

הנחיות קליניות · Clinical Guidelines

המלצות לאבחון ולטיפול בגסרואטריטיס חדה בילדים בישראל

חברי הועדה:

דן טרנר

שי אשכנזי

פרנסיס מימוני

רענן שמיר

ההנחיות אומצו ע"י החוג למחלות זיהומיות בילדים,
האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים
ואיגוד רופאי הילדים בישראל

ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית



2009

4	המסרים הנלמדים מהמאמר
5	תקציר
7	הקדמה
8	שיטות
9	הגדרות ואפידמיולוגיה
10	גורמי סיכון והערכת חומרת מחלה
12	טיפול
16	סיכום
17	ביבליוגרפיה
20	טבלאות

חברי הוועדה

- **דן טרנר** – היחידה לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים, מרכז רפואי שערי צדק, האוניברסיטה העברית, ירושלים
 - **שי אשכנזי** – מחלקת ילדים א' והיחידה למחלות זיהומיות, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח תקווה והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
 - **פרנסיס מימוני** – אגף ילדים, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
 - **רענן שמיר** – המכון לגסטרואנטרולוגיה, תזונה ומחלות כבד, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח תקווה, והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- ההמלצות לאבחון ולטיפול בגסטרואנטריטיס חדה בילדים בישראל אומצו על ידי החוג למחלות זיהומיות בילדים, האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים ואיגוד רופאי הילדים בישראל**

המסרים הנלמדים מההנחיות

1. גסטרואנטריטיס חדה מהווה גורם מרכזי לתחלואה ולאשפוז של תינוקות וילדים קטנים; נגיף הרוטה הוא המחולל השכיח ביותר בישראל הגורם לכך. מטרת קווים מנחים אלו, לספק קווים מנחים המתבססים על ספרות עדכנית ומקומית בכדי לעזור באבחון ובטיפול בגסטרואנטריטיס חדה בילדים.
2. הסימנים הקליניים בעלי ערך הניבוי הטוב ביותר לאבחון צחיחות (יובש) הינם איבוד משקל, זמן החזר קפילרי ארוך, טורגור ירוד, מיעוט מתן שתן, ונשימה בלתי תקינה. טיפול הבחירה הוא רה-הידרציה פומית באמצעות תמיסות מתאימות (ORS: oral rehydration solution), בעלות אוסמולריות נמוכה או מופחתת.
3. אין להפסיק תזונה רגילה ובדרך כלל אין צורך בטיפול תרופתי. עם זאת, טיפול בזנים מסוימים של פרוביוטיקה ייתכן ומוריד את משך וחומרת התסמינים. יש מקום לשקול מתן אנטיביוטיקה בשיגלזיס, בשלושת הימים הראשונים של זיהום בקמפילובקטר ובמקרים נבחרים אחרים.

כמעט כל הילדים יחלו לפחות באירוע אחד של גסטרואנטריטיס חדה (acute gastroenteritis) עד גיל שלוש שנים. גסטרואנטריטיס חדה מהווה סיבה נפוצה מאוד לאשפוזים בישראל, אם כי השלשול מתבטא בדרך כלל בצורה קלה. קיימת שונות רבה בגישה לטיפול ולאבחון המחלה בארצינו ובעולם.

מטרת המסמך הנוכחי הינה להציג קיום מנחים לאבחון וטיפול בגסטרואנטריטיס חדה בילדים על בסיס המלצות אירופיות חדשות, תוך התאמתן למציאות ולאפידמיולוגיה הישראלית. העדויות שהתקבלו מחיפוש ספרות שיטתי (systematic review) רוכזו בטבלאות על פי חוזקן והוו את הבסיס להמלצות שאומצו באופן רשמי על ידי האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים (ISPGAN), החוג למחלות זיהומיות בילדים, ואיגוד רופאי הילדים בישראל.

נמצא כי הסימנים הקליניים בעלי ערך הניבוי הטוב ביותר לאבחון צחיחות הינם איבוד משקל, זמן החזר קפילרי ארוך, טורגור ירוד, מיעוט מתן שתן, ונשימה בלתי תקינה. ברוב המקרים, אין צורך בביצוע תרבויות צואה או דם. טיפול הבחירה בהחזרת נוזלים הוא רה-הידרציה פומית באמצעות תמיסות מתאימות (ORS: oral rehydration solution), בעלי אוסמולריות נמוכה או מופחתת. אין להפסיק תזונה, ועם סיום החזרת הנוזלים תוך כארבע שעות, יש להמשיך בתזונה רגילה כולל הנקה ולקטוז. בדרך כלל אין צורך בטיפול תרופתי היות והמחלה חולפת מעצמה תוך מספר ימים אך טיפול בזנים מסוימים של פרוביוטיקה ייתכן ומוריד את משך וחומרת התסמינים. טיפול אנטיביוטי אינו מומלץ במרבית אירועי גסטרואנטריטיס חדה אך יש מקום לשקול מתן אנטיביוטיקה בשיגלוזיס, בשלושת הימים הראשונים של זיהום בקמפילובקטר ובמקרים נבחרים אחרים. יש צורך בחיסון הפעוטות בישראל נגד נגיף הרוטה, על פי ההמלצות מאירופה, ארה"ב ואיגוד רופאי הילדים בישראל.

יישום העדויות המחקריות בעבודה הקלינית יסייע באבחון וטיפול אופטימאליים בגסטרואנטריטיס חדה באוכלוסיית הילדים בישראל.

מילות מפתח: גסטרואנטריטיס חדה, ילדים, טיפול, אבחנה, התייבשות.

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC ACUTE GASTROENTERITIS IN ISRAEL

Dan Turner¹, Shai Ashkenazi², Francis Mimouni³, Raanan Shamir⁴

¹Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Shaare Zedek Medical Center, The Hebrew University of Jerusalem, Israel; ²Department of Pediatrics and Infectious Diseases Unit, Schneider Children's Hospital, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel; ³Department of Pediatrics, Shaare Zedek Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel; ⁴Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Schneider Children's Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel;

Abstract

Background and aim: Nearly all children will experience at least one episode of acute gastroenteritis (AGE) by the age of three years. Acute gastroenteritis is a common cause of admissions to the pediatric wards in Israel, but usually the disease is mild. The aim of this paper is to present guidelines for diagnosis and managements of pediatric AGE in Israel, based on the recently published European recommendations after adjustment to the Israeli setup.

Methods: The recommendations arising from systematic review of the literature were graded by level of evidence. The guidelines were endorsed by the Israeli associations of Pediatric Gastroenterology, Pediatric Infectious Diseases and Pediatrics.

Results: The clinical signs with the predictive value for dehydration are weight loss, prolonged capillary refill, poor turgor, reduced urinary output and abnormal respiration. Routine stool or blood cultures are not recommended. Reduced or low osmolarity oral rehydration solutions (ORS) are the first line therapy for rehydration. Regular diet, including lactose, should be resumed following the four hours required for rehydration. In most cases no medications are required for this self-limited disease but certain types of probiotics may shorten the diarrheal episode and reduce its severity. Antimicrobial therapy is not recommended in most cases but should be considered in shigellosis, during the first three days of campylobacter infectious and in other selected cases. Vaccination against rotavirus is recommended as per the recent European, American and Israeli guidelines.

Conclusion: Implementation of the scientific evidence in clinical practice, may improve the standard of care of pediatric AGE in Israel.

Keywords: acute gastroenteritis, diagnosis, managements, pediatrics, dehydration

גסטרואנטריטיס חדה (ג"ח) (acute gastroenteritis) היא אחת מגורמי התחלואה הנפוצים ביותר בילדים וגורם התמותה השני בחשיבותו ברחבי העולם. בשנת 2004 אושפזו בישראל למעלה מ-20,000 ילדים עקב ג"ח, כעשירית מכלל האשפוזים באותה השנה [1]. קיימת שונות רבה באבחון, ובטיפול של ג"ח בילדים, המשקפת חוסר בהירות בנושא. בשנת 2007 התכנסה וועדת מומחים מטעם האיגודים האירופאיים לגסטרואנטרולוגיה (ESPGHAN) ולמחלות זיהומיות בילדים (ESPID) וגיבשה הנחיות לאבחון ולטיפול בג"ח על בסיס חוזק ראיות (evidence based evidence). ההמלצות התקבלו על ידי הגופים הרשמיים באירופה ופורסמו במאי 2008 [2]. מטרת המסמך הנוכחי הינה להציג קיום מנחים לאבחון וטיפול בג"ח בילדים על בסיס ההמלצות האירופיות, תוך התאמתן למציאות הישראלית.

המסמך המקורי הוכן על ידי נציגי האיגודים לעיל, אשר הגדירו נושאים מוסכמים מראש לצורך איתור עדויות באמצעות חיפוש ספרות שיטתי. הוכללו בעיקר מחקרים מאירופה שהתמקדו בילדים מתחת לגיל 5 שנים עם אבחנה קלינית של ג"ח. העדויות רוכזו בטבלאות על פי חוזקן [3] (טבלה 1). בכדי להתאים את המסמך האירופי למציאות הישראלית, בוצע חיפוש שיטתי לספרות ישראלית הקשורה לאפידמיולוגיה של ג"ח בילדים, למחוללים הנפוצים, ולרגישות חיידקים לתכשירים אנטיביוטיים. מבנה המסמך המקורי נשמר בכללותו אך כל המלצה עברה עיבוד על פי הנתונים מישראל. לאחר גיבוש ההמלצות על ידי המחברים, המסמך אומץ באופן רשמי על ידי האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים (ISPGAN), החוג למחלות זיהומיות בילדים, ואיגוד רופאי הילדים בישראל.

שלשול מוגדר כירידה בצמיגות ו/או עליה בתדירות הצואה יחסית ליציאות הרגילות של הילד לפני המחלה. שלשול חד מוגדר כשלשול שנמשך פחות משבועיים. כמעט כל הילדים יחלו לפחות באירוע אחד של ג"ח עד גיל שלוש שנים. בשנת 2004 אושפזו בישראל למעלה מ-20,000 ילדים עקב ג"ח, כשהמחולל השכיח ביותר היה נגיף הרוטה, בייחוד מתחת לגיל שנתיים (3,816 אשפוזים עקב רוטה, שהובילו ל-14,692 ימי אשפוז) [1]. בישראל, שיא התחלואה מנגיף הרוטה נמצא בחודשי נובמבר-פברואר [1, 4]. בעבר הופיעה שיגלזיס בארץ בעיקר בחודשי הקיץ, אך כעת זיהום זה מצוי לאורך כל השנה [5].

גורמי השלשול בישראל נחקרו במחקרים מועטים, בעלי הטיית בחירה (selection bias) (כגון הכללת ילדים שפנו לבתי חולים או אלו עם דיזנטריה קלינית), או כאלו שבדקו סלקטיבית מחוללים מעטים (טבלה 2). במחקר פרוספקטיבי שנמשך כשנה בנגב, נגיף הרוטה היווה את גורם השלשול הנפוץ ביותר לגסטרואנטריטיס חדה בייחוד בשנה הראשונה לחיים [4] (טבלה 2). גיל אשפוז ממוצע עקב שלשול מרוטה בישראל היה 14 חודשים ומשך האשפוז הממוצע 3.9 ימים [1]. נורו-וירוס (norovirus) נמצא אחראי למספר התפרצויות שלשול גדולות, אך תפקידו כמחולל ספורי בישראל אינו ידוע; בארצות אירופה נורו-וירוס הוא המחולל השני בשכיחותו לג"ח אחרי נגיף הרוטה. Reovirus-like human agent (HRLA) בודד ב-17% מקרי שלשול שפנו לחדר מיון בישראל ולא באף אחד מ-50 ילדי קבוצת הביקורת [6].

במחקרים מאזורים מפותחים בישראל, *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC) בודד בצואה של כ-10-20% ממקרי השלשול האמבולטוריים בילדים ומבוגרים [7] ונמצא אחראי להתפרצות שלשול דרך אספקת מים. למרות שמגוון זני א. קולי פתוגניים בודדו ב-90% מ-1613 דגימות צואה רוטיניות מילדים בדואיים עד גיל שנתיים, רק ETEC (heat stable toxin-producing strains) היה קשור סטטיסטית להתבטאות קלינית של שלשול (ב-6% מאירועי הג"ח) [8]. מסוף שנות התשעים לא נרשמה בישראל אף התפרצות שמקורה במקורות המים [9]. שינוי זה גרר ירידה בשכיחות שיגלה ועליה בשכיחות סלמונלה העוברת יותר דרך מזון מזהם, אם כי ישראל עדיין מוגדרת כאזור אנדמי לשיגלה [9, 10]. היות וגורמים אטיולוגיים רבים לא מתבטאים תמיד בתרכיב שגרתיות, יש להניח שמכלול מחקרים אלו אינם משקפים מהימנה את האפידמיולוגיה הישראלית. עם זאת, מהנתונים הקיימים סביר לסכם שנגיף הרוטה הוא המחולל השכיח ביותר בשנתיים הראשונות לחיים. למרות הירידה בשכיחות, שיגלה היא עדיין הגורם המוביל לדיזנטריה קלינית בישראל ולאחריה סלמונלה. מיקום נורווק וקמפילובקר בהיררכיית השכיחות אינו ברור.

גורמי סיכון והערכת חומרת מחלה

חומרת השלשול החרף משתקפת בחומרת הצחיחות ובהימצאות הקאות, בעוד חוסר תיאבון, חום, הקאות, וריר בצואה, הינם גורמי סיכון לשלשול ממושך (III). נגיף הרוטה גורם למחלה השלשולית הקשה ביותר מכל המחוללים. תחלואה בגיל צעיר משישה חודשים קשורה לשלשול קשה וממושך יותר, אך זה משני, ככל הנראה, לכך שווירוס הרוטה נפוץ יותר בקבוצת גיל זו (III). גורמי השלשול השכיחים לשלשול מתמשך הינם נגיפי הרוטה, נורו-וירוס, אסטר-וירוס וכן *enteroaggregative E. coli* (III). הנקה מורידה היארעות, משך וחומרת שלשול [II], בעוד שהייה במעונות יום קשורה להיארעות גבוהה יותר של שלשול (III). לילדים עם חסר חיסוני יש סיכון מוגבר לשלשול ממושך.

הערכה קלינית

סימנים קליניים, אינם יכולים לנבא באופן אמין אם המחולל חיידקי או נגיפי. עם זאת, חום מעל 40°C , דם גלוי בצואה, כאב בטן ומעורבות מערכת העצבים המרכזית קשורים יותר לאטיולוגיה חיידקית, בעוד הקאות ותסמינים נשימתיים קשורים יותר למחולל נגיפי (III, C). בתכנון הטיפול יש להתבסס על שלוש דרגות חומרת צחיחות (I, A) (טבלה 3). המדד המשקף בצורה הנאמנה ביותר את דרגת הצחיחות הינו אחוז איבוד משקל גוף (Vb, D). מומלץ לאסוף את הנתונים הבאים: מספר החלפת חיתולים, תפוקת שתן, הקאות, כמות ותכיפות יציאות, מצב כללי, כמות מזון ושתיה וחום גוף. דווח תסמיני צחיחות על ידי ההורים חסר אמינות אבחנתית, אך דיווח על מתן שתן תקין מקטין הסיכון להמצאות צחיחות [12] (Vb, C).

הסימנים בעלי הערך המנבא הטוב ביותר לאבחון דרגת צחיחות הינם זמן מילוי קפילרי ארוך (נמדד בקצה האצבע כשהזרוע בגובה הלב), טורגור עור ירוד (נמדד בצד הלטרלי של הבטן בגובה הטבור) וצורת נשימה לא שגרתית [13] (III, C). השמנה והיפרנטרמיה קשורים לטורגור שלילי שגוי ותת-תזונה לטורגור חיובי שגוי. בנוסף, גפיים קרות, דופק חלש וחוסר בדמעות יכולים לעזור באבחנת צחיחות. פחות עוזרים לאבחנה: עיניים שקועות, יובש ריריות, מרפס שקוע, טכיקרדיה ומצב כללי ירוד [13].

אין צורך בביצוע תרכיבות צואה באופן שגרת, היות ולרוב התרכיבות נמצאות עקרות והתסמינים משתפרים מאליהם עד קבלת התשובה, גם במקרים בהם התרכיבות חיובית (Vb, D). יש לשקול התקנת תרכיב בשלשול מתמשך, כשטיפול אנטיביוטי נשקל (למשל במצבי חסר חיסוני או דיזנטריה קלינית), במצבים בהם האבחנה חשובה לשלילת תחלואה אחרת (למשל מחלת מעי דלקתית) ובזמן התפרצות (Vb, D). לשילוב של קליניקה מתאימה (מעל 10 שלשולים ליום, חום גבוה, ביקור באזור אנדמי, גיל בילדות, כאבי בטן ודם בשלשול) והמצאות כדוריות לבנות בצואה נמצא ערך מנבא חיובי של 69% וערך מנבא שלילי של 95% לאטיולוגיה חיידקית [2]. כמעט ואין עדויות כדי להמליץ על מדידת סמנים בצואה (כגון לקטופרין או קלפרוטקטין) לאבחון אטיולוגית השלשול. בדיקה אנדוסקופית אינה מומלצת אלא במקרים חריגים (Vb, D). רמה גבוהה בדם של כדוריות לבנות צעירות (bands) יחסית לרמת נייטרופילים, ESR, CRP (>12mg/dl), ופרוקלציטונין יכולים לתמוך באטיולוגיה אך אין לסמנים ההמטולוגיים תקיפות אבחנתית גבוהה (Vb, D). בדיקות ביוכימיות אינן אמינות להערכת מצב צחיחות, אם כי השוואה לתוצאה קודמת, הינה בעלת רגישות גבוהה יותר (III, C) ורמת ביקרבונט $>17\text{meq/L}$ מורידה את הסיכוי שמדובר בצחיחות משמעותית (III, C). רמת BUN בדם נקשרה במידת מה לצחיחות אך חומצה אורית בדם, משקל סגולי של השתן, ו-anion gap רחב, הינם חסרי ערך [13]. אין צורך במדידה שגרתית של אלקטרוליטים אלא במקרי התייבשות קשה (או בינונית במידה והקליניקה לא טיפוסית), ובזמן החזר נוזלים תוך ורידי (Va, D). לאף נתון ביוכימי לא נמצא ערך בניבוי התוצאה הקליני של ג"ח. היפוגליקמיה נמצאה ב-1.9-9.2% ממקרי ג"ח בילדים ועד 13.6% בילודים, בייחוד בנקבות ובנוכחות הקאות מרובות [14, 15]. לכן, יש לבדוק רמת סוכר בדם בסף חשד קליני נמוך.

החזרת נוזלים פומית היא הדרך המועדפת בג"ח בילדים המלווה בהתייבשות. במקרה שהחזר נוזלים פומי אינו אפשרי, החזר דרך צינור הזנה קיבתי (זונדה) יעיל כמו טיפול תוך ורידי וייתכן שאף יותר (I, A). ניתן להשלים בהצלחה החזר נוזלים אנטראלי במרבית המקרים עם פחות תופעות לוואי, ומשך אשפוז קצר יותר יחסית לטיפול תוך ורידי (I, A).

ORS: ריכוז מלא של ORS מכיל 90mmol/L של נתרן, ריכוז מופחת מכיל 75mmol/L, והיפוטוני 60mmol/L – ריכוז מופחת יעיל יותר מריכוז מלא (I, A) דבר המתבטא בירידה בכמות השלשול, בהקאות ובצורך בנוזלים תוך ורידיים [16]. התמיסה ההיפוטונית מומלצת על ידי ESPGHAN ולא על ידי WHO שכן אינה מתאימה לטיפול בכולרה. התמיסה ההיפוטונית נמצאה יעילה ובישראל מומלץ להשתמש בה במקרי ג"ח, ארץ בה כולרה כמעט ולא קיימת (II, A). בילד מקיא מומלץ לתת כמות קטנה (כ-5 מ"ל) כל מספר דקות. במידת הצורך ניתן לשקול החדרת צינור הזנה קיבתי לצורך מתן ORS. מיון ה-ORS המומלץ מפורט בטבלה 3. לתמיסות על בסיס אורז אין יתרון על פני תמיסות ORS רגילות על בסיס גלוקוז [17] ולכן הן אינן מומלצות (I, A). תמיסות אלו מומלצות רק בכולרה, שאינה קיימת בארץ, עקב יתרון קטן אך משמעותי (I, A). אין עדויות תומכות לתוספת עמילן עמיד-עמילן וגלוטמין ל-ORS בשלשול שאינו כולרה (II, B). לא נמצאה יעילות טיפולית לתוספת של פחמימות עמידות לעיכול [2]. תיתכן תועלת לתוספת של guar gum ל-ORS, אך אין מספיק עדויות להמליץ על שימוש שגרתי בכך (II, B). תתכן תועלת קלינית בהוספת *Lactobacillus GG* לתמיסה, אך מחקרים נוספים נחוצים בטרם ניתן יהיה להמליץ על כך באופן שגרתי (II, B). להוספת אבץ לתמיסת ה-ORS נמצאה תועלת ברורה ומשמעותית בשלשול בעולם השלישי בילדים עם תת-תזונה [18]. לאור העדר עדויות מארצות מפותחות, לא ניתן עדיין להכליל תוספת של אבץ ל-ORS בהמלצות הנוכחיות לישראל.

תזונה: יש להמשיך בתזונה הרגילה (כולל הנקה) ואין להשהותה יותר מ-4-6 שעות לאחר התחלת החזרת נוזלים בצחיחות קלה ובינונית (I, A). תזונה מוקדמת מקצרת את משך האשפוז ומאיצה חזרה למשקל קודם [19]. במקביל, אין מקום לדילול המזון או לעליה הדרגתית בכמותו (I, A). מתן הזנה מלאה מוקדמת קשורה לעליה קלה בכמות השלשול, אך אין לכך משמעות קלינית. הרוב המכריע של הילדים עם ג"ח יכול להמשיך לצרוך לקטוז ללא כישלון טיפולי (I, A) [20]. לא נמצאו כל עדויות

ממשיות התומכות בהחלפת פורמולה על בסיס חלב לפורמולות היפואלרגניות, כולל בילודים מתחת לגיל חודשיים (III, C). לא נמצאו עדויות להמליץ על כל תזונה אחרת כולל מיצים עתירי סוכר.

טיפול תרופתי: למרות התועלת הקשורה לטיפול בתרופות נוגדי הקאות (כגון מטוקלופרמיד ואודנסטרון) בג"ח (II, B), אין מקום לשימוש שגרתי בהן לאור תופעות לוואי אפשריות של עליה בכמות השלשול ותסמינים נוירולוגיים [21]. למרות שהטיפול באגוניסט האופיאדי-לופרמייד מקצר את משך השלשול, הוא קשור לתמותה או לחולשה קשה בכאחוז מהילדים מתחת לגיל 3 שנים ואין מקום להשתמש בו ל-Smectite (II, B). יכולת לספוח אנדו ואקסו-טוקסינים, נגיף הרוטה וחיידקים, ויעילותו בקיצור משך המחלה השלשולית לעומת אינבו הוכחה במספר מחקרים קליניים [22]. ניתן להשתמש ב-Smectite כתוספת להחזרת נוזלים שגרתית (II, B) אך תכשיר זה אינו משווק בארץ בשלב זה. למרות שנמצאה במחקרים קליניים ירידה מתונה בשלשול שטופל עם תכשירי ביסמוט (סביר להניח עקב הפעילות האנטי בקטריאלית והאנטי סקרטרית), אין עדויות לכך ממדינות אירופה או מישראל ותוארו מקרי הרעלה מהסליציילט שבתכשיר. לכן לא מומלץ שימוש שגרתי בתרופה זו (III, B). תכשיר אנטיסקרטריו נוסף, racecadotril acetorphan, (פועל דרך עיכוב האנזים enkephalinase) נמצא יעיל בצמצום השלשול בילדים עם ג"ח [23], אך דרושים מחקרים באוכלוסיות נוספות בטרם ניתן יהיה להמליץ על שימוש בתרופה זו (II, B). לא נמצאו עדויות להמליץ על טיפולים תרופתיים אחרים (כגון Kaolin-pectin, attapulgit, ופחם פעיל). לטיפול פרוביוטי יעילות מתונה בג"ח נגיפית (ולא חיידקית) בייחוד במינון של לפחות 10^{10} – 10^{11} colony-forming units ובתחילת המחלה. ניתן להשתמש בזנים שהוכחו כיעילים במחקרי מטהאנליזה [24] קרי, *Lactobacillus GG* (I, A) וכן *Saccharomyces boulardii* (II, B) אם כי, יש צורך בעדויות נוספות שיבטיחו כי הטיפול הפרוביוטי אינו משרה עמידות לאנטיביוטיקה בחיידקים אחרים, לפני שניתן יהיה לצאת בהמלצה גורפת לשימוש בתכשירים אלו (Vb, D). מספר תכשירי פרהביוטיים נבדקו (כגון אוליגופרוקטוז) והוועדה לא מצאה עדויות ליעילותם (II, B). במקביל, לא נמצאו עדויות תמוכות או שוללות טיפול בהומיאופטיה או בצמחי מרפא (III, C). הוועדה מצאה עדויות המצביעות על חוסר יעילות גלוטמין וחומצה פולית כטיפול בג"ח (II, B). במקביל, אין מספיק עדויות להמליץ על שימוש בתכשיר האנטי-זיהומי nitazoxanide במקרי ג"ח מרוטה (II, B).

מספר מחקרים קליניים מארצות מתפתחות עם שיעור גבוה של תת-תזונה הדגימו יעילות בטיפול באבץ בזמן ג"ח בילדים. ארגון הבריאות העולמי, כמו גם UNICEF, ממליצים לטפל באבץ בילדים עם שלשול (10 מג' מתחת לגיל 6 חודשים ו-20 מג' למבוגרים יותר למשך 10-14 ימים) [25]. לאחר פרסום ההנחיות האירופאיות, התפרסמה מטא-אנליזה של 18 מחקרים קליניים (6165 ילדים בגילאי 6 חודשים עד 5 שנים) אשר הצביעה על קיצור משמעותי סטטיסטית של משך שלשול חריף [26]. כמעט כל המחקרים הקליניים שהוכללו בוצעו בארצות מתפתחות אך מחקרים מאזורים עם סיכון בינוני לחסר באבץ הראו יעילות זהה למחקרים מאזורים עם סיכון גבוה לחסר באבץ. הפרופיל הבטיחותי של אבץ מצוין, אך הוא קשור לשכיחות רבה יותר של הקאות. בהעדר עדויות מספקות

מארצות מפותחות, ממליצה הוועדה לטפל באבץ בזמן ג"ח רק בנוכחות תת תזונה; זמן הטיפול הוא לשבועיים או שבוע לאחר הפסקת השלשול (III, C).

טיפול אנטיביוטי: במרבית המקרים של ג"ח בילדים בישראל אין צורך בטיפול אנטיביוטי; מירב המקרים נגרמים על ידי נגיפים ואף בג"ח חיידקית – טיפול אנטיביוטי לרוב אינו נדרש (Vb, D). אנטיביוטיקה מומלצת בג"ח החשודה או הוכחה כשיגלה (II, B) אז ניתן לצפות לקיצור משך המחלה, משך הפרשת החיידק בצואה וקרוב לוודאי גם להקטנת שיעור סיבוכי המחלה. בישראל, רוב זני השיגלה נמצאו עמידים לאמפיצילין, טרימתופרימ/סולפמתוקסזול, וטרציקלין, ורגישים לצפלוספורינים מדור שלישי, חומצה נלידיקסית, גנטמיצין וקווינולונים [2, 5, 27, 28]. שבעה מתוך 5616 בידודים של שיגלה בארץ (0.12%) בשנים 2000-2004 היו עמידים לצפטרואקסון במנגנון של extended spectrum beta lactamase (ESBL) [27]. כפרסום מבודד, תוארה התפרצות שיגלה עמידה לחומצה נלידיקסית בישראל [29]. אזיטרומיצין נמצא יעיל יותר מצפיקסים וחומצה נלידיקסית במחקרים קליניים, כולל מישראל [30]. כאשר רגישות החיידק אינה ידועה – האפשרויות לטיפול פומי הן חומצה נלידיקסית (נגרם), צפיקסים (סופרן) או אזיטרומיצין (אזיל). מומלץ להשתמש בציפרופלוקסצין בילדים מתחת לגיל 17 שנים רק כאשר אפשרות טיפולית אחרת אינה קיימת. הטיפול הפרנטרלי המומלץ בשיגלוזיס הינו צפטרואקסון לחמישה ימים. עם זאת, בילדים ללא מחלות רקע וכאשר החום ירד לאחר יומיים, שתי מנות מספיקות [31]. אין לתת טיפול אנטיביוטי בשלשול הנגרם כתוצאה מסלמונלה בילד הבריא בדרך כלל, היות וטיפול זה אינו מקצר את משך המחלה ואף עלול להעלות את הסיכון לנשאות (I, A). בילדים עם כשל חיסוני, אספליניה, אכלורהידריה, מחלת מעי דלקתית ומתחת לגיל שלושה חודשים, מומלץ לטפל באנטיביוטיקה כדי להקטין את הסיכון לאלח דם ולסיבוכים מחוץ לדרכי העיכול (Vb, D). תבנית רגישות לאנטיביוטיקה מ-36 מקרי אלח דם מסלמונלה בילדים בנגב הראתה רגישות מלאה לצפלוספורינים מדור שני ושלישי וכן לאמינוגליקוזידים וציפרופלוקסצין [32]. סלמונלה הייתה רגישה לטרימתופרימ/סולפמתוקסזול ב-80% מהמקרים. טיפול אנטיביוטי בקמפילובקטר מפחית את משך וחומרת השלשול ומקצר את משך הפרשת החיידק בצואה, בפרט אם הטיפול ניתן עד שלושה ימים מתחילת המחלה וכאשר מדובר בשלשול דמי או רירי [2] (II, B). תרבויות קמפילובקטר שבכודו מאזור תל-אביב נמצאו רגישות לקווינולונים ולאיריטרומיצין אך עמידות לטרצהציקלין [33]. יש לציין כי במקומות רבים דווח על עמידות מתגברת של חיידקי הקמפילובקטר לקווינולונים.

מבין חיידקי הא. קולי (*Escherichia coli*), רק במקרי שלשול מ-*enterotoxigenic E. coli* (ETEC) או *enteropathogenic E. coli* (EPEC) יש עדות שאנטיביוטיקה מקצרת את משך המחלה. עמידות ה-ETEC לאנטיביוטיקה נבדקה בחיידקים שבכודו בצואה של 144 תינוקות כדואים עד גיל שנתיים בנגב ו-137 חיילים שסבלו משלשול בשנות התשעים [34]. אמפיצילין, טרימתופרימ/סולפמתוקסזול ואוגמנטין אינם מתאימים לטיפול אמפירי ל-ETEC באזורינו בעוד הפלורוקווינולונים – כן.

מבחינה קלינית, המחולל לרוב אינו ידוע בעת הופעת ילד עם ג"ח. מומלץ לשקול טיפול אמפירי

באנטיביוטיקה בשלשול חודרני, המוגדר כשלשול רירי/דמי או בנוכחות תאי דם לבנים בדגימת הצואה, בשילוב עם חום גבוה ("דיזנטריה קלינית"). במקרים אלה חיידק השיגלה הוא השכיח בארץ ולכן הטיפול האנטיביוטי יכוון כלפיו (טבלה 4), אלא אם קיימים נתונים ספציפיים המחשידים למחולל אחר. חום גבוה כשלעצמו אינו מלמד על ג"ח חיידקית ואינו מהווה הוריה למתן אנטיביוטיקה. שלשול דמי ללא חום או עם חום במידה מתונה טיפוסי לזיהום מ-*enterohemorrhagic E. coli* שאינו שכיח בארץ, או זיהום קל בחיידק אחר. במקרה זה טיפול אנטיביוטי אינו מומלץ אלא אם כן קיים חשד אפידמיולוגי לשיגלזיס. אין מקום לטיפול אנטיביוטי בשלשול מימי, אלא אם הילד חזר מאזור אנדמי לכולרה (D, Vb).

טיפול אנטיביוטי תוך ורידי מומלץ אם המצב הקליני מונע נטילת תרופות באופן פומי, במחלה המלווה בחום בילד עם כשל חיסוני, ובילד הנראה טוקסי או עם חשד לבקטרמיה (D, Vb). יש לשקול עיבוד לספסיס וטיפול אנטיביוטי תוך ורידי ביילוד עד גיל שלושה חודשים עם ג"ח וחום, על פי הפרוטוקולים המקומיים.

טיפול בשלשול הנגרם על ידי פרזיטים: ג'יאורדיה וקריפטוספורידיום הנינם הפרזיטים הנפוצים הגורמים לשלשול בילדים. קריפטוספורידיום עלול לגרום לשלשול קל החולף מאליו בילדים מתחת לגיל שנתיים, אך מהווה גורם תחלואה מרכזי בילדים עם כשל חיסוני. אין טיפול יעיל לקריפטוספורידיום, אך בילדים עם הפרעה במערכת החיסונית מעל לגיל שנה יש לשקול קורס טיפולי של שלושה ימים כ-nitazoxanide.

ג'יאורדיה מופרשת בצואה של 8-10% מילדים בריאים (8.4% מתינוקות בדואים פחות מגיל שנתיים בנגב) ורוב מקרי התחלואה קלים וחולפים מאליהם [35]. לכן מומלץ לטפל רק אם השלשול קשה או ממושך ולא נמצא מחולל אחר לשלשול. הטיפול המומלץ במקרים אלו הינו קורס בן שלושה ימים של מטרונידזול, טינידזול או ניטאזוקסניד. אין צורך בטיפול במצב של נשאות לג'יאורדיה.

יש לבדוק צואה של ילדים עם שלשול דמי לנוכחות אמבה (*Entamoeba histolytica*) אם ביקרו באזור אנדמי. יש לטפל בכל מקרה של אמבה בצואה בתכשיר מתאים המכחיד אמבות במעי (כגון, iodoquinol, paramomycin or diloxanide) כדי לקצר נשאות. במקרה של תסמינים, יש להשתמש במטרונידזול או טינידזול לפני הטיפול בתרופות לעיל.

מובאים קוים מנחים להערכה ולטיפול בג"ח בילדים בישראל המבוססים על סקירת ספרות שיטתית ודירוג חוזק העדויות, תוך שימת דגש על האפידמיולוגיה והמחוללים המיוחדים של מדינת ישראל. מחקר מישראל הראה שבעבר הנחיות לטיפול בג"ח לא יושמו בשטח באופן שיטתי [36]. לכן, קוים מנחים הם רק השלב הראשון בתהליך גיבוש המלצות, הפצתם, הטמעתם והוכחת תקיפותם (validity) באוכלוסיות המתאימות. אנו תקווה שיישום העדויות המחקריות בעבודה הקלינית יסייע בטיפול בג"ח באוכלוסיית הילדים בישראל.

- 1 Grisaru-Soen G, Engelhard D, Pearl S, et al. [Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Israel--a retrospective study]. *Harefuah* 2008;147:8-11, 96.
- 2 European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 Suppl 2:S81-122.
- 3 Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102:305S-11S.
- 4 Dagan R, Bar-David Y, Sarov B, et al. Rotavirus diarrhea in Jewish and Bedouin children in the Negev region of Israel: epidemiology, clinical aspects and possible role of malnutrition in severity of illness. *The Pediatric infectious disease journal* 1990;9:314-21.
- 5 Ben-Noun L, Shvartzman P. [Shigellosis in a primary care practice]. *Harefuah* 1994;127:381-3, 431.
- 6 Jonas A, Yahav J, Katznelson D, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children in Israel: role of human reoviruslike agent and bacterial pathogens. *Israel journal of medical sciences* 1979;15:754-60.
- 7 Wolk M, Ohad E, Shafran R, et al. Epidemiological aspects of enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea in infants in the Jerusalem area. *Public health reviews* 1995;23:25-33.
- 8 Porat N, Levy A, Fraser D, et al. Prevalence of intestinal infections caused by diarrheagenic *Escherichia coli* in Bedouin infants and young children in Southern Israel. *The Pediatric infectious disease journal* 1998;17:482-8.
- 9 Tulchinsky TH, Burla E, Clayman M, et al. Safety of community drinking-water and outbreaks of waterborne enteric disease: Israel, 1976-97. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:1466-73.
- 10 Green MS, Block C, Cohen D, et al. Four decades of shigellosis in Israel: epidemiology of a growing public health problem. *Reviews of infectious diseases* 1991;13:248-53.
- 11 Guarino A, Spagnuolo MI, Russo S, et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:173-8.
- 12 Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 1997;99:E6.
- 13 Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *Jama* 2004;291:2746-54.
- 14 Reid SR, Losek JD. Hypoglycemia complicating dehydration in children with acute gastroenteritis. *J Emerg Med* 2005;29:141-5.

- 15 Bennish ML, Azad AK, Rahman O, et al. Hypoglycemia during diarrhea in childhood. Prevalence, pathophysiology, and outcome. *N Engl J Med* 1990;322:1357-63.
- 16 Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002847.
- 17 Fontaine O, Gore SM, Pierce NF. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001264.
- 18 Bahl R, Bhandari N, Saksena M, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr* 2002;141:677-82.
- 19 Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA, et al. A multicentre study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:522-7.
- 20 Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.
- 21 Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:393-400.
- 22 Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:217-27.
- 23 Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, et al. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:807-13.
- 24 Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003048.
- 25 WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea. New York and Geneva: The United Nations Children's Fund/WHO 2004.
- 26 Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005436.
- 27 Vasilev V, Japheth R, Yishai R, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Shigella* strains in Israel, 2000-2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:189-94.
- 28 Ashkenazi S, Levy I, Kazaronovski V, et al. Growing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003;51:427-9.
- 29 Dagan D, Orr N, Yavzori M, et al. Retrospective analysis of the first clonal outbreak of nalidixic acid-resistant *Shigella sonnei* shigellosis in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:887-9.
- 30 Miron D, Torem M, Merom R, et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23:367-8.
- 31 Eidlitz-Marcus T, Cohen YH, Nussinovitch M, et al. Comparative efficacy of two- and five-day courses of ceftriaxone for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1993;123:822-4.
- 32 Turner D, Dagan R. [The sensitivity of common bacteria to antibiotics in children in southern Israel]. *Harefuah* 2001;140:923-9, 90.
- 33 Schwartz D, Goossens H, Levy J, et al. Plasmid profiles and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* isolated from Israeli children with diarrhea. *Zentralbl Bakteriologie* 1993;279:368-76.
- 34 Turner D, Porat N, Cohen D, et al. Antibiotic resistance pattern of enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from infants and young adults in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:666-9.

- 35 el-On J, Dagan R, Fraser D, et al. Detection of *Cryptosporidium* and *Giardia intestinalis* in Bedouin children from southern Israel. *Int J Parasitol* 1994;24:409-11.
- 36 Shamir R, Zahavi I, Abramowich T, et al. Management of acute gastroenteritis in children in Israel. *Pediatrics* 1998;101:892-4.
- 37 Finkelstein Y, Moran O, Avitzur Y, et al. Clinical dysentery in hospitalized children. *Infection* 2002;30:132-5.
- 38 Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *The Pediatric infectious disease journal* 2000;19:1060-7.
- 39 The treatment of diarrhoea-a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2005. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf.
- 40 Critical Aspects of Intestinal Disorders. In: Nichols DG, Ackerman AD, Carcillo JA, et al., eds. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care* 2008.

טבלה 1: דרוג העדויות המחקריות וההמלצות לפי חוזקן.

	Strength of evidence		Grade of recommendation
I	Strong evidence from ≥ 1 SR of well designed RCTs	A	<i>Highly recommended</i> : supported by level I evidence
II	Strong evidence from ≥ 1 well designed RCT of appropriate size	B	<i>Recommended</i> : supported by level II evidence
III	Evidence from well designed trials without randomization, single group pre-post, cohort, time series or matched case-control studies	C	<i>Several potential clinical actions might be appropriate</i> : supported by level III evidence
IV	Evidence from well designed non-experimental studies from more than 1 Center or research group	D	<i>The consensus route would have to be adopted</i> : supported by level IV and V evidence
Va	Opinions of respected authorities		
Vb	Clinical evidence, descriptive studies, or reports of expert committees		

SR, systematic review; RCT, randomized controlled trial

טבלה 2: מחוללים לגסטרואנטריטיס בישראל

המחקר	מבנה המחקר	אוכלוסיה נבדקת	תוצאות
יונס 1979 [6]	מחקר חתך רטרוספקטיבי	מקרי שלשול שפנו לחדר מיון	חיידק בודד ב-45% מדגימות הצואה מהם שיגלה הנפוצה ביותר (28%)
אשכנזי 2003 [28]	מחקר חתך רטרוספקטיבי	כל תרבויות צואה שנשלחו למרכז הרפואי רבין בשנים 1998-2000 ממקורות שונים	617 מתוך 25,015 דגימות חיוביים לשיגלה (2.5%)
תכתובת אישית	מחקר חתך רטרוספקטיבי	ילדים מאושפזים בבי"ח העמק (עפולה) עם שלשול חד (לא בהכרח דיזנטריה)	חיידק בודד ב-8.9% (91/1024) מהמקרים: 42% קמפילובקטר, 35% שיגלה ו-23% סלמונלה
פינקלשטיין 2002 [37]	מחקר חתך פרוספקטיבי	ילדים מאושפזים במרכז הארץ עם דיזנטריה קלינית	ב-57% מתוך 60 מקרים נמצא חיידק: שיגלה 30%, סלמונלה 25%, וקמפילובקטר 2%
ליבוביץ' 2000 [38]	נתונים ממחקר אקראי כפול סמיות לטיפול בציפופלוקסצין בדיזנטריה קלינית	ילדים עם דיזנטריה קלינית בנגב שפנו לחדר מיון	ב-60% מתוך 210 מקרים נמצא חיידק: שיגלה 36%, סלמונלה 11%, א. קולי 9%, וקמפילובקטר 7%
פורת 1998 [8]	מחקר עוקבה פרוספקטיבי עם שנתיים מעקב	תינוקות בדואיים בריאים בנגב כמעקב חודשי	ETEC בודד מ-6% מהדגימות בזמן שלשול חד
דגן 1990 [4]	מחקר חתך פרוספקטיבי	תינוקות יהודים ובדואיים בנגב עד גיל 3 שנים שפנו למרפאות הקהילה או אושפזו עם שלשול חד	נגיף הרוטה היווה את גורם השלשול הנפוץ ביותר: 63 מתוך 444 דגימות (14%), אחריו קמפילובקטר (9%), שיגלה (4%), וסלמונלה (3%)

ETEC, enterotoxigenic E. coli

טבלה 3: סוג חומרת צחיחות בילדים עם גסטרואנטריטיס חדה

[39, 40]

מצב צחיחות	שיעור ירידה במשקל ¹	תסמינים	החזר ראשוני (ההידרציה)	מתן ORS מתמשך לאחר ההידרציה
צחיחות קלה	איבוד של פחות מ-3% ממשקל הגוף	קצב לב תקין או מעט גבוה, ירידה קלה במתן שתן, צמא, בדיקה פיזיקלית תקינה	50 מ"ל לק"ג במשך 4 שעות ²	עבור כל שלושת דרגות היובש:
צחיחות בינונית	איבוד של 3-9% ממשקל הגוף	טכיקרדיה, מתן שתן ירוד או כלל לא, אי שקט או לטרגיה, ריריות יבשות, ייתכן עיניים ומרפס שקועים, פחות דמעות, מילוי קפילרי מעט ארוך, טורגור עור מעט ירוד	100 מ"ל לק"ג במשך 4 שעות	10 מ"ל לק"ג עבור כל יציאה שלשולית בתוספת הערכת נפח הקאות ובמקביל התחלת תזונה רגילה
צחיחות קשה	איבוד של יותר מ-9% ממשקל הגוף	קצב לב גבוה וחלש, ירידה בלחץ דם, נשימה לא תקינה, העדר מתן שתן, עיניים ומרפס שקועים מאוד, העדר דמעות, ריריות יבשות מאוד, עור קר עם פרפוזיה ירודה, טורגור עור ירוד, מילוי קפילרי ארוך מאוד	החזר נוזלים תוך ורידי	

- 1 כתינוקות יש המתייחסים לאיבוד של 5% <, 5-10% ו-10% > כחתכים מייצגים, אם כי, בהעדר משקל קודם, קשה לעשות הפרדה קלינית בתחום הערכים של 3-9%
- 2 בשלשול ללא התייבשות, אין צורך במתן ORS

טבלה 4: אפשרויות הטיפול האנטיביוטי נגד שיגלזיס בישראל

Antimicrobial agent	Route	Total daily dose	No of doses/day	Duration
Azithromycin	PO	day 1: 12 mg/kg	1	5 days
		days 2-5: 6 mg/kg	1	
Cefixime	PO	8 mg/kg	1	5 days
Ceftriaxone	IM, IV	50 mg/kg	1	2-5 days
Nalidixic acid	PO	55 mg/kg	4	5 days

PO, per os; IV, intravenous