	+
Chlorpromazine	+	+	+	+	+
Thiethylperazine	+	+	+	+	+
Perphenazine	+	+	+	+	+
Benzamides					
Benzoquinamide	-	-	-	-	+
Trimethobenzamide	+	+	+	+	+
Metoclopramide	+	+	-	-	+
Domperidone	+	-	-	-	-
5-HT <sub>3</sub> antagonists					
Ondansetron	+	-	-	-	+
Granisetron	+	-	-	-	+
Cannabinoids					
Dronabinol	+	-	-	-	-
Nabilone	+	-	-	-	-
Benzodiazepines					
Lorazepam	+	-	-	-	+
Alprazolam	+	-	-	-	-
Corticosteroids					
Dexamethasone	-	-	-	-	+
Methylprednisolone	-	-	-	-	+
Butyrophenones					
Droperidol	-	-	-	-	+



**Fig. 2.** The Cleveland Clinic Horvitz Center approach to managing nausea and vomiting in a palliative inpatient unit.



# ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Η ΤΟΥΑΛΕΤΑ ΕΙΝΕ  
ΚΡΑΤΙΜΕΝΗ ΛΟΓΟ ΔΙΑΡΙΑΣ  
ΠΥΓΕΝΕΤΕ ΔΙΠΛΑ ΣΤΟΥ  
ΜΙΤΣΟΥ.

# Κολίτιδα από αντιβιοτικά

## (Antibiotic Associated Colitis, AAC)

Διαρροϊκό σύνδρομο ή κολίτιδα, κατά τη διάρκεια χορήγησης αντιμικροβιακής θεραπείας ή σε διάστημα <4 εβδομάδων μετά τη διακοπή της.

- Κατάταξη AAC ανάλογα με τη βαρύτητα:
  1. Διάρροια χωρίς κολίτιδα
  2. Διάρροια με κολίτιδα χωρίς ψευδομεμβράνες αλλά με συστηματικές εκδηλώσεις, λευκοκυττάρωση, πυοσφαίρια στα κόπρανα κτλ
  3. Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (Pseudomembranous Colitis, PMC), η πιο σοβαρή μορφή AAC, με συχνές επιπλοκές (διάτρηση, τοξικό megacolon) και υψηλό ποσοστό θνητότητας (30% σε σοβαρά πάσχοντες)
  4. Κεραυνοβόλος κολίτιδα 2%-3% των περιπτώσεων (30.000 - 40.000 λευκά, πυρετός, αφυδάτωση, μεταβολική οξέωση)

Curr Opin Infect Dis 2007;20:376

Curr Opin Gastroenterol 2007;23:4-9

# Παθογενετικός μηχανισμός

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ



ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗ *Cl. difficile*



ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΞΙΝΗΣ Α ΚΑΙ Β



ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

# ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΑΣ

ΣΥΧΝΑ	ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ	ΣΠΑΝΙΑ
Αμπικιλίνη	Πενικιλίνη	Αμινογλυκοσίδες
Αμοξικιλίνη	Σουλφοναμίδη	Τετρακυκλίνες
Κεφαλοσπορίνες	Ερυθρομυκίνη	Χλωραμφενικόλη
Κλινδαμυκίνη	Τριμεθοπρίμη	
	Κινολόνες	

# Επιδημιολογία

- 3.000.000 περιπτώσεις AAC στα νοσοκομεία των ΗΠΑ/έτος
- 10% των ασθενών μετά από νοσηλεία >2 ημέρες
- Μόνο 20.000 εξωνοσοκομειακές περιπτώσεις/έτος
  
- Κλινδαμυκίνη: AAC >20%, PMC 2% - 10%
- Αμπικυλλίνη: PMC 0.3%

NEJM 1994;330:257

J Infect Dis 1994;169:127

# Παράγοντες κινδύνου

1. Πολλαπλή ή/και παρατεταμένη αντιβιοτική αγωγή
2. Παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο
3. Ηλικία >65 ετών
4. Χειρουργική επέμβαση
5. Νοσηλεία σε μολυσμένο δωμάτιο
6. Ασθενής με *Cl. difficile* στο ίδιο δωμάτιο
7. Αγωγή με PPI ή αντιόξινα
8. Σίτιση μέσω ρινοεντερικού καθετήρα
9. Πολλαπλές και σοβαρές υποκείμενες νόσοι (ΜΕΘ)
10. Ανοσοκαταστολή



**Table 3.** Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection [CDI]. [Adapted from Eyre *et al.* [2012], Gary *et al.* [2008], Hebert *et al.* [2013], and Hu *et al.* [2009].]

- **Altered immunity**
  - Advanced age
  - Inadequate antitoxin antibody response
  - Peripartum women
  - Leukopenia
  - Poor underlying health condition
    - Chronic renal insufficiency
    - Chemotherapy
    - Concurrent bacterial infection
    - High Hohn index (score of 3 or 4)
    - Emergent hospitalization/ICU stay/prolonged hospitalization
- **Disruption of colonic flora**
  - Concomitant antimicrobial therapy, especially fluoroquinolone or cephalosporin use
  - Previous episode of CDI
  - Metronidazole treatment
- **Severity of initial CDI**
  - >3 unformed stools
  - Hospital admission with CDI
  - Elevated C-reactive protein, elevated leukocyte count
- **Other factors**
  - [?] Proton pump inhibitors, H2 blockers, antacids

# Εργαστηριακά ευρήματα

- Τοξίνη *Cl. difficile* στα κόπρανα (ELISA, ευαισθησία 70%-90%, ειδικότητα 99%)
- Πυοσφαίρια στα κόπρανα
- Λευκοκυττάρωση με αριστερή στροφή
- Mayer κοπράνων (+)
- Οξέωση
- Υπολευκωματιναιμία (protein-losing colopathy)

Dis Colon Rectum 2004;47:1620

J Clin Microbiol 2002;40:2079

Lancet 1989;1:1353

# Ενδοσκοπικά ευρήματα

- Ψευδομεμβράνες
- Ερύθημα
- Ευθρυπτότητα
- Οίδημα
- Εξελκώσεις

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος εφόσον το ιστορικό, η κλινική εικόνα και η (+) τοξίνη συνηγορούν υπέρ AAC.

Κίνδυνος διάτρησης σε κεραυνοβόλο PMC.

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος είναι απαραίτητος εφόσον το ιστορικό και η κλινική εικόνα συνηγορούν υπέρ AAC αλλά η τοξίνη (-) και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

NEJM 1994;330:257

Diagn Microbiol Infect Dis 1993;17:7



# *Clostridium difficile*

Ζει στο περιβάλλον και αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου.

Η μετάδοσή του ακολουθεί τη κόπρανο-στοματική οδό.

Περιγράφηκε 1η φορά το 1935 σε υγιή νεογέννητα

Το 1978 αναγνωρίστηκε ως αιτιολογικός παράγοντας της PMC.



# ΤΟΞΙΝΕΣ *Cl. Difficile*, I

Το *Cl. difficile* εκκρίνει δυο πρωτεϊνικές εξωτοξίνες - την τοξίνη A και την τοξίνη B που συνδέονται με υποδοχείς των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και προκαλούν έκκριση υγρών στον εντερικό αυλό, απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων και σημαντική φλεγμονώδη απάντηση.

J Clin Invest 2000;105:1147

## *Cl. difficile* NAP1/027

- Επιδημικό στέλεχος, Quebec 2003
- AAC με 3πλάσια θνητότητα 30 πρώτων ημερών (4.7% - 13.8%)
- AAC με αύξηση νοσηλείας σε ΜΕΘ, κολεκτομών και των περιπτώσεων με τοξικό megacolon

Lancet 2005; 366:1079-84

Lancet 2005; 366:1053-4

N Engl J Med 2005; 353:2433-41

# Δ.Δ. Ωσμωτική διάρροια από αντιβιοτικά (ΑΑΟΔ)

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ



ΜΕΙΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΙΜΩΝ  
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ



ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗΣ ΩΣΜΩΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ



ΩΣΜΩΤΙΚΗ ΔΙΑΡΡΟΙΑ

# Δ.Δ. Ωσμωτική διάρροια από αντιβιοτικά (AAOD)

- Δύσκολη ΔΔ σε ασυμπτωματικούς χρόνιους φορείς
- Πυοσφαίρια κοπράνων σε AAOD δεν παρατηρούνται, ενώ σε AAC παρατηρούνται στο 50%
- Ο Πυρετός και η λευκοκυττάρωση συνηγορεί υπέρ AAC
- Η διακοπή της σίτισης θεραπεύει την AAOD. Ουδεμία επίδραση στην AAC

Gastroenterology 1998;94:928





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ I

1. Διακοπή του (ων) ενεχόμενου (ων) αντιβιοτικού (ων).
2. Αποκατάσταση ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών
3. Όχι αντιδιαρροϊκά φάρμακα (λοπεραμίδη, οπιούχα)
4. Αντιβιοτικά
  - Μετρονιδαζόλη: 500 mg X 4, X 10-14 ημ., προτεινόμενη α' γραμμής θεραπεία
  - Βανκομυκίνη: 125 – 250 mg X 4, X 10-14 ημ.
  - Φουσιδικό οξύ 500 mg X 3
  - Τειϊκοπλανίνη 400 mg X 2 (σε αφέψημα)

NEJM 2002;346:334

Clin Infect Dis 1996;22:813

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ, II

Γιατί ξεκινάμε με μετρονιδαζόλη?

- Και τα 2 αντιβιοτικά είναι εξ' ίσου αποτελεσματικά
- Η μετρονιδαζόλη είναι φθηνότερη
- Έχει παρατηρηθεί αύξηση των ανθεκτικών στελεχών εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη, με αποτέλεσμα τον προβληματισμό στη χρήση της ως α' γραμμής θεραπεία

NEJM 2002;346:334

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ III

1. Στις περιπτώσεις διάρροιας χωρίς κολίτιδα η διακοπή των αντιβιοτικών συνήθως αρκεί
2. Επί κλινικής υποψίας και (-) τοξίνης, συνιστάται θεραπευτική αντιμετώπιση.
3. Εάν η θεραπεία της αρχικής λοίμωξης θα πρέπει να συνεχιστεί (οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, κλ) τότε θα επιλεγούν αντιβιοτικά που δεν προκαλούν AAC, όπως αμινογλυκοσίδες, σουλφοναμίδες, μακρολίδες, βανκομυκίνη ή τετρακυκλίνη.
4. Βανκομυκίνη: θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση εγκυμοσύνης, δυσανεξία στη μετρονιδαζόλη και σε βαριές καταστάσεις
5. Σε βαριά πάσχοντες συνδυασμός βανκομυκίνης p.o. και μετρονιδαζόλης i.v.
6. Βανκομυκίνη: 125 mg X 4 είτε 500 mg X 4, έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα
7. Υποκλυσμοί βανκομυκίνης έχουν δοκιμασθεί σε βαριά πάσχοντες

NEJM 2002;346:334

Curr Opin Infect Dis 2007;20:376

Curr Opin Gastroentrol 2007;23:4-9

**Table 2.** Nonantibiotic alternatives and investigational new agents for the management of CDI. (Adapted from Cornely [2012] and Venugopal and Johnson [2012].)

Agent	Comments
IVIG	Multisystemic side-effects profile. Most commonly renal failure. Efficacy for use in adults is inconclusive; in pediatrics, evidence favors efficacy.
Fecal transplantation	Infusion of feces from a healthy donor. Most evidence comes from single-center case series and case reports. A recent multicenter, long-term follow-up study has shown positive results.
Probiotics	Multiple studies favor the use of probiotics for the prevention of CDI and antibiotic associated diarrhea (Hempil <i>et al.</i> 2012; Johnson <i>et al.</i> 2012; McFarland, 2006); however, appropriately powered studies are needed to confirm these findings. Guidelines do not recommend the routine use of probiotics given the lack of definitive evidence of effectiveness and potential risk of blood stream infection.
Investigational new agents	
Agent	Comments
Ramoplanin	Under investigation (phase III) for the treatment of CDI. Lipoglycopeptide with spectrum activity similar to vancomycin but considerably more potent.
CB-183,315	Narrow spectrum, Gram-positive lipopeptide antibiotic in phase III: development status (Mascio <i>et al.</i> 2012; Rege <i>et al.</i> 2012; NTC 01597505; NTC 01598311).
Cadazolid	Hybrid oxazolidinone-quinolone antibiotic. Currently in phase II [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01222702].
CDAI and CDBI	Human monoclonal antibodies against <i>C. difficile</i> toxins A and B. Phase III trials for prevention of CDI, recurrence (MODIFY I [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01241552] and MODIFY II [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01513239]).
ACAM-CDIFF	Active <i>C. difficile</i> toxoid vaccine. Phase II placebo-controlled for primary CDI prevention [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00772343].
VP 20621	Nontoxicogenic <i>C. difficile</i> . Phase II trial for prevention of CDI recurrence [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01259726].
IVIG, intravenous immunoglobulins; CDAI, Human monoclonal antibody to <i>C. difficile</i> toxin A; CDBI, Human monoclonal antibody to <i>C. difficile</i> toxin B.	

## Advances in the treatment of *Clostridium difficile* with fidaxomicin: a narrow spectrum antibiotic

Pamela Sears, Yoshi Ichikawa, Nancy Ruiz, and Sherwood Gorbach

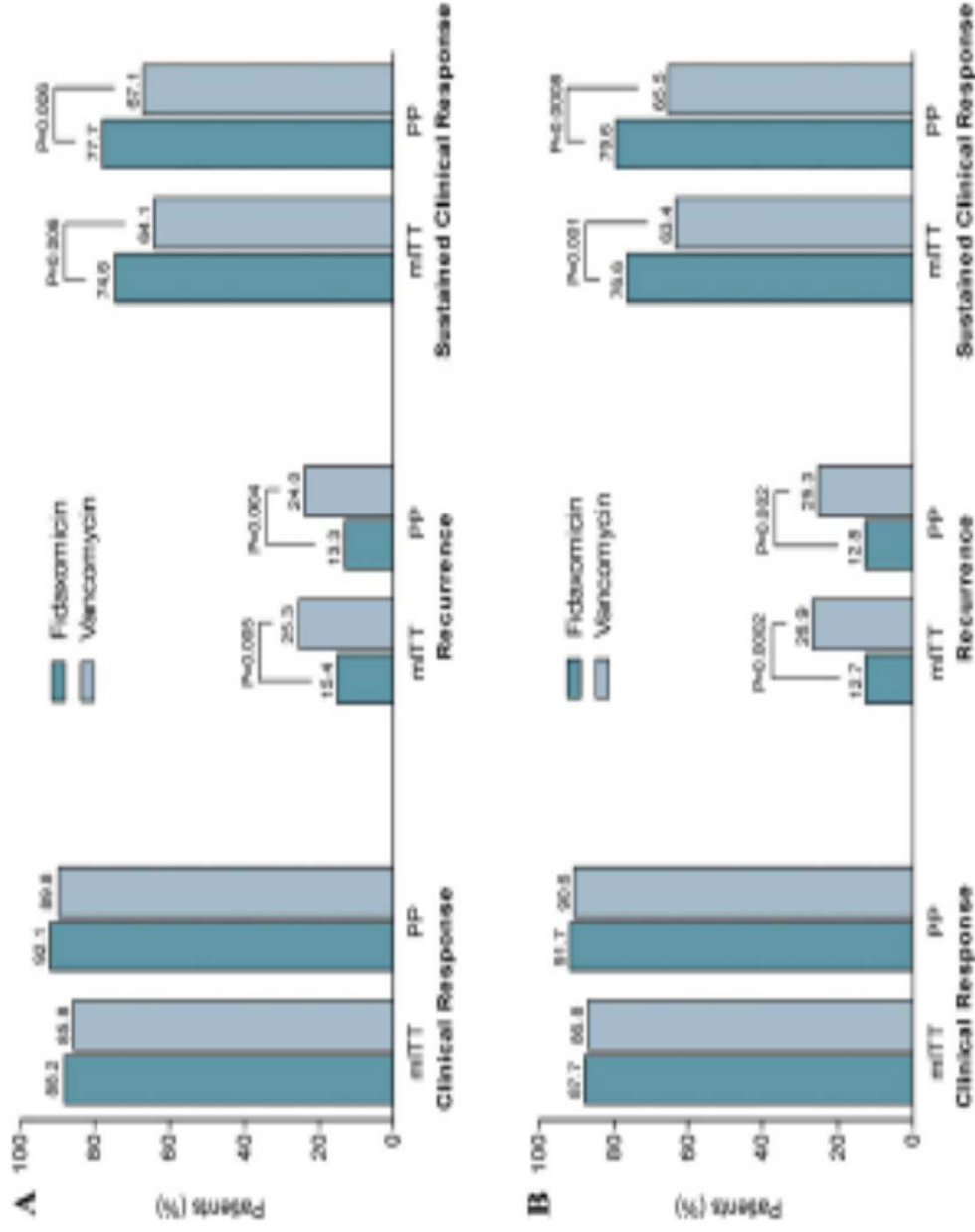
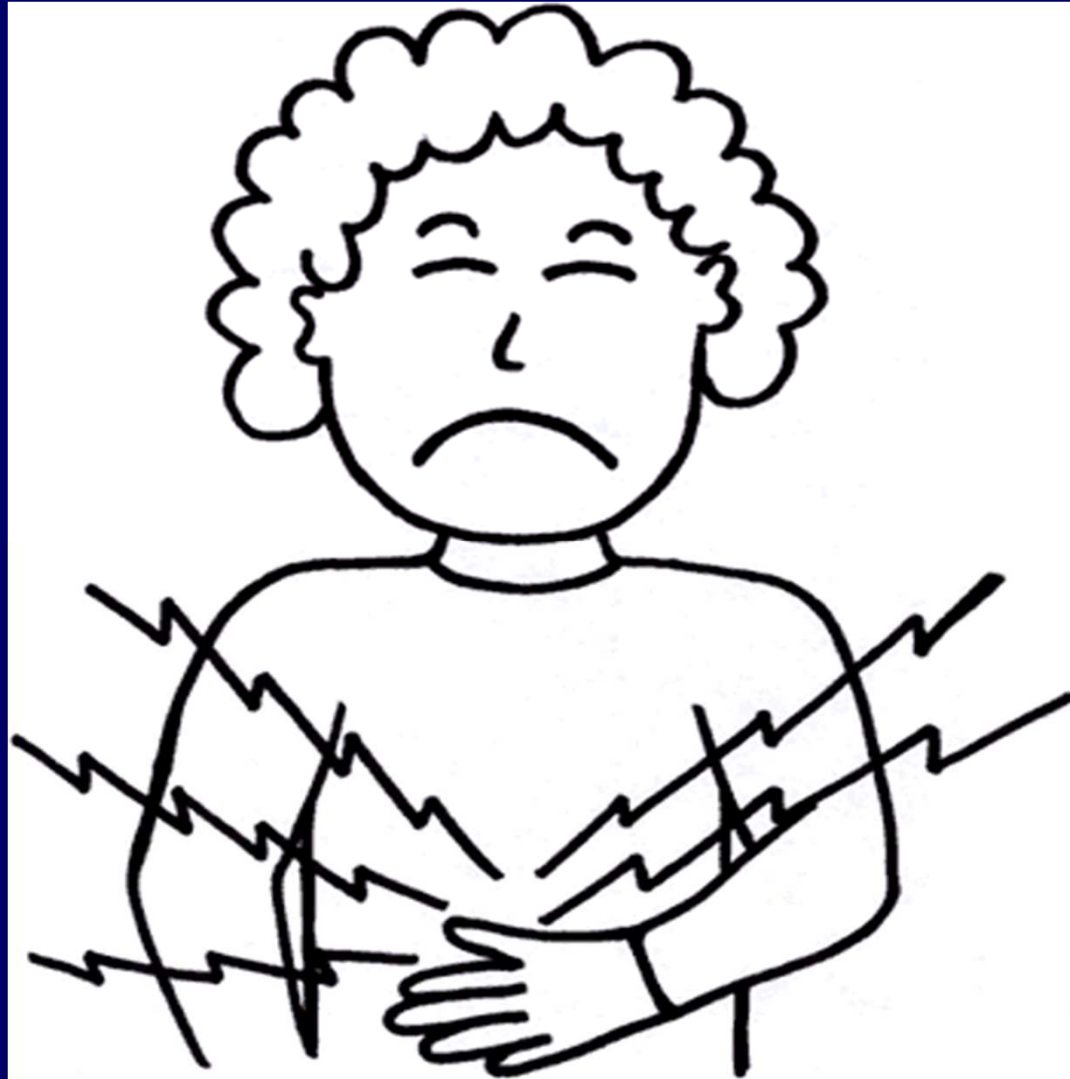


Figure 3. Clinical cure, recurrence, and sustained clinical response in subjects from two randomized, double-blind, controlled clinical trials (Study 003, panel A; Study 004, panel B) treated with fidaxomicin or vancomycin for CDAD. Results are shown for the modified intent-to-treat (mITT) and per protocol (PP) population. Adapted from Refs. 8 and 9.

# ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

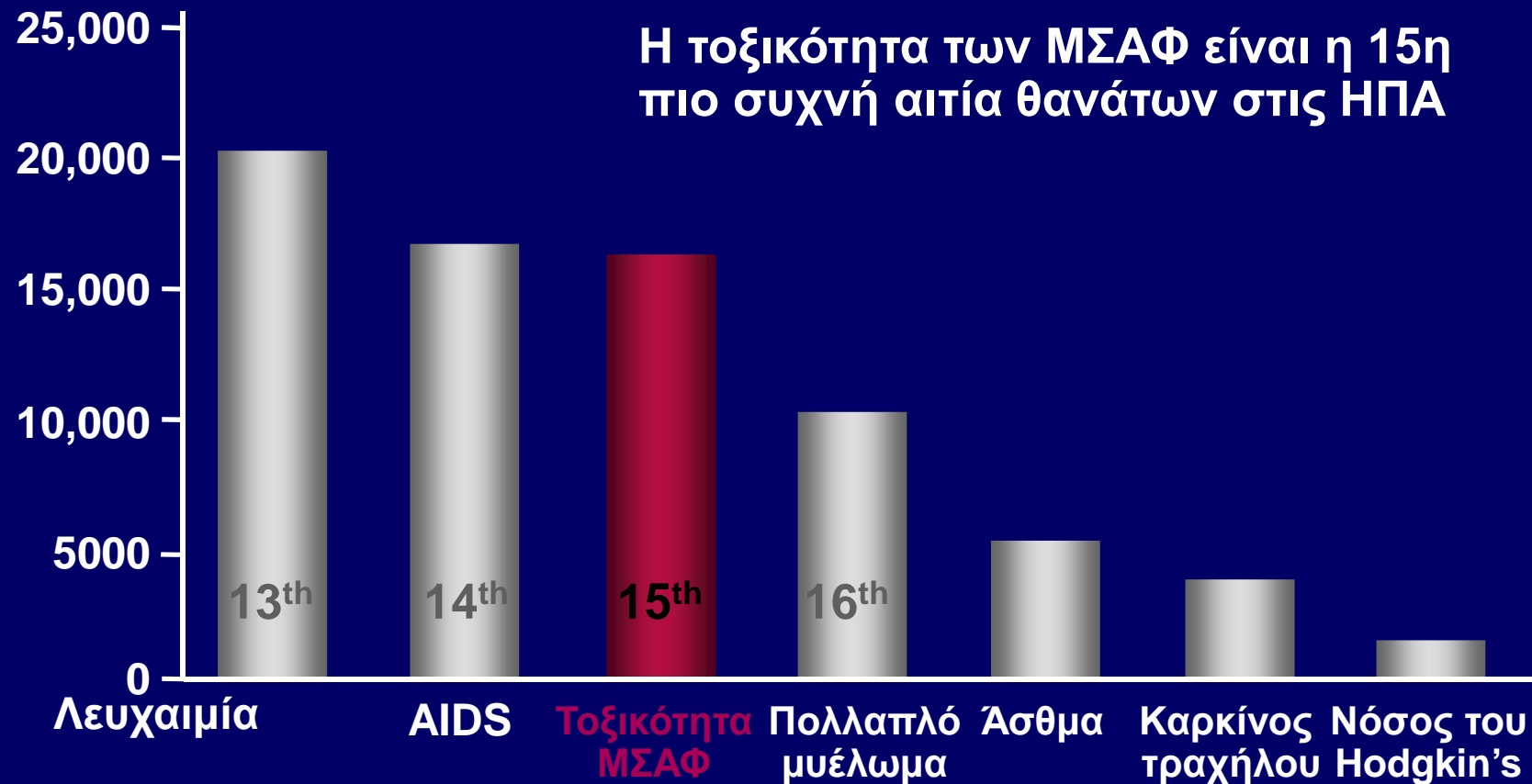
## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ

# ΜΣΑΦ - ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ



# Θάνατοι που συνδέονται με ΜΣΑΦ: “Η Σιωπηρή Επιδημία”

Αριθμός θανάτων†



†1997 στοιχεία θνησιμότητας  
στις ΗΠΑ για επτά ασθένειες

Wolfe et al. New Engl J Med 1999



## Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Central Greece: The Role of Clinical and Endoscopic Variables in Bleeding Outcome

A. N. Kapsoritakis · E. A. Ntounas · E. A. Makrigiannis ·  
E. A. Ntouna · V. D. Lotis · A. K. Psychos ·  
G. A. Paroutoglou · A. M. Kapetanakis ·  
S. P. Potamianos

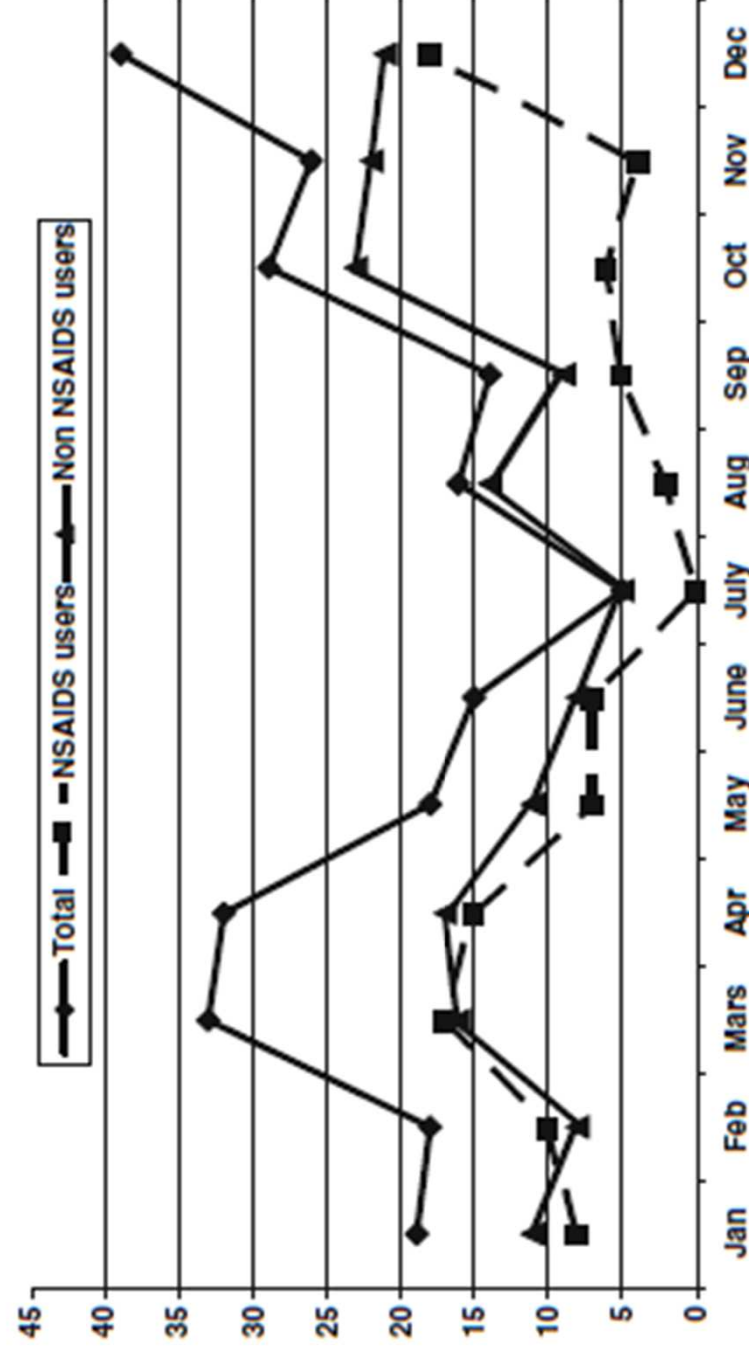


Fig. 2 The monthly distribution of UGIB in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and non-NSAID users

## ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στοιβάδα βλέννης

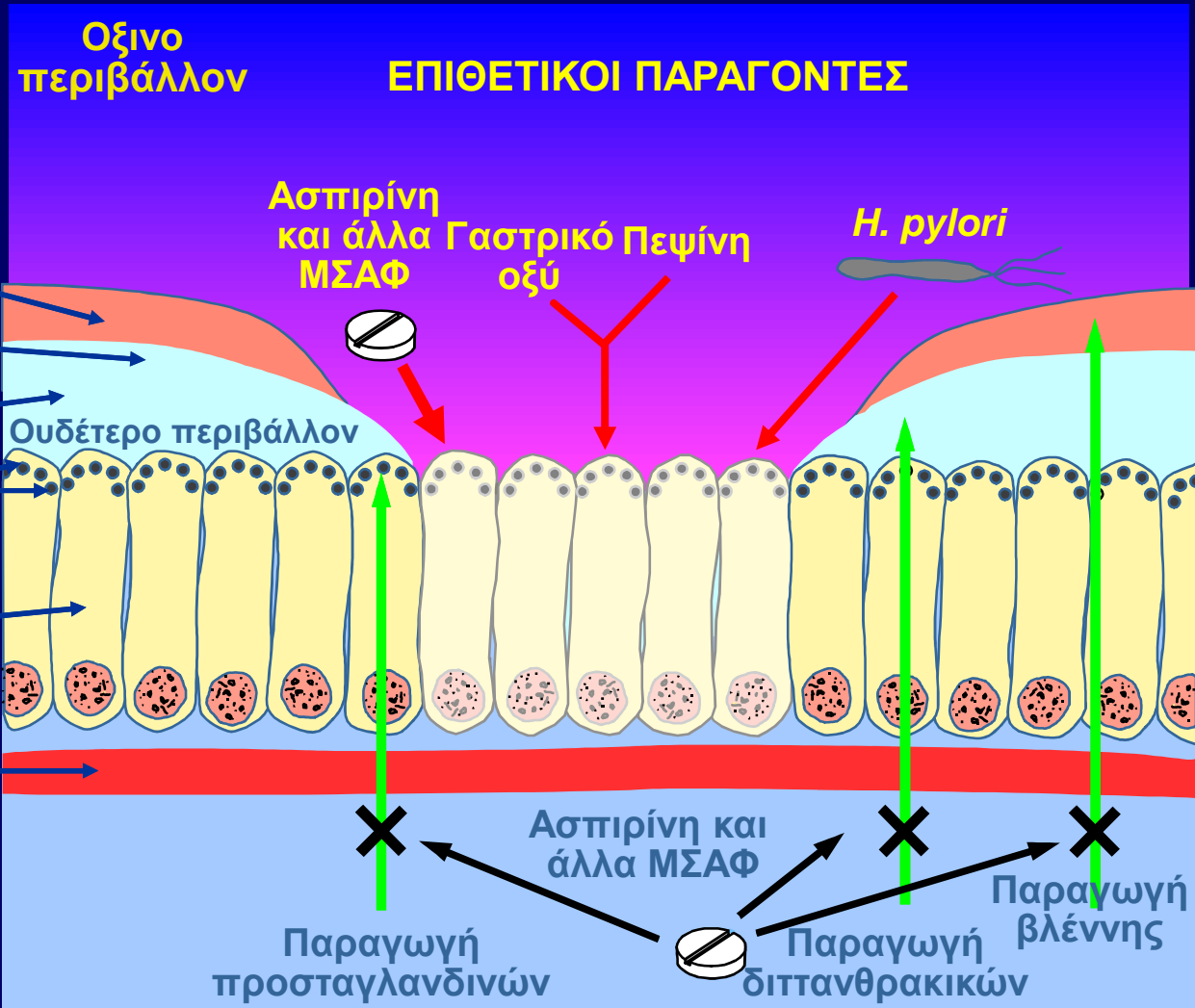
Κλίση ιόντων

Στοιβάδα διττανθρακικών

Προσταγλανδίνες

Επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα

Παροχή αίματος στο βλεννογόνο



## Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks

A. ROSTOM\*, P. MOAYYEDI† & R. HUNT†, FOR THE CANADIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY CONSENSUS GROUP<sup>1</sup>

**Table 1.** Risk factors associated with upper gastrointestinal clinical events

Characteristic	RR* range
Age $\geq 60$ –75 years <sup>2, 43, 64–66</sup>	2.0–5.5
History of upper gastrointestinal symptoms <sup>2, 64, 66, 67</sup>	1.2–5.3
History of peptic ulcer <sup>64, 65</sup>	2.3–3.1
History of gastrointestinal bleeding <sup>2, 43, 64–66</sup>	2.6–13.5
High-dose NSAID <sup>2</sup>	7.0
Multiple NSAIDs <sup>2</sup>	9.0
Concomitant low-dose ASA <sup>44, 66, 67</sup>	1.5–12.7
Concomitant anticoagulants <sup>2, 44</sup>	6.4–19.3
Concomitant corticosteroids <sup>2, 43, 64, 66</sup>	1.6–2.2
Concomitant selective serotonin reuptake inhibitors <sup>68</sup>	6.3
Severe rheumatoid arthritis disability <sup>64</sup>	2.3
History of cardiovascular disease <sup>65, 66</sup>	1.3–1.8
<i>Helicobacter pylori</i> positive <sup>62, 63</sup>	1.8–2.4

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; ASA, acetylsalicylic acid.

\* RR, relative risks associated with various risk factors. As these studies included differing patient populations and not all studies considered all risk factors, direct comparisons of the magnitudes of the risks (i.e. rows of the table) should be avoided.

# ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΜΣΑΦ Ή ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥΣ COX-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ?

1. ΜΣΑΦ
2. COX-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

*Statement 24: Compared to tNSAIDs, COX-2 inhibitors are associated with a lower risk of upper gastrointestinal bleeding. Grade A (vote statement: a 90%, b 10%; vote grade: a 90%, b 10%).*

#### Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks

A. ROSTOM\*, P. MOAYYEDI† & R. HUNT†, FOR THE CANADIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY CONSENSUS GROUP<sup>1</sup>

# ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ?

1. ΝΑΙ
2. ΌΧΙ
3. ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

*Statement 27: In patients with prior gastrointestinal bleeding, the combination of a PPI and a COX-2 inhibitor reduces the risk of upper gastrointestinal bleeding from that of COX-2 inhibitors alone. Grade B (vote statement: a 43%, b 52%, c 50%; vote grade: a 43%, b 43%, c 14%).*

#### Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks

A. ROSTOM\*, P. MOAYYEDI† & R. HUNT†, FOR THE CANADIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY CONSENSUS GROUP<sup>1</sup>

# ΓΙΑ ΤΗΝ ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ PPIs Ή H<sub>2</sub>RAs ?

1. PPIs
2. H<sub>2</sub>RAs



*Statement 29: There is insufficient evidence to support the use of H<sub>2</sub>RAs for the prevention of upper gastrointestinal bleeding. Grade C (vote statement: a 48%, b 48%, c 0%, d 5%; vote grade: a 38%, b 57%, c 5%).*

*Statement 31: Proton pump inhibitor therapy reduces upper gastrointestinal symptoms associated with COX-2 inhibitors and tNSAIDs. Grade B (vote statement: a 38%, b 48%, c 10%, d 0%, e 0%, f 5%; vote grade: a 19%, b 67%, c 10%, d 0%, e 0%, f 5%).*

#### Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks

# ΕΛΕΓΧΕΤΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΗΡ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΣΑΦ

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ
3. ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

*Statement 32: Helicobacter pylori eradication reduces the risk of upper gastrointestinal endoscopic ulcers in patients starting tNSAIDs. Grade B (vote statement (n = 18): a 50%, b 33%, c 11%, d 6%; vote grade (n = 18): a 50%, b 39%, c 6%, d 0%, e 0%, f 6%).*

#### Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks

A. ROSTOM\*, P. MOAYYEDI† & R. HUNT†, FOR THE CANADIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY CONSENSUS GROUP<sup>1</sup>

Η συνταγογράφηση φαρμάκων που δεν  
έχουν βλαπτική επίδραση στο πεπτικό  
σύστημα, έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση  
του συνολικού κόστους θεραπείας κατά  
36%, λόγω του μειωμένου κινδύνου  
αιμορραγίας και άλλων επιπλοκών από το  
πεπτικό.

# ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ

# ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

**Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide**

A. P. S. Hungin<sup>\*</sup>, C. Mulligan<sup>†</sup>, B. Pot<sup>‡</sup>, L. Agréus<sup>‡‡</sup>, P. Whorwell<sup>††</sup>, L. Fracasso<sup>§§</sup>, C. Lionis<sup>¶¶</sup>, J. Mendive<sup>\*\*\*</sup>, J.-M. Philippart de Foy<sup>†††</sup>, G. Rubin<sup>\*</sup>, C. Winchester<sup>†</sup> & N. de Wit<sup>‡‡‡</sup> for the European Society for Primary Care Gastroenterology

**Statement 10: in patients receiving antibiotic therapy, specific probiotics are helpful as adjuvant therapy to prevent or reduce the duration of associated diarrhoea. Agreement: 100% (6, 60%; 5, 40%; grade of evidence for effect: high).**

**Table 1. Common Probiotic Preparations Available in the United States**

Trade Name	Active Ingredient	Form
Florastor	<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 mg	Capsules
Florastor Kids	<i>S boulardii</i> 250 mg	Powder
Align	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35264 ( $1 \times 10^9$ CFU)	Capsules
DanActive	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Fermented milk
Activia	<i>Bifidobacterium lactis</i> DN-173 010	Yogurt
Fem-Dophilus	<i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	Capsules
Culturelle	<i>L rhamnosus</i> GG ( $1 \times 10^{10}$ CFU)	Capsules
Culturelle for Kids	<i>L rhamnosus</i> GG ( $1 \times 10^9$ CFU)	Packets
Sustenex	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 (BC30)	Capsules, chewies, and gummies
Floranex	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ( $2 \times 10^6$ CFU)	Capsules
Lactinex	<i>L acidophilus</i> and <i>Lactobacillus helveticus (bulgaricus)</i>	Capsules and packets
Phillips Colon Health	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Bifidobacterium longum</i>	Capsules

CFU, colony-forming units.



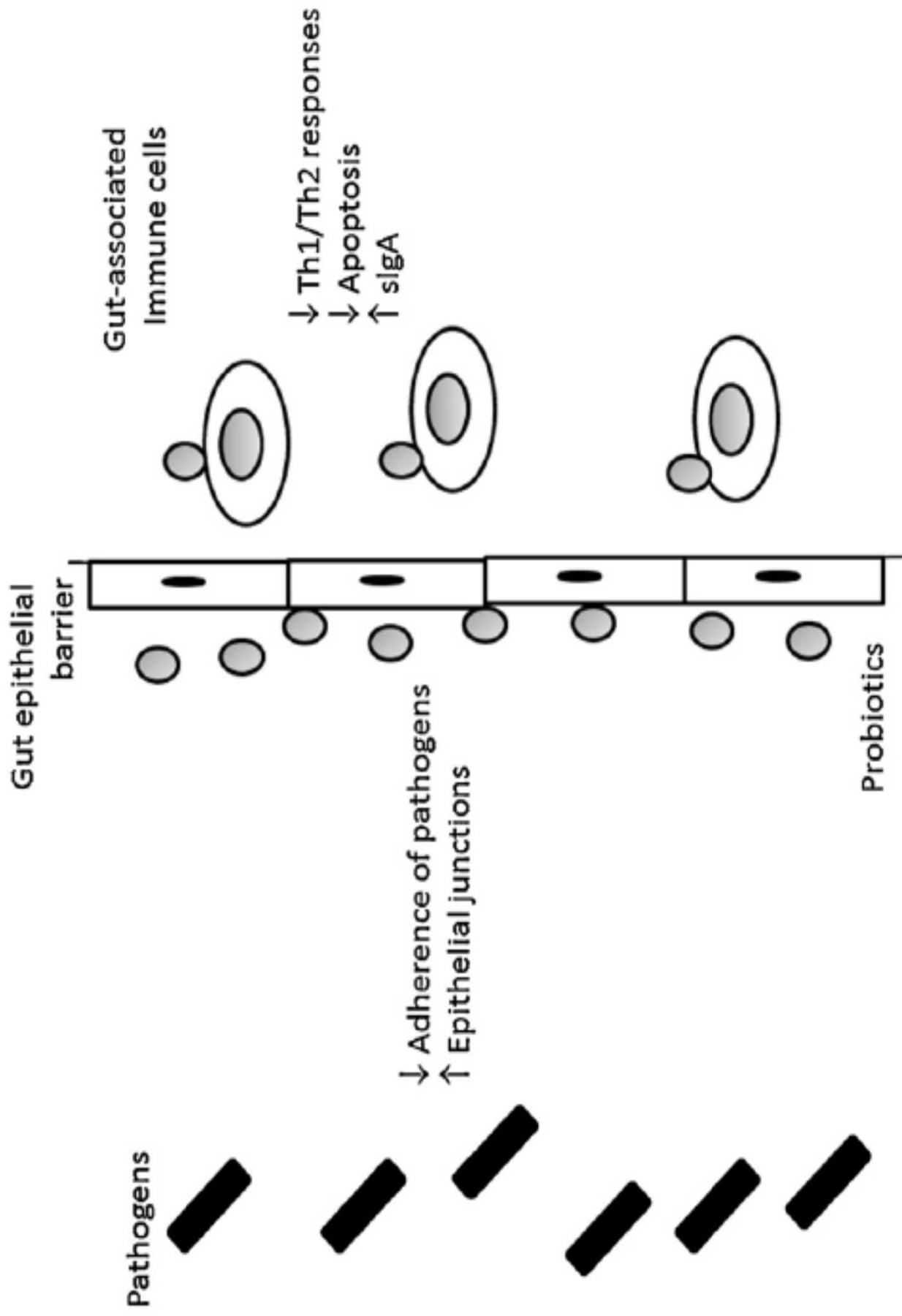


Fig. 1. Proposed mechanisms of action of probiotics. ↓: decrease; ↑: increase. sIgA, secreted immunoglobulin A.

# ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΗ ΣΤΟ ΓΕΣ

## ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ

1. Τοπική ενεργοποίηση των μακροφάγων
2. Αύξημένη απέκκριση IgA τοπικά και συστηματικά
3. Μείωση ανοσολογικής απάντησης στα αντιγόνα των τροφών

## ΜΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ

1. Ανταγωνισμός με τα παθογόνα μικρόβια στη χρήση των προϊόντων της τροφής
2. Τροποποίηση του pH που το καθιστά αφιλόξενο για τα παθογόνα
3. Παραγωγή βακτηριοκτόνων ουσιών
4. Κάθαρση ελεύθερων ριζών
5. Αύξηση απέκκρισης βλέννης από το επιθήλιο
6. Ανταγωνισμός στην προσκόλληση των παθογόνων
7. Μείωση των τοξινών των παθογόνων

Probiotic	Indication	Positive effect/no. of studies
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Prevention of AAD	1/2
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Prevention of AAD	2/2
<i>Lactobacillus casei</i>	Prevention of AAD	3/3
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Prevention of AAD	2/2
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Therapy of acute diarrhoea	3/6
<i>Lactobacillus casei</i>	Therapy of acute diarrhoea	2/2
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Therapy of acute diarrhoea	2/2
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Therapy of acute diarrhoea	3/4
<i>Lactobacillus casei</i>	Prevention of infections in the ICU	2/3
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Prevention of infections in the ICU	1/2
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Prevention of infections in the ICU	1/2
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Prevention of infections in the ICU	1/2
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Prevention of infections in the ICU	2/2
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Prevention of infections in the ICU	2/2

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΥΠΟΜΟΝΗ ΣΑΣ  
ΕΛΠΙΖΩ ΝΑ ΜΗΝ ΣΑΣ ΚΟΥΡΑΣΑ...

ΚΑΘΟΛΟΥ,  
ΗΤΑΝ ΟΛΑ  
ΠΟΛΥ  
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤ

Α

