

Προς
 Όλα τα Μέλη του Ι.Σ.Ρ

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου Β προκαλούν πάνω από το 75% όλων των κρουσμάτων βακτηριακής μηνιγγίτιδας και είναι υπεύθυνοι για το 90% της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα παιδιά (1).

Στους ενήλικες επικρατεί ο πνευμονιόκοκκος ακολουθούμενος από τον μηνιγγιτιδόκοκκο και έπεται η λιστέρια που εμφανίζει ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στη νεογνική περίοδο και στους άνω των 50 ετών. Τα λιγότερο συχνά βακτηριακά αίτια όπως ο σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος ομάδας Β, τα εντεροβακτηριοειδή και η λιστέρια προκαλούν νόσο σε ευαίσθητους πληθυσμούς όπως νεογνά και ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (1).

Τα αίτια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες που απεικονίζονται στον Πίνακα 1 (2).

Πίνακας 1.

Συχνότερα αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες

1

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Παθογόνα
Ηλικία	
<1 μηνός	Στρεπτόκοκκος group Β, E. Coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella pneumoniae
1–23 μηνών	S. agalactiae, E. coli, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis
2–50 ετών	S. pneumoniae, N. meningitidis
>50 ετών	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, aerobic gram-negative bacilli
Ανοσοκαταστολή	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, αερόβιοι aerobic gram (-) βάκιλλοι (συμπεριλαμβανόμενης Pseudomonas aeruginosa)
Κάταγμα βάσης κρανίου	S. pneumoniae, H. influenzae, β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας Α
Τραύμα κεφαλής : μετά από νευροχειρουργική επέμβαση	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, aerobic gram-negative bacilli (including P. aeruginosa)



Μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος

Γενικές Πληροφορίες για το Νόσημα

- Κλινικές εκδηλώσεις
- Επιπλοκές
- Παθογόνο
- Παθογένεια
- Επιδημιολογία
- Υποδόχα
- Τρόπος μετάδοσης
- Χρόνος Επάσης
- Περίοδος μεταδοτικότητας
- Διάγνωση
- Ευαισθησία

Επιδημιολογική επιτήρηση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

- Ορισμός κρούσματος
- Δελτίο Δήλωσης
- Οδηγίες συμπλήρωσης του Δελτίου
- Επιδημιολογικά δεδομένα για τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο στην Ελλάδα, 2004-2016
- Epidemiological data on meningococcal disease, Greece, 2004-2016

Στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου

- Προληπτικά μέτρα
- Έλεγχος επαφών, κρουσμάτων, στενού περιβάλλοντος

Κλινικές εκδηλώσεις

2

Το φάσμα της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου ποικίλλει από πυρετό και ασυμπτωματική βακτηριαμία ως σηψαιμία, τοξική καταπληξία και θάνατο.

Τα κλινικά συνδρόμα που έχουν αναγνωριστεί περιλαμβάνουν βακτηριαμία χωρίς σηψαιμία, μηνιγγοκοκκαίμια (σηψαιμία) χωρίς μηνιγγίτιδα και μηνιγγίτιδα με ή χωρίς μηνιγγοκοκκαίμια. (3,4,5,6,7,8). Ακόμη η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί και με λοίμωξη συγκεκριμένων οργάνων. (1,2,3,4,5,8) Πρόσφατη ανάλυση των περιστατικών μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου κατά το χρονικό διάστημα 1998-2007, μέσω του συστήματος ABC στις ΗΠΑ, έδειξε ότι το συχνότερο κλινικό σύνδρομο είναι η μηνιγγίτιδα (50,2%) ακολουθούμενη από βακτηριαμία (37,5%), πνευμονία (9,2%) και σηπτική αρθρίτιδα (2,0%). (9)

Τα κλινικά συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία. Οι περισσότερες άτυπες εικόνες παρατηρούνται στη νεογνική και βρεφική ηλικία. (10) Η τυπική αρχική κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας από *N. meningitidis* χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη πυρετού, ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης και μυαλγίες σε ένα κατά τα άλλα υγιή ασθενή. (2,3,4,5) Σε προοπτική επιδημιολογική μελέτη, η κλασική τριάδα συμπτωμάτων πυρετός, αυχενική δυσκαμψία και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ήταν παρούσα σε 27% των ασθενών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα ενώ ήταν πιο συχνή στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα (58%). Με την προσθήκη του εξανθήματος το ποσοστό ασθενών που είχαν τουλάχιστον δύο από τα τέσσερα αυτά σημεία ανέρχεται στο 89% (11). Άλλα συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κακουχία, έμετοι, σπασμοί συνοδεύουν τη νόσο. Οι σπασμοί εμφανίζονται συχνότερα στα παιδιά (20-30%) και σε λιγότερο από 12% στους ενήλικες. Ξεκινούν ως εστιακοί και δευτερογενώς γενικεύονται (10). Τα εστιακά νευρολογικά σημεία και οι επιληπτικές κρίσεις είναι λιγότερο συχνές σε μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, σε αντίθεση με μηνιγγίτιδα που οφείλεται σε *H. influenzae* ή *Streptococcus pneumoniae* (3). Άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις όπως τα σημεία Kernig και Brudzinski είναι ενδεικτικά μηνιγγίτιδας αλλά η απουσία τους δεν αποκλείει τη διάγνωση της νόσου (10). Η βραδυκαρδία, οι έμετοι, το οίδημα οπτικής θηλής μπορεί να δηλώνουν αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης οπότε απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην απόφαση για διενέργεια οσφουονωτιαίας παρακέντησης (10). Το εξάνθημα είναι χαρακτηριστικό, εμφανίζεται στο 50% των ασθενών κατά την πρώτη εξέταση (12), αφορά κυρίως τη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα και είναι σε τυπικές περιπτώσεις πετεχειώδες ή πορφυρικό (80%) και σε άτυπες κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό (4,5,10). Πορφυρικό ή πετεχειώδες εξάνθημα που συνοδεύεται από τοξική καταπληξία είναι παθognωμονικό μηνιγγιτιδοκοκκαϊμίας και προκαλεί ανησυχία για ενδεχόμενη αιμορραγία επινεφριδίων που έχει βαρεία κλινική εικόνα και μεγάλη θνητότητα. Η σηπτική αρθρίτιδα, η περικαρδίτιδα και η πνευμονία αποτελούν επίσης ένδειξη γενικευμένης λοίμωξης (10).



Επιπλοκές

Η περιφερική κυκλοφορική καταπληξία αποτελεί μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές και συμβαίνει συνήθως την πρώτη ημέρα της νοσηλείας (10). Μία από τις βαρύτερες επιπλοκές είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) (13). Η DIC γίνεται κλινικά εμφανής με την επέκταση υποδόριων αιμορραγιών, γαστρορραγία, ή αιμορραγίες ούλων ή αιμορραγίες στις θέσεις φλεβοκεντήσεων. Οι οξείες επιπλοκές σχετίζονται με την εμφάνιση αγγειίτιδας, DIC και υπότασης στην σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Η κεραυνοβόλος πορφύρα αποτελεί άλλη μια από τις σοβαρές επιπλοκές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (14) και εμφανίζεται σε περίπου 15-25% των ατόμων με μηνιγγοκοκκαϊμία. Η νέκρωση των άκρων και κυρίως των δακτύλων αποτελεί σημείο κεραυνοβόλου μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (3,10,14). Κατά την οξεία λοίμωξη μπορεί ακόμη να εκδηλωθούν: αιμορραγία των επινεφριδίων (15,16), επιπεφυκίτιδα (17,18), αρθρίτιδα (19,20,21), περικαρδίτιδα (22,23,24), μυοκαρδίτιδα (25,26,27,28), πνευμονία (29,30), περιτονίτιδα (31,32) και νεφρικά έμφρακτα (16). Άλλες σοβαρές αλλά σπάνιες νευρολογικές βλάβες όπως πάρεση κρανιακών νεύρων ειδικά 6ης, 7ης και 8ης εγκεφαλικής συζυγίας (10,33), υποσκληρίδια συλλογή, εμπύημα, εγκεφαλικό απόστημα, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, τύφλωση και αποφρακτικός υδροκέφαλος μπορεί ακόμη να εμφανιστούν (3,4). Στα παιδιά το πιο συχνό νευρολογικό συνεπακόλουθο της νόσου είναι η κώφωση, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10% (3, 11,34). Οι μη πυώδεις επιπλοκές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, με συχνότερες την αρθρίτιδα και το οζώδες ερύθημα, φαίνεται να προκαλούνται από τη μεσολάβηση ανοσοσυμπλεγμάτων και γίνονται εμφανείς 4-9 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου (3,5). Παλαιότερα η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης θεωρείτο ως επιπλοκή της μηνιγγίτιδας. Σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί απάντηση του ξενιστή σε υποογκαϊμία και η ελεύθερη λήψη υγρών θεωρείται επωφελής για τη διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης (10). Στις βιομηχανικές χώρες, η συνολική θνησιμότητα της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 5-10% (11,35). Η θνητότητα βρίσκεται στα επίπεδα του 5-15% ακόμα και σε χώρες με καλό επίπεδο ιατρικών υπηρεσιών ενώ στην περίπτωση της κεραυνοβόλου σηψαιμίας μπορεί να ξεπεράσει το 15-20%. (35) η θνητότητα εξαρτάται επίσης και από την οροομάδα και είναι υψηλότερη για την W135 (21%) σε σχέση με τις C 14%), Y (9%) και B (6%) (36). Ένα 10-20% των επιζώντων από μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα θα παραμείνει με σοβαρά νευρολογικά κατάλοιπα. (35, 37).

Παθογόνο

3

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος (*Neisseria meningitidis*) είναι Gram(-) αερόβιος διπλόκοκκος. Παρουσιάζει 13 οροομάδες από τις οποίες οι A, B, C, Y και W-135 είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των περιπτώσεων διεισδυτικής νόσου. (1,2,3,4,5,8,10) Οι οροομάδες A, B, C προκαλούν το 90% των περιπτώσεων (1,35). Η οροομάδα C ευθύνεται για κεραυνοβόλες, αιφνίδιες μορφές μηνιγγίτιδας. Στην Ευρώπη επικρατούν οι οροομάδες B και C ενώ στην Αφρική και την Ασία η οροομάδα A (1). Σύμφωνα με δεδομένα του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. στην Ελλάδα επικρατεί η οροομάδα B.

Παθογένεια

Προϋπόθεση για την πρόκληση μηνιγγίτιδας είναι ο αποικισμός του ρινοφάρυγγα. (38) Η μετάδοση της *Neisseria meningitidis* γίνεται από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω της αναπνευστικής οδού. Η *N. meningitidis* μέσω του πολυσακχαριδικού ελύτρου και των βλεφαρίδων προσκολλάται στο επιθήλιο του ρινοφάρυγγα. Η ακεραιότητα του βλενογόννου του στόματος έχει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού. Έτσι προηγηθείσα ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού λόγω της μεταβολής της δομής του επιθηλίου κάνει τον οργανισμό πιο επιρρεπή σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Μετά τη διάσπαση του επιθηλιακού φραγμού τα μικρόβια προωθούνται στον υποκείμενο ιστό και από εκεί στην κυκλοφορία όπου αφού επιβιώσουν της άμυνας του οργανισμού (αντισώματα, συμπλήρωμα, φαγοκυττάρωση) φτάνουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. (10) Υπολογίζεται ότι περίπου στο 50% των βακτηριακών ατόμων τα βακτήρια διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φθάνουν στο ΕΝΥ όπου και προκαλούν μηνιγγίτιδα. (8)

Επιδημιολογία

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος προκαλεί τόσο ενδημική νόσο όσο και επιδημίες. Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική η επίπτωση της μηνιγγοκοκκικής νόσου είναι μεγαλύτερη κατά το χειμώνα και την άνοιξη (1,8) ενώ στην υποσαχάρια ζώνη της Αφρικής η επίπτωση της νόσου κορυφώνεται κατά την περίοδο ξηρασίας (Δεκέμβριο-Ιούνιο) (1,39). Το μεγαλύτερο φορτίο της νόσου εκδηλώνεται στην υποσαχάρια Αφρική στη λεγόμενη "ζώνη της μηνιγγίτιδας" που εκτείνεται από τη Σενεγάλη ως την Αιθιοπία και επηρεάζει 21 χώρες. Στην περιοχή αυτή, υπάρχουν σε ετήσια βάση υψηλά ποσοστά σποραδικών περιπτώσεων (1-20 ανά 100.000 πληθυσμό) και εκδηλώνονται σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα, συχνά κάθε 7 ως 14 έτη (1,35,40), επιδημίες μεγάλης κλίμακας που οφείλονται στην οροομάδα A, περιστασιακά στην οροομάδα C και πιο πρόσφατα στην W-135 και X (1,41,42). Η επίπτωση κατά τη διάρκεια αυτών των επιδημιών μπορεί να είναι υψηλή 1000 στα 100.000 άτομα (35,43). Επιδημίες σε ευρεία κλίμακα εξακολουθούν να συμβαίνουν με θανατηφόρο έκβαση εκτός από την Αφρική και σε χώρες της Ασίας, στη Νότια Αμερική, και στις χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Στην Αμερικανική ήπειρο η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 0,3-4 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και επικρατούν οι οροομάδες B, C και Y (43,44).





Σε ορισμένες δε χώρες όπως οι ΗΠΑ, η επίπτωση έχει φτάσει σε ιστορικά χαμηλά επίπεδα (διδυμική νόσος 0,28 ανά 100.000) (8,43,45). Στην Ευρώπη η επίπτωση κυμαίνεται από 0,2-14 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και η πλειονότητα των περιπτώσεων προκαλείται από τον ορότυπο Β ιδίως στα κράτη που εφαρμόζουν συστηματικό εμβολιασμό με συζευγμένο εμβόλιο για τον ορότυπο C (43,44). Στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία επικρατεί επίσης ο ορότυπος Β ενώ στην Ασία η νόσος προκαλείται κυρίως από τους ορότυπους Α και C (43,44). Η οροομάδα W135 αποτελεί μια από τις πιο ασυνήθιστες οροομάδες και η μεγαλύτερη επιδημία από αυτό το στέλεχος συνέβη το 2000 μεταξύ προσκυνητών στη Μέκκα της Σαουδικής Αραβίας (46). Η οροομάδα W135 μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στην ενδημική λοίμωξη Αυτό φάνηκε από την επιδημιολογική επιτήρηση στη Νότιο Αφρική όπου η ανάδυση της επιδημικής οροομάδας W135 σχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης και της βαρύτητας της διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου μιας και ήταν πιθανότερο να προκαλέσει μηνιγγοκοκκαίμια σε σχέση με την οροομάδα Α (47). Η ενδημική νόσος είναι συχνότερη στα παιδιά και κυρίως σε βρέφη 3-12 μηνών και στους έφηβους (1,35) ενώ σε φάσεις επιδημίας τα ποσοστά προσβολής μεγαλύτερων παιδιών και νεαρών ενηλίκων μπορεί να αυξηθούν (4,35). Υπολογίζεται ότι σχεδόν 50% των περιπτώσεων αφορούν σε παιδιά <2 ετών (3,48). Εκτός από την ηλικία, άλλοι επιμέρους παράγοντες που επηρεάζουν τη φορεία και αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης είναι: υποκείμενες ανοσολογικές ανεπάρκειες (όπως ασπληνία, έλλειψη προπερδίνης ή παράγοντα D, έλλειψη τελικών τμημάτων του συμπληρώματος, C5-9) (5,8,49), συγχρωτισμός, διαμονή στο ίδιο σπίτι με άλλο κρούσμα (5,8,50,51), χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (5,8,52), ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα (5,8,53), πρόσφατη λοίμωξη του αναπνευστικού (ιογενής ή μυκοπλασματική) (5,8,54).

Υποδόχα

Μόνον ο άνθρωπος (4).

Τρόπος μετάδοσης

Η μετάδοση γίνεται με άμεση επαφή από άτομο σε άτομο με σταγονίδια των αναπνευστικών εκκρίσεων (1,3,4,5,8,10). Ο μηνιγγιτιδόκοκκος δεν επιβιώνει στο περιβάλλον. Πηγή εξάπλωσης του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι ο ασυμπτωματικός αποικισμός του ανώτερου αναπνευστικού, ο οποίος ποικίλει ανάλογα με την ηλικία. Ασυμπτωματικοί φορείς μηνιγγιτιδόκοκκου είναι το 10% περίπου του γενικού πληθυσμού (1,55,56,57), αλλά τα ποσοστά κυμαίνονται από 2% σε παιδιά που δεν παρακολουθούν παιδικό σταθμό (3) έως και 24-37% εφήβων και νεαρών ενηλίκων ηλικίας 15-24 ετών (1,3,58). Σε κλειστούς πληθυσμούς κατά τη διάρκεια επιδημιών το ποσοστό της φορείας αγγίζει το 100% (3). Πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα υπολογίζει τη φορεία μηνιγγιτιδοκόκκου σε 10,5% στο γενικό πληθυσμό με επιμέρους ποσοστά 13,1% και 11,3 σε παιδιά πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης αντίστοιχα και 37,4% σε νεοσύλλεκτους (59). Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική η μέση διάρκεια της φορείας υπολογίζεται σε περίπου 9 μήνες (60). Η φορεία βοηθά στην ανάπτυξη φυσικής ανοσίας (61).

Χρόνος επώασης

Ο χρόνος επώασης είναι 2 ως 10 ημέρες (συνήθως 3 ως 4) (1,5)

Περίοδος μεταδοτικότητας

Η περίοδος μεταδοτικότητας του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι όλη η περίοδος κατά την οποία ανευρίσκεται στο σάλιο και στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις, έως και 24 ώρες μετά την έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η πениκίλλίνη καταστέλλει παροδικά τους μικροοργανισμούς αλλά δεν τους εξαλείφει στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις. (1) Ο κίνδυνος δευτερογενούς προσβολής υπολογίζεται σε 2-4 περιπτώσεις ανά 1000 μέλη του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος. Αυτός ο κίνδυνος είναι 500-1000 φορές μεγαλύτερος εκείνου του γενικού πληθυσμού (4,5,8).

Διάγνωση

Η διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του βακτηρίου από ένα φυσιολογικά άσηπτο σωματικό υγρό που συνήθως είναι το αίμα και το ΕΝΥ και λιγότερο συχνά το αρθρικό, υπεζωκοτικό ή περικαρδιακό υγρό. Η απομόνωση του βακτηρίου από το ρινοφάρυγγα δεν είναι διαγνωστική διεισδυτικής νόσου. Οι συνήθεις πηγές απομόνωσης είναι το αίμα και το ΕΝΥ. Οι καλλιέργειες είναι συχνά αρνητικές αν στον ασθενή έχουν προηγουμένως χορηγηθεί αντιβιοτικά (3,62). Στην περίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας η εργαστηριακή διάγνωση στηρίζεται στον έλεγχο του ΕΝΥ μετά από διενέργεια οσφουονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) όταν δεν υφίστανται περιορισμοί για τη διενέργειά της. Η συχνότητα θετικών καλλιιεργειών ΕΝΥ κυμαίνεται μεταξύ 80-90%, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς εμφανή μηνιγγικά σημεία, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από τις θετικές καλλιιεργειες αίματος (50-60%) (63). Σε παιδιά με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με μια παρεντερική δόση κεφαλοσπορίνης ευρέως φάσματος, 3 από τις 9 οσφουονωτιαίες παρακεντήσεις (ΟΝΠ) απέβησαν στείρες μέσα σε μια ώρα και όλες μέσα σε 2 ώρες (62). Η ανίχνευση ειδικών αντιγόνων με συγκολλητινοαντίδραση Latex στο ΕΝΥ και η ανίχνευση Gram αρνητικών διπλόκοκκων στη μικροσκοπική εξέταση συνεισφέρουν στη διάγνωση.





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



5



Ερυθρού Σταυρού 14, Ρόδος ΤΚ 85131 / ☎ 22410 26422/ 📠 22410 78009
<http://www.isrodou.gr>, med@isrodou.gr, ΑΦΜ 099472772 – Δ.Ο.Υ Ρόδου 7542

Η άμεση κατά Gram χρώση του ENY συνολικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι θετική σε ποσοστό 57% (10). Το Latex ανευρίσκεται θετικό σε 39% των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας και μαζί με τη χρώση Gram είναι χρήσιμα κυρίως σε ατελώς θεραπευμένες περιπτώσεις με αρνητικές καλλιέργειες (3,64). Ως προς την γενική εξέταση του ENY, υπάρχουν ευρήματα που σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα θέτουν την υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Τα συνηθισμένα ευρήματα βακτηριακής μηνιγγίτιδας περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, μεταξύ 1000-5000/mm³ (εύρος <100 έως >10.000), με πολυμορφοπυρηνικό τύπο συνήθως >80%, πρωτεΐνη 100-500 mg/dl και γλυκόζη <40 mg/dl (με λόγο μεταξύ ENY και ορού αίματος <0,4) (65). Η υπογλυκορραχία παρότι είναι ειδικός δείκτης βακτηριακής μηνιγγίτιδας, παρατηρείται επίσης στη φυματιώδη και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα και σε ορισμένες εγκεφαλίτιδες ιδίως από ιό παρωτίτιδας. (10). Δείκτες φλεγμονής που χρησιμοποιούνται για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα είναι η CRP και η προκαλσιτονίνη (10). Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, με ευαισθησία και ειδικότητα μεγαλύτερη του 90% (66), αλλά δεν μπορεί ακόμα να αντικαταστήσει την καλλιέργεια μιας και δεν προσδιορίζει την ευαισθησία στα αντιβιοτικά και δεν γίνεται ως εξέταση ρουτίνας στα περισσότερα εργαστήρια Νοσοκομείων. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα με στελέχη του *N. meningitidis* που έχουν πολυμορφισμούς γονιδίων, ιδιαίτερα όταν σαν στόχος χρησιμοποιείται ένα μόνο γονίδιο (67). Παρόλα αυτά η PCR παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι της καλλιέργειας (66,68):

- Μπορεί να θέσει τη διάγνωση γρήγορα ακόμα και σε μερικές ώρες σε σχέση με την καλλιέργεια όπου απαιτούνται κάποια 24ωρα (66)
- Η ευαισθησία της δεν επηρεάζεται από την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών που μπορεί να αποστειρώσουν το ENY μέσα σε ώρες (62)
- Μπορεί να γίνει τυποποίηση των στελεχών, γεγονός που μπορεί να είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις επιδημιών (68,69)
- Οι multiplex PCR επιτρέπουν την ταυτόχρονη διερεύνηση για μηνιγγιτιδόκοκκο, πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο ινφλουέντζας (70,71).

6

Ευαισθησία

Η ευαισθησία στην κλινική νόσηση είναι μικρή και ελαττώνεται με την ηλικία γεγονός που προκαλεί υψηλό ποσοστό φορείας. Άτομα με ανεπάρκεια του συμπληρώματος έχουν επιρρέπεια σε υποτροπιάζουσα νόσο ενώ σπληνεκτομηθέντες είναι επιρρεπείς σε βακτηριαμία. (1)

Στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου

Προληπτικά μέτρα

- Ενημέρωση του κοινού για την ανάγκη αποφυγής στενής επαφής και έκθεσης σε σταγονίδια (1)
- Ελάττωση του συγχρωτισμού σε χώρους εργασίας, σχολεία, στρατόπεδα και πλοία (1)
- Οι οροομάδες του μηνιγγιτιδόκοκκου για τις οποίες υπάρχει εμβόλιο είναι: A, B, C, Y και W135.

Στη χώρα μας κυκλοφορεί μονοδύναμο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC) το οποίο χορηγείται σε μία δόση στους 12 μήνες. Το εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου της οροομάδας C έχει αποδεδειγμένα ελέγξει τη νόσο από τη συγκεκριμένη οροομάδα όπου έχει εφαρμοστεί συστηματικός εμβολιασμός, όπως για παράδειγμα το Ηνωμένο Βασίλειο (72,73,74,75).

Στη χώρα μας κυκλοφορεί επίσης τετραδύναμο συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο για τις οροομάδες A, C, W και Y (MenACWY) το οποίο χορηγείται σε άτομα ηλικίας 11 ετών έως και 18 ετών, ανεξάρτητα αν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με MCC. Σε βρέφη και παιδιά αυξημένου κινδύνου και ηλικίας ≥ 2 μηνών χορηγείται το MenACWY σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών και αναμνηστικές δόσεις ανάλογα με την ηλικία. Εάν έχει προηγηθεί το MCC η 1η δόση του MenACWY θα πρέπει να γίνεται με μεσοδιάστημα ενός μηνός.

Τέλος στη χώρα μας κυκλοφορεί εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου B πρωτεϊνικό (MenB-4C), που στην παρούσα φάση συνιστάται από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών σε βρέφη και παιδιά έως 18 ετών που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου καθώς και στα πλαίσια ελέγχου τεκμηριωμένης επιδημικής έξαρσης (εμβολιασμός ανάλογα με την ηλικία).





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



Πριν την εφαρμογή μιας εκστρατείας μαζικού εμβολιασμού για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, θα πρέπει κανείς να εξετάσει αν οι περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μια έξαρση κρουσμάτων ή μια ασυνήθιστη συρροή ενδημικών κρουσμάτων. Επειδή ο αριθμός των κρουσμάτων δεν είναι συνήθως σημαντικός, απαιτείται αξιολόγηση και ανάλυση των χαρακτηριστικών εμφάνισης της νόσου. Ο εμβολιασμός του πληθυσμού σε κίνδυνο συνιστάται γενικά όταν το ηλικίο προσβολής είναι μεγαλύτερο από 10 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, παρότι το πραγματικό ηλικίο προσβολής στο οποίο θα στηριχθεί η απόφαση εμβολιασμού μπορεί να ποικίλλει (37,76).

Ως επιδημική έξαρση σε κοινότητα ορίζεται (πχ. γειτονιά, πόλη, επαρχία) ορίζεται η εκδήλωση 3 ή περισσότερων επιβεβαιωμένων ή πιθανών πρωτογενών κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, σε μια περίοδο 3 ή λιγότερων μηνών σε άτομα που διαμένουν στην ίδια περιοχή, που δεν είναι στενές επαφές ή δεν έχουν κάποια άλλη κοινή σχέση, με πρωτογενές ηλικίο προσβολής ≥ 10 κρούσματα ανά 100.000 άτομα (37,76).

Ως επιδημική έξαρση σε οργανισμό (πχ. σχολείο, πανεπιστήμιο, εκκλησία) ορίζεται η εκδήλωση 3 ή περισσότερων επιβεβαιωμένων ή πιθανών περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από την ίδια οροομάδα, σε μια περίοδο 3 ή λιγότερων μηνών σε άτομα που έχουν μεταξύ τους κάποια κοινή σχέση χωρίς όμως να είναι στενές επαφές, που έχει σαν αποτέλεσμα πρωτογενές ηλικίο προσβολής ≥ 10 κρούσματα ανά 100.000 άτομα (37,76).

Έλεγχος κρουσμάτων, φορέων, στενού περιβάλλοντος

- Δήλωση του κρούσματος στις αρμόδιες υγειονομικές αρχές
- Απομόνωση των πασχόντων για 24 ώρες μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής (1)
- Ταυτόχρονη απολύμανση: ενδείκνυται απολύμανση των ρινικών και φαρυγγικών εκκρίσεων και των αντικειμένων που είναι μολυσμένα με αυτές (1). Η εφαρμογή απολύμανσης του σχολικού ή άλλου χώρου δεν έχει θέση στην πρόληψη μετάδοσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου.
- Καραντίνα δεν εφαρμόζεται (1)
- Προφύλαξη των επαφών: Χημειοπροφύλαξη πρέπει να λάβουν το ταχύτερο δυνατό όλα τα άτομα που ήρθαν σε στενή επικίνδυνη επαφή με κρούσμα διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σε διάστημα 7 ημερών πριν την έναρξη των συμπτωμάτων αυτού, εφόσον δεν υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις

Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται ιδανικά το πρώτο 24ωρο μετά την ταυτοποίηση του πρώτου κρούσματος γιατί η συχνότητα δευτερογενούς προσβολής των στενών επαφών είναι ψηλότερη τις πρώτες μέρες μετά την έναρξη της νόσου στο πρώτο κρούσμα (8,76). Η χημειοπροφύλαξη δεν έχει νόημα αν έχουν παρέλθει περισσότερες από 10 ημέρες από την επαφή με το κρούσμα. Φάρμακο εκλογής αποτελεί η ριφαμπικίνη (1,2,4,37) που χορηγείται δυο φορές την ημέρα για 2 ημέρες: σε βρέφη <1 μηνός σε δόση 5mg/kg, σε βρέφη >1 μηνός σε δόση 10mg/kg και σε ενήλικες σε δόση 600mg. Ριφαμπικίνη δεν χορηγείται σε έγκυες. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί κεφτριαξόνη σε μια δόση ενδομυϊκά των 250mg σε ενήλικες και 125mg σε παιδιά <15 ετών ή σιπροφλοξασίνη σε μια δόση των 500mg από το στόμα σε ενήλικες (1,2,4,37). Τα αντιβιοτικά αυτά επιτυγχάνουν αποτελεσματική μείωση της ρινοφαρυγγικής φορέας και εκρίζωση του μηνιγγιτιδοκοκκου (κατά 90 - 95%) (77,78,79). Ως επικίνδυνη επαφή ορίζεται η στενή και παρατεταμένη (>8 ώρες) επαφή με τον ασθενή ή η άμεση επαφή με το σάλιο ή τις ρινοφαρυγγικές του εκκρίσεις, μέσα σε 7 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων του ασθενούς έως 24 ώρες μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής (80).

Επικίνδυνες επαφές θεωρούνται:

- Τα άτομα του οικιακού περιβάλλοντος.
- Τα άτομα που σε ομαδική διαβίωση κοιμούνται στον ίδιο θάλαμο.
- Τα άτομα που είχαν στενή επαφή με το κρούσμα ή τις αναπνευστικές εκκρίσεις του (π.χ. στενοί φίλοι, ερωτικοί σύντροφοι, ιατροί και νοσηλευτές που κατά την προσαγωγή του κρούσματος ήρθαν σε στενή επαφή με τον ασθενή ή τις εκκρίσεις του π.χ. τεχνητή αναζωογόνηση, διασωλήνωση κλπ).
- Οι επιβάτες που κάθονταν δίπλα στο κρούσμα κατά τη διάρκεια αεροπορικής πτήσης > 8 ωρών.
- Τα παιδιά και οι ενήλικες που είχαν επαφή με το κρούσμα στα πλαίσια εκπαιδευτικού ιδρύματος που φοιτούσε το κρούσμα (παιδικός σταθμός/νηπιαγωγείο, Δημοτικό, Γυμνάσιο, Λύκειο, Πανεπιστήμιο).

7





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος σε παιδικό σταθμό/νηπιαγωγείο χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται σε όλα τα παιδιά και το προσωπικό που παρακολουθούν το ίδιο τμήμα ή και στις άλλες τάξεις αν υπάρχει συγχρωτισμός διαρκείας. Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος σε Δημοτικό σχολείο, Γυμνάσιο, Λύκειο κλπ., χημειοπροφύλαξη χορηγείται μόνο στα παιδιά που είχαν στενή επαφή με τον ασθενή (π.χ. στενοί φίλοι, παιδιά που κάθονται στο ίδιο θρανίο κλπ.) και όχι όλη η τάξη.

Χημειοπροφύλαξη πρέπει επίσης να χορηγείται και σε άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με τον ασθενή κατά τη διάρκεια εξωσχολικών δραστηριοτήτων (φροντιστήρια, γυμναστήρια). Συστηματική ανασκόπηση μελετών υποστηρίζει τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης για την αποτροπή εμφάνισης νέων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης νέων κρουσμάτων, μέσα σε διάστημα ενός μηνός, στα άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος μειώνεται μέχρι 89% ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την εκτίμηση του αποτελέσματος της χημειοπροφύλαξης σε παιδικούς σταθμούς /νηπιαγωγεία (81).

Διερεύνηση των επαφών και της πηγής μόλυνσης : Θα πρέπει να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση για ύποπτα κρούσματα στο περιβάλλον του ασθενούς (οικιακό, επαγγελματικό, παιδικός σταθμός/ νηπιαγωγείο, σχολείο). Συγκεκριμένα σε μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο, η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται για όλα τα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με τον πάσχοντα κατά την χρονική περίοδο των 7 ημερών πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων αυτού έως 24 ώρες μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Η εμφάνιση πυρετού σε κάποιο άτομο στο στενό οικογενειακό περιβάλλον ή το χώρο κοινής διαβίωσης με τον πάσχοντα, μέσα σε 10 ημέρες από την έκθεση – επαφή με τον ασθενή, αποτελεί σημείο εγρήγορσης για άμεση ιατρική εκτίμηση και εφαρμογή των κατάλληλων διαγνωστικών και θεραπευτικών ενεργειών. (1)

Ειδική θεραπεία ασθενών :

Φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας είναι η κρυσταλλική πενικιλίνη G ή η αμπικιλίνη παρότι σπάνια έχουν απομονωθεί στελέχη (όχι στη χώρα μας) με ενδιάμεση αντοχή στην πενικιλίνη. Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία η πενικιλίνη πρέπει να αντικαθίσταται με κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη. Στη χώρα μας δεν υπάρχουν δεδομένα αντοχής της *N. meningitidis* στην πενικιλίνη. Η διάρκεια θεραπείας είναι 7 ημέρες. Υπό ορισμένες προϋποθέσεις απαιτείται χημειοπροφύλαξη με ριφαμπικίνη πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο για να εξασφαλιστεί εξάλειψη του μικροοργανισμού. (1,10)

Βιβλιογραφία

1. American Public Health Association. Control of communicable diseases manual, 19th edition. Heymann DL ed. 2008; p. 414-426.
2. Tunkel A, Scheld M. Acute meningitis In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th edition. Philadelphia, PA Elsevier/ Churchill Livingstone. 2005: 1083-1126.
3. Woods CR. Neisseria Meningitidis (Meningococcus). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; p: 1164-1169.
4. Anderson MS, Glode MP, Smith AL. Meningococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th edition. Saunders Elsevier. 2009; pp: 1350-1366.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Manual of childhood infections, 3rd edition. Sharland M ed. Oxford University Press 2011; p: 628-636.
6. Sullivan TD, LaScolea LJ Jr. Neisseria meningitidis bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. Pediatrics. 1987; 80:63-7.
7. Wolfe RE, Birbara CA. Meningococcal infections at an army training center. Am J Med. 1968;44:243-255.
8. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book). Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
9. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, Pondo T, Arnold KE, Baumbach J, Bennett N, Craig AS, Farley M, Gershman K, Petit S, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, Shutt KA, Zell ER, Mayer LW, Clark T, Stephens D, Messonnier NE. Changes in Neisseria meningitidis Disease Epidemiology in the United States, 1998-2007: Implications for Prevention of Meningococcal Disease. CID 2010; 50:184-91.
10. Κανελλακοπούλου Κ. Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Στο: Γιαμαρέλλου Ε συντ. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Εκδ. Π. Χ. Πασχαλίδη. 2009; σελ: 453-471.
11. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, van der Ende A, van de Beek D. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2008; 87:185-92.
12. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. Am J Med. 1962; 33:262.





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



- 9
13. Winkelstein A, Songster CL, Caras TS, Berman HH, West WL. Fulminant meningococemia and disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med.* 1969; 124:55-59.
 14. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15:169-83.
 15. Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: adrenal apoplexy. *J Emerg Med.* 1998; 16:643-7.
 16. Agraharkar M, Fahlen M, Siddiqui M, Rajaraman S. Waterhouse-Friderichsen syndrome and bilateral renal cortical necrosis in meningococcal sepsis. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:396-400.
 17. Barquet N, Gasser I, Domingo P, Moraga FA, Macaya A, Elcuaz R. Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev Infect Dis.* 1990; 12:838-47.
 18. Orden B, Martínez R, Millán R, Beloso M, Pérez N. Primary meningococcal conjunctivitis. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9:1245-7.
 19. Schaad UB. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis.* 1980; 2:880-8.
 20. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Zevit N, Amir J. Primary meningococcal arthritis in a child: case report and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38:396-9.
 21. Harwood MI, Womack J, Kapur R. Primary meningococcal arthritis. *J Am Board Fam Med.* 2008; 21:66-9.
 22. Morse J, Oretsky M, Hudson J. Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. *Ann Intern Med* 1971; 74:212-7.
 23. Thompson DG, Pease CT, Howard AJ. Meningococcal pericarditis without meningitis. *Br Med J.* 1977; 2:1330-1.
 24. Simões AP, Anjos R, Aidos A, Neto AS, Noronha FT, Palminha JM. Pericarditis as a complication of meningococcal infection. *Acta Med Port* 2004; 17:253-5.
 25. Hardman JM, Earle KM. Myocarditis in 200 fatal cases of meningococcal infections. *Archives of Pathology* 1969; 87:318-325.
 26. Boucek MM, Boerth RC, Artman M, et al. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr.* 1984;105:538-542
 27. Garcia NS, Castelo JS, Ramos V, Rezende GS, Pereira FE. Frequency of myocarditis in cases of fatal meningococcal infection in children: observations on 31 cases studied at autopsy. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32:517-22.
 28. Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, Hatzis T. Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1073-82.
 29. Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, De Groote MA, Baddour LM. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:87-94.
 30. Reddy TS, Smith D, Roy TM. Primary meningococcal pneumonia in elderly patients. *Am J Med Sci.* 2000; 319:255-7.
 31. Kunkel MJ, Brown LG, Bauta H, Iannini PB. Meningococcal mesenteric adenitis and peritonitis in a child. *Pediatr Infect Dis.* 1984; 3:327-28.
 32. Kelly SJ, Robertson RW. *Neisseria meningitidis* peritonitis. *ANZ J Surg.* 2004; 74:182-3.
 33. Feigin RD, Dodge PR. Bacterial meningitis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North Am.* 1976; 23:541-556.
 34. Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, Giannoni CM, Manolidis S. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:941-5.
 35. WHO. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. Position paper *Weekly Epidemiological Record* 2002; 40:331-39.
 36. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on *Haemophilus Influenzae* serotype b and meningococcal vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:337-52.
 37. MacNeil J, Cohn A. Meningococcal disease. In: Roush SW, McIntyre L, Baldy LM eds. *CDC. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases.* (5th ed) Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2011.
 38. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18 Suppl A:25-34.
 39. Cohn A, Jackson ML. Meningococcal disease. In: Brunette GW ed. *CDC Health Information for International Travel 2012 (The Yellow Book).* New York: Oxford University Press; 2012.
 40. Hart CA, Cuevas LE. Meningococcal disease in Africa. *Ann Trop Med Parasitol.* 1997;91(7):777-85.
 41. Pollard AJ, Santamaria M, Maiden MCJ. W135 Meningococcal Disease in Africa. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 1503-1504.
 42. Delrieu I, Yaro S, Tameklóé TAS, Njanpop-Lafourcade B-M, Tall H, Jaillard P, Ouedraogo MS, Badziklou K, Sanou O, Drabo A, Gessner BD, Kambou JL, Mueller JE. Emergence of Epidemic *Neisseria meningitidis* Serogroup X Meningitis in Togo and Burkina Faso. *PLoS ONE* 2011; 6: e19513.
 43. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27 Suppl 2:B51-63.





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



44. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9:285-98.
45. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/mening09.pdf>
46. Centers for Disease Control and Prevention. Serogroup W-135 meningococcal disease among travelers returning from Saudi Arabia--United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:345-6.
47. von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, Coulson G, de Jong G, Klugman K, Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:377-86.
48. Jackson L, Wenger D. Laboratory-Based Surveillance for Meningococcal Disease in Selected Areas, United States, 1989-1991. *MMWR* 1993; 42 (SS-2):21-30.
49. D'Amelio, R., Agostoni, A., Biselli, R, Brai M, Caruso G, Cicardi M, Corvetta A, Fontana L, Misiano G, Perricone R et al. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scand J Immunol* 1992; 35: 589-595.
50. Cartwright, K. . Meningococcal carriage and disease. In: K. Cartwright ed. *Meningococcal Disease*. Chichester, UK, Wiley & Sons, 1995.p:115-146.
51. Cardenosa N, Dominguez A, Orcau A, Panella H, Godoy P, Minguell S, Camps N, Vazquez JA. Carriers of *Neisseria meningitidis* in household contacts of meningococcal disease cases in Catalonia (Spain). *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 877-884.
52. Davies AL, O'Flanagan D, Salmon RL, Coleman TJ. Risk factors for *Neisseria meningitidis* carriage in a school during a community outbreak of meningococcal infection. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 259-266.
53. Stuart JM, Cartwright KA, Robinson PM, Noah ND. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 1989; 2:723-725.
54. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941-942.
55. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, Hessler F, Frosch M, Vogel U. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis*. 2005; 191:1263-71.
56. Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 591-601.
57. Stephens, D. S. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941-942.
58. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2:B64-70.
59. Kremastinou J, Tzanakaki G, Levidiotou S, Markou F, Themeli E, Voyiatzi A, Psoma E, Theodoridou M, Blackwell CC. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in northern Greece. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 39:23-29.
60. De Wals P, Bouckaert A. Methods for estimating the duration of bacterial carriage. *Int J Epidemiol*. 1985; 14:628-34.
61. Kremastinou J, Tzanakaki G, Pagalis A, Theodoridou M, Weir DM, Blackwell CC. Detection of IgG and IgM to meningococcal outer membrane proteins in relation to carriage of *Neisseria meningitidis* or *Neisseria lactamica*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 24:73-78.
62. Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108:1169-1174.
63. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993; 328:21-8.
64. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 1995;73:160-1.
65. Prober CG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; pp: 2512-2524.
66. Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, Carapetis JR. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2919-25.
67. Jaton K, Ninet B, Bille J, Greub G. False-negative PCR result due to gene polymorphism: the example of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:4590-1.
68. Diggle MA, Clarke SC. Molecular methods for the detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006; 6:79-87.
69. Meningococcal Reference Unit, Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R, Mallard RH, Kaczmarski EB. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*. 2006; 55(Pt 7):887-96.
70. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarski EB. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:1553-1558.

10





ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
Ιατρικός Σύλλογος Ρόδου



71. Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, Matzourani R, Sioumala M, Tabaki A, Kremastinou J. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11:386-90.
72. Ramsay N, Andrews N, Kaczmarski E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*. 2001; 357:195-6.
73. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004; 364(9431):365-7.
74. Maiden MC, Stuart JM. The UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002; 359:1829-1831.
75. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *Br Med J*. 2003; 326:365-366.
76. CDC. Prevention and control of meningococcal disease. 1. *MMWR* 2005; 54 (RR-7):1-17.
77. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (suppl. A):25-34.
78. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA, et al. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1740-1.
79. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaire RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988; 2:1239-42.
80. Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1466-73.

Βιβλιογραφία

Επιστημονικές Ανακοινώσεις ΚΕΕΛΠΝΟ

- T Georgakopoulou, D Menegas, G Tzanakaki, E Pipa, A Vernardaki, P Mavraganis, M Theodoridou, J Kremastinou. Epidemiology of Bacterial Meningitis in Greece, in the Era of Conjugate Vaccines: A 7 Years Review 2005-2011. **52nd ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, San Francisco, 9-12 September 2012 (poster)

11

Για τον Ι.Σ.Ρ.

Ο Πρόεδρος
Χρήστος Απ. Μαντάς

Ο Γεν. Γραμματέας
Ηλίας Ιωάν. Τσέρκης

