



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2023

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.
ΕΠΙΡΡΟΗ ΣΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ
ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΕΥΡΩΠΗ.

ΕΛΕΝΗ ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΜ: mdy21059

Επιβλέπουσα: Τζωρτζίνα Τζανακάκη, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας της Δημόσιας Υγείας,
Διευθύντρια Εργαστηρίου Επιτήρησης Λοιμωδών Νοσημάτων (ΕΕΛΝΟ), Επιστημονική
Υπεύθυνη Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μηνιγγίτιδας

ΑΘΗΝΑ, 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY

POASTGRADUATE PROGRAM IN PUBLIC HEALTH (MSc)

SPECIALIZATION: INFECTIOUS DISEASES – LABORATORY PUBLIC HEALTH

ACADEMIC YEAR: 2021-2023

Master Thesis

EVOLUTION OF MENINGOCOCCUS' RESISTANCE TO ANTIBIOTICS. IMPACT
ON THERAPEUTIC SCHEMES AND CHEMIOPROPHYLAXIS AGAINST
DISEASE IN GREECE AND IN EUROPE.

Eleni Theodoropoulou

Registration Number: mdy21059

Supervisor: Georgina Tzanakaki, Professor Public Health Microbiology, Head,
Laboratory Surveillance of Infectious Diseases (LSID), Head, National Meningitis
Reference Laboratory

ATHENS, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2023

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.
ΕΠΙΡΡΟΗ ΣΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ
ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΕΥΡΩΠΗ.

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Επιβλέποντα:

Τζανακάκη Τζωρτζίνα

Πατσουλά Ελένη

Ξηρογιάννη Αθανασία

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική
Επιτροπή:

| A/a | ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΔΑ/ ΙΔΙΟΤΗΤΑ | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|-----|-------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | ΤΖΑΝΑΚΑΚΗ ΓΕΩΡΓΙΑ (ΤΖΩΡΤΖΙΝΑ) | ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ | |
| 2 | ΠΑΤΣΟΥΛΑ ΕΛΕΝΗ | ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ | |
| 3 | ΞΗΡΟΓΙΑΝΝΗ ΑΘΑΝΑΣΙΑ | ΕΔΠ | |

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ελένη Θεοδωροπούλου του Ευαγγέλου, με αριθμό μητρώου mdy21059 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Copyright © , Ελένη Θεοδοροπούλου, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα προσωπικής μου εργασίας και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο σχετικό τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: Ε.Λ.Χη... Θεοδωροπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα για τα Συστήματα Υγείας και τη Δημόσια Υγεία, που επηρεάζει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και τις στρατηγικές χημειοπροφύλαξης κατά της Διεισδυτικής Μηνιγγιτιδοκοκκικής Νόσου στην Ελλάδα και την Ευρώπη. Η παρούσα εργασία εξετάζει την εξέλιξη της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά και τις συνέπειές της για την κλινική διαχείριση των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και τις δημόσιες υγειονομικές παρεμβάσεις. Μέσω ανάλυσης της βιβλιογραφίας, επιδημιολογικών δεδομένων και αναφορών επιτήρησης, η παρούσα εργασία διερευνά τους μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου και εξετάζει τις τάσεις κατά την εξέλιξη της αντοχής στα αντιβιοτικά και τη σχέση τους με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και της χημειοπροφύλαξης. Επιπλέον, διερευνά την ανάγκη εύρεσης νέων αντιβιοτικών για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου και προτείνει μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα και πολιτική για την αντιμετώπιση του εν λόγω σημαντικού ζητήματος Δημόσιας Υγείας.

Λέξεις-κλειδιά: *Neisseria meningitidis*, αντοχή, θεραπευτικά σχήματα, χημειοπροφύλαξη

ABSTRACT

Meningococcal antibiotic resistance presents a significant challenge to healthcare systems and Public Health, impacting therapeutic approaches and chemoprophylaxis strategies against Invasive Meningococcal Disease in Greece and Europe. The present study delves into the evolution of meningococcus resistance to antibiotics and its implications for clinical management and public health interventions. Through the literature analysis, epidemiological data, and surveillance reports, the study elucidates the mechanisms responsible for meningococcal resistance. Also presents trends in antibiotic resistance patterns and their correlation with treatment outcomes, shedding light on the efficacy of current therapeutic regimens and chemoprophylaxis. Furthermore, presents the potential need of new antibiotics for therapy and chemoprophylaxis and outlines future directions for research and policy to address this pressing public health issue.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, resistance, treatment regimens, chemoprophylaxis

Περιεχόμενα

| | |
|---|------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | i |
| ABSTRACT | ii |
| Κατάλογος γραφημάτων..... | v |
| Κατάλογος εικόνων | vi |
| Κατάλογος πινάκων | vii |
| Συντομογραφίες..... | viii |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 1 |
| A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 3 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ο ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ | 4 |
| 1.1 Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά..... | 4 |
| 1.2 Λοιμογόννοι παράγοντες..... | 4 |
| 1.2.1 Κάψα πολυσακχαρίτη | 5 |
| 1.2.2 Προσκολλητίνες..... | 6 |
| 1.2.3 Λιποολιγοσακχαρίτης..... | 7 |
| 1.2.4 Πορίνες | 7 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗ ΝΟΣΟΣ | 9 |
| 2.1 Μετάδοση του παθογόνου..... | 9 |
| 2.2 Παράγοντες κινδύνου | 9 |
| 2.3 Παθογόνος δράση | 9 |
| 2.4 Κλινικές εκδηλώσεις | 10 |
| 2.5 Εργαστηριακή διάγνωση | 12 |
| 2.5.1 Ταυτοποίηση..... | 12 |
| 2.5.2 Τυποποίηση..... | 16 |
| 2.6 Θεραπεία | 18 |
| 2.6.1 Εμπειρική θεραπεία | 18 |
| 2.6.2 Αντιμικροβιακή θεραπεία του <i>N.meningitidis</i> | 19 |
| 2.6.3 Επικουρική θεραπεία | 21 |
| 2.7 Χημειοπροφύλαξη | 24 |
| 2.8 Θεραπευτικά σχήματα στην Ελλάδα | 25 |
| 2.9 Μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις..... | 27 |
| 2.10 Ευαισθησία στα αντιβιοτικά | 28 |
| 2.10.1 Δοκιμασία ευαισθησίας..... | 28 |
| 2.10.2 Μηχανισμοί αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου | 30 |
| 2.11 Πρόληψη της νόσου | 31 |
| 2.12 Φορεία | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 2.13 Επιδημιολογικά δεδομένα..... | 35 |
| 2.13.1 Ευρώπη..... | 35 |
| 2.13.2 Ελλάδα..... | 38 |
| B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 41 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ | 42 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ..... | 43 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 44 |
| 5.1 Αποτελέσματα ελέγχου αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στην Ευρώπη..... | 44 |
| 5.1.1 Πενικιλίνη | 44 |
| 5.1.2 Σιπροφλοξασίνη..... | 49 |
| 5.1.3 Ριφαμπικίνη | 52 |
| 5.1.4 Κεφαλοσπορίνες 3 ^{ης} γενιάς | 54 |
| 5.2 Αντιμικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα | 55 |
| 5.3 Επιρροές..... | 59 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 61 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 66 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 68 |

Κατάλογος γραφημάτων

Γράφημα 2.1 Επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου της Ελλάδας συγκριτικά με την ΕΕ, 2000-2022 (Atlas, ECDC)

Γράφημα 2.2 Αριθμός κρουσμάτων ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα, 2000-2022 (Atlas, ECDC)

Γράφημα 2.3 Επίπτωση ανά οροομάδα, Ελλάδα, 2000-2022 (Atlas, ECDC)

Γράφημα 5.1 Ευαισθησία στην πενικιλίνη στα στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου ανά έτος, Ελλάδα, 2010-2021 (Spiliopoulou *et al.*, 2023)

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.1 Το κυτταρικό τοίχωμα του μηνιγγιτιδόκοκκου (Stephens *et al.*, 2007)

Εικόνα 2.1 Αποικίες *Neisseria meningitidis* σε αιματούχο άγαρ (WHO, 2011)

Εικόνα 2.2 Αποικίες *Neisseria meningitidis* σε σοκολατόχρωμο άγαρ (WHO, 2011)

Εικόνα 2.3 Αλγόριθμος ταυτοποίησης του *Neisseria meningitidis* (WHO, 2011)

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 2.1 Συνιστώμενη θεραπεία του μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα το αντιβιογράμμα (Nadel *et al.*, 2016)

Πίνακας 2.2 Αντιβιοτικά και δοσολογίες για τη θεραπεία της ΔΜΝ (Nadel *et al.*, 2016)

Πίνακας 2.3 Προτεινόμενα σχήματα χημειοπροφύλαξης για τις στενές επαφές κρουσμάτων ΔΜΝ (Nadel *et al.*, 2016)

Πίνακας 2.4 Εμπειρική θεραπεία βακτηριακής μηνιγγίτιδας (ΕΕΛ, 2014)

Πίνακας 2.5 Κατανομή των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ΔΜΝ και η επίπτωση /100.000 κατοίκους ανά χώρα και έτος , ΕΕ, 2018-2022 (ECDC, 2024)

Πίνακας 5.1 Κατανομή στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα το προφίλ ευαισθησίας τους ανά μελέτη που εξετάστηκε

Πίνακας 5.2 Κατανομή των PenI στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου σε οροομάδες ανά μελέτη που εξετάστηκε

Πίνακας 5.3 Κατανομή των στελεχών με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη σε οροομάδες

Πίνακας 5.4 Κατανομή στελεχών με αντοχή στη ριφαμπικίνη σε οροομάδες

Πίνακας 5.5 Αντιμικροβιακή αντοχή ανά έτος, Ελλάδα, 2010-2021 (Spiliopoulou *et al.*, 2023)

Πίνακας 5.6 Κατανομή των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα με την ευαισθησία τους στην πενικιλίνη ανά μελέτη στην Ελλάδα

Συντομογραφίες

ΔΜΝ: Διεισδυτική Μηνιγγιτιδοκοκκική Νόσος

ΕΝΥ: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

AASs: Amino acid substitutions

AutA: autotransporter A

AutB: autotransporter B

cc: clonal complex

CEA: carcinoembryonic antigen

cgMLST: core genome MLST

Cip^R: ciprofloxacin resistant

Cip^S: ciprofloxacin susceptible

CPS: capsular polysaccharide

CTA: cystine trypticase agar

FHbp: factor H-binding protein

ΔΜΝ: invasive meningococcal disease

MenA: Meningococcus A

MenB: Meningococcus B

MenC: Meningococcus C

MLST: Multilocus Sequence Typing

NG: non groupable

Nm: Neisseria meningitidis

Opa: opacity protein a

Opc: opacity protein c

PBP2: penicillin binding protein2

PCR: Polymerase Chain Reaction

Pen^I: penicillin intermediate susceptibility or penicillin intense exposure

Pen^R: penicillin resistant

Pen^S: penicillin susceptible

PMNCs: Polymorphonuclears

Rif^R: rifampicin resistant

Rif^S: rifampicin susceptible

SBA: Serum Bactericidal Assay

ST: Sequence Type

VR1: Variable Region 1

VR2: Variable Region 2

WGS: Whole Genome Sequencing

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Gram αρνητικό βακτήριο *Neisseria meningitidis* (μηνιγγιτιδόκοκκος) προκαλεί την Διεισδυτική Μηνιγγιτιδοκοκκική Νόσο (ΔΜΝ) η οποία αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα για τη Δημόσια Υγεία, καθώς είναι μία μεταδοτική ασθένεια που κλινικά εκδηλώνεται συνήθως ως μηνιγγίτιδα ή/και σηψαιμία και σημειώνει μεγάλη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σε παγκόσμιο επίπεδο καταγράφονται περίπου 500.000 περιστατικά ΔΜΝ το χρόνο. Στην Ευρώπη, η μέση επίπτωση κυμαίνεται γύρω στο 0,6 ανά 100.000 κατοίκους. Η ηλικιακή ομάδα στην οποία καταγράφονται τα μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας είναι τα βρέφη (<1 έτους) και ακολουθούν οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες (16-25 ετών). Οι οροομάδες του μηνιγγιτιδόκοκκου που συναντώνται πιο συχνά είναι οι A, B, C, W, X και Y. Στην Ευρωπαϊκή ήπειρο σχεδόν το σύνολο των κρουσμάτων οφείλονται σε μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας B και C ενώ, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση κρουσμάτων που οφείλονται στην οροομάδα W.

Λόγω της σοβαρότητας των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και της υψηλής θνησιμότητας, η διαχείριση των κρουσμάτων απαιτεί την έγκαιρη και κατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών ακόμα και πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης στις στενές επαφές, ώστε να αποφευχθούν δευτερογενή κρούσματα. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικές επιλογές είναι οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη), πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη. Για τη χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιούνται η σιπροφλοξασίνη και η ριφαμπικίνη. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση των κρουσμάτων, δηλαδή η απομόνωση του μηνιγγιτιδόκοκκου από ένα στείρο βιολογικό δείγμα, είναι απαραίτητη, προκειμένου να γίνει ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά του στελέχους που απομονώνεται.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι ευαίσθητος στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία. Ωστόσο, είναι μεγίστης σημασίας η παρακολούθηση της εμφάνισης πιθανής αντοχής σε κάποιο από τα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής που χρησιμοποιούνται η οποία θα επηρεάσει αρνητικά την έκβαση της νόσου. Η αντοχή των στελεχών στα αντιβιοτικά οφείλεται σε μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες εμπλέκονται στους μηχανισμούς δράσης τους.

Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αύξηση των στελεχών που εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή στην πενικιλίνη. Η εμφάνιση αντοχής στην πενικιλίνη οφείλεται σε

αντικαταστάσεις αμινοξέων (οι πιο συχνές είναι: F504L, A510V, I515V, H541N, και I566V) σε συγκεκριμένες θέσεις στο γονίδιο *penA* το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δέσμευσης της πενικιλίνης PBP2. Ακόμη, αδρανοποίηση της πενικιλίνης και ανάπτυξη αντοχής μπορεί να προκύψει μετά από την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται β-λακταμάση αν και αυτός ο μηχανισμός είναι σπάνιος.

Επιπλέον, στελέχη με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη και τη ριφαμπικίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για χημειοπροφύλαξη, εμφανίζονται συχνότερα πλέον. Η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη προκύπτει από μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA* το οποίο κωδικοποιεί την υπομονάδα A της DNA γυράσης. Ακόμη, η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη συνδέεται με μεταλλαγές στο γονίδιο *parC* το οποίο κωδικοποιεί την υπομονάδα A της τοποισομεράσης IV. Τέλος, η αντοχή στη ριφαμπικίνη προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *rpoB* το οποίο κωδικοποιεί την β υπομονάδα της RNA πολυμεράσης.

Δεδομένου ότι η Ελλάδα είναι μία χώρα στην οποία καταγράφονται υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής, κρίνεται απαραίτητη η επιτήρηση της αντοχής έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα στελέχη που εμφανίζουν αντοχή και να επικαιροποιηθούν άμεσα οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τα θεραπευτικά σχήματα και τη χημειοπροφύλαξη.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανασκόπηση του συνόλου των στελεχών αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στην Ευρώπη και την Ελλάδα την τελευταία 20ετία και η διερεύνηση των επιρροών στα θεραπευτικά σχήματα και τη χημειοπροφύλαξη.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ο ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ

1.1 Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Ο μικροοργανισμός *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), που συχνά αναφέρεται ως μηνιγγιτιδόκοκκος, είναι ένα αρνητικό κατά Gram βακτήριο με διαστάσεις 0,6x1,0μm. Το βακτήριο αναφέρεται ως κόκκος επειδή είναι στρογγυλό και πιο συγκεκριμένα διπλόκοκκος λόγω της τάσης του να σχηματίζει ζεύγη. Οι κόκκοι του είναι καφεοειδείς με τις κοίλες επιφάνειες να είναι αντικρυστές. Δεν κινούνται, είναι ασπορογόνοι, συχνά φέρουν έλυτρο και αρκετά του στελέχη φέρουν μία είτε περισσότερες βλεφαρίδες. Κάθε στέλεχος φέρει ινίδια (WHO, 2011).

Ο μικροοργανισμός είναι αερόβιος και επιρρεπής σε αυτόλυση. Σε στερεά θρεπτικά υποστρώματα αναπτύσσεται σε διαφανείς αποικίες με διάμετρο 1 έως 5mm. Δεν προκαλεί αιμόλυση και δεν παράγει κάποια χρωστική. Οι αποικίες του έχουν κυρτό σχήμα, η παρουσία δε μεγάλης ποσότητας πολυσακχαρίτη στο θρεπτικό μέσο ενθαρρύνει την εμφάνιση βλενώδους μακροσκοπικής μορφολογίας. Οι βέλτιστες συνθήκες ανάπτυξής του είναι 35-37°C, σε περιβάλλον 5-10% CO₂. Οξειδώνουν τη γλυκόζη και τη μαλτόζη αλλά, όχι τη σουκρόζη και τη λακτόζη. Είναι θετικός στις δοκιμασίες καταλάσης και οξειδάσης. Έχει ευαισθησία στο ηλιακό φως, τη θερμότητα και τα αντισηπτικά και δεν καταφέρνει να επιβιώσει εκτός του ανθρώπινου οργανισμού (WHO, 2011).

Τα στελέχη ταξινομούνται σύμφωνα με την αντιγονική δομή της πολυσακχαριδικής τους κάψας με βάση την οποία προκύπτουν οι οροομάδες του μηνιγγιτιδόκοκκου. Έχουν αναγνωριστεί περίπου 13 οροομάδες όμως μόνο έξι από αυτές ευθύνονται σχεδόν για το σύνολο των κρουσμάτων Διεισδυτικής Μηνιγγιτιδοκοκκικής Νόσου (ΔΜΝ) (Rouphael *et al.*, 2012). Ο περεταίρω χαρακτηρισμός των πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης συμβάλει στην ταξινόμηση του μηνιγγιτιδόκοκκου σε ορότυπους για επιδημιολογικούς σκοπούς (Dwilog *et al.*, 2015).

1.2 Λοιμογόνοι παράγοντες

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι ένα υποχρεωτικά ανθρώπινο παθογόνο που αποικίζει το ρινοφάρυγγα και έχει μεγάλη γενετική ποικιλομορφία. Ο ανθρώπινος ρινοφάρυγγας είναι το μόνο φυσικό ρεζερβουάρ για το μηνιγγιτιδόκοκκο ωστόσο, η πλειονότητα των στελεχών του δεν είναι παθογόνα. Το βακτήριο αυτό έχει την ιδιότητα να εξελίσσεται συνεχώς αποκτώντας νέα γονίδια από άλλα είδη *Neisseria* αλλά και από άλλα είδη βακτηρίων όπως ο *Haemophilus spp.* Η μολυσματικότητα του μηνιγγιτιδόκοκκου προκύπτει από κάποια στοιχεία της δομής της εξωτερικής του μεμβράνης όπως ο πολυσακχαρίτης της κάψας, οι πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης (OMPs) και οι λιποολιγοσακχαρίτες (ενδοτοξίνες) (Sterlow *et al.*, 2013).

Η *N. meningitidis* προσβάλλει τα κύτταρα-ξενιστές, προσκολλώντας σε αυτά με μακριές λεπτές προεκτάσεις που ονομάζονται ινίδια και τις εκτεθειμένες στην επιφάνεια πρωτεΐνες Opa και Opc και έχει αρκετούς λοιμογόνους παράγοντες (Rouphael *et al.*, 2012). Στην εξωτερική μεμβράνη ακόμα, υπάρχουν διάυλοι (pili) οι οποίοι συμβάλλουν στην προσκόλληση και τον αποικισμό. Ο πιο σημαντικός παράγοντας της μολυσματικότητας του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι η πολυσακχαριδική κάψα η οποία συμβάλλει τα μέγιστα στην αποφυγή των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού όπως η φαγοκυττάρωση και η λειτουργία του συμπληρώματος (Sterlow *et al.*, 2013).

1.2.1 Κάψα πολυσακχαρίτη

Η πολυσακχαριδική κάψα είναι ο πιο σημαντικός λοιμογόνος παράγοντας του μηνιγγιτιδόκοκκου. Ενώ οι μηνιγγιτιδόκοκκοι μπορούν είτε να ενθυλακωθούν είτε όχι, σχεδόν όλα τα στελέχη που ευθύνονται για Διεισδυτική Μηνιγγιτιδοκοκκική Νόσο (ΔΜΝ) έχουν κάψα. Η κάψα περιβάλλει το βακτηριακό κύτταρο και επιτρέπει την επιβίωσή του στον ανθρώπινο οργανισμό παρά τις διαδικασίες της ομοιόστασης ακόμα και μετά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Η πολυσακχαριδική κάψα αποτελείται από πολυσακχαρίτη, βάσει της δομής του οποίου ο μηνιγγιτιδόκοκκος ταξινομείται σε οροομάδες. Η κάψα (με εξαίρεση αυτής της οροομάδας Β) περιλαμβάνει επίσης, σιαλικά οξέα, τα οποία προστατεύουν τον μηνιγγιτιδόκοκκο από το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της μοριακής μίμησης (ο μηνιγγιτιδόκοκκος ομοιάζει με τα ανθρώπινα νευρικά κύτταρα) (McNamara *et al.*, 2019).

Έχουν αναγνωρισθεί 13 οροομάδες με βάση τη δομή της πολυσακχαριδικής κάψας. Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι οι οποίοι δεν διαθέτουν κάψα χαρακτηρίζονται ως non-groupable (NG). Ο χαρακτηρισμός της οροομάδας ορίζεται ως τυποποίηση.

Οι μηνιγγιτιδόκοκκος μπορεί να υποστεί αλλαγή κάψας (capsule switching) αλλάζοντας τον εκφραζόμενο πολυσακχαρίτη, για να προστατευτεί είτε από την επαγόμενη από το εμβόλιο είτε από τη φυσική ανοσία (Rouphael *et al.*, 2012). Το φαινόμενο αυτό προκαλεί ανησυχία για την πίεση επιλογής που ασκούν τα εμβολιαστικά προγράμματα και απασχολεί τη Δημόσια Υγεία.

1.2.2 Προσκολλητίνες

Οι προσκολλητίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες απαιτούνται για να προσκολληθούν οι μηνιγγιτιδόκοκκοι στα κύτταρα του ξενιστή, αποτρέποντας την απομάκρυνση από το βλεννογόνο του ξενιστή. Αυτές διακρίνονται σε μείζονες και ελάσσονες.

Οι μείζονες προσκολλητίνες διακρίνονται σε ινίδια τύπου IV και πρωτεΐνες opacity. Τα ινίδια θεωρείται ότι είναι ο κύριος παράγοντας προαγωγής της προσκόλλησης για τους ενθυλακωμένους μηνιγγιτιδόκοκκους. Ωστόσο, μη ενθυλακωμένοι μηνιγγιτιδόκοκκοι επίσης απομονώνονται συχνά από τον ρινοφάρυγγα γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλες προσκολλητίνες οι οποίες αλληλεπιδρούν με τα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή (De Vries *et al.*, 1998). Η αρχική προσκόλληση μηνιγγιτιδόκοκκων στο επιθήλιο του ξενιστή προκαλείται από το ινίδιο τύπου IV, μια μακρά νηματώδη πρωτεΐνη που εκτείνεται πέρα από την κάψα (Doulet *et al.*, 2006). Το PilC είναι το άκρο του ινιδίου που απαιτείται για την προσκόλληση. Μεταλλάξεις του γονιδίου (pilC1) έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια της πρόσφυσης.

Οι πρωτεΐνες opacity εδράζονται στην εξωτερική μεμβράνη του μηνιγγιτιδόκοκκου. Δύο τύποι opacity πρωτεϊνών, οι Opa και Opc, είναι οι συνήθως εκφραζόμενες πρωτεΐνες οι οποίες έχουν ρόλο στην προσκόλληση και τη διείσδυση του βακτηρίου.

Οι ελάσσονες προσκολλητίνες αποτελούνται από τις: NasA, NspA και τις πρωτεΐνες αυτομεταφορείς. Οι πρωτεΐνες αυτομεταφορείς είναι πρωτεΐνες που συνδέονται με την επιφάνεια της εξωτερικής μεμβράνης, οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι είναι ανοσογόνες και παίζουν διάφορους ρόλους στη λοιμογόνο δράση, συμπεριλαμβανομένης της

προσκόλλησης (Msf, NadA, App και MspA), της κυτταροτοξικότητας στα κύτταρα ξενιστές (App, MspA), της αυτοσυσσωμάτωσης (AutA) , του σχηματισμού βιοφίλμ (AutB) και της αντίστασης στον ορό (πρωτεάση IgA) (Dufailu *et al.*, 2018).

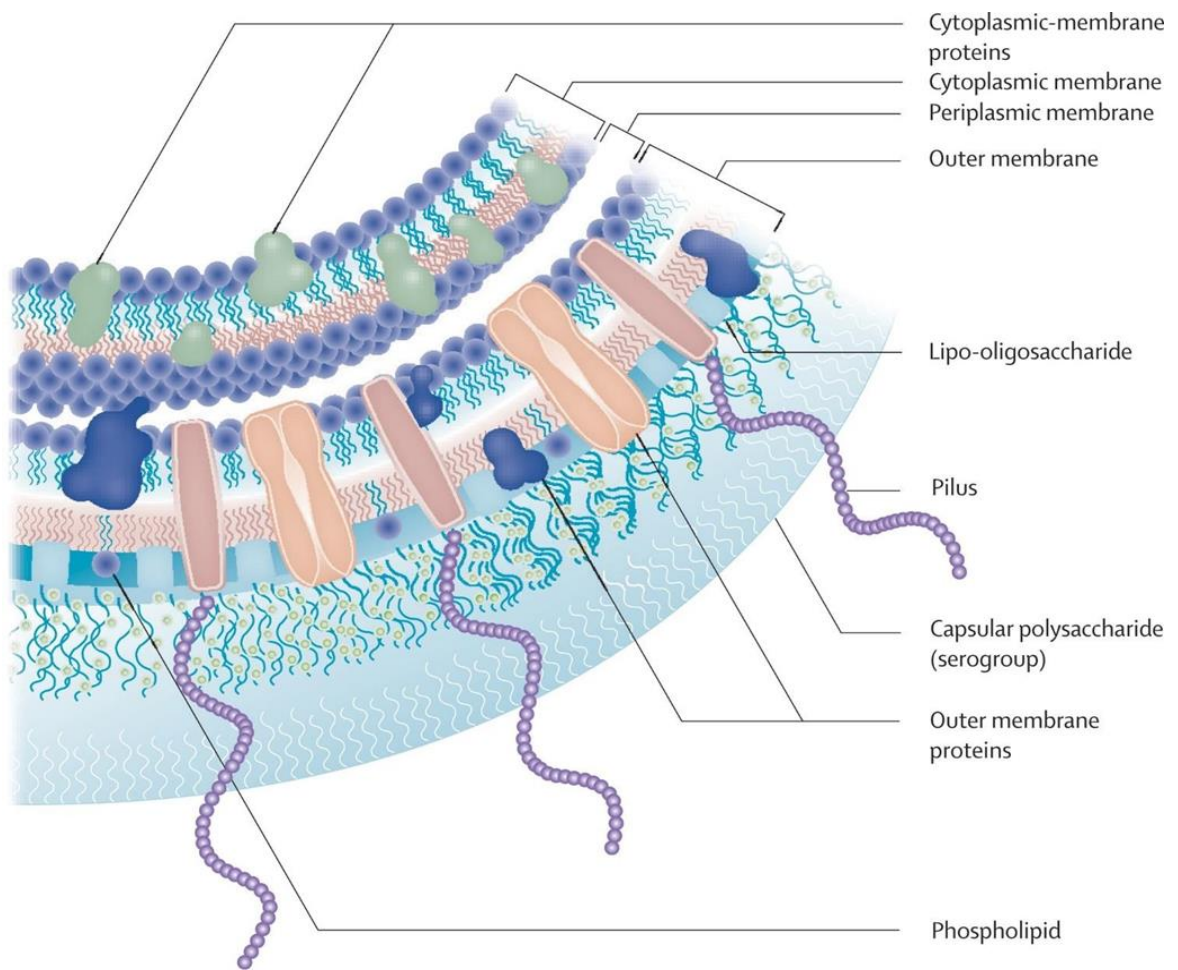
1.2.3 Λιποολιγοσακχαρίτης

Ο λιποολιγοσακχαρίτης (lipooligosaccharide, LOS) βρίσκεται στο εξωτερικό τοίχωμα του βακτηρίου και αποτελείται από το λιπίδιο A και έναν ολιγοσακχαρίτη ενώ απουσιάζει το σωματικό αντιγόνο O. Συμβάλλει στην προσκόλληση του βακτηρίου στα κύτταρα του ξενιστή και την προστασία του έναντι των αντισωμάτων και της λειτουργίας του συμπληρώματος. Ακόμη, δρα ως ενδοτοξίνη και έχει βρεθεί ότι η σοβαρότητα της νόσου σχετίζεται με τα επίπεδα του στο αίμα. Με βάση την αντιγονική δομή του, τα στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου κατατάσσονται σε 12 ανοσότυπους (L1 έως L12) (Rouphael and Stephens, 2012).

1.2.4 Πορίνες

Οι μηνιγγιτιδοκοκκικές πορίνες, PorA και PorB, είναι πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης που επιτρέπουν την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών μέσω διαύλων ιόντων. Η PorA έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στην προσκόλληση, ενώ η PorB προκαλεί εισροή Ca^{2+} καθώς και επαγωγή απόπτωσης των κυττάρων-ξενιστών (Vermont *et al.*, 2003). Η πορίνη PorA διαθέτει δύο μεταβλητές περιοχές τις VR1 και VR2 οι οποίες συμβάλλουν στην τυποποίηση του μηνιγγιτιδόκοκκου. Η πορίνη PorA προσδιορίζει τον υπότυπο και η PorB προσδιορίζει τον ορότυπο (Lewis & Ram, 2014). Οι πορίνες και οι πρωτεΐνες opacity ανήκουν στις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης (outer membrane proteins, OMPs).

Εικόνα 1.1 Το κυτταρικό τοίχωμα του μηνιγγιτιδόκοκκου (Stephens *et al.*, 2007)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1 Μετάδοση του παθογόνου

Η μετάδοση του μηνιγγιτιδόκοκκου γίνεται μέσω σταγονιδίων αναπνευστικών ή φαρυγγικών εκκρίσεων ή άμεσης επαφής με αναπνευστικές εκκρίσεις πάσχοντα ατόμου ή φορέα. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι υψηλότερος σε περίπτωση στενής επαφής, όπως η διαβίωση σε κοιτώνα, το οικογενειακό περιβάλλον ή το φιλί (Harrison *et. al.*, 2011). Η περίοδος επώασης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι συνήθως μεταξύ 2 έως 10 ημερών, με μέσο όρο 3-4 ημέρες (Rosenstein *et. al.*, 2001).

2.2 Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο σε βρέφη <1 έτους λόγω ανωριμότητας του ανοσοποιητικού τους συστήματος και σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες (15-25 ετών) λόγω των αυξημένων κοινωνικών συναναστροφών και των διαπροσωπικών σχέσεων που αναπτύσσουν πιο ελεύθερα (Stephens *et al.*, 2007). Ακόμη, μεγάλο κίνδυνο διατρέχουν άνθρωποι που ζουν σε συνθήκες συγχρωτισμού, ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές όπως η Μέκκα, όσοι δεν έχουν ολοκληρώσει το πρόγραμμα εμβολισμού και όσοι ανήκουν στις ευπαθείς ομάδες (ανοσοκατασταλμένοι, έγκυες κ.ά.) (Dwilow and Fanella, 2015).

2.3 Παθογόνος δράση

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος εισέρχεται στο ρινοφάρυγγα μετά την εισπνοή αναπνευστικών εκκρίσεων πάσχοντος ατόμου και προσκολλάται στο ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο μέσω των μορίων προσκόλλησης που διαθέτει. Εκεί παραμένει και πολλαπλασιάζεται καθιστώντας τον ξενιστή, φορέα. Όταν οι συνθήκες γίνουν κατάλληλες μπορεί να πραγματοποιήσει διείσδυση κι έτσι να προκύψει διεισδυτική νόσος. Η μετάβαση από τη φορεία σε νόσο και το πότε αυτή συμβαίνει βρίσκονται ακόμα υπό μελέτη.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος μπορεί να παραμείνει στο ρινοφάρυγγα ως μέρος της μικροβιακής του χλωρίδας ακόμα και για μήνες. Σε περίπτωση λύσης της συνέχειας του βλεννογόνου (λόγω καπνίσματος ή κάποιας λοίμωξης) ο μηνιγγιτιδόκοκκος προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα και μπορεί εύκολα να περάσει στην κυκλοφορία του αίματος προκαλώντας βακτηραιμία. Αν, επιπλέον, καταφέρει να ξεπεράσει τους μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού (αντισώματα, φαγοκυττάρωση, λειτουργία του συμπληρώματος) τότε πολλαπλασιάζεται και μπορεί να προκαλέσει μηνιγγοκοκκαιμία και σηπτική καταπληξία (Soriani, 2017).

Ένας βασικός λοιμογόνος παράγοντας του μηνιγγιτιδόκοκκου, ο λιποολιγোসακχαρίτης, λειτουργεί ως ενδοτοξίνη και προκαλεί βλάβη στα κύτταρα και τα αγγεία του πάσχοντα. Υπάρχει κίνδυνος να υπερκεραστεί ο αιμοτοεγκεφαλικός φραγμός και ο μηνιγγιτιδόκοκκος να καταφέρει να εισέλθει στον υπαραχνοειδή χώρο και να προκαλέσει μηνιγγίτιδα (van Deuren *et al.*, 2000).

2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος καλείται η νόσος που προκαλεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος. Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος εκδηλώνεται συστηματικά με ποικίλους τρόπους μετά την είσοδο και τον πολλαπλασιασμό του μικροοργανισμού στο κεντρικό νευρικό ή το κυκλοφορικό σύστημα. Έτσι, οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι η μηνιγγίτιδα, η σηψαιμία ή και οι δύο μαζί (Dwilow and Fanella, 2015). Σημειώνει υψηλά επίπεδα θνητότητας ενώ, οι επιζώντες συχνά υποφέρουν από επιπλοκές της νόσου.

Τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία που εμφανίζει κάθε ασθενής διαφοροποιούνται ανάλογα την ηλικία, την κλινική εκδήλωση και το στάδιο της ΔΜΝ. Τις πρώτες ώρες από την έναρξη της νόσου τα συμπτώματα ομοιάζουν με αυτά μιας ίωσης. 30-60% των ασθενών με ΔΜΝ θα εκδηλώσουν μηνιγγίτιδα. Όταν εκδηλώνεται μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα τότε τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η δυσκαμψία του αυχένα. Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι ναυτία, έμετοι, φωτοφοβία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων μηνιγγίτιδας (δυσκαμψία αυχένα, πυρετός και διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης) παρατηρείται μόνο σε 27% των ασθενών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα (Sterlow *et al.*, 2013).

Τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι ειδικά όσον αφορά τα παιδιά. Συνήθως παρουσιάζουν πυρετό και εμέτους ενώ η δυσκαμψία του αυχένα μπορεί να μην είναι παρούσα εξ αρχής. Τα σημεία Kerning's και Brudzinski's παρατηρούνται σε περίπου 50% των παιδιών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Ακόμη, χαρακτηριστικό της ΔΜΝ είναι το διάχυτο αιμορραγικό εξάνθημα με πετέχιες και εκχυμώσεις και παρουσιάζεται σε 60-90% των παιδιών. Το εξάνθημα αυτό εξαπλώνεται σταδιακά στο σώμα ξεκινώντας από τα κάτω άκρα και διαχέεται προοδευτικά στο υπόλοιπο σώμα γι' αυτό είναι απαραίτητη η εξονυχιστική κλινική εξέταση και επισκόπηση του ασθενούς (Sterlow *et al.*, 2013). Στα νεογνά και βρέφη πιο συχνά παρατηρούνται ληθαργικότητα και ευερεθιστότητα, ανορεξία και προπέτεια πρόσθιας πηγής που υποδηλώνει αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Στους ενήλικες παρουσιάζονται τουλάχιστον δύο από τα κύρια συμπτώματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας (πυρετός, πονοκέφαλος, δυσκαμψία αυχένα, έκπτωση επιπέδου συνείδησης). Τα σημεία Kerning's και Brudzinski's παρατηρούνται σπάνια ενώ, είναι συχνή η εμφάνιση του χαρακτηριστικού αιμορραγικού εξανθήματος. Ακόμη, εστιακές νευρολογικές ανωμαλίες περιγράφονται για το 20% περίπου των ασθενών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα (Sterlow *et al.*, 2013). Η θνητότητα ανέρχεται σε 5-18% (Dwilow and Fanella, 2015).

Μηνιγγοκοκκαιμία συναντάται στο 20-30% των περιπτώσεων με ΔΜΝ. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται περίπου στο 50% των ασθενών, το αιμορραγικό εξάνθημα το οποίο συνήθως ακολουθεί μη ειδικά συμπτώματα. Το εξάνθημα αυτό είναι αποτέλεσμα των διαταραχών της πήξης του αίματος που προκαλεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος. Πρωτοεμφανίζεται στους βλεννογόνους και επεκτείνεται στα άκρα και τον κορμό. Η μηνιγγοκοκκαιμία, ή αλλιώς σήψη, έχει ως αρχικά συμπτώματα πόνο στα κάτω άκρα, υποθερμία και ωχρό χρώμα δέρματος. Αυτά εμφανίζονται συνήθως εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ενώ άλλα κλινικά σημεία όπως το αιμορραγικό εξάνθημα, ο μηνιγγισμός και μειωμένο επίπεδο συνείδησης έρχονται πιο καθυστερημένα μετά από 13-22 ώρες. Σε 10% των ασθενών με σηψαιμία θα εμφανιστεί η κεραυνοβόλος πορφύρα (purpura fulminans), η οποία αφορά εκτεταμένες δερματικές αιμορραγίες και νέκρωση των ιστών η οποία μπορεί να οδηγήσει σε περιφερική γάγγραινα και σε ακρωτηριασμό. Το αιμορραγικό εξάνθημα λειτουργεί ως συναγερμός για την εγκατάσταση πολυοργανικής ανεπάρκειας (Dwilow and Fanella, 2015). Η σηψαιμία έχει υψηλά ποσοστά θνητότητας και ανέρχεται στο 40% ενώ, το 20% των επιζώντων θα εμφανίσουν κάποια επιπλοκή της

νόσου όπως διαταραχές στην ακοή (ECDC, Meningococcal disease). Περίπου το 12% των ασθενών παρουσιάζουν ταυτόχρονα μηνιγγίτιδα και σηψαιμία (Sterlow and Vidal, 2013).

Πιο σπάνια εμφανίζονται κάποιες άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως πνευμονία, σηπτική αρθρίτιδα, ουρηθρίτιδα, περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα. Ένα σπάνιο είδος της ασθένειας είναι η χρόνια μηνιγγοκοκκαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια με χαμηλό πυρετό, εξάνθημα και αρθραλγία ή αρθρίτιδα και συμβαίνει πιο συχνά σε ενήλικες.

2.5 Εργαστηριακή διάγνωση

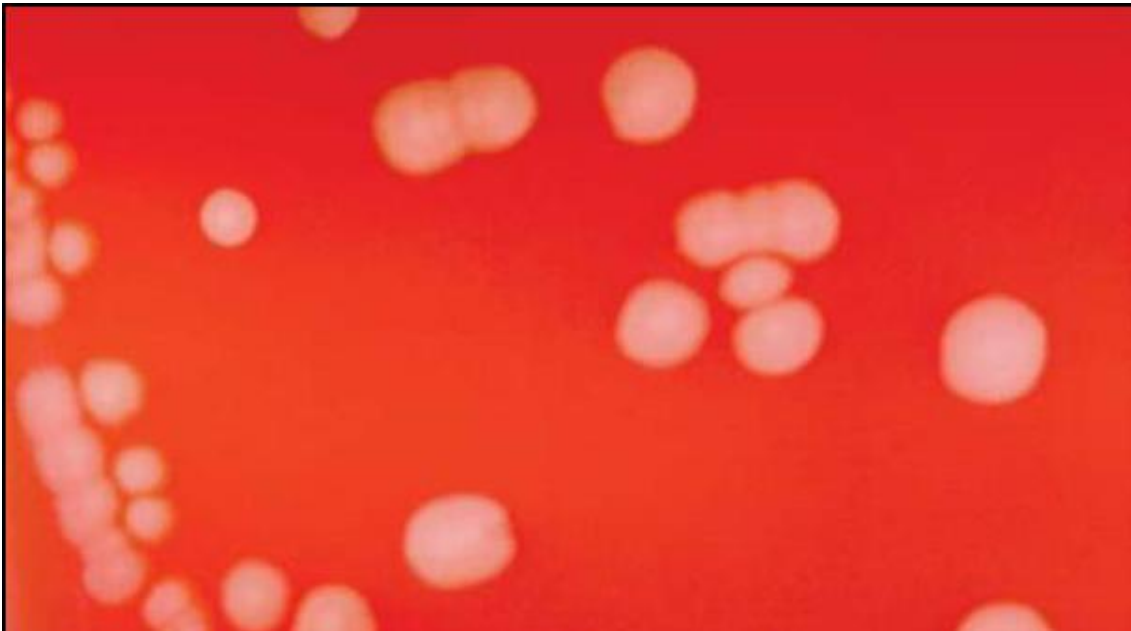
2.5.1 Ταυτοποίηση

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος εξελίσσεται ταχέως και καταγράφει υψηλά ποσοστά θνητότητας οπότε είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση ώστε να ξεκινήσει άμεσα η κατάλληλη θεραπεία.

Για την ταυτοποίηση του μηνιγγιτιδόκοκκου μια μικρή ποσότητα βιολογικού δείγματος ασθενούς, εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ή αίματος, αποστέλλεται στο εργαστήριο προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες διεργασίες για την απομόνωση του βακτηρίου. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι ένα Gram-αρνητικό βακτήριο, που εμφανίζεται με μορφή διπλόκοκκων το οποίο εντοπίζεται είτε ενδοκυτταρικά είτε εξωκυτταρικά στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Οι ιδανικές συνθήκες ανάπτυξης του είναι στους 35-37°C και σε ~5% CO₂. Το βακτήριο αυτό μπορεί να αναπτυχθεί τόσο σε αιματούχο άγαρ όσο και σε σοκολατόχρωμο άγαρ. Η καλλιέργεια επώάζεται για 18-24 ώρες στους 35-37°C και σε ~5% CO₂. Οι καλλιέργειες πρέπει πάντα να ελέγχονται για την καθαρότητα τους και αν χρειάζεται να γίνεται ανακαλλιέργεια.

Με την καλλιέργεια σε αιματούχο άγαρ προκύπτουν αποικίες άχρωμες (σχεδόν γκρι), λείες, υγρές, αστραφτερές και καμπύλες με σαφή ορισμένα άκρα (Εικ.2.1).

Εικόνα 2.1 Αποικίες *Neisseria meningitidis* σε αιματούχο άγαρ (WHO, 2011)



Ενώ, σε σοκολατόχρωμο άγαρ εμφανίζονται αποικίες μεγάλες και αδιαφανείς, άχρωμες (Εικ.2.2).

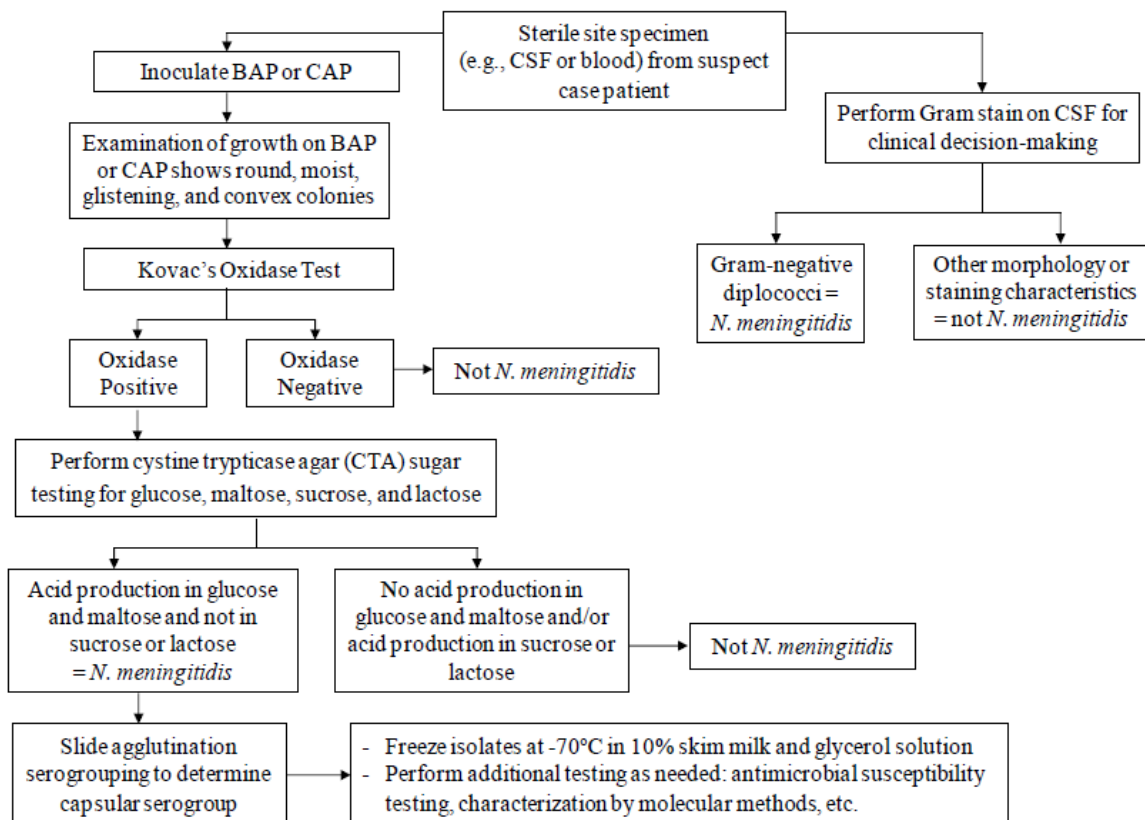
Εικόνα 2.2 Αποικίες *Neisseria meningitidis* σε σοκολατόχρωμο άγαρ (WHO, 2011)



Η εργαστηριακή διερεύνηση ξεκινά με την ανάλυση δύο σετ αιμοκαλλιεργειών οι οποίες πρέπει να έχουν ληφθεί πριν από την έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή, έχουν ευαισθησία 40-80%. Σε αυτές εξετάζονται οι τιμές της αιμογλοβίνης, των λευκών αιμοσφαιρίων όπως επίσης γίνεται δοκιμασία πήξης (coagulation test) και καταμέτρηση επί πλακός (platelet count). Ακόμη πρέπει να καθοριστεί η τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και η προκαλσιτονίνη του ορού, οι οποίες αποτελούν δείκτες φλεγμονής.

Όταν η καλλιέργεια υποδεικνύει μορφολογικά την ανάπτυξη μηνιγγιτιδόκοκκου τότε συστήνεται να γίνεται δοκιμασία οξειδάσης (Kovac's oxidase test). Αν η δοκιμασία οξειδάσης είναι θετική τότε γίνεται και η δοκιμασία καταλάσης. Αν είναι και αυτή θετική τότε πρόκειται σίγουρα για μηνιγγιτιδόκοκκο και το εργαστήριο μπορεί να προχωρήσει στην τυποποίηση των στελεχών. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι επίσης θετικός για γλυκόζη και μαλτόζη και αρνητικός για σουκρόζη και λακτόζη στη μέθοδο CTA. Η μέθοδος CTA (Cystine Trypticase Agar Testing) είναι μία καλλιεργητική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση και τη ταυτοποίηση των βακτηρίων με βάση τις μεταβολικές τους ιδιότητες.

Εικόνα 2.3 Αλγόριθμος ταυτοποίησης του *Neisseria meningitidis* (WHO, 2011)



Ο παραπάνω αλγόριθμος εφαρμόζεται για την ταυτοποίηση του *Neisseria meningitidis* και έχει ως στόχο την εξοικονόμηση πόρων και χρόνου (WHO, 2011).

Όταν υπάρχει η υποψία μηνιγγίτιδας είναι απαραίτητη η λήψη δείγματος ENY για μικροβιολογική ανάλυση και καλλιέργεια μετά από οσφουονωτιαία παρακέντηση (ONPI) (Sterlow and Vidal, 2013).

Σε περίπτωση βακτηριακής μηνιγγίτιδας παρατηρούνται στο ENY μετά από μικροβιολογική εξέταση τα εξής: πολυκυτταραιμία (παρατηρούνται >1000 κύτταρα/ml) και ιδίως πολυμορφύρηνα, χαμηλές τιμές γλυκόζης και υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών (>100mg/dl). Επίσης, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (Sterlow and Vidal, 2013).

Η καλλιέργεια του ENY έχει ευαισθησία >80%, αν πραγματοποιηθεί πριν την έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας (Sterlow and Vidal, 2013). Δίνει τη δυνατότητα για απομόνωση του μικροοργανισμού και έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.

Η χρώση κατά Gram είναι μια οικονομική μέθοδος και είναι διαθέσιμη σε όλα τα εργαστήρια. Μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα, δηλαδή να ανιχνεύσει το μηνιγγιτιδόκοκκο, ακόμα κι αν οι καλλιέργειες αίματος και ENY είναι αρνητικές. Ιδανικά πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη χορήγησης αντιβιοτικών. Η ευαισθησία της χρώσης κατά Gram είναι περίπου 75% αλλά αγγίζει το 95% όταν πρόκειται για χρώση του ENY κατά Gram. Η ειδικότητα είναι 100% (Brouwer *et al.*, 2012).

Η συγκολλητινοαντίδραση λάτεξ (latex agglutination) είναι μια γρήγορη και ευρέως διαδεδομένη μέθοδος για τη διάγνωση του μηνιγγιτιδόκοκκου μέσω αναζήτησης του αντιγόνου του στο ENY. Αυτή η μέθοδος έχει μεγάλο εύρος ευαισθησίας (22-90%) το οποίο μειώνεται κατακόρυφα μετά την έναρξη θεραπευτικής αγωγής. Γενικά, δε συστήνεται ως μέθοδος διάγνωσης όταν υπάρχει δυνατότητα διενέργειας κάποιας από τις άλλες μεθόδους (Brouwer *et al.*, 2012).

Η μέθοδος PCR χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για τη διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Έχει πλεονεκτήματα, όπως ότι δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση θεραπείας, μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα ακόμα κι όταν όλες οι προηγούμενες δοκιμασίες είναι αρνητικές και μπορεί να πραγματοποιήσει ταυτοποίηση και τυποποίηση ταυτόχρονα με τη βοήθεια του Multilocus Sequence Typing (MLST). Όσον αφορά την ανίχνευση του μηνιγγιτιδόκοκκου, έχει ευαισθησία 89-100% και ειδικότητα 95-100%. Ακόμα ένα πλεονέκτημα είναι η ταυτόχρονη αναζήτηση πολλαπλών παθογόνων (multiplex PCR), όπως *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*. Επίσης παρέχει αποτελέσματα εντός ολίγων ωρών. Μειονέκτημα αποτελεί η αδυναμία της να πραγματοποιήσει δοκιμασία ευαισθησίας αλλά και η ανάγκη για ειδικό εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό (Brouwer *et al.*, 2012).

Τέλος, αν και δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, μπορεί να γίνει βιοψία δέρματος στα έλκη που αναπτύσσονται για την απομόνωση του βακτηρίου σε περιπτώσεις σηψαιμίας (Sterlow and Vidal, 2013).

2.5.2 Τυποποίηση

Η τυποποίηση των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι υποχρεωτική στα πλαίσια επιδημιολογικής επιτήρησης της νόσου, τη διερεύνηση επιδημιών και τη χάραξη στρατηγικών δημόσιας υγείας.

Υπάρχουν δύο είδη μεθόδων για την τυποποίηση των στελεχών: οι φαινοτυπικές και οι γονοτυπικές μέθοδοι. Οι φαινοτυπικές μέθοδοι βασίζονται στην μορφολογία του

μικροοργανισμού για να γίνει η οροτυποποίηση (serogrouping) και πιο συγκεκριμένα στις διαφορές της πολυσακχαριδικής κάψας του μηνιγγιτιδόκοκκου. Μέσω της συγκολλητινοαντίδρασης με τη χρήση αντιορών γίνεται η κατάταξη των στελεχών σε οροομάδες (A, B, C, 29E, Y, W, X, Z, H, I, K, L και M) (Drakopoulou *et al.*, 2008). Ωστόσο, δεδομένου ότι κάποιες οροομάδες είναι επικρατέστερες, αυτή η ταξινόμηση δεν επαρκεί όταν γίνεται διερεύνηση επιδημιών καθώς χρειάζονται περαιτέρω επιδημιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές δίνονται από την επιπλέον ταξινόμηση των στελεχών σε ορότυπους, οροϋπότυπους και ανοσότυπους με βάση κάποια άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά: η δομή της πορίνης PorA, της PorB και του λιποολιγοσακχαρίτη αντίστοιχα. Η ταξινόμηση αυτή παραδοσιακά γίνεται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (Rosenstein *et al.*, 2001; Slaterus, 1961).

Οι γονοτυπικές μέθοδοι, ή αλλιώς μοριακές μέθοδοι, πέραν από την ταξινόμηση των στελεχών σε οροομάδες και την οροτυποποίηση χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των κλωνικών τύπων (sequence types, STs) και των κλωνικών συμπλεγμάτων (clonal complexes, cc) ώστε να μπορούν να βρεθούν οι επιδημιολογικές σχέσεις μεταξύ των στελεχών, να αναγνωριστούν άμεσα επιδημίες και να διερευνηθεί η κάλυψη των εμβολίων. Με τη μέθοδο PCR μπορεί να γίνει η ταξινόμηση σε οροομάδες αλλά και σε ορότυπους, οροϋπότυπους και ανοσότυπους (Vogel, 2010). Με τη μέθοδο multilocus sequence typing (MLST) τα στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου ταξινομούνται σε STs με βάση τον πολυμορφισμό επτά εγγενών (housekeeping) γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα του κυτταροπλάσματος: *abcZ*, *adk*, *aroE*, *fumC*, *gdh*, *pdhC* και *pgm*. Έπειτα, τα κλωνικά συμπλέγματα προκύπτουν ύστερα από συσχετιζόμενα STs (παρόμοια STs) τα οποία έχουν παρόμοια αλληλία (συγγένεια). Πρέπει να είναι ξεκάθαρο ότι οι κλωνικοί τύποι και τα κλωνικά συμπλέγματα δεν σχετίζονται με τις οροομάδες αλλά παρέχουν εξαιρετικά σημαντικές επιδημιολογικές πληροφορίες. Τα δεδομένα που προκύπτουν από την τεχνική MLST καταγράφονται σε μια διαδικτυακή βάση δεδομένων (pubMLST website: <http://pubmlst.org/neisseria/>) (Jolley *et al.*, 2018).

Με την τεχνική MLST, με στόχο την πιο λεπτομερή τυποποίηση, γίνεται επιπλέον χαρακτηρισμός τριών μεταβλητών περιοχών (variable regions) οι οποίες κωδικοποιούν αντιγόνα. Αυτές είναι οι περιοχές VR1 και VR2 του γονιδίου της πορίνης PorA (*porA*) και η μεταβλητή περιοχή του γονιδίου της πρωτεΐνης FetA (*fetA*) (Jolley *et al.*, 2012).

Η μοριακή τεχνική αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος (whole-genome sequencing, WGS) αναλύει ολόκληρο το γονιδίωμα κι έτσι συμβάλλει στην παρακολούθηση των μηνιγγιτιδοκοκκικών εστιών και στον εντοπισμό τυχόν αναδυόμενων

υπερμολυσματικών κλώνων που μπορεί να οδηγήσουν σε επιδημίες (Retchless *et al.*, 2019). Η τεχνική του MLST εξετάζει αλλαγές στην αλληλουχία ενός περιορισμένου αριθμού γονιδίων, η οποία όμως ενδέχεται να μην αποτυπώνει πλήρως την εκτεταμένη γενετική πληροφορία ενός βακτηρίου. Από την άλλη πλευρά, η τεχνική του WGS μπορεί να αναλύσει ολόκληρο το γονιδίωμα του βακτηρίου κι έτσι οι πληροφορίες που προκύπτουν είναι πιο πλήρεις σχετικά με τα γονίδια παθογονικότητας, τα γονίδια αντοχής, τα κινητά γενετικά στοιχεία (πλασμίδια, τρανσποζόνια) και άλλες γενομικές περιοχές που δίνουν κρίσιμες πληροφορίες για τη βιολογία και τη παθογονικότητα του μικροοργανισμού.

Μετά από σημαντικές μειώσεις στο κόστος και το χρόνο που σχετίζεται με το WGS, το MLST του πυρήνα του γονιδιώματος (cgMLST) εφαρμόζεται πλέον ευρέως για τον μηνιγγιτιδόκοκκο, συνδυάζοντας και τις δύο προσεγγίσεις WGS και MLST. Με την τεχνική core genome MLST γίνεται ανάλυση του γενετικού υλικού του πυρήνα του βακτηρίου το οποίο περιλαμβάνει γονίδια παρόντα σε όλα τα στελέχη του συγκεκριμένου είδους βακτηρίου. Όπως και στην τεχνική MLST, στην cgMLST γίνεται ανάλυση στους πολυμορφισμούς συντηρημένων γονιδίων με τη μόνη διαφορά ότι στην πρώτη εξετάζονται 7-10 γονίδια ενώ στη δεύτερη εκατοντάδες ή και χιλιάδες γονίδια. Ακόμη, χρησιμοποιείται η τεχνική WGS για την αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος και ύστερα με τη χρήση εργαλείων της βιοπληροφορικής γίνεται εξαγωγή και ανάλυση των αλληλουχιών των γονιδίων του πυρήνα (Jolley *et al.*, 2012).

2.6 Θεραπεία

2.6.1 Εμπειρική θεραπεία

Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία έναντι της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στοχεύει να καλύψει τους πιθανότερους αιτιολογικούς παθογόνους παράγοντες και εξαρτάται από την ηλικία του πάσχοντα. Σε παιδιά πέραν της νεογνικής ηλικίας (>1–3 μηνών, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται), κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς όπως η κεφοταξίμη ή η κεφτριαξόνη αποτελούν το φάρμακο επιλογής (Sharland *et al.*, 2016). Σε συνθήκες χαμηλών πόρων, ο ΠΟΥ συνιστά τη χρήση κεφαλοσπορίνης τρίτης γενιάς ή χλωραμφενικόλη σε συνδυασμό με αμπικιλίνη ή βενζυλοπενικιλίνη ως εμπειρική

θεραπεία (World Health Organization, 2013). Ωστόσο, ο τελευταίος συνδυασμός δεν είναι βέλτιστος, καθώς τόσο οι *Hib* όσο και οι μη τυφοειδείς σαλμονέλλες είναι συχνά ανθεκτικές στη χλωραμφενικόλη και την αμπικιλίνη (Molyneux & Njiram'madzi, 2015).

Η αιτιολογική κατανομή είναι κάπως ευρύτερη στα νεογνά σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα βρέφη, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων καθώς και παραγόντων εγγενώς ανθεκτικών στις κεφαλοσπορίνες, όπως ο *Enterococcus spp.* και *L. monocytogenes*. Έτσι, οι συστάσεις για την εμπειρική θεραπεία της νεογνικής βακτηριακής μηνιγγίτιδας συνήθως περιλαμβάνουν αμπικιλίνη σε συνδυασμό με κεφοταξίμη ή, εναλλακτικά, αμπικιλίνη σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη (Sharland *et al.*, 2016). Η κεφτριαξόνη συχνά αποφεύγεται στα νεογνά, καθώς μπορεί να προκαλέσει υπερχολερυθριναιμία, και σεπεριπτώσεις ανάμιξης με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο μπορεί να οδηγήσει σε ιζήματα κεφτριαξόνης-ασβεστίου. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας και επικρατούν στελέχη με μειωμένη ευαισθησία, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης βανκομυκίνης. Σε συνθήκες χαμηλών πόρων, ο ΠΟΥ συνιστά πρωτίστως αμπικιλίνη σε συνδυασμό με γενταμυκίνη (World Health Organization, 2013).

Αρκετές μελέτες για ενήλικες έχουν επισημάνει το όφελος από την έγκαιρη έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας, αλλά, για ευνόητους λόγους, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες προοπτικές δοκιμές για αυτό. Μία μελέτη καταδεικνύει σχετική αύξηση της θνησιμότητας κατά 12,6% ανά ώρα καθυστέρησης της ενδονοσοκομειακής θεραπείας (Glimåker *et al.*, 2015).

Εφόσον η καλλιέργεια του ENY αποδίδει έναν αιτιολογικό παράγοντα και πραγματοποιείται έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει στη συνέχεια να είναι στοχευμένη.

2.6.2 Αντιμικροβιακή θεραπεία της *N.meningitidis*

Από την αρχή του 21^{ου} αιώνα έχει παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου με μειωμένη ευαισθησία στη πενικιλίνη. Μια μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία κατέγραψε έως και το 80% των στελεχών να εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Ωστόσο, όσοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία βασισμένη στην

πενικιλίνη ανταποκρίθηκαν καλά σε αυτή. Εντούτοις, φαίνεται πως αυξήθηκε η θνητότητα και η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών σε όσους είχαν μολυνθεί με στελέχη με μειωμένη ευαισθησία (Latorre *et al.*, 2000). Έτσι, προκύπτει ότι ασθενείς με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη, η οποία προκύπτει από τα επιδημιολογικά στοιχεία, χρήζουν θεραπείας με κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς έως ότου είναι διαθέσιμο το αντιβιογράμμα ευαισθησίας (van de Beek *et al.*, 2012).

Πίνακας 2.1 Συνιστώμενη θεραπεία του μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα το αντιβιογράμμα (Nadel *et al.*, 2016)

| Microorganism | Standard treatment | Alternatives | Duration |
|---|--------------------------------------|---|----------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | | | |
| Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL) | Penicillin or amoxicillin/ampicillin | Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol | 7 days |
| Penicillin resistant (MIC ≥0.1 µg/mL) | Ceftriaxone or cefotaxime | Cefipime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol | 7 days |

Η συνιστώμενη αντιμικροβιακή θεραπεία είναι η χορήγηση 1,8g βενζυλοπενικιλίνης ενδοφλεβίως κάθε 4 ώρες για 7 ημέρες. Σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη, αυτή μπορεί να αντικατασταθεί με κεφτριαξόνη. Επίσης, σε περιπτώσεις μεγάλης αύξησης των T-λεμφοκυττάρων, η πενικιλίνη μπορεί να αντικατασταθεί από τη μοξιφλοξασίνη ή τη σιπροφλοξασίνη (Tunkel *et al.*, 2004). Καθώς παρατηρείται αύξηση των μηνιγγιτιδοκοκκικών στελεχών με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη, μετά από κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι οι υψηλές δόσεις πενικιλίνης μπορούν να είναι αποτελεσματικές.

Οι Nadel *et al.* (2016) θεωρούν σημαντική την εντατική αποκατάσταση του όγκου των υγρών του ασθενή και τη χρήση οσμωτικών φαρμάκων για τη μείωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Ακόμη, η έναρξη παρεντερικής θεραπείας με αντιβιοτικά πρέπει να ξεκινά άμεσα εντός μίας ώρας από την διάγνωση της ΔΜΝ. Να σημειωθεί ότι πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ατομικής προστασίας από τα σταγονίδια του ασθενή (μάσκα, προστατευτικά γυαλιά) για τις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης της νόσου.

Η κεφοταξίμη, η κεφτριαζόνη και η πενικιλίνη αποτελούν πρώτες επιλογές για την αντιβιοτική θεραπεία της ΔΜΝ. Η επιλογή θα πρέπει να βασίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα για την αντιμικροβιακή αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου της κάθε χώρας μιας και υπάρχει αύξηση των μη-ευαίσθητων στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου στην πενικιλίνη. Όταν χρησιμοποιείται η πενικιλίνη ως αντιβιοτικό επιλογής θα πρέπει να συνδυάζεται με κεφτριαζόνη, σιπροφλοξασίνη ή ριφαμπικίνη ώστε να γίνει εξάλειψη της φορέας του μηνιγγιτιδόκοκκου από το ρινοφάρυγγα του ασθενούς. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, αυτή μπορεί να αντικατασταθεί από χλωραμφενικόλη ή μεροπενέμη (Nadel *et al.*, 2016).

Πίνακας 2.2 Αντιβιοτικά και δοσολογίες για τη θεραπεία της ΔΜΝ (Nadel *et al.*, 2016)

| Antibiotic | Total daily dose | |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Children >1 month | Adults |
| Penicillin G | 4 × 10 ⁶ units, q 4 hours | 4 × 10 ⁶ units, q 4 hours |
| Ceftriaxone | 50 mg/kg, q 12 hours | 2 g, q 12 hours |
| Cefotaxime | 50 mg/kg, q 6 hours | 2 g, q 4–6 hours |
| Ceftazidime | 50 mg/kg, q 8 hours | 2 g, q 8 hours |
| Cefepime | 2 g, q 12 hours | 2 g, q 8–12 hours |
| Ampicillin | 75 mg/kg, q 6 hours | 2–3 g, q 4 hours |
| Nafcillin and oxacillin | 50 mg/kg, q 6 hours | 2 g, q 4 hours |
| Vancomycin | 15 mg/kg, q 6 hours | 10–15 mg/kg, q 8 hours |
| Gentamicin and tobramycin | 2.5 mg/kg, q 8 hours | 2 mg/kg, q 8 hours |
| Amikacin | 10 mg/kg, q 8 hours | 7.5 mg/kg, q 8 hours |
| Rifampin | 6.7 mg/kg, q 8 hours | 600 mg, q 24 hours |
| Meropenem ^{ab} | 40 mg/kg, q 8 hours | 2 g, q 8 hours |
| Chloramphenicol ^b | 50 mg/kg, qid 4 hours | 50 mg/kg, qid 4 hours |

q = every; qid = every day.

^a Use restricted to >3 months of age.

^b Use in the case of penicillin allergy.

2.6.3 Επικουρική θεραπεία

Η επικουρική θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας παραμένει αμφισβητούμενη, αν και έχει διεξαχθεί πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών για την διαλεύκανση αυτού του ζητήματος. Πολλές υποψήφιες επικουρικές θεραπείες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες σε ζώα, αλλά μόνο λίγες έχουν, μέχρι στιγμής, αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

2.6.3.1 Δεξαμεθαζόνη

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης συστήνεται στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα καθώς μειώνει το οίδημα και τη φλεγμονή του εγκεφάλου και την ενδοκράνια πίεση. Μια μετα-ανάλυση Cochrane από το 2015 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δεξαμεθαζόνη μειώνει τον συνολικό κίνδυνο απώλειας ακοής στα παιδιά, αλλά δεν μεταβάλλει σημαντικά τη θνητότητα ή τον κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών (Brouwer *et al.*, 2015). Επίσης, φαίνεται να μειώνει σημαντικά τη θνητότητα σε περίπτωση πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας και αποτρέπει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών όπως η απώλεια ακοής. Ωστόσο η χορήγηση της σε περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας δεν έχει αποδεδειγμένα οφέλη (Young *et al.*, 2018). Οι διεθνείς οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης, ενδοφλεβίως και κάθε 6 ώρες, μαζί ή πριν την έναρξη της πρώτης δόσης αντιβιοτικών, αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της μηνιγγίτιδας ενώ, αν βρεθεί ο *N. meningitidis* ως υπεύθυνος βακτηριακός παράγοντας συστήνεται να σταματάει (van de Beek *et al.*, 2012). Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγονται σε περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής σήψης και σηπτικού σοκ σε απουσία μηνιγγίτιδας (Nadel *et al.*, 2016).

2.6.3.2 Γλυκερόλη

Η γλυκερόλη έχει υπερωσμωτική δράση και χρησιμοποιείται για να μειώσει την ενδοκράνια πίεση. Παρ' ότι η γλυκερόλη δεν είχε κάποιο ευεργετικό αντίκτυπο σε πειραματικές μελέτες, μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στη Φινλανδία έδειξε πως είχε προστατευτικό ρόλο έναντι της εμφάνισης επιπλοκών σε παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Αντίθετα, μια τυχαιοποιημένη μελέτη στο Μαλάουι σε 265 ανθρώπους με

βακτηριακή μηνιγγίτιδα έδειξε πως η χρήση γλυκερόλης αύξησε κατά πολύ τη θνητότητα και διακόπηκε. Συμπερασματικά, η γλυκερόλη δεν συνιστάται επί του παρόντος ως επικουρική θεραπεία για τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ούτε σε παιδιά ούτε σε ενήλικες (van de Beek *et al.*, 2012).

2.6.3.3 Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιεί αντιπυρετικό παράγοντα, ο οποίος φαίνεται να δρα αναστέλλοντας έμμεσα τη δραστηριότητα πολλών ενζύμων κυκλοοξυγενάσης, τόσο περιφερειακά όσο και στο ΚΝΣ, τα οποία συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία αρκετών φλεγμονωδών καταστάσεων (όπως η σήψη και η μηνιγγίτιδα) (Graham *et al.*, 2013). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην Ανγκόλα, σε 723 παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, χορηγήθηκε συστηματικά παρακεταμόλη τα πρώτα δύο 24ωρα χωρίς κάποια βελτίωση στην έκβαση της νόσου (van de Beek *et al.*, 2012).

2.6.3.4 Ενυδάτωση

Η κατάλληλη θεραπεία με υγρά κατά τη διάρκεια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εξακολουθεί να είναι υπό συζήτηση. Δεδομένου ότι πολλά παιδιά με μηνιγγίτιδα παρουσιάζουν υπονατριαιμία, συνιστάται η χρήση περιορισμένης θεραπείας με υγρά προκειμένου να αντιμετωπιστεί η πιθανώς αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης. Ωστόσο, τυχαιοποιημένες δοκιμές δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση και επί του παρόντος, συνήθως συνιστώνται κανονικά υγρά συντήρησης (van de Beek *et al.*, 2016).

Μια κλινική δοκιμή, που διεξήχθη στην Παπούα Νέα Γουινέα, απέτυχε να δείξει διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ της χορήγησης υγρών per os σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα (Duke *et al.*, 2002). Ωστόσο, η μελέτη συγκέντρωσε στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τόσο η υποενυδάτωση όσο και η υπερενυδάτωση συνδέονται με κακή έκβαση της νόσου.

Γενικά, η θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας θα πρέπει να έχει στόχο τη βελτιστοποίηση της αιμάτωσης, την καλή οξυγόνωση και την ομοιόσταση στο ΚΝΣ. Στην πράξη, αυτό επιτυγχάνεται μέσω της σταθεροποίησης της αρτηριακής πίεσης και των

επιπέδων κορεσμού, της διόρθωσης των επιπέδων ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, της θεραπείας σπασμών και περιστασιακά επίσης μέσω παρακολούθησης και μείωσης της ICP (van de Beek *et al.*, 2016).

2.7 Χημειοπροφύλαξη

Κρίνεται αναγκαίο να δίνονται αντιβιοτικά για την χημειοπροφύλαξη των στενών επαφών των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου οι οποίες εκτιμάται ότι έχουν έως και 1600 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Crum-Cianflone & Sullivan, 2016). Ο στόχος της χημειοπροφύλαξης των στενών επαφών είναι η εξάλειψη του αποικισμού του ρινοφάρυγγα από το *Neisseria meningitidis* πριν το βακτήριο προκαλέσει διηθητική νόσο ή μεταδοθεί σε άλλες επαφές και, είναι ανεξάρτητη προηγούμενου εμβολιασμού (Nadel *et al.*, 2016). Η χημειοπροφύλαξη είναι καλό να δίνεται το συντομότερο δυνατό, ιδανικά την ίδια μέρα της διάγνωσης του κρούσματος αλλά μπορεί να δοθεί μέχρι και 14 μέρες μετά την εμφάνιση του κρούσματος. Οι διαθέσιμες επιλογές περιλαμβάνουν σιπροφλοξασίνη και ριφαμπικίνη. Η συνιστώμενη δόση για τη σιπροφλοξασίνη είναι τα 500mg εφάπαξ από του στόματος. Η ριφαμπικίνη χορηγείται ως από του στόματος χάπι 600mg 2 φορές την ημέρα για 2 ημέρες. Για τις εγκύους η μόνη ασφαλής επιλογή είναι η κεφτριαξόνη ως μονή δόση των 250mg ενδομυϊκά. Ο εμβολιασμός των στενών επαφών θεωρείται μέτρο χημειοπροφύλαξης όταν το εντοπισμένο στέλεχος ανήκει σε οροομάδα για την οποία υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο (Young *et al.*, 2018).

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στην πενικιλίνη, καθώς αυτή δεν εξαλείφει τη φορεία του βακτηρίου στο ρινοφάρυγγα, πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον μία δόση κεφτριαξόνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.

Πίνακας 2.3 Προτεινόμενα σχήματα χημειοπροφύλαξης για τις στενές επαφές κρουσμάτων ΔΜΝ (Nadel *et al.*, 2016)

| Drug | Dose | Duration | Efficacy (%) | Cautions |
|---------------------------|---|-------------|--------------|--|
| Rifampin | | | | |
| <1 month | 5 mg/kg, orally, every 12 hours | 2 days | | |
| ≥1 month | 10 mg/kg (maximum 600 mg), orally, every 12 hours | 2 days | 90–95 | Can interfere with efficacy of oral contraceptives and some seizure prevention and anticoagulant medications; may stain soft contact lenses. Not recommended for pregnant women. |
| Ceftriaxone | | | | |
| <15 years | 125 mg, intramuscularly | Single dose | 90–95 | To decrease pain at injection site, dilute with 1% lidocaine. |
| ≥15 years | 250 mg, intramuscularly | Single dose | 90–95 | To decrease pain at injection site, dilute with 1% lidocaine. |
| Ciprofloxacin | | | | |
| ≥1 month | 20 mg/kg (maximum 500 mg), orally | Single dose | 90–95 | |
| Azithromycin ^a | 10 mg/kg (maximum 500 mg) | Single dose | 90 | Not recommended routinely. Equivalent to rifampin for eradication of <i>Neisseria meningitidis</i> from nasopharynx in one study |

Use only if fluoroquinolone-resistant strains of *N. meningitidis* have not been identified in the community.

2.8 Θεραπευτικά σχήματα στην Ελλάδα

Αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας και πριν τον καθορισμό του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα οφείλει να ξεκινά εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία. Αυτή διαμορφώνεται ως εξής ανάλογα την ηλικία και την υποκείμενη κατάσταση του πάσχοντα σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων (ΕΕΛ).

Πίνακας 2.4 Εμπειρική θεραπεία βακτηριακής μηνιγγίτιδας (ΕΕΛ, 2014)

1.3.1. Εμπειρική θεραπεία ανά ηλικία και υποκείμενη κατάσταση

| | |
|---------------------------|--|
| 0-3 μηνών | Αμπικιλλίνη (200 mg/kg/24ωρο) + κεφτοξιμίμη (150 mg/kg/24ωρο) |
| 3 μηνών-18 χρονών | Κεφτριαξόνη (100 mg/kg/24ωρο: σε 1 ή 2 δόσεις) (δεν απαιτείται προς το παρόν προσθήκη βανκομυκίνης σε αρχική εμπειρική θεραπεία μικροβιακής μηνιγγίτιδας) Χορήγηση δεξαμεθαζόνης στην έναρξη της θεραπείας 0,4 mg/kg ΒΣ/24ωρο IV για δύο 24ωρα Μόνο για μηνιγγίτιδες από <i>H. influenzae</i> type b |
| Ανοσοκαταστολή | Βανκομυκίνη (40 mg/kg/24ωρο) + Αμπικιλλίνη (300 mg/kg/24ωρο) + Κεφταζιδίμη (150 mg/kg/24ωρο) |
| Κάταγμα βάσεων κρανίου | Κεφτριαξόνη ή κεφτοξιμίμη |
| Τραύμα κεφαλής Shunt | Βανκομυκίνη + κεφταζιδίμη |

Επιπρόσθετα, ο ασθενής επιβάλλεται σε τεθεί σε συνθήκες απομόνωσης για 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας.

Όταν τεθεί η εργαστηριακή διάγνωση και η επιβεβαίωση του μηνιγγιτιδόκοκκου τότε η αιτιολογική θεραπεία αφορά σε ενδοφλέβια χορήγηση κεφτριαξόνης (κεφτριαξόνη 100mg/kg/24h και μέγιστη δόση 4g/24h). Η διάρκεια της θεραπείας είναι 7 ημέρες. Σε περίπτωση μη καλής ανταπόκρισης του ασθενούς σε αυτή τη θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί χλωραμφενικόλη ή μεροπενέμη (120mg/kg/24h, μέγιστη δόση: 4-6g) σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη (400mg/kg/24h, μέγιστη δόση: 6-12g).

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν συνιστάται στη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο.

Ανάλογα την κλινική πορεία του ασθενή υπάρχουν περαιτέρω κατευθυντήριες οδηγίες. Σε περίπτωση αφυδάτωσης συστήνεται η αποκατάσταση του όγκου υγρών και η διατήρησή τους σε σταθερά επίπεδα. Αν αυξηθεί η ενδοκρανια πίεση πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια μαννιτόλη 0,5-2g/kg σε 30 λεπτά. Ακόμη, σε περίπτωση εμφάνισης σπασμών συστήνεται η χορήγηση φαινοϋϊνης ή φαινοβαρβιτάλης ή διαζεπάμης. Οι δοσολογίες και η διάρκεια

θεραπείας των σπασμών εξαρτάται από το αν οι σπασμοί είναι απλοί ή εστιακοί και επίμονοι (ΕΕΛ, 2014).

Όταν εντοπίζεται κρούσμα μηνιγγιτιδόκοκκου, χημειοπροφύλαξη χορηγείται στα άτομα της οικογένειας που είχαν στενή επαφή με τον πάσχοντα για 5 τουλάχιστον ώρες τις τελευταίες 7 ημέρες πριν την έναρξη της νόσου, σε άτομα που ήρθαν σε άμεση επαφή με τις εκκρίσεις του ασθενούς (φιλί, πτάρνισμα, οδοντόβουρτσα, σκεύη σίτισης, κ.λπ., ανάνηψη στόμα-με-στόμα).

Στα παιδιά συστήνεται από του στόματος ριφαμπικίνη 10 mg/kg x 2 για 2 ημέρες. Για τους ενήλικες η χημειοπροφύλαξη γίνεται είτε με ριφαμπικίνη (από του στόματος 600 mg x 2 x 2 ημέρες) είτε με σιπροφλοξασίνη (από του στόματος 500 mg x 1). Σε εγκύους η μόνη ασφαλής επιλογή είναι η μονή δόση κεφτριαξόνης ενδομυικά (250 mg).

2.9 Μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ερευνητές συνεχώς αναζητούν νέα αντιβιοτικά ενάντια στον μηνιγγιτιδόκοκκο είτε αυτό σημαίνει την ανάπτυξη νέων κλάσεων σε ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά είτε τροποποιήσεις των υπάρχοντων αντιβιοτικών για να ξεπεραστούν οι μηχανισμοί αντοχής. Ακόμη, η συνδυαστική θεραπεία, ο συνδυασμός δηλαδή πολλαπλών αντιβιοτικών με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, μπορεί να ενισχύσει τη βακτηριακή θανάτωση και να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής. Η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών με συνεργατικά αποτελέσματα ή τη στόχευση πολλαπλών βακτηριακών οδών ταυτόχρονα. Επίσης, η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων μελετάται ως πιθανή θεραπεία κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου.

Τέλος, γίνονται έρευνες για τη χρήση μη βακτηριολυτικών αντιβιοτικών. Η χορήγηση βακτηριολυτικών αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας προκαλεί τη λύση των βακτηρίων στο ΚΝΣ, οδηγώντας σε απελευθέρωση προφλεγμονωδών ενώσεων όπως ενδοτοξίνες ή λιποπολυσακχαριτών από μηνιγγιτιδόκοκκους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω φλεγμονώδη έκρηξη, η ισχύς της οποίας συνδέεται με δυσμενή έκβαση της νόσου (Auburtin *et al.*, 2006). Ενώ η απόσυρση της αντιβιοτικής θεραπείας οδηγεί τελικά σε ακόμη χειρότερα αποτελέσματα, αυτή η παθοφυσιολογική γνώση οδήγησε στην ιδέα της χρήσης βακτηριοστατικών αντιβιοτικών ως προ-θεραπεία της

μηνιγγίτιδας. Αρκετές πειραματικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση: η προ-θεραπεία ή η θεραπεία με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά φαίνεται να μειώνει την απελευθέρωση βακτηριακών προφλεγμονωδών ενώσεων και συχνά βελτιώνει επίσης την πρόγνωση (Nau *et al.*, 2015). Αυτά τα πολλά υποσχόμενα αντιβιοτικά περιλαμβάνουν τους παλαιότερους αναστολείς της πρωτεϊνοσύνθεσης ριφαμπικίνη και κλινδαμυκίνη καθώς και δαπτομυκίνη όπως επίσης τετρακυκλίνες, μακρολίδες (Nau *et al.*, 2015).

2.10 Ευαισθησία στα αντιβιοτικά

2.10.1 Δοκιμασία ευαισθησίας

2.10.1.1 Μέθοδος διάλυσης σε άγαρ

Η μέθοδος διάλυσης σε άγαρ (agar dilution) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MICs) των αντιβιοτικών έναντι των βακτηρίων. Αυτή η μέθοδος είναι σημαντική στη διαχείριση των λοιμώξεων, καθώς επιτρέπει τον καθορισμό της καταλληλότερης αντιβιοτικής θεραπείας, αλλά ακόμα για την επιδημιολογική επιτήρηση των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου (Vazquez *et al.*, 2003).

Αρχικά, παρασκευάζεται ένα εναιώρημα του μικροβίου *Neisseria meningitidis*, το οποίο καλλιεργείται σε κατάλληλο θρεπτικό μέσο. Σε τρυβλία προστίθεται άγαρ που περιέχει διαδοχικές διπλές αραιώσεις του αντιβιοτικού που πρόκειται να εξεταστεί. Οι συγκεντρώσεις ποικίλλουν, π.χ., 0,125 έως 64 μg/mL. Τα τρυβλία επωάζονται με το μικρόβιο, συνήθως σε θερμοκρασία 35-37°C για 18-24 ώρες. Μετά την επώαση, παρατηρείται η ανάπτυξη των βακτηρίων. Το MIC είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη του μικροβίου (Vazquez *et al.*, 2003).

Η μέθοδος διάλυσης σε άγαρ είναι αξιόπιστη, αν και απαιτεί χρόνο και εξειδικευμένο εξοπλισμό. Χρησιμοποιείται συχνά σε εργαστήρια μικροβιολογίας για τη διαχείριση των σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η μηνιγγίτιδα που προκαλείται από το *Neisseria meningitidis* (Vazquez *et al.*, 2003).

2.10.1.2 E-test

Εναλλακτικά, για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά χρησιμοποιείται η μέθοδος μέτρησης της Ελάχιστης Ανασταλτικής Πυκνότητας (MIC) μέσω του E-test (Epsilonometer test) η οποία προσδιορίζει την ευαισθησία ή αντοχή ενός μικροοργανισμού σε διάφορα αντιβιοτικά. Αυτή η μέθοδος θεωρείται αρκετά ακριβής και συχνά χρησιμοποιείται σε κλινικά εργαστήρια. Είναι ένα κρίσιμο εργαλείο στη μικροβιολογία για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας σε περιπτώσεις λοιμώξεων και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη σωστή διαχείριση των αντιβιοτικών.

Η διαδικασία αρχίζει με την ανακαλλιέργεια μίας αποικίας του μικροοργανισμού σε τρυβλίο με άγαρ και κατάλληλο θρεπτικό υλικό (σοκολατόχρωμο ή αιματούχο άγαρ). Το τρυβλίο επωάζεται, ώστε να δημιουργηθεί ένα ομοιογενές στρώμα βακτηρίων. Στη συνέχεια τοποθετείται πάνω στο τρυβλίο μια μεμβράνη, πάνω στην οποία υπάρχει μία βαθμονομημένη κλίμακα συγκέντρωσης του αντιβιοτικού. Η συγκέντρωση του κάθε αντιβιοτικού αυξάνεται σταδιακά από το ένα άκρο της ταινίας στο άλλο και εμβαπτίζεται ελαφρώς η ταινία στο άγαρ, έτσι ώστε το αντιβιοτικό να αρχίσει να διαχέεται στο περιβάλλον. Το τρυβλίο επωάζεται σε κατάλληλη θερμοκρασία και χρόνο (συνήθως 24 ώρες). Κατά τη διάρκεια της επώασης, το αντιβιοτικό διαχέεται σταδιακά στο άγαρ και οι μικροοργανισμοί προσπαθούν να αναπτυχθούν. Μετά την επώαση, εμφανίζεται μια ελλειψοειδής ζώνη αναστολής γύρω από την ταινία. Το σημείο όπου η ζώνη αυτή συναντά την ταινία υποδεικνύει τη χαμηλότερη συγκέντρωση αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών. Αυτή η συγκέντρωση ονομάζεται Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (Minimum Inhibitory Concentration, MIC).

Η ερμηνεία της δοκιμασίας ευαισθησίας, ακολουθεί τα πρότυπα και τις κατευθυντήριες γραμμές που ορίζονται από το EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, www.eucast.org). Σύμφωνα με αυτό προκύπτουν οι εξής ορισμοί:

- Ευαίσθητο (Susceptible, S): Εάν η τιμή της MIC είναι χαμηλή, ο μικροοργανισμός θεωρείται ευαίσθητος στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό, πράγμα που σημαίνει ότι η τυπική δοσολογία του φαρμάκου πιθανόν θα είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της λοίμωξης.

- Ευαίσθητο, υψηλή έκθεση αντιβιοτικού (Susceptible, Increased exposure, I): Εάν η τιμή της MIC βρίσκεται σε μεσαία επίπεδα, ο μικροοργανισμός μπορεί να ανταποκριθεί σε υψηλότερες δόσεις του αντιβιοτικού ή σε συνδυασμούς φαρμάκων.
- Ανθεκτικό (Resistant, R): Εάν η τιμή της MIC είναι υψηλή, ο μικροοργανισμός θεωρείται ότι έχει αναπτύξει αντοχή και το αντιβιοτικό πιθανότατα δεν θα είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της λοίμωξης (MIC EUCAST, 2024).

2.10.2 Μηχανισμοί αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου

Η ευρεία και αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών παγκοσμίως έχει ως αντίκτυπο την ανάπτυξη αντοχής από τα βακτήρια. Ευτυχώς, ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι ευαίσθητος ακόμα στα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη. Η αντοχή στις σουλφοναμίδες εγκαταστάθηκε στο τέλος του προηγούμενου αιώνα κι έτσι δεν αποτελούν πλέον θεραπευτική επιλογή (van de Beek *et al.*, 2012). Ακόμη, συνεχίζει να υπάρχει ανησυχία για την ανάπτυξη αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου καθώς η ευαισθησία του στην πενικιλίνη είναι διαρκώς μειούμενη και έχουν εμφανιστεί στελέχη με αντοχή σε άλλα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται είτε για θεραπεία είτε για χημειοπροφύλαξη. Το *Neisseria gonorrhoeae*, ένα άλλο είδος *Neisseria*, έχει αναπτύξει μηχανισμούς αντοχής έναντι πολλών αντιβιοτικών και, λόγω της συγγένειας μεταξύ των διαφόρων ειδών *Neisseria*, υπάρχει ο φόβος για πιθανή ανταλλαγή γονιδίων αντοχής από το ένα είδος στο άλλο.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος έχει αναπτύξει δύο μηχανισμούς αντοχής στην πενικιλίνη. Ο πρώτος περιλαμβάνει την τροποποίηση της χρωμοσωμικά κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης δέσμευσης της πενικιλίνης (PBP2), η οποία παίζει ρόλο στη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης και επηρεάζει τη δέσμευση της πενικιλίνης από το βακτήριο. Οι αλλαγές στην PBP2 κωδικοποιούνται από το γονίδιο *penA*, το οποίο εκφράζεται με διάφορα αλληλόμορφα. Ο δεύτερος μηχανισμός, αν και σπανιότερος, επιτυγχάνει την αδρανοποίηση του αντιβιοτικού μέσω της παραγωγής ενός ενζύμου, της β-λακταμάσης (Willerton *et al.*, 2021). Επιπλέον, κάποιες μεταλλάξεις στο *penA* μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη αντοχής σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη) (Nicolas, 2007).

Η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη προκύπτει από μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA*, οι οποίες αλλάζουν τη θέση-στόχο του αντιβιοτικού, αποτρέποντας έτσι τη δέσμευσή του από το βακτήριο. Επίσης, στην αντοχή στη σιπροφλοξασίνη μπορεί να συμβάλλουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *parC*, οι οποίες όμως συνυπάρχουν πάντα με αυτές στο γονίδιο *gyrA* (Kawasaki *et al.*, 2018).

Τα στελέχη με αντοχή στη ριφαμπικίνη προκύπτουν μετά από σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *rpoB*, αποκλείοντας τη δέσμευση της ριφαμπικίνης στην RNA πολυμεράση. Αν και η αντοχή στη ριφαμπικίνη παρατηρείται σπάνια, η επιτήρησή της είναι υψίστης σημασίας, ειδικά σε χώρες που χρησιμοποιούν τη ριφαμπικίνη ως πρώτη επιλογή για χημειοθεραπεία (Acevedo *et al.*, 2019).

Όσον αφορά τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη) δεν έχουν γίνει παρά ελάχιστες καταγραφές αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου.

Τα όρια ευαισθησίας για τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και τη χημειοπροφύλαξη έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι τα εξής:

- Πενικιλίνη G: Ευαισθησία ≤ 0.06 mg/L, Αντοχή > 0.25 mg/L.
- Κεφτριαξόνη: Ευαισθησία ≤ 0.12 mg/L, Αντοχή > 0.12 mg/L.
- Κεφοταξίμη: Ευαισθησία ≤ 0.12 mg/L, Αντοχή > 0.12 mg/L.
- Ριφαμπικίνη: Ευαισθησία ≤ 0.25 mg/L, Αντοχή > 1 mg/L.
- Χλωραμφαινικόλη: Ευαισθησία ≤ 2 mg/L, Αντοχή > 2 mg/L.
- Σιπροφλοξασίνη: Ευαισθησία ≤ 0.03 mg/L, Αντοχή > 0.03 mg/L (MIC EUCAST, 2024)

2.11 Πρόληψη της νόσου

Η πρόληψη της ΔΜΝ είναι ζωτικής σημασίας λόγω της σοβαρότητας της νόσου και της δυνατότητας πρόκλησης ταχέως εξελισσόμενης λοίμωξης. Οι στρατηγικές πρόληψης περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό, την χημειοπροφύλαξη και την εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας.

Ο εμβολιασμός είναι μία από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι εμβολίων που στοχεύουν στις διάφορες οροομάδες του μηνιγγιτιδόκοκκου. Σε γενικές γραμμές, τα εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες: εμβόλια πολυσακχαρίτη, συζευγμένα εμβόλια, εμβόλια με βάση πρωτεΐνες και εμβόλια συνδυασμού.

Τα πολυσακχαριδικά εμβόλια αποτελούνται από συγκεκριμένους πολυσακχαρίτες της κάψας του *N. meningitidis*, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση επάγοντας την παραγωγή αντισωμάτων έναντι των συγκεκριμένων οροομάδων. Ωστόσο, τα πολυσακχαριδικά εμβόλια είναι λιγότερο αποτελεσματικά σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών, ανοσοκατεσταλμένα άτομα και άτομα με εξασθενημένη ανοσολογική απάντηση, καθώς δεν διεγείρουν την T-κυτταροδιαμεσολαβούμενη ανοσολογική απάντηση. Επιπλέον, τα πολυσακχαριδικά εμβόλια παρέχουν ανοσία που δεν διαρκεί πολύ γιατί δεν προάγουν την ανοσολογική μνήμη και δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση ανοσίας αγέλης, καθώς δεν εξαλείφουν τη φορεία του μηνιγγιτιδόκοκκου (Trotter et. al., 2009).

Τα συζευγμένα εμβόλια, από την άλλη πλευρά, έχουν σχεδιαστεί για να ξεπεράσουν τους περιορισμούς των πολυσακχαριδικών εμβολίων με τη σύζευξη των πολυσακχαριτών της κάψας με μια πρωτεΐνη-φορέα (αδρανοποιημένη διφθεριδική ή τετανική τοξίνη), η οποία ενισχύει την ανοσογονικότητα του εμβολίου και επάγει μια T κυτταρομεσολαβούμενη ανοσολογική απάντηση. Τα συζευγμένα εμβόλια είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην πρόκληση ανοσολογικής απάντησης σε βρέφη και μικρά παιδιά, καθώς και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Η ανοσολογική τους δράση έχει μακρά διάρκεια και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση ανοσίας αγέλης, καθώς μπορούν να αποτρέψουν τη μετάδοση των βακτηρίων επηρεάζοντας τη φορεία του μηνιγγιτιδόκοκκου. Διατίθενται ως μονοδύναμα (MenA ή MenC), ως τετραδύναμα (MenACWY) ή ως συνδυασμένα (MenC συνδυασμένο με *Haemophilus influenzae* type b) (Dretler et al., 2018).

Τα πρωτεϊνικά εμβόλια είναι ένας άλλος τύπος εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου. Στοχεύει σε συγκεκριμένες επιφανειακές πρωτεΐνες της εξωτερικής του μεμβράνης. Χρησιμοποιώντας την τεχνική WGS οι ερευνητές κατάφεραν να εντοπίσουν γονίδια που κωδικοποιούν επιφανειακά αντιγόνα και να τα θέσουν στο στόχαστρο αυτών των εμβολίων. Έτσι, δημιουργήθηκε το 4CmenB το οποίο βασίζεται σε 4 αντιγόνα και

χρησιμοποιείται ευρέως σε όλο τον κόσμο (Dwilow and Fanella, 2015). Στην ίδια κατηγορία εμβολίων ανήκει το MenB-FHbp το οποίο προέκυψε από δύο παραλλαγές της πρωτεΐνης FHbp. Τα εμβόλια αυτά έχουν ως πλεονέκτημα ότι μπορούν να χορηγηθούν αποτελεσματικά σε όλες τις ηλικίες όμως δεν έχουν επίδραση στη φορεία του μηνιγγιτιδόκοκκου κι έτσι δεν επάγουν ανοσία της αγέλης (Maignani *et al.*, 2019).

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Ενηλίκων και το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων συστήνονται για τους ενήλικες το συζευγμένο τετραδύναμο (MenACWY) και το πρωτεϊνικό οροομάδας B (4CmenB ή menB-FHbp) και για τα παιδιά το συζευγμένο μονοδύναμο οροομάδας C (MCC), το συζευγμένο τετραδύναμο (MenACWY) και το πρωτεϊνικό οροομάδας B (4CmenB ή menB-FHbp) [Υπουργείο Υγείας, Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού (ΕΠΕ) Ενηλίκων 2020-2021; Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού (ΕΠΕ) Παιδιών και Εφήβων 2020, no date].

Στα πλαίσια πρόληψης της νόσου εφαρμόζονται μέτρα δημόσιας υγείας τα οποία περιλαμβάνουν την εκπαίδευση του κοινού και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τα συμπτώματα της νόσου και τη σημασία της άμεσης αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Επιπλέον, περιλαμβάνουν τη δήλωση και παρακολούθηση των κρουσμάτων, ώστε να εντοπίζονται και να ελέγχονται οι επιδημίες. Ακόμη, η ενημέρωση του κοινού σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα και τα διαθέσιμα μέτρα πρόληψης είναι καίρια για τη μείωση της επίπτωσης της νόσου. Επίσης, η ενθάρρυνση για εμβολιασμό σε ευάλωτες ομάδες είναι σημαντική για την πρόληψη εξάρσεων της νόσου.

2.12 Φορεία

Η *N. meningitidis* είναι ένα παθογόνο βακτήριο που βλάπτει τους ανθρώπους αποκλειστικά και το οποίο μπορεί ασυμπτωματικά να αποικίσει τον ρινοφάρυγγα και την ανώτερη αναπνευστική οδό του ανθρώπου (Read, 2019). Όταν ένα στέλεχος *N. meningitidis* αποικίσει ένα υγιές άτομο, γίνεται μέρος του ρινοφαρυγγικού μικροβιώματος και μπορεί να παραμείνει εκεί για αρκετούς μήνες. Οι Deghmane *et al.* (2022) διαπίστωσαν ότι το 41,2% των φορέων παραμένουν φορείς ακόμα και 6 μήνες μετά τον αρχικό θετικό έλεγχο. Σε άλλες περιπτώσεις, η φορεία μπορεί να είναι παροδική. Είναι επίσης πιθανό η φορεία να συνεχιστεί με τον αποικισμό του ρινοφάρυγγα από διαφορετικό στέλεχος του μηνιγγιτιδόκοκκου (Hollingshead & Tang, 2019).

Ενώ τα ποσοστά φορέας στο γενικό πληθυσμό μπορεί να κυμαίνονται από 3-35% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, ποσοστά έως και 78% έχουν παρατηρηθεί στις αίθουσες των πανεπιστημίων όπου υπάρχει συγχρωτισμός (Hollingshead & Tang, 2019). Η μετάδοση γίνεται μέσω της εξάπλωσης αεροσταγονιδίων από τις στοματικές και ρινικές εκκρίσεις, συνήθως μέσω του βήχα, του φτερνίσματος ή του φιλιού (Crum-Cianflone & Sullivan, 2016; Hollingshead & Tang, 2019).

Στην Ελλάδα, σε μελέτη όπου εξετάστηκαν 554 δείγματα παιδιών και νέων που προσήλθαν σε χώρους παροχής φροντίδας υγείας στην περιοχή της Αθήνας απομονώθηκαν 22 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου και προκύπτει ποσοστό φορέας του μηνιγγιτιδόκοκκου περίπου 4%. Αυτό το ποσοστό αφορά παιδιά και νέους (2-19 ετών) (Pavloroulou *et al.*, 2004). Φαίνεται πως είναι πιο πιθανή η κατάσταση φορέας σε περίπτωση παρελθούσας ιογενούς λοίμωξης, ενεργητικού ή παθητικού καπνίσματος, ανδρικού φύλου και χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (Pavloroulou *et al.*, 2004). Με την άνοδο της ηλικίας αυξάνεται και η πιθανότητα φορέας του μηνιγγιτιδόκοκκου. Το ανδρικό φύλο υπερέχει ελαφρώς έναντι του γυναικείου (4,7% και 3,1% αντίστοιχα). Ακόμη, υψηλότερα ποσοστά φορέας καταγράφονται στους μετανάστες παρά στους Έλληνες (Pavloroulou *et al.*, 2004).

Σε άλλη μελέτη, των Kremastinou *et al.* (2003), εξετάστηκε η φορεία του μηνιγγιτιδόκοκκου σε μέρος του πληθυσμού στη Βόρεια Ελλάδα και καταγράφηκε φορεία σε ποσοστό 10,5 % των ενηλίκων, ανάλογο με εκείνο το ποσοστό της υπόλοιπης Ευρώπης. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται ελαφρώς, σύμφωνα με την έρευνα, όταν πρόκειται για παιδιά δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης (11,3%), για παιδιά πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης (13,1%) ή για στρατιώτες στους οποίους παρατηρείται η φορεία να αγγίζει το 37,4% (Kremastinou *et al.*, 2003).

Οι Tryfinoroulou *et al.* (2016), μελέτησαν 1.420 δείγματα από 680 στρατιώτες και 740 φοιτητές πανεπιστημίου ώστε να διαπιστώσουν τα ποσοστά φορέας. Η μέση ηλικία των στρατιωτών ήταν τα 20 έτη και των φοιτητών τα 21 έτη. Η καταγωγή τους ήταν από διάφορες πόλεις της Ελλάδας. Όσον αφορά τους φοιτητές, μόνο το 1,5% διέμεναν σε φοιτητικές εστίες ενώ, όλοι οι υπόλοιποι είχαν τη δική τους κατοικία. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων δεν ήταν καπνιστές (925/1420). Από τους 493 καπνιστές, το 77% ήταν στρατιώτες και το 23% ήταν φοιτητές. Δεδομένα για τον εμβολιασμό των συμμετεχόντων δεν ήταν εφικτό να συλλεχθούν καθώς οι περισσότεροι δεν γνώριζαν να απαντήσουν.

Τελικά, διαπιστώθηκε φορεία σε 12,7% του συνόλου του δείγματος. Πιο συγκεκριμένα, το 15% των στρατιωτών και το 10,4% των φοιτητών ήταν φορείς. Μετά από ανάλυση των στοιχείων φάνηκε πως η νεαρή ηλικία (18-21 ετών), το κάπνισμα, η διαμονή σε κατάσταση συγχρωτισμού (κοιτώνες, φοιτητικές εστίες) σχετίζονται θετικά με τη μηνιγγιτιδοκοκκική φορεία. Η πλειονότητα των στελεχών που απομονώθηκαν (180 στελέχη) ανήκαν με φθίνουσα σειρά στην οροομάδα B (39,4%) και ακολούθησαν οι οροομάδες Y, W και C με 12,8%, 4,4% και 1,1% αντίστοιχα. Ακόμη, βρέθηκαν κάποια στελέχη οροομάδας E (8,3%), X (3,3%) και Z (1,1%) ενώ 29,4% των στελεχών δεν διέθεταν κάψα (capsule null, cnl) (Tryfinopoulou *et al.*, 2016).

Δεδομένου ότι δεν είναι ακόμα γνωστό το πότε και πώς ο μηνιγγιτιδόκοκκος σταματά να αποικίζει και ξεκινά να προκαλεί λοίμωξη είναι σημαντική η επιτήρηση και η μελέτη της φορείας ώστε να προκύψουν συμπεράσματα. Περίπου 1-3 σε κάθε 100.000 περιπτώσεις φορείας θα εξελιχθούν σε ΔΜΝ (Dwilow & Fanella, 2015). Κατά τη διάρκεια επιδημιών αυτό το ποσοστό είναι σημαντικά υψηλότερο, με τα ποσοστά κρουσμάτων ΔΜΝ να φτάνουν έως και τα 1.000 ανά 100.000 (Mustapha & Harrison, 2018).

2.13 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος είναι ένα παγκόσμιο αλλά όχι ομοιόμορφο πρόβλημα που εμφανίζεται ως σποραδική, υπερσποραδική και επιδημική νόσος. Τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτουν ως αποτέλεσμα της επιδημιολογικής επιτήρησης που πραγματοποιεί κάθε χώρα καθώς είναι ένα νόσημα υπό επιτήρηση στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στην Ελλάδα η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος είναι ένα υποχρεωτικά δηλούμενο νόσημα. Το τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης του ΕΟΔΥ είναι υπεύθυνο για τη συλλογή των δεδομένων από όλη τη χώρα σε συνεργασία με την Υγειονομική Διεύθυνση κάθε Υγειονομικής Περιφέρειας και το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (ΕΟΔΥ, Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα, no date).

2.13.1 Ευρώπη

Σύμφωνα με το ECDC, στην Ευρώπη, για το 2022, στο σύνολο των 30 χωρών που την απαρτίζουν, καταγράφηκαν 1.149 κρούσματα. Τα κρούσματα αυτά είναι διπλάσια σε σύγκριση με το 2021 (612 κρούσματα) αλλά και πάλι παραμένουν λιγότερα από όσα καταγράφηκαν το 2018-2019 (την πριν τον Covid-19 εποχή). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι το 60% των κρουσμάτων προέρχονται από τέσσερις χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Πολωνία, Ισπανία). Η Κύπρος και το Λιχτενστάιν δεν κατέγραψαν κρούσματα. Η συνολική μέση επίπτωση ήταν 0,3/100.000 κατοίκους, αυξημένη συγκριτικά με το 2020-2021 όπου ήταν 0,1/100.000. Αξίζει να αναφερθεί πως το 2018 η επίπτωση ήταν 0,6/100.000 κατοίκους, το 2010 ήταν 0,74/100.000 και το 2000 ήταν 1,6/100.000 κατοίκους. Η επίπτωση κυμάνθηκε από <0,1/100.000 (σε Βουλγαρία και Ελλάδα) έως 0,6/100.000 (σε Ιρλανδία και Λουξεμβούργο). Σε όλες τις χώρες παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης σε σύγκριση με δεδομένα του 2017-2019, φτάνοντας μάλιστα σε ποσοστά παρόμοια με εκείνα πριν τον κορονοϊό ενώ, σε κάποιες άλλες λίγες παρατηρήθηκε μείωση. Η επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου ήταν μεγαλύτερη για τα βρέφη (<1 έτους) (μέση επίπτωση: 4,3/100.000). Ύστερα ακολουθούν τα μικρά παιδιά (1-4 ετών) με επίπτωση 0,8/100.000. Επίσης, η συνολική αναλογία της επίπτωσης με βάση το φύλο ήταν 1,18:1 με τα αρσενικά να υπερέχουν. Αυτή η διαφορά ήταν μεγάλη στα βρέφη όπου στα αγόρια καταγράφηκε επίπτωση 5,0/100.000 έναντι των κοριτσιών με επίπτωση 3,7/100.000. Στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες οι διαφορές ήταν πολύ μικρές (ECDC, 2024).

Πίνακας 2.5 Κατανομή των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ΔΜΝ και η επίπτωση /100.000 κατοίκους ανά χώρα και έτος , ΕΕ, 2018-2022 (ECDC, 2024)

| Country | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | |
|------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| | Number | Rate | Number | Rate | Number | Rate | Number | Rate | Number | Rate |
| Austria | 30 | 0.3 | 24 | 0.3 | 8 | 0.1 | 2 | 0.0 | 7 | 0.1 |
| Belgium | 116 | 1.0 | 107 | 0.9 | 55 | 0.5 | 24 | 0.2 | 43 | 0.4 |
| Bulgaria | 5 | 0.1 | 9 | 0.1 | 3 | 0.0 | 1 | 0.0 | 3 | 0.0 |
| Croatia | 31 | 0.8 | 34 | 0.8 | 14 | 0.3 | 6 | 0.1 | 17 | 0.4 |
| Cyprus | 1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Czechia | 56 | 0.5 | 49 | 0.5 | 25 | 0.2 | 11 | 0.1 | 24 | 0.2 |
| Denmark | 38 | 0.7 | 50 | 0.9 | 16 | 0.3 | 9 | 0.2 | 15 | 0.3 |
| Estonia | 8 | 0.6 | 4 | 0.3 | 3 | 0.2 | 1 | 0.1 | 1 | 0.1 |
| Finland | 16 | 0.3 | 16 | 0.3 | 5 | 0.1 | 2 | 0.0 | 7 | 0.1 |
| France | 439 | 0.7 | 456 | 0.7 | 214 | 0.3 | 117 | 0.2 | 319 | 0.5 |
| Germany | 288 | 0.3 | 254 | 0.3 | 137 | 0.2 | 74 | 0.1 | 138 | 0.2 |
| Greece | 34 | 0.3 | 32 | 0.3 | 21 | 0.2 | 4 | 0.0 | 5 | 0.0 |
| Hungary | 40 | 0.4 | 46 | 0.5 | 32 | 0.3 | 30 | 0.3 | 24 | 0.2 |
| Iceland | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| Ireland | 88 | 1.8 | 67 | 1.4 | 20 | 0.4 | 10 | 0.2 | 29 | 0.6 |
| Italy | 170 | 0.3 | 189 | 0.3 | 73 | 0.1 | 25 | 0.0 | 57 | 0.1 |
| Latvia | 5 | 0.3 | 8 | 0.4 | 6 | 0.3 | 5 | 0.3 | 8 | 0.4 |
| Liechtenstein | NDR | NRC | NDR | NRC | NDR | NRC | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Lithuania | 31 | 1.1 | 32 | 1.1 | 7 | 0.3 | 11 | 0.4 | 13 | 0.5 |
| Luxembourg | 2 | 0.3 | 2 | 0.3 | 4 | 0.6 | 1 | 0.2 | 4 | 0.6 |
| Malta | 4 | 0.8 | 33 | 6.7 | 17 | 3.3 | 8 | 1.6 | 2 | 0.4 |
| Netherlands | 206 | 1.2 | 159 | 0.9 | 68 | 0.4 | 37 | 0.2 | 79 | 0.4 |
| Norway | 26 | 0.5 | 16 | 0.3 | 5 | 0.1 | 5 | 0.1 | 10 | 0.2 |
| Poland | 199 | 0.5 | 193 | 0.5 | 106 | 0.3 | 107 | 0.3 | 117 | 0.3 |
| Portugal | 57 | 0.6 | 56 | 0.5 | 34 | 0.3 | 10 | 0.1 | 14 | 0.1 |
| Romania | 64 | 0.3 | 50 | 0.3 | 24 | 0.1 | 12 | 0.1 | 25 | 0.1 |
| Slovakia | 36 | 0.7 | 29 | 0.5 | 23 | 0.4 | 20 | 0.4 | 28 | 0.5 |
| Slovenia | 18 | 0.9 | 9 | 0.4 | 5 | 0.2 | 3 | 0.1 | 7 | 0.3 |
| Spain | 392 | 0.8 | 395 | 0.8 | 213 | 0.5 | 68 | 0.1 | 131 | 0.3 |
| Sweden | 56 | 0.6 | 65 | 0.6 | 28 | 0.3 | 9 | 0.1 | 21 | 0.2 |
| EU/EEA (30 countries) | 2 456 | 0.5 | 2 386 | 0.5 | 1 166 | 0.3 | 612 | 0.1 | 1 149 | 0.3 |
| United Kingdom | 772 | 1.2 | 582 | 0.9 | NDR | NRC | NA | NA | NA | NA |
| EU/EEA (31 countries) | 3 228 | 0.6 | 2 968 | 0.6 | 1 166 | 0.3 | NA | NA | NA | NA |

Source: country reports; NDR: no data reported; NRC: no rate calculated; NA: not applicable.
No data from 2020 onwards were reported by the United Kingdom, due to its withdrawal from the EU on 31 January 2020.

Η συνολική μείωση των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που παρατηρήθηκε το 2019-2021 οφείλεται στην πανδημία Covid-19. Τα μέτρα ελέγχου που εφαρμόστηκαν για τη πανδημία φαίνεται να είχαν επίδραση στην επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου καθώς τόσο ο Covid-19 όσο και ο μηνιγγιτιδόκοκκος μεταδίδονται μέσω σταγονιδίων και οι οδηγίες για την πρόληψη του κορονοϊού υποδείκνυαν μέτρα προστασίας για αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα και κοινωνική αποστασιοποίηση (ECDC, 2024).

Η πλειονότητα των κρουσμάτων, για το 2022, αφορούσαν σε μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας B σε ποσοστό 62% καθιστώντας την, την επικρατέστερη οροομάδα. Επιπρόσθετα, ακολουθούν οι οροομάδες Y, W και C με 16%, 10% και 6% αντίστοιχα. 14% των κρουσμάτων ήταν μη ταξινομήσιμα (non groupable, NG). Πιο αναλυτικά, η οροομάδα B κυριάρχησε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες <65 ετών ενώ, στα βρέφη <1 έτους αποτελούσε το 80% των κρουσμάτων. Η οροομάδα C είχε τα λιγότερα κρούσματα και παρατηρήθηκε σε βρέφη <1 έτους (5%), σε παιδιά 1-4 ετών (4,3%), στους 25-49 ετών (11%) και στους 50-64 ετών (10%). Η οροομάδα Y απασχόλησε τους >65 ετών αποτελώντας το 46% των περιπτώσεων. Τέλος η οροομάδα W ήταν πιο συχνή στους >65 ετών. Συνολικά, παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των οροομάδων B, W και Y το 2022 συγκριτικά με το 2021 και μείωση στην επίπτωση της οροομάδας C συνεχίζοντας την πτωτική της τάση που ξεκίνησε από το 2018-19. Γενικά, φαίνεται πως τα δεδομένα για τις οροομάδες και τις ηλικιακές κατανομές επέστρεψαν εκεί που βρίσκονταν και με την ίδια τάση που είχαν πριν την περίοδο του Covid-19 (τα έτη 2018-19) (ECDC, 2024).

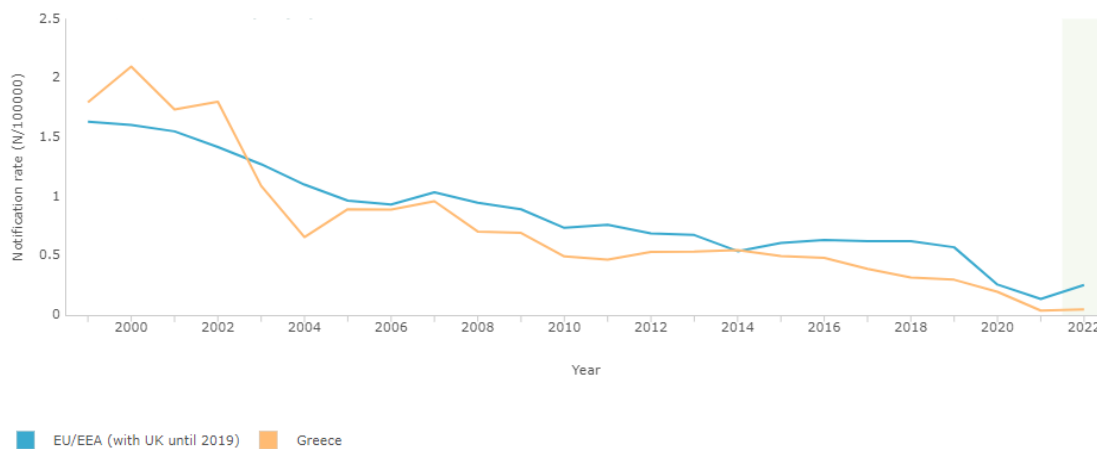
Η πιο συνήθης κλινική εκδήλωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, για το 2022, ήταν η μηνιγγίτιδα (46% των περιπτώσεων) και όταν εκδηλώθηκε με ταυτόχρονη σηψαιμία αποτέλεσε το 16% των περιπτώσεων. Η σηψαιμία μόνη της αποτέλεσε το 26% των περιπτώσεων. Ακόμη, ο μηνιγγιτιδόκοκκος εκδηλώθηκε ως πνευμονία (2%) και με άλλες κλινικές εκδηλώσεις (9%) (ECDC, 2024).

Συνολικά καταγράφηκαν 110 θάνατοι. Η υψηλότερη θνητότητα αφορούσε την οροομάδα W (17%) και C (20%). Η θνησιμότητα (fatality ratio) ήταν 15% για την οροομάδα C, 10% για την B και 8% για την Y. Οι θάνατοι καταγράφηκαν κυρίως στους 50-64 ετών (19%), στα βρέφη κάτω του ενός έτους (10%) και στα παιδιά 1-4 ετών (12%) (ECDC, 2024).

2.13.2 Ελλάδα

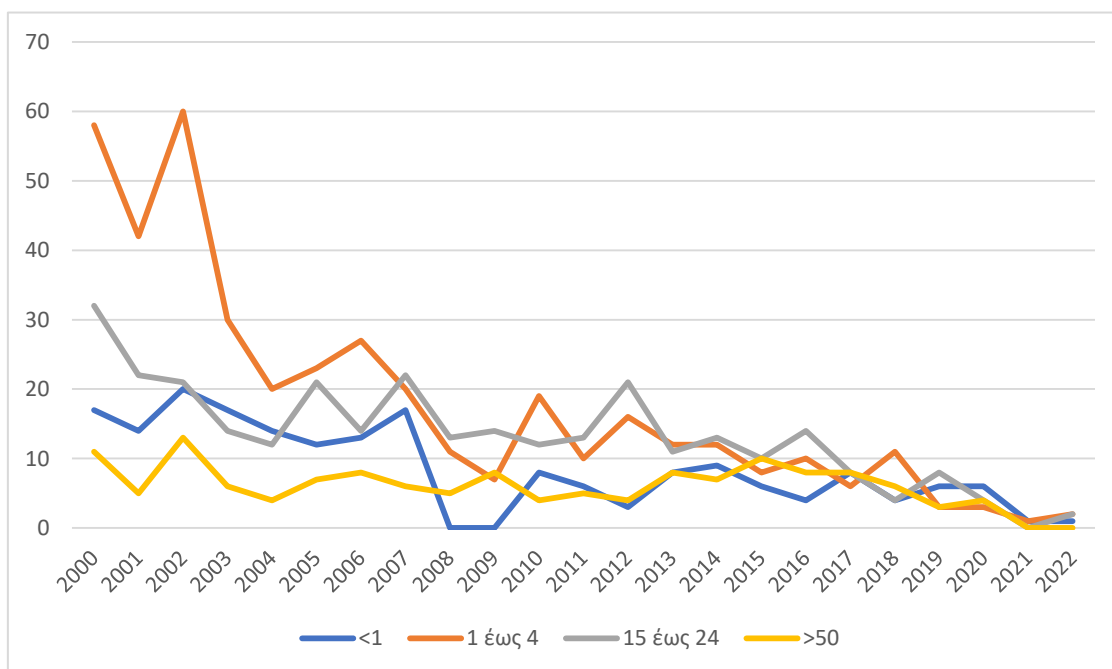
Στην Ελλάδα παρατηρείται σταδιακή πτώση της επίπτωσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου όπως συμβαίνει και στην Ευρώπη. Στις αρχές του 2000 η Ελλάδα αγγίζει τη μέγιστη επίπτωση η οποία ανέρχεται στο 2,1/ 100.000 κατοίκους ενώ βρίσκεται κάτω από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο από το 2003 έως και σήμερα (Γράφημα 2.1).

Γράφημα 2.1 Επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου της Ελλάδας συγκριτικά με την ΕΕ, 2000-2022 (Atlas, ECDC)



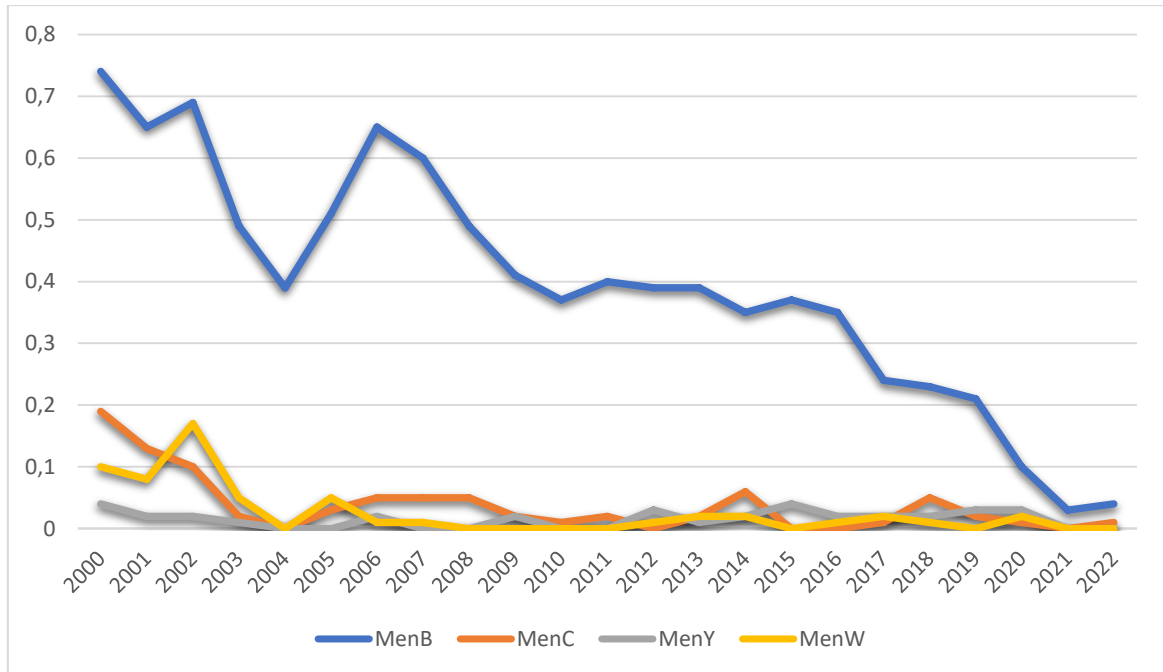
Η ηλικιακή ομάδα που προσβάλλεται περισσότερο είναι τα παιδιά προσχολικής ηλικίας (1-4 ετών) για τα οποία καταγράφηκε επίπτωση 4,34/100.000 κατοίκους το 2022 και ακολουθούν άτομα ηλικίας 1-4 ετών και 15-24 ετών για τα οποία την ίδια χρονιά καταγράφηκε επίπτωση 0,79 και 0,58 ανά 100.000 κατοίκους αντίστοιχα (Atlas, ECDC) (Γράφημα 2.2).

Γράφημα 2.2 Αριθμός κρουσμάτων ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα, 2000-2022 (Atlas, ECDC)



Στο παρακάτω διάγραμμα αποτυπώνεται η διαχρονική πορεία των μηνιγγιτιδοκοκκικών οροομάδων που έχουν εντοπιστεί στην Ελλάδα. Κυρίαρχη θέση καταλαμβάνει η οροομάδα B στην οποία οφείλονται πάνω από τα μισά κρούσματα ετησίως. Η οροομάδα C φαίνεται να διατηρείται σε σταθερά επίπεδα καθ' όλο το χρονικό διάστημα που μελετάται.

Γράφημα 2.3 Επίπτωση ανά οροομάδα, Ελλάδα, 2000-2022 (Atlas, ECDC)



Κλινικά εκδηλώνεται ως μηνιγγίτιδα, σηψαιμία ή ταυτόχρονα μηνιγγίτιδα και σηψαιμία. Η θνητότητα βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και αφορά κατά μέσο όρο 2-3 άτομα ετησίως.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, για το χρονικό διάστημα 2000-2022, που αφορά σε καταγραφές στελεχών αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στην Ελλάδα και την Ευρώπη για την ανάδειξη της σημασίας της επιδημιολογικής επιτήρησης της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά.

Κύριος στόχος είναι η κατανόηση των κινδύνων που απορρέουν από την εξάπλωση στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου με αντοχή στα αντιβιοτικά οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν τα θεραπευτικά σχήματα και τη χημειοπροφύλαξη. Η εξάπλωση στελεχών αντοχής ενδέχεται να οδηγήσει σε επιδημίες, αναποτελεσματικές θεραπείες, αύξηση των επιπλοκών και σε αύξηση της θνητότητας. Είναι απαραίτητο να επικαιροποιούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία και τη χημειοπροφύλαξη και να ακολουθούν τις εξελίξεις.

Δευτερεύων στόχος είναι η προσφορά των απαιτούμενων δεδομένων ώστε να αναπτυχθούν στρατηγικές Δημόσιας Υγείας με γνώμονα την πρόληψη της εξάπλωσης στελεχών αντοχής, την εφαρμογή μέτρων προφύλαξης σε καταστάσεις όπως, η εισροή μεταναστών από ενδημικές περιοχές, η κατάρτιση σχεδίου αντιμετώπισης επιδημιών και η προώθηση προγραμμάτων χημειοπροφύλαξης (εμβολιασμού).

Σημαντικό είναι ακόμα, μέσω αυτής της μελέτης, να γίνει ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και του κοινού σε θέματα που αφορούν την αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου και τη μικροβιακή αντοχή γενικά ώστε να γίνεται ορθή χρήση των αντιβιοτικών τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην κοινότητα προκειμένου να αποφευχθεί η ταχεία εξάπλωση στελεχών αντοχής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων: PubMed, Scopus και Google Scholar. Αναζητήθηκαν άρθρα, μελέτες, ανασκοπήσεις με ημερομηνίες δημοσίευσης από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Δεκέμβριο του 2024. Η συλλογή των δεδομένων έγινε σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αφορούσε πληροφορίες για τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο και τα επιδημιολογικά δεδομένα. Έτσι, έγινε αναζήτηση των όρων: *Neisseria meningitidis*, meningococcus, ΔΜΝ, epidemiological report, epidemiology, therapy, treatment, chemoprophylaxis, antibiotic therapy, regimen.

Το δεύτερο στάδιο αφορούσε την αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι παρακάτω: *Neisseria meningitidis*, meningococcus, ΔΜΝ, IMD, epidemiological report, antibiotic resistance, AMR, susceptibility, sensitivity, chemoprophylaxis, carriage, penicillin, cephalosporins, 3GCs, rifampicin, ciprofloxacin, public health, Europe, Greece.

Αφού συγκεντρώθηκαν όλα τα άρθρα που εμφανίστηκαν στα αποτελέσματα και ο τίτλος τους φαινόταν σχετικός με το θέμα αναζήτησης, μελετώντας την περίληψη του καθενός κρίθηκε το αν είναι κατάλληλα να συμπεριληφθούν στην παρούσα εργασία. Αρκετά άρθρα αποκλείστηκαν είτε γιατί αναφέρονταν σε κάποιο άλλο είδος *Neisseria* είτε γιατί είχαν διαφορετικό τοπικό ή χρονικό προσδιορισμό από τον ζητούμενο. Όσα τελικά θεωρήθηκαν χρήσιμα, μελετήθηκαν και επιλέχθηκαν επιπλέον άρθρα και πηγές από τη βιβλιογραφία τους. Συνολικά μελετήθηκαν 126 άρθρα και πηγές.

Λέξεις- κλειδιά: *Neisseria meningitidis*, θεραπευτικά σχήματα, χημειοπροφύλαξη, αντοχή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Αποτελέσματα ελέγχου αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στην Ευρώπη

5.1.1 Πενικιλίνη

Αν και δεν παρατηρείται συχνά αντοχή στην πενικιλίνη, η επίπτωση των μηνιγγιτιδόκοκκων με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη συνεχώς αυξάνεται οπότε είναι απαραίτητη η συνεχής επιτήρηση.

Στην **Ολλανδία**, το χρονικό διάστημα 1993-2012, μελετήθηκαν 7.628 στελέχη. Μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη εμφάνισε το 0,9% (6/636) το 1993, ποσοστό το οποίο αυξήθηκαν σε 37% (30/81) το 2012. Κανένα στέλεχος με αντοχή δεν απομονώθηκε (Bijlsma *et al.*, 2014).

Σε μελέτη της **Σουηδίας**, για το διάστημα 1995-2008, εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία το 8,6% των στελεχών που μελετήθηκαν με εύρος 4-18% ανά τα χρόνια διεξαγωγής της μελέτης. Το 2008, 59% των PenI ανήκαν στην οροομάδα B (Hedberg *et al.*, 2010).

Σε ανασκόπηση της **Ιρλανδίας**, για το χρονικό διάστημα 1996-2016, απομονώθηκαν και μελετήθηκαν συνολικά 1.359 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου. Από τα 1359 στελέχη που μελετήθηκαν, τα 178 (13,1%) βρέθηκαν με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Το ποσοστό των στελεχών αυτών ήταν σταδιακά αυξανόμενο κατά τη διάρκεια των χρόνων της μελέτης ξεκινώντας από 5,1% τα έτη 1996-1997 και φτάνοντας το 34,4% τα έτη 2015-2016 αν και η υψηλότερη καταγραφή έγινε το 2013-2014 με ποσοστό 48,3%. Η κατανομή σε οροομάδες με φθίνουσα σειρά ήταν η ακόλουθη: 128 B (71,9%), 26 C (14,6%), 21 W (11,8%) και 3 Y (1,6%). Η αναλογία των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία προς το σύνολο των στελεχών για την κάθε οροομάδα ήταν η εξής: W (60%), B (12,6%), Y (10%) και C (9,5%). Τα πρώτα χρόνια της εν λόγω μελέτης, η παρουσία στελεχών μη-ευαίσθητων στη πενικιλίνη αφορούσε κυρίως την οροομάδα C (8,7% το 2000-2001) ενώ, το 2015-2016 αφορά σε ποσοστό 55,6% την οροομάδα B (η οποία ξεκίνησε από 1,5% το 1996-1997). Παρ' όλα αυτά κανένα στέλεχος δεν εμφάνισε αντοχή στην πενικιλίνη στο διάστημα διεξαγωγής της μελέτης (Bennett *et al.*, 2021).

Σε μελέτη που διεξήχθη στη **Γαλλία** για την τετραετία 1999-2002, στην οποία μελετήθηκαν 2.167 κλινικά δείγματα *N. Meningitidis*, Περίπου το ένα τρίτο των στελεχών (31,2%) είχαν μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Οι τιμές της MIC που σηματοδοτούν ευαισθησία ήταν 0.002–0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ και μειωμένη ευαισθησία 0,125-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Τα στελέχη PenI ανήκαν κατά 26% στην οροομάδα B, 40,6% στην οροομάδα C, 37,6% στην W και 23,9% σε άλλες οροομάδες. Δεν έγινε καμία καταγραφή στελεχών αντοχής (Antignac *et al.*, 2003). Συνεχίζοντας, σε άλλη έρευνα στη Γαλλία, το χρονικό διάστημα 2012-2015, μελετήθηκαν 1.764 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου και βρέθηκε μειωμένη ευαισθησία σε 466 (26%) από αυτά (Deghmane *et al.*, 2016). Ακόμη, στη Γαλλία (2017-2021) μελετήθηκαν 1.255 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου. Τα δείγματα συλλέχθηκαν κυρίως κατά το διάστημα 2017-2019 και δευτερευόντως το 2020-2021. Συνολικά, σε αυτή τη πενταετία βρέθηκαν 576 στελέχη (46%) με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη με το μεγαλύτερο ποσοστό στελεχών με μειωμένη ευαισθησία να καταγράφεται το 2020-2021 (57%) σε σύγκριση με το 2017-2019 (43%). Τα στελέχη PenI ανήκαν κατά 81% στην οροομάδα B το 2021 ενώ, το 2017 το 61% ήταν οροομάδας B (Deghmane *et al.*, 2023).

Στην **Ιταλία** διεξήχθησαν δύο μελέτες για την αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου οι οποίες είναι επικαλυπτόμενες. Η πρώτη αφορά μόνο σε μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας C, κατά το χρονικό διάστημα 2000-2020. Από τα αποτελέσματα, ποσοστό 98% (652/665) ήταν ευαίσθητοι στην πενικιλίνη με τιμές MIC<0,25mg/l αν και, περισσότεροι από τους μισούς είχαν τιμές MIC κοντά στα όρια της αντοχής (MIC 0.094-0,25 mg/l). Αντοχή στην πενικιλίνη εμφάνισαν 13 στελέχη (2%) με MIC >0,25mg/l (Vacca *et al.*, 2024). Η δεύτερη έρευνα πραγματοποιήθηκε το διάστημα 2006-2016. Από τα 866 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου που μελετήθηκαν, τα 472 εμφάνισαν ευαισθησία (55%) με τιμές MIC $\leq 0,06\mu\text{g}/\text{ml}$, τα 388 εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία(45%) με τιμές MIC 0,094-0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ και 6 στελέχη εμφάνισαν αντοχή με τιμές MIC 0,38-0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Τα στελέχη αντοχής απομονώθηκαν το 2006 (5 στελέχη) και το 2009 (ένα στέλεχος). Από τα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία, το 55% ανήκε στην οροομάδα C, το 31% στην οροομάδα B, 12% οροομάδας Y και 2% οροομάδας W. Στο χρονικό διάστημα που διεξάγεται η μελέτη, παρατηρείται σημαντική αύξηση του αριθμού των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία, μείωση του αριθμού των ευαίσθητων στελεχών ενώ τα στελέχη με αντοχή διατηρούνται σε χαμηλά επίπεδα (Vacca *et al.*, 2018).

Στην **Πορτογαλία**, κατά το χρονικό διάστημα 2000-2001, απομονώθηκαν και μελετήθηκαν 109 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου από όλη τη χώρα. Μειωμένη ευαισθησία

στην πενικιλίνη εμφάνισαν 41 στελέχη (37,6%) τα οποία κατανέμονται σε οροομάδες ως εξής: 6 B (14,6%), 34 C (82,9%) και ένα W (2,4%) (Canica *et al.*, 2004). Επίσης, στην Πορτογαλία, μελετήθηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην πενικιλίνη 296 στελέχη, τα οποία απομονώθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2012-2020. Από αυτά, 113 στελέχη (38,2%) παρατηρήθηκε να είναι ευαίσθητα στην πενικιλίνη, 136 (45,9%) να είναι ευαίσθητα σε αυξημένες δόσεις αντιβιοτικού και 47 (15,9%) να παρουσιάζουν αντοχή. Ο αριθμός των στελεχών με αντοχή στην πενικιλίνη διαφέρει σε κάθε χρόνο της μελέτης. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως έχει καταγραφεί αντοχή 3,2% το έτος 2013 έως και 29,5% το έτος 2018 (Bettencourt *et al.*, 2023).

Σε μελέτη που διεξήχθη στο **Βέλγιο**, κατά τη χρονική περίοδο 2000-2010, μελετήθηκαν 1.933 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου και παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη και αυτών με αντοχή στην πενικιλίνη (Bertrand *et al.*, 2012). Πιο αναλυτικά, το 84,7% των στελεχών (1637/1933) ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη με τιμές MIC $\leq 0,064\mu\text{g/ml}$, το 14,1% (273 στελέχη) εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία (MIC 0,125-0,25 $\mu\text{g/ml}$) και 23 στελέχη (1,2%) ανέπτυξαν αντοχή με τιμές MIC $\geq 0,5\mu\text{g/ml}$. Τα 296 στελέχη τα οποία είτε είχαν μειωμένη ευαισθησία είτε είχαν αντοχή στην πενικιλίνη (Pen^{ns}) ανήκαν στις εξής οροομάδες: 159 B (53,7%), 104 C (35,1%), 28 W (9,4%) και 4 Y (1,3%) ενώ ένα στέλεχος (0,5%) δεν μπόρεσε να ταξινομηθεί ως προς την οροομάδα (NG). Η αναλογία για την εκάστοτε οροομάδα των μη-ευαίσθητων στην πενικιλίνη στελεχών προς το σύνολο των στελεχών της οροομάδας ήταν για τη W (56,3%) και τη C (21,7%) και μικρότερη για τη B (11,7%). Η ποσόστωση των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία ποικίλει για την κάθε οροομάδα και ανά τα χρόνια φαίνεται πως υπάρχει μεγάλη αύξηση. Για το σύνολο των στελεχών ξεκίνησε από 4,8% το 2000 για να αγγίξει το 33% το 2010. Ειδικότερα, για τη B κυμάνθηκε από 1,2-31,8% και για τη C 10,8-75% προϊόντος του χρόνου (Bertrand *et al.*, 2012).

Στην **Πολωνία**, κατά το χρονικό διάστημα 2002-2011, από τα 1.373 στελέχη που μελετήθηκαν τα 1.156 (84,2%) ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη, τα 197 (14,3%) είχαν μειωμένη ευαισθησία και τα 20 (1,5%) εμφάνισαν αντοχή. Για τα στελέχη της οροομάδας B, το 19% ήταν μη-ευαίσθητο στην πενικιλίνη και για την οροομάδα C το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 11,3% (Skoczyńska *et al.*, 2013).

Σε μελέτη της **Κροατίας**, κατά τα έτη 2009-2014, βρέθηκε πως 38,9% των στελεχών είχαν μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη με εύρος MIC 0.09-0.25 $\mu\text{g/ml}$ και τα περισσότερα

από αυτά ανήκαν στην οροομάδα B. Δεν καταγράφηκε αντοχή στην πενικιλίνη (Bukovski *et al.*, 2016).

Στο **Ηνωμένο Βασίλειο** (Αγγλία, Ουαλία και Βόρεια Ιρλανδία), κατά το χρονικό διάστημα 2010-2019, εξετάστηκαν 4.122 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου για την ανάπτυξη αντοχής στην πενικιλίνη. Το 63% (2.591/4.122) των στελεχών ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη με τιμές MIC 0,004-0,064mg/l, το 34% (1.418 στελέχη) ήταν ευαίσθητα αλλά σε αυξημένες δόσεις με MIC 0,094-0,25mg/l, και το 3% (113 στελέχη) είχαν αντοχή με τιμές MIC 0,38-0,75mg/l (Willerton *et al.*, 2021). Η παρουσία στελεχών με αντοχή στην πενικιλίνη αυξήθηκε σημαντικά στην πορεία του χρόνου όπως προκύπτει από τις καταγραφές. Η χαμηλότερη καταγραφή ευαίσθητων στελεχών έγινε το 2015-16 και 2018-19 (52%) και η υψηλότερη καταγραφή για στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη έγινε το 2018-19 (7%) (Willerton *et al.*, 2021). Αναλυτικότερα, για την οροομάδα B, 55% των στελεχών ήταν ευαίσθητα, 42% είχαν μειωμένη ευαισθησία και 3% αντοχή. Γενικά, φαίνεται πως μειώνεται η επίπτωση της οροομάδας B ενώ ταυτόχρονα αυξάνονται τα μη-ευαίσθητα στελέχη της. Η ευαισθησία των στελεχών μειώθηκε από 67% το 2010-11 σε 38% το 2018-19. Αντίθετα, τα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία αυξήθηκαν από 32% το 2010/11 σε 54% το 2018/19 και τα στελέχη με αντοχή σημείωσαν και αυτά σημαντική άνοδο από 1% το 2010/22 σε 8% το 2018/19. Για την οροομάδα C, 53% των στελεχών ήταν ευαίσθητα, 42% εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία και 5% εμφάνισαν αντοχή. Η επίπτωση της οροομάδας C αυξήθηκε πολύ κατά τη διάρκεια της μελέτης και ταυτόχρονα αυξήθηκαν πολύ τα μη ευαίσθητα στελέχη. Το 2010-2011 καταγράφηκαν 92% ευαίσθητα στελέχη ενώ το 2019-2019 μόνο 54%. Ωστόσο, το 2015-2016 υπήρξε η χρονιά με τον μεγαλύτερο αριθμό στελεχών της menC μη-ευαίσθητων στην πενικιλίνη (28% PenS, 50% PenI, 27% PenR). Για τη οροομάδα W καταγράφηκαν τα εξής ποσοστά: 76% ευαίσθητα στελέχη, 21% στελέχη με μειωμένη ευαισθησία και 3% στελέχη με αντοχή. Για την οροομάδα W παρατηρείται επίσης σημαντική αύξηση της επίπτωσής της και ανάλογη αύξηση υπάρχει στα στελέχη αντοχής τα οποία διπλασιάστηκαν (από 4% το 2010-11 σε 8% το 2018-19). Όσον αφορά την οροομάδα Y συνολικά το ποσοστό των ευαίσθητων στελεχών ήταν 73%, των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία 26% και των στελεχών αντοχής 1%. Δεν παρατηρείται σημαντική αυξομείωση των ευαίσθητων και μη-ευαίσθητων στελεχών ανά τα χρόνια της μελέτης για την οροομάδα Y (Willerton *et al.*, 2021).

Πίνακας 5.1 Κατανομή στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα το προφίλ ευαισθησίας τους ανά μελέτη που εξετάστηκε

| Χώρα | Χρ. Διάστημα μελέτης | PenS (%) | PenI (%) | PenR(%) |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Ολλανδία | 1993-2012 | 63-99 | 0,9-37 | - |
| Σουηδία | 1995-2008 | 91,4 | 8,6 | - |
| Ιρλανδία | 1996-2016 | 86,9 | 13,1 | - |
| Γαλλία | 1999-2002 | 68,8 | 31,2 | - |
| | 2012-2015 | 74 | 26 | - |
| | 2017-2021 | 54 | 46 (43-57) | - |
| Ιταλία | 2000-2020 | | 98 | 2 |
| | 2006-2016 | 55 | 45 | 0,6 |
| Πορτογαλία | 2000-2001 | 62,4 | 37,6 | - |
| | 2012-2020 | 38,2 | 45,9 | 15,9 |
| Βέλγιο | 2000-2010 | 84,7 | 14,1 | 1,2 |
| Πολωνία | 2002-2011 | 84,2 | 14,3 | 1,5 |
| Κροατία | 2009-2014 | 61,1 | 38,9 | - |
| Ηνωμένο Βασίλειο | 2010-2019 | 63 | 34 | 3 |

*PenS: στελέχη ευαίσθητα στην πενικιλίνη

PenI: στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη

PenR: στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη

Πίνακας 5.2 Κατανομή των PenI στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου σε οροομάδες ανά μελέτη που εξετάστηκε

| | Σύνολο PenI (%) | Οροομάδα (%) | | | | | |
|-------------------------|-----------------|--------------|------|------|-----|----|------|
| | | B | C | W | Y | NG | άλλο |
| Ιρλανδία 1996-2016 | 13,1 | 71,9 | 14,6 | 11,8 | 1,6 | - | - |
| Γαλλία 1999-2002 | 31,2 | 26 | 40,6 | 37,6 | - | - | 23,9 |
| Πορτογαλία 2000-2001 | 37,6 | 14,6 | 82,9 | 2,4 | - | - | - |
| Ιταλία 2006-2016 | 45 | 31 | 55 | 2 | 12 | - | - |

5.1.2 Σιπροφλοξασίνη

Η καταγραφή στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη δεν είναι τόσο συχνή στην Ευρώπη σε αντίθεση με άλλες περιοχές του κόσμου.

Υπάρχουν μελέτες που αφορούν σε χώρες της Ευρώπης με μηδενικές καταγραφές μηνιγγιτιδοκοκκικών στελεχών με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι μελέτες της Σουηδίας (1995-2008), της Ιρλανδίας (1996-2016), της Πορτογαλίας (2000-2001), του Βελγίου (2000-2010) και της Πολωνίας (2002-2011) (Hedberg *et al.*, 2010; Bennett *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2006; Bertrand *et al.*, 2012; Skoczyńska *et al.*, 2013).

Ωστόσο, υπάρχουν έρευνες που υπογραμμίζουν την καταγραφή στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη στην Ευρώπη.

Αναλυτικότερα, στην **Ισπανία**, το χρονικό διάστημα 1999-2006, διεξήχθη έρευνα στην οποία μελετήθηκαν 5.300 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου, τα οποία απομονώθηκαν από ασθενείς και από ασυμπτωματικούς φορείς. Ανάμεσα σε αυτά υπήρχαν 10 στελέχη με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη, 4 από ασθενείς και 6 από φορείς του βακτηρίου. Τα 4 που απομονώθηκαν από ασθενείς, ανήκαν στην οροομάδα B (2 στελέχη), στην οροομάδα C (1 στέλεχος) και στην οροομάδα Y (1 στέλεχος). Τα 6 στελέχη που προέρχονταν από φορείς ανήκαν στις οροομάδες: B (2 στελέχη), W (2 στελέχη), Y (1 στέλεχος) και NG (1

στέλεχος). Ένα στέλεχος οροομάδας B που απομονώθηκε από ασθενή είχε ταυτόχρονα αντοχή στην πενικιλίνη. Ακόμη, ανάμεσα στα 6 στελέχη που απομονώθηκαν από φορείς, 3 εμφάνισαν αντοχή στην πενικιλίνη, 2 αντοχή στη ριφαμπικίνη και ένα μειωμένη ευαισθησία στη ριφαμπικίνη (Enriquez *et al.*, 2008).

Σε έρευνα που διεξήχθη στη **Γαλλία**, κατά τα έτη 1999-2008, εξετάστηκαν 4.900 στελέχη που απομονώθηκαν στη χώρα. Από αυτά, 3 στελέχη ανέπτυξαν αντοχή στη σιπροφλοξασίνη. Τα δύο ανήκαν στην οροομάδα A, απομονώθηκαν το 2004 από μια επτάχρονη και το 2007 από έναν 77χρονο και σχετίζονταν με ταξίδι σε ενδημικές περιοχές (Αφρική και Ινδία αντίστοιχα). Το τρίτο ανήκε στην οροομάδα W-135 και απομονώθηκε το 2006 από μία 82χρονη (Skoczynska *et al.*, 2008).

Στην **Ιταλία** διεξήχθη έρευνα στην οποία μελετήθηκαν 665 μηνιγγιτιδόκοκκοι οροομάδας C αποκλειστικά που απομονώθηκαν την εικοσαετία 2000-2020. Η μελέτη της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στη σιπροφλοξασίνη ξεκίνησε το 2005 και έκτοτε βρέθηκαν 2 στελέχη με αντοχή τα οποία αποτελούν το 0,3% του συνόλου του δείγματος (Vacca *et al.*, 2024). Σε ακόμα μία μελέτη της Ιταλίας, το διάστημα 2006-2016, απομονώθηκαν 2 στελέχη με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη (0,3%), ανάμεσα σε 866 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου. Το πρώτο ανήκε στην οροομάδα A και το δεύτερο στην οροομάδα C (Vacca *et al.*, 2018).

Στην **Πορτογαλία** εξετάστηκαν συνολικά για την αντιμικροβιακή τους ευαισθησία 296 στελέχη επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ΔΜΝ, τα έτη 2012-2020, και εντοπίστηκαν 3 στελέχη (0,7%) με χαμηλά επίπεδα αντοχής στη σιπροφλοξασίνη (MIC 0.094-0,38mg/l) για τα έτη 2012, 2014, 2016 αντίστοιχα (ένα στέλεχος ανά έτος). Ήταν όλα οροομάδας B και ταυτόχρονα ήταν μη-ευαίσθητα στην πενικιλίνη (Bettencourt *et al.*, 2023).

Στην **Κροατία** εντοπίστηκε ένα μόνο στέλεχος με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη ανάμεσα σε 22 στελέχη που απομονώθηκαν από νοσηλεύόμενους ασθενείς το 2009-2014 (Bukovski *et al.*, 2016).

Μετά από μελέτη στο **Ηνωμένο Βασίλειο** (Αγγλία, Ουαλία και Βόρεια Ιρλανδία), το χρονικό διάστημα 2010-2019, όπου μελετήθηκαν 4.122 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου, εντοπίστηκαν 5 στελέχη (0,1%) με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη (MIC 0,06-0,5mg/l). Η κατανομή αυτών σε οροομάδες είναι: ένα A, δύο B, ένα C και ένα NG (Willerton *et al.*, 2021).

Στην Αγγλία, το 2019, καταγράφηκαν 3 στελέχη με ανοχή στη σιπροφλοξασίνη και μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη τα οποία σχετίζονταν με πρόσφατο ταξίδι στη Μέκκα της Σαουδικής Αραβίας.

Στη **Γερμανία**, καταγράφηκαν 3 στελέχη με ανοχή στη σιπροφλοξασίνη σε άτομα που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες. Τα δύο πρώτα κρούσματα αφορούν σε δύο Αφγανούς αδελφούς (το 2016) οι οποίοι είχαν ανεπάρκεια συμπληρώματος και βρέθηκαν στη Γερμανία αναζητώντας άσυλο. Το τρίτο αφορά σε έναν χημειοθεραπευόμενο καρκινοπαθή και απομονώθηκε το 2019. Τα στελέχη που απομονώθηκαν στη Γερμανία σχετίζονταν επιδημιολογικά με εκείνα στην Αγγλία καθώς ανήκουν στο ίδιο κλωνικό σύμπλεγμα (Willerton *et al.*, 2020).

Πίνακας 5.3 Κατανομή των στελεχών με ανοχή στη σιπροφλοξασίνη σε οροομάδες

| | CipR στελέχη | Οροομάδα | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|----------|---|---|---|---|----|
| | | A | B | C | W | Y | NG |
| Ισπανία 1999-2006 | 4 | | 2 | 1 | | 1 | |
| Γαλλία 1999-2008 | 3 | 2 | | | 1 | | |
| Ιταλία 2006-2016 | 2 | 1 | | 1 | | | |
| Ιταλία 2000-2020 | 2 | | | 2 | | | |
| Πορτογαλία 2012-2020 | 3 | | 3 | | | | |
| Κροατία 2009-2014 | 1 | | | | | | |
| Ηνωμένο Βασίλειο 2010-2019 | 5 | 1 | 2 | 1 | | | 1 |
| Γερμανία 2016-2019 | 3 | | | | | | |

*CipR: στελέχη με ανοχή στη σιπροφλοξασίνη

5.1.3 Ριφαμπικίνη

Η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στη ριφαμπικίνη δεν είναι τόσο συχνή στην Ευρώπη αλλά αποτελεί μείζον πρόβλημα Δημόσιας Υγείας ειδικά για τις χώρες που τη χρησιμοποιούν ως χημειοπροφύλαξη πρώτης επιλογής. Συνήθως, η αντοχή στη ριφαμπικίνη δεν υπάρχει *a priori* αλλά, παρουσιάζεται σε δευτερογενή κρούσματα μετά από πρότερη χρήση της ως αντιβιοτικό χημειοπροφύλαξης (Taha *et al.*, 2007).

Στην **Ολλανδία**, διεξήχθη έρευνα τα έτη 1993-2012, και από τα 7.628 στελέχη που μελετήθηκαν, τα 3 εμφάνισαν αντοχή στη ριφαμπικίνη. Επιπλέον, ένα εξ αυτών ήταν μη-ευαίσθητο στην πενικιλίνη (Bijlsma *et al.*, 2014).

Σε μελέτη που διεξήχθη στη **Σουηδία**, απομονώθηκε, το 2001, ένα στέλεχος (0,1%) από τα 717 που μελετήθηκαν, με μειωμένη ευαισθησία στη ριφαμπικίνη με τιμή MIC 0,38mg/l το οποίο ανήκε στην οροομάδα B (Hedberg *et al.*, 2010).

Στην **Ιρλανδία** (1996-2016), σε μελέτη εντοπίστηκαν 12/1.359 στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στη ριφαμπικίνη (0,9%) τα οποία ανήκαν στην οροομάδα C (8 στελέχη) και στην οροομάδα B (4 στελέχη) με τιμές MIC $\geq 0,5$ mg/l (Bennett *et al.*, 2021).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη **Γαλλία**, για την τετραετία 1999-2002, μελετήθηκαν 2.167 κλινικά δείγματα μηνιγγιτιδόκοκκου. Παρατηρήθηκαν ένα στέλεχος με μειωμένη ευαισθησία στη ριφαμπικίνη (οροομάδας W) και ένα με αντοχή (οροομάδας C) (Antignac *et al.*, 2003). Ακόμη, στη Γαλλία, ανάμεσα σε 3.904 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου που απομονώθηκαν το 2002-2007 στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς, 8 ανέπτυξαν αντοχή στη ριφαμπικίνη (0,2%) με MIC >1mg/l και 27 (0,69%) εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία στη ριφαμπικίνη με τιμές MIC 0,38-1mg/l (Skoczynska *et al.*, 2009).

Σε μελέτη του **Βελγίου**, όπου μελετήθηκαν 1.933 στελέχη *N.meningitidis*, για τα έτη 2000-2010, απομονώθηκε ένα μόνο στέλεχος με αντοχή στη ριφαμπικίνη το 2007 (Bertrand *et al.*, 2012).

Στην **Ιταλία**, σε μελέτη για την αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C, το χρονικό διάστημα 2000-2020, καταγράφηκαν 9 στελέχη με αντοχή στη ριφαμπικίνη τα οποία εκφράζουν το 0,9% των στελεχών οροομάδας C που μελετήθηκαν συνολικά (Vacca *et al.*, 2024). Επιπρόσθετα, στην Ιταλία, ερευνητές μελέτησαν στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου, το 2006-2016, και εντόπισαν 6/866 στελέχη (0,7%) με αντοχή στη ριφαμπικίνη. Ένα

ανήκε στην οροομάδα B, ένα ήταν NG και 4 στην οροομάδα C εκ των οποίων τα τρία εμφάνισαν πολύ υψηλά επίπεδα αντοχής (MIC 32μg/ml) σε σύγκριση με τα υπόλοιπα (MIC 0,38-2μg/ml) (Vacca *et al.*, 2018).

Στην **Πολωνία**, μελετήθηκαν 1.373 στελέχη, τα οποία απομονώθηκαν τα έτη 2002-2011. Από αυτά βρέθηκαν 4 στελέχη με αντοχή στη ριφαμπικίνη και η κατανομή τους σε οροομάδες ήταν η εξής: 2 B, 1 C, 1 W (Skoczyńska *et al.*, 2013).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην **Πορτογαλία**, 2000-2001, όλα τα στελέχη που μελετήθηκαν ήταν ευαίσθητα στη ριφαμπικίνη (Ferreira *et al.*, 2006). Αντίθετα, σε επόμενη μελέτη, το χρονικό διάστημα 2003-2020, απομονώθηκαν 4/296 στελέχη (1,3%) οροομάδας B με αντοχή στη ριφαμπικίνη και ήταν όλα μη-ευαίσθητα στην πενικιλίνη (απομονώθηκαν όλα το διάστημα 2015-2018) (Bettencourt *et al.*, 2023).

Στο **Ηνωμένο Βασίλειο**, για τα έτη 2010-2019, καταγράφηκαν 2 στελέχη (0,05%) αντοχής στη ριφαμπικίνη ανάμεσα σε 4.122 στελέχη που μελετήθηκαν. Το πρώτο απομονώθηκε το 2012/13 και ανήκε στην οροομάδα B και το δεύτερο απομονώθηκε το 2015/16 και ανήκε στην οροομάδα C με τιμές MIC 0,5 και >32mg/l αντίστοιχα (Willerton *et al.*, 2021).

Στην **Ουγγαρία**, το 2017 καταγράφηκε το πρώτο στέλεχος με αντοχή στη ριφαμπικίνη στη χώρα και δημοσιεύτηκε ως μελέτη περίπτωσης. Επρόκειτο για έναν στρατιώτη που μολύνθηκε δύο φορές με μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας Y σε διάστημα 6 εβδομάδων και θεραπεύτηκε με κεφτριαξόνη. Οι στενές επαφές του στο στρατόνα έλαβαν ριφαμπικίνη ως προφυλακτική αγωγή. Σε εργαστηριακό έλεγχο αντοχής των στελεχών του κρούσματος και των επαφών του για την πιθανή ανεύρεση στελεχών αντοχής που θα δικαιολογούσαν την επαναμόλυνση του στρατιώτη σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα βρέθηκε το στέλεχος με αντοχή στη ριφαμπικίνη το οποίο θεωρείται ότι προέκυψε κατά τη διάρκεια χορήγησης της προφυλακτικής αγωγής στους υπόλοιπους στρατιώτες και επαναμόλυνε τον πρώτο (Toth *et al.*, 2017).

Τέλος, αναφέρεται πως έρευνα που έγινε στην **Κροατία** δεν κατέγραψε στελέχη με αντοχή έναντι της ριφαμπικίνης για τα έτη 2009-2014 (Bukovski *et al.*, 2016).

Πίνακας 5.4 Κατανομή στελεχών με αντοχή στη ριφαμπικίνη σε οροομάδες

| | RifR στελέχη | Οροομάδα | | | | |
|-------------------------------|-----------------|----------|---|---|---|----|
| | | B | C | W | Y | NG |
| Ολλανδία 1993-2012 | 3 | | | | | |
| Σουηδία 1995-2018 | 1 | 1 | | | | |
| Γαλλία 2002-2007 | 8 | | | | | |
| Βέλγιο 2000-2010 | 1 | | | | | |
| Ιταλία | 2006-2016 | 6 | 1 | 4 | | 1 |
| | 2000-2020 | 9 | | 9 | | |
| Πολωνία 2002-2011 | 4 | 2 | 1 | 1 | | |
| Πορτογαλία 2003-2020 | 4 | 4 | | | | |
| Ηνωμένο Βασίλειο 2010-2019 | 2 | 1 | 1 | | | |
| Ουγγαρία 2017 | 1 | | | | 1 | |

*RifR: στελέχη με αντοχή στη ριφαμπικίνη

5.1.4 Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς

Μελέτες έχουν γίνει για την ανεύρεση στελεχών μηνιγγιτιδόκοκκου με αντοχή σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Όταν παρουσιάζεται μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη φαίνεται πως επηρεάζεται η ευαισθησία και σε άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης όπως οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη) (Antignac *et al.*, 2003).

Πολλές μελέτες σε χώρες της Ευρώπης δείχνουν την απουσία στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Μελέτες με τέτοια

αποτελέσματα διενεργήθηκαν στην Ολλανδία (1993-2020), τη Σουηδία (1995-2008), την Ιρλανδία (1996-2016), την Ισπανία (1999-2006), το Βέλγιο (2000-2010), την Ιταλία (2000-2020; 2006-2016), την Πορτογαλία (2000-2001; 2003-2020), την Πολωνία (2002-2011) και την Κροατία (2009-2014) (Bijlsma *et al.*, 2014; Hedberg *et al.*, 2010; Bennett *et al.*, 2021; Enriquez *et al.*, 2008; Bertrand *et al.*, 2012; Vacca *et al.*, 2018; Vacca *et al.*, 2024; Ferreira *et al.*, 2006; Bettencourt *et al.*, 2023; Skoczylska *et al.*, 2013; Bukovski *et al.*, 2016).

Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται να ανδύεται αντοχή και στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη του **Ηνωμένου Βασιλείου** (2010-2019), απομονώθηκε ένα στέλεχος οροομάδας B το οποίο εμφάνισε αντοχή στη κεφοταξίμη με MIC 0,25mg/l και ταυτόχρονη αντοχή στην πενικιλίνη (Willerton *et al.*, 2021). Επιπρόσθετα, σε μελέτη που έλαβε χώρα στη **Γαλλία** (2017-2021), βρέθηκαν 30/1.255 στελέχη (2,4%) με μειωμένη ευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Σχεδόν όλα αυτά τα στελέχη ανήκαν στην οροομάδα C και είχαν ταυτόχρονα μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη (Deghmane *et al.*, 2023).

5.2 Αντιμικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα

Η πρώτη έρευνα που αφορά στην αντιμικροβιακή αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στην Ελλάδα είναι των Tzanakaki *et al.* (1992). Έχοντας χωρίσει τα στελέχη σε τρεις κατηγορίες [στελέχη από ασθενείς, φορείς (μαθητές και νεοσύλλεκτους στρατιώτες)] διερευνάται η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου σε πενικιλίνη, σουλφομεθοξαζόλη, ριφαμπικίνη, κεφακλόρη και σιπροφλοξασίνη.

Όσον αφορά την πενικιλίνη βρέθηκαν στελέχη με μειωμένη ευαισθησία σε ποσοστό 48,3% για τους ασθενείς (15/31 ασθενείς). Τα στελέχη που απομονώθηκαν από τους ασθενείς ανήκαν στις οροομάδες B, C και κάποια ήταν NG. Από αυτά το 50% των στελεχών οροομάδας B, το 37,5% των στελεχών οροομάδας C και το 60% των στελεχών που δεν ταξινομήθηκαν σε κάποια οροομάδα (NG) αφορούσαν στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη (Tzanakaki *et al.*, 1992).

Όσον αφορά τη ριφαμπικίνη και τη σιπροφλοξασίνη δεν εντοπίστηκαν στελέχη με αντοχή σε ασθενείς παρά μόνο σε φορείς του μηνιγγιτιδόκοκκου (Tzanakaki *et al.*, 1992).

Σε μελέτη που διενεργήθηκε το χρονικό διάστημα 1993-1997 διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, από 0,57/100.000 κατοίκους το 1993 αυξήθηκε σε 2,65/100.000 κατοίκους το 1997. Αυτή η ραγδαία των κρουσμάτων παρατηρήθηκε επίσης στον Καναδά και στη Τσεχία και πιθανώς οφείλεται στο μολυσματικό κλώνο C:2a:P1.2,P1.5 (Kremastinou *et al.*, 1999). Μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη εμφάνισαν 1/22 (4%) στελέχη που απομονώθηκαν το 1993-94 και 13/192 (6,7%) που απομονώθηκαν την περίοδο 1995-97. Συνολικά, 14/214 (6,5%) στελέχη εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη. Όλα τα στελέχη που μελετήθηκαν παρουσίασαν ευαισθησία στη σιπροφλοξασίνη και τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη και κεφτριαξόνη). Τέλος, ένα στέλεχος εμφάνισε αντοχή στη ριφαμπικίνη (Kremastinou *et al.*, 1999).

Μελετώντας την επιδημιολογία της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στην Ελλάδα για το χρονικό διάστημα 2006-2016 προέκυψαν οι ακόλουθες πληροφορίες σχετικά με την αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου. Η πλειοψηφία των στελεχών που εξετάστηκαν (71,7%) ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη (175/244) με τιμές MIC <0,094mg/l. Μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη καταγράφηκε σε ποσοστό 18,9% (46/244) με MIC 0,094-0,25mg/l και αντοχή σε 9,4% (23/244) με MIC >0,25mg/l. Τα στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη απομονώθηκαν κυρίως το διάστημα 2013-2016 (17/23 στελέχη) και η πλειονότητα ανήκε στην οροομάδα B (21/23; 91,3%) ενώ δύο ανήκαν στην οροομάδα C (2/23; 8,7%) (Flountzi *et al.*, 2019).

Το διάστημα αυτό απομονώθηκαν ακόμα, δύο στελέχη με αντοχή στην κεφοταξίμη με MIC \geq 0,125mg/l (2/244; 0,8%) αλλά κανένα με αντοχή στη κεφτριαξόνη. Ταυτόχρονα, καταγράφηκαν κάποια στελέχη με αντοχή στη ριφαμπικίνη (4/244; 1,6%) με MIC >0,25mg/l και τη σιπροφλοξασίνη (3/244; 1,2%) με MIC >0,03mg/l (Flountzi *et al.*, 2019).

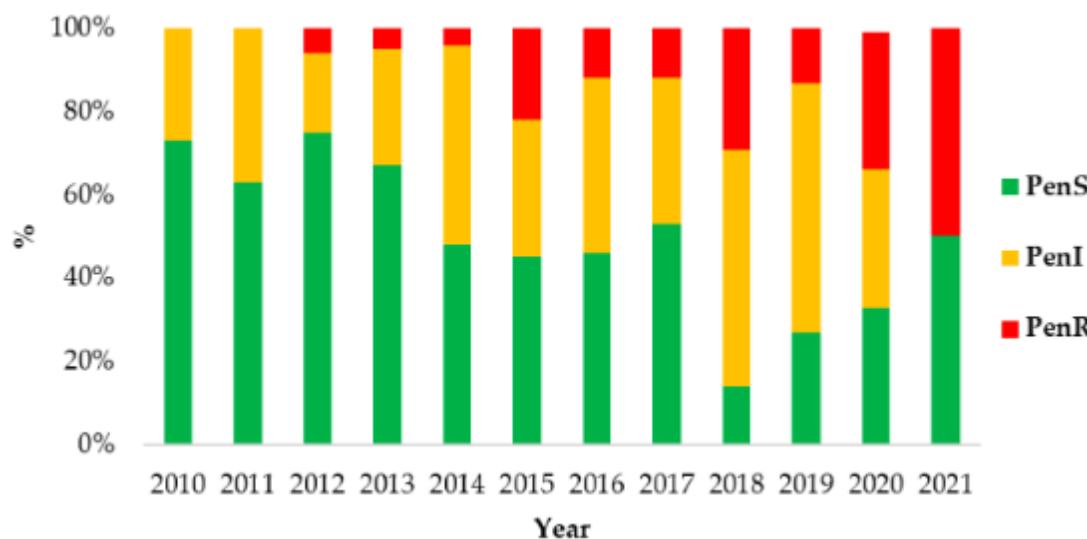
Σε έρευνα των Spiliopoulou *et al.* (2023) μελετήθηκαν συνολικά 192 στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου για την αντιμικροβιακή τους αντοχή τα οποία απομονώθηκαν το χρονικό διάστημα 2010-2021. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5.5) παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία από τις καταγραφές.

Πίνακας 5.5 Αντιμικροβιακή αντοχή ανά έτος, Ελλάδα, 2010-2021 (Spilioroulou *et al.*, 2023)

| MIC Values by Antibiotic | Number of Isolates by Year (%) | | | | | | | | | | | | Total (n = 192) |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | 2010 (n = 22) | 2011 (n = 16) | 2012 (n = 17) | 2013 (n = 18) | 2014 (n = 21) | 2015 (n = 18) | 2016 (n = 26) | 2017 (n = 17) | 2018 (n = 14) | 2019 (n = 15) | 2020 (n = 6) | 2021 (n = 2) | |
| Penicillin | | | | | | | | | | | | | |
| Pen ^S ≤ 0.064 mg/L | 16 (73%) | 10 (63%) | 13 (75%) | 12 (67%) | 10 (48%) | 8 (45%) | 12 (46%) | 9 (53%) | 2 (14%) | 4 (27%) | 2 (33%) | 1 (50%) | 99 |
| Pen ^I 0.094–0.25 mg/L | 6 (27%) | 6 (37%) | 3 (19%) | 5 (28%) | 10 (48%) | 6 (33%) | 11 (42%) | 6 (35%) | 8 (57%) | 9 (60%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 72 |
| Pen ^R > 0.25 mg/L | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (5%) | 1 (4%) | 4 (22%) | 3 (12%) | 2 (12%) | 4 (29%) | 2 (13%) | 2 (33%) | 1 (50%) | 21 |
| Ciprofloxacin | | | | | | | | | | | | | |
| Cip ^S ≤ 0.016 mg/L | 22 | 16 | 17 | 18 | 21 | 18 | 26 | 17 | 14 | 15 | 4 | 2 | 190 |
| Cip ^R > 0.016 mg/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Rifampicin | | | | | | | | | | | | | |
| Rif ^S ≤ 0.25 mg/L | 22 | 16 | 17 | 18 | 21 | 17 | 26 | 17 | 14 | 15 | 6 | 2 | 191 |
| Rif ^R > 0.25 mg/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Όσον αφορά την πενικιλίνη 99 στελέχη (52%) ήταν ευαίσθητα με τιμές MIC 0,006-0,064mg/l, 72 (37%) είχαν μειωμένη ευαισθησία με MIC 0,094-0,25mg/l και 21 (11%) εμφάνισαν αντοχή στην πενικιλίνη με MIC 0,38-0,75mg/l. Κατά την πορεία της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση στην ευαισθησία και αύξηση στα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία και στα στελέχη με αντοχή (Γράφημα 5.1). Περεταίρω ανάλυση ανά οροομάδα, ποσοστό 95% των στελεχών (20/21) με αντοχή στην πενικιλίνη ανήκε στην οροομάδα B και το 5% στην οροομάδα W (ένα στέλεχος) (Spilioroulou *et al.*, 2023).

Γράφημα 5.1 Ευαισθησία στην πενικιλίνη στα στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου ανά έτος, Ελλάδα , 2010-2021 (Spilioroulou *et al.*, 2023)



Ως προς την αντοχή στη σιπροφλοξασίνη, δύο στελέχη από τα 192 (1%) εμφάνισαν αντοχή με MIC 0,25mg/l. Ανήκαν στην οροομάδα B και προήλθαν από μια συρροή κρουσμάτων από ένα κέντρο φιλοξενίας μεταναστών (Tzanakaki *et al.*, 2020). Και τα δύο αυτά στελέχη είχαν ταυτόχρονα αντοχή στην πενικιλίνη.

Ένα στέλεχος παρουσίασε αντοχή στη ριφαμπικίνη με MIC 0,38mg/l και ανήκε στην οροομάδα B (Spilioroulou *et al.*, 2023).

Όλα τα στελέχη που μελετήθηκαν ήταν ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς [κεφοταξίμη (MIC ≤ 0,002-0,125mg/l) και κεφτριαξόνη (MIC ≤ 0,002-0,094mg/l)] (Spilioroulou *et al.*, 2023).

Πίνακας 5.6 Κατανομή των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου ανάλογα με την ευαισθησία τους στην πενικιλίνη ανά μελέτη στην Ελλάδα

| Χρ. Διάστημα μελέτης | PenS (%) | PenI (%) | PenR (%) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1992 | 51,7 | 48,3 | - |
| 1993-1997 | 93,5 | 6,5 | - |
| 2006-2016 | 71,7 | 18,9 | 9,4 |
| 2010-2021 | 52 | 37 | 11 |

*PenS: στελέχη ευαίσθητα στην πενικιλίνη

PenI: στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη

PenR: στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη

5.3 Επιρροές

Η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά επηρεάζει πολύπλευρα τα θεραπευτικά σχήματα και τη χημειοπροφύλαξη. Με την εξέλιξη της αντοχής, τα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά σχήματα χάνουν τη δυναμικότητα και αποτελεσματικότητά τους, περιπλέκοντας έτσι τη διαχείριση της ΔΜΝ, οδηγώντας σε αποτυχημένη θεραπεία, αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα.

Όταν απομονώνονται στελέχη με αντοχή στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αντιμετώπιση και τη χημειοπροφύλαξη της ΔΜΝ, όπως η πενικιλίνη και η σιπροφλοξασίνη, πρέπει να γίνεται αντικατάστασή τους από άλλα που είναι ακόμα αποτελεσματικά, όπως οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Ίσως ακόμα χρειαστεί συνδυαστική θεραπεία με παραπάνω από ένα αντιβιοτικά ή η χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φανεί αποτελεσματική η χορήγηση μεγαλύτερης δοσολογίας αντιβιοτικού ή η επέκταση της διάρκειας θεραπείας. Όταν εμφανίστηκε η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στην πενικιλίνη, ξεκίνησε η χορήγηση αυξημένων δόσεων πενικιλίνης ως θεραπεία. Αυτό είχε θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη θεραπεία των ασθενών αλλά δεν κατάφερε να αναστείλει την ανάπτυξη αντοχής. Επομένως, η χορήγηση αυξημένων δόσεων αντιβιοτικών είναι ένα προσωρινό μέτρο. Πολλές χώρες επιλέγουν τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς ως αντιβιοτικά πρώτης επιλογής έως ότου έχουν διαθέσιμο το αντιβιογράμμα του μηνιγγιτιδοκοκκικού στελέχους.

Ακόμη, η διενέργεια δοκιμασίας ευαισθησίας στο εργαστήριο μπορεί εύκολα να αναδείξει τη δόκιμη θεραπεία για το εκάστοτε στέλεχος του μηνιγγιτιδόκοκκου που απομονώνεται. Αυτή η πρακτική ίσως είναι πιο χρήσιμη να εφαρμόζεται σε χώρες με αυξημένα ποσοστά στελεχών αντοχής, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, ώστε η θεραπεία να είναι στοχευμένη και επιτυχής.

Τέλος, η συνεχής επιτήρηση της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι απαραίτητη για την ανίχνευση αναδυόμενων στελεχών αντοχής και την καθοδήγηση των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας.

Συνολικά, ο αντίκτυπος της μικροβιακής αντοχής υπογραμμίζει τη σημασία της συνετής χρήσης αντιβιοτικών, των αντιμικροβιακών πρακτικών διαχείρισης και της συνεχούς έρευνας για την ανάπτυξη νέων επιλογών θεραπείας για την αποτελεσματική καταπολέμηση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Διεισδυτική Μηνιγγιτιδοκοκκική Νόσος (ΔΜΝ) αποτελεί μεγάλο πρόβλημα παγκοσμίως λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου αλλά και της υψηλής θνητότητας που καταγράφεται. Ένα ακόμα πρόβλημα έρχεται να προστεθεί στη διαχείριση της ΔΜΝ και αυτό είναι η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά η οποία είναι διαρκώς αυξανόμενη. Η αύξηση των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία ή χημειοπροφύλαξη μπορεί να σταθεί τροχοπέδη στην εξέλιξη της διαχείρισης της ΔΜΝ παγκοσμίως (Acevedo *et al.*, 2018).

Στην Ευρώπη, τα τελευταία χρόνια, από το 2020 και μετά, έχει παρατηρηθεί μεγάλη μείωση της επίπτωσης της ΔΜΝ και αυτό πιθανόν να οφείλεται στην πανδημία του Covid-19. Φαίνεται πως η μειωμένη επίπτωση της ΔΜΝ συνδέεται με τα αυστηρά δημοσιονομικά μέτρα που εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας και αφορούσαν τα μέτρα ατομικής προστασίας (χρήση μάσκας προστασίας κ.ά.) και την αποφυγή συγχρωτισμού (Alderson *et al.*, 2022).

Η συνολική επίπτωση του μηνιγγιτιδόκοκκου για το 2022 στην Ευρώπη ήταν 0,3/100.000 κατοίκους σε σύγκριση με 0,6/100.000 κατοίκους το 2018 (πριν τον Covid-19), 0,74 το 2010 και 1,6 το 2000 (ECDC, Atlas, προσπελάστηκε 20 Αυγούστου 2024). Η οροομάδα που κυριαρχεί είναι η Β τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Ελλάδα. Ακολουθούν οι οροομάδες Υ και W ενώ η C καταγράφει πολύ χαμηλά ποσοστά (ECDC, 2024). Η οροομάδα C καταγράφει χαμηλά ποσοστά από το 2000 και μετά καθώς ξεκίνησε η διάθεση του ανασυνδυασμένου εμβολίου για τον μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας C.

Αναφορικά με τις μελέτες ευαισθησίας του μηνιγγιτιδόκοκκου στην **πενικιλίνη**, οι πρώτες έρευνες που έγιναν στη Ευρώπη για να καταγράψουν την υφιστάμενη κατάσταση της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά, παρουσιάζουν δεδομένα με υψηλά επίπεδα ευαισθησίας, χαμηλά επίπεδα μειωμένης ευαισθησίας και απουσία αντοχής. Τα εν λόγω δεδομένα προέκυψαν από μελέτες που εκπονήθηκαν στη Σουηδία (1995-2008) με ευαισθησία 91,4% και μειωμένη ευαισθησία 8,6% και την Ιρλανδία με ευαισθησία 86,9% και μειωμένη ευαισθησία 13,1% (Hedberg *et al.*, 2010; Bennett *et al.*, 2021).

Η αντοχή του μηνιγγιτιδόκοκκου στη Γαλλία από το 1999 έως το 2015 μελετάται σε δύο έρευνες και παραμένει σε σταθερά επίπεδα όσον αφορά την ευαισθησία στην πενικιλίνη.

Καταγράφονται ποσοστά ευαισθησίας 68,8% και 74% και μειωμένης ευαισθησίας 31,2% και 26% για τα έτη 1999-2002 και 2012-2015 αντίστοιχα (Antignac *et al.*, 2003; Deghmane *et al.*, 2016). Αντίθετα, το διάστημα 2017-2021, στη Γαλλία, παρατηρείται σημαντική μείωση των ευαίσθητων στελεχών (54%) και αύξηση των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία (46%) (Deghmane *et al.*, 2022). Τα παραπάνω δεδομένα, της τελευταίας μελέτης που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία, συμφωνούν με τα αποτελέσματα μελέτης που διεξήχθη στην Ιταλία, για το διάστημα 2006-2016, η οποία καταγράφει ευαισθησία σε ποσοστό 55% και μειωμένη ευαισθησία σε 45% των στελεχών. Η μόνη διαφορά είναι πως στα αποτελέσματα της μελέτης της Ιταλίας γίνεται η πρώτη αναφορά σε στελέχη αντοχής στην πενικιλίνη στην Ευρώπη με ποσοστό 0,6% (6 στελέχη) (Vacca *et al.*, 2018) και είναι το μικρότερο ποσοστό στελεχών αντοχής που είχε καταγραφεί στην Ευρώπη μέχρι το 2022. Μελέτη της Πορτογαλίας (2000-2001) καταγράφει ευαισθησία στην πενικιλίνη 62,4%, ποσοστό χαμηλότερο από εκείνο της Γαλλίας για το ίδιο χρονικό διάστημα (68,8%) και μειωμένη ευαισθησία 37,6%, ποσοστό κατά τι αυξημένο σε σύγκριση με εκείνο της Γαλλίας. Η αναλογία αυτή αντιστρέφεται περαιτέρω στην Πορτογαλία (2012-2020) αγγίζοντας το μικρότερο ποσοστό ευαισθησίας (38,2%) και το υψηλότερο αντοχής (15,9%) που έχει καταγραφεί στην Ευρώπη ενώ, τα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία παραμένουν στα ίδια επίπεδα με τις προαναφερθείσες χώρες (45,9%) (Bettencourt *et al.*, 2023).

Δεδομένα από το Βέλγιο και την Πολωνία βρίσκονται σε απόλυτη συμφωνία βάσει των καταγραφών τους για το ίδιο χρονικό διάστημα. Στο Βέλγιο (2000-2010), καταγράφεται ευαισθησία 84,7%, μειωμένη ευαισθησία 14,1% και αντοχή 1,2% (Bertrand *et al.*, 2012). Στην Πολωνία (2002-2011) καταγράφεται ευαισθησία 84,2%, μειωμένη ευαισθησία 14,3% και αντοχή 1,5% (Skoczynska *et al.*, 2013).

Μελέτη της Κροατίας (2009-2014), η οποία ακολουθεί χρονικά τις δύο προηγούμενες παρουσιάζει μείωση στην ευαισθησία (61,1%) και αύξηση στη μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη (38,9%) ενώ κάνει μηδενική καταγραφή στελεχών αντοχής (Bukovski *et al.*, 2016). Τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα με εκείνα που απορρέουν από έρευνα του Ηνωμένου Βασιλείου (2010-2019), το οποίο καταγράφει ευαισθησία 63%, μειωμένη ευαισθησία 34% αλλά και αντοχή 3% (Willerton *et al.*, 2021).

Στην Ελλάδα, η πρώτη έρευνα που έγινε για τη μελέτη της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά είναι του 1992 (Tzanakaki *et al.*, 1992) όπου, σχεδόν τα μισά στελέχη που

μελετήθηκαν εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη (48,3%) και κανένα στέλεχος δεν εμφάνισε αντοχή στη σιπροφλοξασίνη και τη ριφαμπικίνη. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ υψηλό αν το συγκρίνουμε με δεδομένα από την Ολλανδία η οποία για το διάστημα 1993-2012 κατέγραψε στελέχη με μειωμένη ευαισθησία σε ποσοστά 0,9-37% (Bijlsma *et al.*, 2014). Η επόμενη έρευνα που κάνει καταγραφή της κατάστασης στην Ελλάδα (1993-1997) δείχνει μια κάπως διαφορετική εικόνα με 93,5% των στελεχών να είναι ευαίσθητα στην πενικιλίνη και μόνο 6,5% να έχουν μειωμένη ευαισθησία (Kremastinou *et al.*, 1999). Τα δεδομένα αυτής της μελέτης βρίσκονται σε αρμονία με εκείνα της Σουηδίας (ευαισθησία 91,4%, μειωμένη ευαισθησία 8,6%) και της Ιρλανδίας (ευαισθησία 86,9%, μειωμένη ευαισθησία 13,1%) (Hedberg *et al.*, 2010; Bennett *et al.*, 2021). Μια ακόμα μελέτη των δεδομένων της Ελλάδας (2006-2016) καταγράφει για την πενικιλίνη ευαισθησία σε 71,7% των στελεχών, μειωμένη ευαισθησία σε 18,9% και αντοχή για πρώτη φορά σε 9,4% (Flountzi *et al.*, 2019). Τα στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη ανήκαν όλα στην οροομάδα B (21/23) εκτός από δύο που ανήκαν στην οροομάδα C (2/23) (Flountzi *et al.*, 2019). Συγκρίνοντας με μελέτη της Ιταλίας για το ίδιο χρονικό διάστημα παρατηρείται πως αν και η Ελλάδα έχει περισσότερα ευαίσθητα στελέχη (71,7% έναντι 55%) και λιγότερα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία (18,9% έναντι 45%) εντούτοις έχει στελέχη με αντοχή 9,4% έναντι της Ιταλίας η οποία δεν έχει καταγράψει κανένα ποσοστό αντοχής (Vacca *et al.*, 2018). Η έρευνα των Spiliopoulou *et al.* (2023), στην οποία μελετήθηκαν στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου για το χρονικό διάστημα 2010-2021, έδειξε ότι 52% των στελεχών ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη, 37% είχαν μειωμένη ευαισθησία και 11% εμφάνισαν αντοχή. Και σε αυτή τη μελέτη, τα στελέχη με αντοχή ανήκαν κατά 95% στην οροομάδα B (20/21) και ένα μόνο στην οροομάδα C (1/21). Τα στοιχεία αυτά κινούνται στα ίδια επίπεδα με εκείνα του Ηνωμένου Βασιλείου (ευαισθησία 63%, μειωμένη ευαισθησία 34%, αντοχή 3%) (Willerton *et al.*, 2021) αλλά καταγράφεται υψηλότερο ποσοστό αντοχής στην Ελλάδα (Spiliopoulou *et al.*, 2023).

Μελετώντας το σύνολο των δεδομένων για την Ελλάδα, προκύπτει ότι η ευαισθησία στην πενικιλίνη φαίνεται να μειώνεται σταθερά ενώ παρατηρείται αύξηση στη μειωμένη ευαισθησία στον στελεχών (από 6,5% σε 37% σε βάθος μιας 20ετίας και πλέον). Η αντοχή παραμένει σε σταθερά επίπεδα σύμφωνα με τις καταγραφές (9,4% και 11%) και αφορά κυρίως την οροομάδα B.

Μελετώντας την κατανομή των στελεχών με μειωμένη ευαισθησία ανά οροομάδα φαίνεται ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη οροομάδα η οποία να συνδέεται με την αντοχή. Η μελέτη

της Ιρλανδίας καταγράφει πολύ υψηλά ποσοστά οροομάδας B (71,9%). Η μελέτη της Γαλλίας καταγράφει στελέχη με μειωμένη ευαισθησία οροομάδας C σε ποσοστό 40,6% και οροομάδας W σε ποσοστό 37,5%. Η Πορτογαλία καταγράφει εξαιρετικά υψηλό ποσοστό για την οροομάδα C (82,9%). Τέλος, στην Ιταλία περισσότερα από τα μισά στελέχη (55%) ανήκουν επίσης στην οροομάδα C ενώ εμφανίζεται ακόμα η οροομάδα Y σε ποσοστό 12%.

Στην Ευρώπη, η καταγραφή στελεχών με ανοχή στη **σιπροφλοξασίνη** είναι σπάνια με ποσοστά <1% και χωρίς κάποια οροομάδα να υπερισχύει η οποία είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν από τις αντίστοιχες μελέτες στη χώρα μας.

Η πρώτη καταγραφή στελεχών ανοχής στη σιπροφλοξασίνη για την Ελλάδα έγινε το χρονικό διάστημα 2006-2016 όπου βρέθηκε σε ποσοστό 1,2% (Flountzi *et al.*, 2019) με περαιτέρω καταγραφή 2 στελεχών τα οποία απομονώθηκαν από δομή φιλιξενίας μεταναστών (Tzanakaki *et al.*, 2020). Προκύπτει η ανάγκη διενέργειας συζήτησης για το αν είναι χρήσιμο να εφαρμόζονται επιπλέον μέτρα προφύλαξης (χημειοπροφύλαξης) σε χώρους όπως τα κέντρα υποδοχής μεταναστών στα οποία υπάρχει συγχρωτισμός ατόμων τα οποία προέρχονται από χώρες με υψηλά επίπεδα ανοχής στη σιπροφλοξασίνη όπως η Ασία και η υποσαχάρια Αφρική. Να αναφέρουμε πως σε πρόσφατη μελέτη της Κίνας φαίνεται ότι το ποσοστό ανοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου για το σύνολο των οροομάδων ανέρχεται στο 24,9% (Xu *et al.*, 2021). Στην Κίνα πλέον, η σιπροφλοξασίνη δεν χρησιμοποιείται ως αντιβιοτικό πρώτης επιλογής για την προφυλακτική αγωγή στενών επαφών κρούσματος (Zhu *et al.*, 2014).

Η ανοχή στη **ριφαμπικίνη** στην Ευρώπη κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα και χωρίς να σχετίζεται με κάποια συγκεκριμένη οροομάδα. Για την Ελλάδα, η ανοχή στη ριφαμπικίνη είναι επίσης σταθερή αλλά σε χαμηλό ποσοστό. Ένα στέλεχος καταγράφηκε το 1999 (Kremastinou *et al.*, 1999), 4 στελέχη το 2019 (Flountzi *et al.*, 2019) και ένα στέλεχος το 2023 (Spiliouroulou *et al.*, 2023). Η επιτήρηση της ανοχής στη ριφαμπικίνη είναι εξαιρετικά σημαντική ιδιαίτερα για τις χώρες που τη χρησιμοποιούν ως αντιβιοτικό πρώτης επιλογής για χημειοπροφύλαξη όπως η Γαλλία (Delaune *et al.*, 2023). Οι αρχές της Δημόσιας Υγείας στη Γαλλία, στην προσπάθεια να αποφύγουν τη δημιουργία και εξάπλωση στελεχών ανοχής στα χημειοπροφυλακτικά φάρμακα έχουν θέσει αυστηρό ορισμό για τις στενές επαφές του κρούσματος (Delaune *et al.*, 2023).

Τέλος, οι **κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς** φαίνεται να μην έχουν αναπτύξει ακόμα μηχανισμούς αντοχής καθώς σπάνια ανευρίσκονται στελέχη με αντοχή σε αυτά τα αντιβιοτικά (κεφοταξίμη και κεφτριαζόνη). Στην Ελλάδα, η πρώτη και μοναδική μέχρι στιγμής καταγραφή έγινε κατά το χρονικό διάστημα 2006-2016 (Flountzi *et al.*, 2019) όπου καταγράφησαν δύο στελέχη με αντοχή στην κεφοταξίμη. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η ανάπτυξη αντοχής στη πενικιλίνη μπορεί να προσδώσει χαρακτηριστικά στο βακτήριο για ανάπτυξη αντοχής και σε άλλες β-λακτάμες όπως οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαζόνη) οι οποίες αποτελούν μέχρι σήμερα την πιο σίγουρη και ασφαλή επιλογή για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη καθώς δεν έχουν καταγραφεί παρά ελάχιστα στελέχη με αντοχή. Αυτή η παραδοχή οδηγεί στην ανάγκη διαφοροποίησης των οδηγιών για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη ανάλογα τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της εκάστοτε χώρας (Antignac *et al.*, 2003).

Από τη σκοπιά της Δημόσιας Υγείας καθώς στην Ελλάδα καταγράφονται υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής εν γένει, η επιτήρηση της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκου στα αντιβιοτικά είναι μέγιστης σημασίας. Η συνεχής παγκόσμια εργαστηριακή επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής θα αποτελέσει το θεμέλιο ώστε να διερευνηθούν άμεσα η ύπαρξη και η εξέλιξη της αντοχής ώστε να καταρτιστούν έγκαιρα νέα πρωτόκολλα θεραπείας και χημειοπροφύλαξης. Τέλος, θα ήταν ωφέλιμη η επιδημιολογική επιτήρηση από τους φορείς καθώς έχει παρατηρηθεί ότι όταν η φορεία στην κοινότητα υπερβαίνει το 20% τότε υπάρχει σημαντικός κίνδυνος να παρουσιαστεί επιδημία μηνιγγιτιδόκοκου με υπαίτια την επικρατούσα οροομάδα ανάμεσα στους φορείς (Pavlopoulou *et al.*, 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της Διεισδυτικής Μηνιγγιτιδοκοκκικής Νόσου στην Ευρώπη παραμένει χαμηλή. Ωστόσο, λόγω της σοβαρότητας της νόσου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μηνιγγίτιδα ή/και σηψαιμία, με ταχεία κλινική εξέλιξη και υψηλή θνητότητα, είναι απαραίτητη η επιδημιολογική επιτήρηση για την έγκαιρη ανίχνευση ενδεχόμενων επιδημικών εξάρσεων. Επίσης, είναι κρίσιμη η παρακολούθηση της αντοχής στα αντιβιοτικά, με σκοπό την επικαιροποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων και των στρατηγικών χημειοπροφύλαξης.

Στην Ευρώπη, για τη θεραπεία της νόσου, χρησιμοποιούνται τα αντιβιοτικά πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφτριαξόνη και κεφοταξίμη). Ωστόσο, η συνεχής αύξηση των στελεχών του μηνιγγιτιδόκοκκου με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη και η ανάπτυξη αντοχής μπορεί να διακινδυνεύσουν την έκβαση της νόσου και να οδηγήσουν σε επιπλοκές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν για θεραπεία τη χορήγηση κεφαλοσπορίνης 3^{ης} γενιάς έως ότου είναι διαθέσιμο το αντιβιογράμμα (Dwilow and Fanella, 2015). Το ποσοστό αντοχής σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς είναι χαμηλό αλλά το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί πρέπει να μας κρατά σε επαγρύπνηση. Εξάλλου, έχει διατυπωθεί πως τα στελέχη με αντοχή στην πενικιλίνη μπορούν να αναπτύξουν αντοχή και σε άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης, όπως είναι οι κεφαλοσπορίνες (Antignac *et al.*, 2003).

Τα αντιβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για τη χημειοπροφύλαξη των στενών επαφών κρουσμάτων ΔΜΝ είναι η σιπροφλοξασίνη και η ριφαμπικίνη. Στην Ευρώπη τα ποσοστά καταγραφής στελεχών με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη είναι σταθερά χαμηλά. Δεδομένης της ύπαρξης περιοχών παγκοσμίως με εξαιρετικά υψηλά ποσοστά αντοχής στη σιπροφλοξασίνη, εγείρονται προβληματισμοί σχετικά με τις στρατηγικές Δημόσιας Υγείας. Στην Κίνα, τα ποσοστά αντοχής στη σιπροφλοξασίνη είναι τόσο υψηλά, ώστε δεν χρησιμοποιείται πλέον ως χημειοπροφυλακτική αγωγή πρώτης επιλογής (Zhu *et al.*, 2014). Στην Ελλάδα, το 2020 καταγράφηκαν δύο περιστατικά μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης με αντοχή στη σιπροφλοξασίνη, τα οποία αφορούσαν μετανάστες που διέμεναν σε κέντρο φιλοξενίας στη Λέσβο (Tzanakaki *et al.*, 2020). Υπό το πρίσμα της Δημόσιας Υγείας υπάρχει ανάγκη συνεχούς επαγρύπνησης ιδιαίτερα σε δομές μεταναστών και ταξιδιωτών από χώρες όπου παρατηρούνται υψηλά ποσοστά αντοχής.

Η ριφαμπικίνη αποτελεί χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης επιλογής για κάποιες χώρες. Το ποσοστό αντοχής στη ριφαμπικίνη είναι σταθερά χαμηλό τόσο για την Ευρώπη όσο και για την Ελλάδα. Η επιτήρηση της αντοχής στη ριφαμπικίνη είναι πολύ σημαντική ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα στελέχη αντοχής και να αποφευχθεί η χορήγησή της. Στη Γαλλία, όπου χρησιμοποιείται η ριφαμπικίνη για τη χημειοθεραπεία στενών επαφών, έχοντας λάβει υπόψιν την ύπαρξη στελεχών αντοχής και προκειμένου να αποφευχθεί η εξάπλωσή τους, έχει τεθεί ένας αυστηρός ορισμός για τις στενές επαφές ώστε να μην χορηγείται άσκοπα ριφαμπικίνη (Delaune *et al.*, 2013).

Η εργαστηριακή επιτήρηση της αντοχής του μηνιγγιτιδόκοκκου στα αντιβιοτικά είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς σε περιοχές όπου η αντοχή είναι υψηλή, η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών μειώνεται, με αποτέλεσμα την αποτυχία της θεραπείας και την αύξηση των επιπλοκών και της θνητότητας.

Περιοχές με υψηλά ποσοστά στελεχών αντοχής, όπως η Κίνα, καταδεικνύουν την ανάγκη για εντατική παρακολούθηση και στρατηγικές Δημόσιας Υγείας που να περιλαμβάνουν επανεξέταση των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών. Στην Ευρώπη, αν και τα ποσοστά αντοχής παραμένουν χαμηλά, η συνεχής επιτήρηση είναι αναγκαία για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν αύξησης που θα μπορούσε να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών.

Η επιδημιολογική επιτήρηση επιτρέπει την ανάπτυξη στρατηγικών Δημόσιας Υγείας που περιλαμβάνουν την αναγνώριση και την έγκαιρη ανταπόκριση σε επιδημικές καταστάσεις. Η παρακολούθηση της αντοχής μπορεί να βοηθήσει στην προσαρμογή των προγραμμάτων χημειοπροφύλαξης, όπως είναι η χρήση αντιβιοτικών για στενές επαφές κρουσμάτων, προλαμβάνοντας την εξάπλωση της λοίμωξης και μειώνοντας τον κίνδυνο επιδημιών.

Η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και του κοινού σχετικά με τη σημασία της παρακολούθησης της αντοχής είναι κρίσιμη. Η συνεχής ενημέρωση μπορεί να συμβάλει στην ορθή χρήση των αντιβιοτικών και στην αποφυγή της υπερβολικής συνταγογράφησης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αντοχής.

Η επιδημιολογική επιτήρηση των αντιβιοτικών για τον μηνιγγιτιδόκοκκο αποτελεί θεμέλιο λίθο για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων και την προστασία της Δημόσιας Υγείας. Η συνεχής παρακολούθηση και η προσαρμογή των στρατηγικών προληπτικής και θεραπευτικής αγωγής είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση της αντοχής στα αντιβιοτικά και τη διατήρηση της υγείας του πληθυσμού.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alderson, M.R., Arkwright, P.D., Bai, X., Black, S., Borrow, R., Caugant, D.A., Dinleyici, E.C., Harrison, L.H., Lucidarme, J., McNamara, L.A., Meiring, S., Sáfadi, M.A.P., Shao, Z., Stephens, D.S., Taha, M-K., Vazquez, J., Zhu, B. and GMI collaborators, 2022. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *Journal of Infection*, 84(3), pp.289-296. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.016> [Accessed 29 June 2024].

Acevedo, R.; Bai, X.; Borrow, R.; Caugant, D.A.; Carlos, J.; Ceyhan, M. The Global Meningococcal Initiative Meeting on Prevention of Meningococcal Disease Worldwide: Epidemiology, Surveillance, Hypervirulent Strains, Antibiotic Resistance and High-Risk Populations. *Expert Rev. Vaccines* 2019, 18, 15–30.

Ajdukiewicz, K. M., Cartwright, K. E., Scarborough, M., Mwambene, J. B., Goodson, P., Molyneux, M. E., ... & Lalloo, D. G. (2011). Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 11(4), 293-300.

Ala'Aldeen, D. A. A., Neal, K. R., Ait-Tahar, K., Nguyen-Van-Tam, J. S., English, A., Falla, T. J., ... & Slack, R. C. B. (2000). Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. *Journal of clinical microbiology*, 38(6), 2311-2316.

Antignac, A., Ducos-Galand, M., Guiyoule, A., Pirès, R., Alonso, J-M., and Taha, M-K., 2003. Neisseria meningitidis Strains Isolated from Invasive Infections in France (1999–2002): Phenotypes and Antibiotic Susceptibility Patterns. *Clinical Infectious Diseases*, 37(7), pp.912–920. Available at: <https://doi.org/10.1086/377739> [Accessed 29 June 2024].

Antignac, A., Kriz, P., Tzanakaki, G., Alonso, J. M., & Taha, M.-K. (2001). Polymorphism of Neisseria meningitidis *penA* gene associated with reduced susceptibility to penicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(3), 285-296. doi:10.1093/JAC/47.3.285

Auburtin, M., Wolff, M., Charpentier, J., Varon, E., Le Tulzo, Y., Girault, C., ... & Timsit, J. F. (2006). Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Critical care medicine*, 34(11), 2758-2765.

Bennett, D.E., Meyler, K.L., Cafferkey, M.T. *et al.* Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive Neisseria meningitidis recovered in the Republic of Ireland, 1996 to 2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40, 1127–1136 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04114-0>

Bertrand S, Carion F, Wintjens R, Mathys V, Vanhoof R. Evolutionary changes in antimicrobial resistance of invasive Neisseria meningitidis isolates in Belgium from 2000 to 2010: increasing prevalence of penicillin nonsusceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56:2268–72.

Bijlsma, M.W., Bekker, V., Brouwer, M.C., Spanjaard, L., van de Beek, D., and van der Ende, A., 2014. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960–2012: an analysis of national surveillance data. *The Lancet Infectious Diseases*, [online] Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70806-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70806-0) [Accessed 29 June 2024]. Bettencourt, C., Nunes, A., Nogueira, P. *et al.* Epidemiology and genetic diversity of invasive Neisseria meningitidis strains circulating in Portugal from 2003 to 2020. *Int Microbiol* (2023). <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00463-w>

Brouwer, M. C., McIntyre, P., de Gans, J., Prasad, K., & van de Beek, D. (2015). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).

- Brouwer, M. C., Thwaites, G. E., Tunkel, A. R., & van de Beek, D. (2012). Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*, 380(9854), 1684-1692.
- Bukovski S, Vacca P, Anselmo A, Knezovic I, Fazio C, Neri A, *et al.* Molecular characterization of a collection of *Neisseria meningitidis* isolates from Croatia, June 2009 to January 2014. *J Med Microbiol* (2016) 65(9):1013–9. doi:10.1099/jmm.0.000320
- Callaghan, M. J., Jolley, K. A., & Maiden, M. C. (2006). Opacity-associated adhesin repertoire in hyperinvasive *Neisseria meningitidis*. *Infection and immunity*, 74(9), 5085-5094.
- Caniça M, Dias R, Ferreira E; Meningococci Study Group. *Neisseria meningitidis* C:2b:P1.2,5 with intermediate resistance to penicillin, Portugal. *Emerg Infect Dis*. 2004 Mar;10(3):526-9. doi: 10.3201/eid1003.030357. PMID: 15109429; PMCID: PMC3086177.
- Castillo, D., Harcourt, B., Hatcher, C., Jackson, M., Katz, L., Mair, R., Mayer, L., McGee, L., Novak, R., Rahalison, L., Schmink, S., Theodore, M. J., Thomas, J., Vuong, J., & Wang, X. (2011). Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*: WHO manual. 2nd ed. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); World Health Organization. Retrieved from <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11632>
- Chen, M., Guo, Q., Wang, Y., Zou, Y., Wang, G., Zhang, X., ... & Wang, M. (2015). Shifts in the antibiotic susceptibility, serogroups, and clonal complexes of *Neisseria meningitidis* in Shanghai, China: a time trend analysis of the pre-quinolone and quinolone eras. *PLoS medicine*, 12(6), e1001838.
- Chen, M., Zhang, C., Zhang, X., & Chen, M. (2020). Meningococcal quinolone resistance originated from several commensal *Neisseria* species. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(2), 10-1128.
- Clark, S. A., Campbell, H., Ribeiro, S., Bertran, M., Walsh, L., Walker, A., ... & Borrow, R. (2023). Epidemiological and strain characteristics of invasive meningococcal disease prior to, during and after COVID-19 pandemic restrictions in England. *Journal of Infection*, 87(5), 385-391.
- Crum-Cianflone, N., & Sullivan, E. (2016). Meningococcal vaccinations. *Infectious diseases and therapy*, 5, 89-112.
- Cubells, C. L., Garcia, J. G., Martinez, J. R., & Otin, C. L. (1997). Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatrica*, 86(1), 26-29.
- Daoud, A. S., Batieha, A., Al-Sheyyab, M., Abuekteish, F., Obeidat, A., & Mahafza, T. (1999). Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *European journal of pediatrics*, 158, 230-233.
- Deghmane, A. E., Hong, E., & Taha, M. K. (2016). Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 95-98.
- Deghmane, A.-E., Hong, E., Taha, M.-K. (2023). Recent Evolution of Susceptibility to Beta-Lactams in *Neisseria meningitidis*. *Antibiotics*, 12, 992. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060992>.
- Deghmane, A. E., Taha, S., & Taha, M. K. (2022). Global epidemiology and changing clinical presentations of invasive meningococcal disease: a narrative review. *Infectious Diseases*, 54(1), 1-7.
- Delaune, D., Andriamanantena, D., Mérens, A. *et al.* Management of a rifampicin-resistant meningococcal infection in a teenager. *Infection* 41, 705–708 (2013). <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0418-y>.

- De Vries, F.P., Cole, R., Dankert, J., Frosch, M. and Van Putten, J.P.M. (1998), Neisseria meningitidis producing the Opc adhesin binds epithelial cell proteoglycan receptors. *Molecular Microbiology*, 27: 1203-1212. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00763.x>
- de Santayana, C. P., Htar, M. T. T., Findlow, J., & Balmer, P. (2023). Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review. *Epidemiology & Infection*, 1-31.
- Doulet, N., Donnadiou, E., Laran-Chich, M. P., Niedergang, F., Nassif, X., Couraud, P. O., & Bourdoulous, S. (2006). Neisseria meningitidis infection of human endothelial cells interferes with leukocyte transmigration by preventing the formation of endothelial docking structures. *The Journal of cell biology*, 173(4), 627-637.
- Dufailu, O. A., Mahdavi, J., Ala'Aldeen, D. A., Wooldridge, K. G., & Oldfield, N. J. (2018). Uptake of Neisserial autotransporter lipoprotein (NalP) promotes an increase in human brain microvascular endothelial cell metabolic activity. *Microbial pathogenesis*, 124, 70-75.
- Duke, T., Mokela, D., Frank, D., Michael, A., Paulo, T., Mgone, J., & Kurubi, J. (2002). Management of meningitis in children with oral fluid restriction or intravenous fluid at maintenance volumes: a randomised trial. *Annals of tropical paediatrics*, 22(2), 145-157.
- Dwilow, R., & Fanella, S. (2015). Invasive meningococcal disease in the 21st century—an update for the clinician. *Current neurology and neuroscience reports*, 15, 1-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website, last accessed 20 August 2024. <https://www.eucast.org>
- Enríquez, R., Abad, R., Salcedo, C., Pérez, S., and Vázquez, J.A., 2008. Fluoroquinolone resistance in Neisseria meningitidis in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(2), pp.286-290. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm452> European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
- Feavers, I. M., & Pizza, M. (2009). Meningococcal protein antigens and vaccines. *Vaccine*, 27, B42-B50.
- Ferreira E, Dias R, Caniça M. Antimicrobial susceptibility, serotype and genotype distribution of meningococci in Portugal, 2001-2002. *Epidemiol Infect.* 2006 Dec;134(6):1203-7. doi: 10.1017/S0950268806006492. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16740192; PMCID: PMC2870526.
- Ferguson, L. E., Hormann, M. D., Parks, D. K., RN, PNP, & Yetman, R. J. (2002). Neisseria meningitidis: Presentation, Treatment, and Prevention.
- Flountzi, A., Georgakopoulou, T., Balasegaram, S. *et al.* Epidemiology of invasive meningococcal disease in Greece, 2006–2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38, 2197–2203 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03668-y>
- Glimåker, M., Johansson, B., Grindborg, Ö., Bottai, M., Lindquist, L., & Sjölin, J. (2015). Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clinical Infectious Diseases*, 60(8), 1162-1169.
- Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21, 201-232.

- Hedberg ST, Olcén P, Fredlund H, Unemo M (2010) Antibiotic susceptibility of invasive *Neisseria meningitidis* isolates from 1995 to 2008 in Sweden---the meningococcal population remains susceptible. *Scand J Infect Dis* 42:61–64. <https://doi.org/10.3109/00365540903292682>
- Herold, R., Schrotten, H., & Schwerk, C. (2019). Virulence factors of meningitis-causing bacteria: Enabling brain entry across the blood–brain barrier. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5393.
- Hollingshead, S., & Tang, C. M. (2019). An overview of *Neisseria meningitidis*. *Neisseria meningitidis: Methods and Protocols*, 1-16.
- Jafri, R.Z., Ali, A., Messonnier, N.E. *et al.* Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metrics* 11, 17 (2013). <https://doi.org/10.1186/1478-7954-11-17>
- Jolley, K. A., Bliss, C. M., Bennett, J. S., Bratcher, H. B., Brehony, C., Colles, F. M., ... & Maiden, M. C. (2012). Ribosomal multilocus sequence typing: universal characterization of bacteria from domain to strain. *Microbiology*, 158(Pt 4), 1005.
- Kawasaki, Y., Matsubara, K., Takahashi, H., Morita, M., Ohnishi, M., Hori, M., ... & Ohkusu, K. (2018). Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* sequence type 4821: The first case in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(4), 305-308.
- Kremastinou, J., Tzanakaki, G., Kansouzidou, A., Pagalis, A., Danielides, V., Kouppari, G., Lada, E., Kriz, P., Musilek, M., Weir, D.M. & Blackwell, C.C., 1999. Recent emergence of serogroup C meningococcal disease in Greece. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 23(1), pp.49-55.
- Kremastinou, J., Tzanakaki, G., Levidiotou, S., Markou, F., Themeli, E., Voyiatzi, A., Psoma, E., Theodoridou, M. & Blackwell, C.C., 2003. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in northern Greece. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 39(1), pp.23-29. doi:10.1016/S0928-8244(03)00174-3.
- Ku, L. C., Boggess, K. A., & Cohen-Wolkowicz, M. (2015). Bacterial meningitis in infants. *Clinics in perinatology*, 42(1), 29-45.
- Latorre, C., Gene, A., Juncosa, T., Munoz, C., & Gonzalez-Cuevas, A. (2000). *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr*, 89, 661-665.
- Lewis, L. A., & Ram, S. (2014). Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*, 5(1), 98-126.
- Lewis, L. A., & Ram, S. (2020). Complement interactions with the pathogenic *Neisseriae*: clinical features, deficiency states, and evasion mechanisms. *FEBS letters*, 594(16), 2670-2694.
- Li, J. H., Wu, D., Yin, Z. D., & Li, Y. X. (2019). Analysis of epidemic characteristics for meningococcal meningitis in China during 2015-2017. *Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*, 53(2), 159-163.
- Maiden, M. C., Bygraves, J. A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J. E., Urwin, R., Zhang, Q., Zhou, J., Zurth, K., Caugant, D. A., Feavers, I. M., Achtman, M., & Spratt, B. G. (1998). Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3140–3145. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3140>
- Maiden, I. P. A. (2009). Multilocus sequence typing. *Methods Mol Biol*, 551, 129140.
- Maiden, M. C., & Stuart, J. M. (2002). Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *The Lancet*, 359(9320), 1829-1830.

- Manchanda, V., & Bhalla, P. (2006). Emergence of non-ceftriaxone-susceptible *Neisseria meningitidis* in India. *Journal of clinical microbiology*, *44*(11), 4290. doi: 10.1128/JCM.01903-06. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17005740; PMCID: PMC1698303.
- Masignani, V., Comanducci, M., Giuliani, M. M., Bambini, S., Adu-Bobie, J., Aricò, B., ... & Pizza, M. (2003). Vaccination against *Neisseria meningitidis* using three variants of the lipoprotein GNA1870. *The Journal of experimental medicine*, *197*(6), 789-799.
- Mastrantonio, P., Stefanelli, P., Fazio, C., Sofia, T., Neri, A., La Rosa, G., Marianelli, C., Muscillo, M., Caporali, M. G., & Salmaso, S. (2003). Serotype distribution, antibiotic susceptibility, and genetic relatedness of *Neisseria meningitidis* strains recently isolated in Italy. *Clinical Infectious Diseases*, *36*(4), 422-428. doi:10.1086/346154
- Mathur, N. B., Garg, A., & Mishra, T. K. (2013). Role of dexamethasone in neonatal meningitis: a randomized controlled trial. *The Indian Journal of Pediatrics*, *80*, 102-107.
- McIntyre, P. B., Berkey, C. S., King, S. M., Schaad, U. B., Kilpi, T., Kanra, G. Y., & Perez, C. M. O. (1997). Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *Jama*, *278*(11), 925-931.
- McNamara, L. A., Potts, C., Blain, A. E., Retchless, A. C., Reese, N., Swint, S., ... & Taormina, G. (2020). Detection of ciprofloxacin-resistant, β -lactamase-producing *neisseria meningitidis* serogroup Y isolates—United States, 2019–2020. *Morbidity and mortality weekly report*, *69*(24), 735.
- Merz, A. J., & So, M. (2000). Interactions of pathogenic *neisseriae* with epithelial cell membranes. *Annual review of cell and developmental biology*, *16*(1), 423-457.
- Mola, S. J., Nield, L. S., & Weisse, M. E. (2008). Treatment and prevention of N meningitidis infection. *Infections in medicine*, *25*(3), 128-133.
- Molyneux, E., Nizami, S. Q., Saha, S., Huu, K. T., Azam, M., Bhutta, Z. A., ... & Qazi, S. A. (2011). 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *The Lancet*, *377*(9780), 1837-1845.
- Molyneux, E., & Njiram'madzi, J. (2015). Prevention and treatment of bacterial meningitis in resource poor settings. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *34*(4), 441-443.
- Molyneux, E. M., Walsh, A. L., Forsyth, H., Tembo, M., Mwenechanya, J., Kayira, K., ... & Malenga, G. (2002). Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *The Lancet*, *360*(9328), 211-218.
- Mouchetrou Njoya I, Deghmane A, Taha M, Isnard H, Parent, du Chatelet I. A cluster of meningococcal disease caused by rifampicin-resistant C meningococci in France, April 2012. *Eur Surveill*. 2012; *17*:34.
- Mustapha, M. M., & Harrison, L. H. (2018). Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: Major advances, remaining challenges. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *14*(5), 1107-1115.
- Nadel, S., 2016. Treatment of Meningococcal Disease. **Journal of Adolescent Health**, *59*(2), pp. S21-S28.
- Nathan, N., Borel, T., Djibo, A., Evans, D., Djibo, S., Corty, J. F., ... & Legros, D. (2005). Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *The Lancet*, *366*(9482), 308-313.
- Nau, R. (2000). Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal. *Clinical pharmacokinetics*, *38*, 23-40.

- Nau, R., Djukic, M., Spreer, A., Ribes, S., & Eiffert, H. (2015). Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert review of anti-infective therapy*.
- Nicolas, P. (2007). Emergence of non-ceftriaxone-susceptible *Neisseria meningitidis* in India. *Journal of clinical microbiology*, 45(4), 1378-1378.
- Ogunlesi, T. A., Odigwe, C. C., & Oladapo, O. T. (2015). Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Ohnishi, M., Saika, T., Hoshina, S., Iwasaku, K., Nakayama, S. I., Watanabe, H., & Kitawaki, J. (2011). Ceftriaxone-resistant *neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging infectious diseases*, 17(1), 148.
- Pana M, Ghita M, Levenet I, Nica M, Botea S, Osz T. The in vitro susceptibility to 7 antibiotics of *Neisseria meningitidis* strains isolated last years in Romania. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2009; 68:38–43.
- Parikh, S. R., Campbell, H., Bettinger, J. A., Harrison, L. H., Marshall, H. S., Martinon-Torres, F., ... & Ladhani, S. N. (2020). The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *Journal of Infection*, 81(4), 483-498.
- Pavlopoulou, I.D., Daikos, G.L., Alexandrou, H., Petridou, E., Pangalis, A., Theodoridou, M. & Syriopoulou, V.P., 2004. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. *Clinical Microbiology and Infection**, 10(2), pp.137-142. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00750.x>.
- Pelkonen, T., Roine, I., Cruzeiro, M. L., Pitkäranta, A., Kataja, M., & Peltola, H. (2011). Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 11(8), 613-621.
- Peltola, H., Roine, I., Fernández, J., Zavala, I., Ayala, S. G., Mata, A. G., ... & Sarna, S. (2007). Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 45(10), 1277-1286.
- Peltola, H., Roine, I., Fernández, J., González Mata, A., Zavala, I., Gonzalez Ayala, S., ... & Jauhainen, T. (2010). Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics*, 125(1), e1-e8.
- Read, R. C. (2019). *Neisseria meningitidis* and meningococcal disease: recent discoveries and innovations. *Current opinion in infectious diseases*, 32(6), 601-608.
- Retchless, A. C., Fox, L. M., Maiden, M. C., Smith, V., Harrison, L. H., Glennie, L., ... & Wang, X. (2019). Toward a global genomic epidemiology of meningococcal disease. *The Journal of infectious diseases*, 220(Supplement_4), S266-S273.
- Rouphael, N. G., & Stephens, D. S. (2012). *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 799, 1–20. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1
- Sharland, M., Butler, K., Cant, A., Dagan, R., Davies, G., de Groot, R., ... & Tsolia, M. (Eds.). (2016). *Manual of childhood infections: the blue book*. Oxford University Press.
- Silva, C., Silva, T., Candeias, F., Pinto, M., Simões, M.J. & Brito, M.J., 2021. Rifampicin-Resistant Serotype B *Neisseria meningitidis*: First Case in Portugal. *Port J Pediatr*, 52, pp.250-251. Available at: <https://doi.org/10.25754/pjp.2021.21633>.
- Singhal, S., Purnapatre, K. P., Kalia, V., Dube, S., Nair, D., Deb, M., ... & Raj, V. S. (2007). Ciprofloxacin-resistant *neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerging Infectious Diseases*, 13(10), 1614.

Skoczynska A, Alonso JM, Taha MK. Ciprofloxacin resistance in Neisseria meningitidis, France. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1322-3. doi: 10.3201/eid1408.080040. PMID: 18680672; PMCID: PMC2600386.

Skoczynska, A., Ruckly, C., Hong, E. & Taha, M-K., 2009. Molecular characterization of resistance to rifampicin in clinical isolates of Neisseria meningitidis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(12), pp.1178-1181. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02783.x>.

Skoczyńska A, Waśko I, Kuch A, Kadłubowski M, Gołębiwska A, *et al.* (2013) A Decade of Invasive Meningococcal Disease Surveillance in Poland. *PLOS ONE* 8(8): e71943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071943>

Spiliopoulou I, Xirogianni A, Simantirakis S, Tzanakaki G. Meningococcal Antibiotic Resistance: Molecular Characterization of Isolates from Patients with Invasive Meningococcal Disease (Δ MN) in Greece. *Antibiotics*. 2023; 12(7):1136. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071136>

Stephens, D. S., Greenwood, B., & Brandtzaeg, P. (2007). Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *The Lancet*, 369(9580), 2196-2210.

Swartz, M. N. (2004). Bacterial meningitis- a view of the past 90 years. *New England Journal of Medicine*, 351(18), 1826-1828.

Taha, M.-K., Achtman, M., Alonso, J.-M., Greenwood, B., Ramsay, M., Fox, A., Gray, S., & Kaczmarski, E. (2000) 'Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims', *The Lancet*, 356(9248), p. 2159. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03502-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03502-9)

Taha, M.K., T., Julio, A., Vázquez, J., Hong, E., Bennett, D., Bertrand, S., Bukovski, S., Cafferkey, M., Carion, F., Christensen, J. J., Diggle, M., Edwards, G., Enríquez, R., Fazio, C., Frosch, M., Heuberger, S., Hoffmann, S., Jolley, K. A., Kadłubowski, M., Kechrid, A., Kesanopoulos, K., Kriz, P., Lambertsen, L., Levenet, I., Musilek, M., Paragi, M., Sagner, A., Skoczynska, A., Stefanelli, P., Thulin, S., Tzanakaki, G., Unemo, M., Vogel, U., & Zarantonelli, M. L. (2007). Target Gene Sequencing To Characterize the Penicillin G Susceptibility of Neisseria meningitidis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(8), 2784-2792. doi:10.1128/AAC.00412-07

Thulin, S., Olcén, P., Fredlund, H., & Unemo, M. (2006). Total variation in the *penA* gene of Neisseria meningitidis: correlation between susceptibility to beta-lactam antibiotics and *penA* gene heterogeneity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(10), 3317-3324. doi:10.1128/AAC.00353-06

Tryfinopoulou K, Kesanopoulos K, Xirogianni A, Marmaras N, Papandreou A, Papaevangelou V, *et al.* (2016) Meningococcal Carriage in Military Recruits and University Students during the Pre MenB Vaccination Era in Greece (2014-2015). *PLoS ONE* 11(12): e0167404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167404>

Toth A, Berta B, Tirczka T, Jekkel C, Abraham A, Prohaszka Z, *et al.* First description of a rifampicin-resistant Neisseria meningitidis serogroup Y strain causing recurrent invasive meningococcal disease in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017;64:1–7.

Tsang, R. S., Ahmad, T., Jamieson, F. B., & Tyrrell, G. J. (2019). WGS analysis of a penicillin-resistant Neisseria meningitidis strain containing a chromosomal ROB-1 β -lactamase gene. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(1), 22-28.

Tsang, R. S., Law, D. K., Deng, S., & Hoang, L. (2017). Ciprofloxacin-resistant Neisseria meningitidis in Canada: likely imported strains. *Canadian journal of microbiology*, 63(3), 265-268.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267–84.

- Tzanakaki, G., Blackwell, C. C., Kremastinou, J., Kallergi, C., Kouppari, G., & Weir, D. M. (1992). Antibiotic sensitivities of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and carriers in Greece. *Epidemiology & Infection*, *108*(3), 449-455.
- Tzanakaki, G.; Georgakopoulou, T.; Xirogianni, A.; Papandreou, A.; Deghmane, A.-E.; Magaziotou, I.; Taha, M.-K. First Report of Meningococcal Ciprofloxacin Resistance in Greece Due to Invasive Isolates of the Sequence Type ST-3129. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020, *39*, 2467–2470.
- Tzanakaki, G. & Mastrantonio, P., 2007. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *29*(6), pp.621-629. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.11.031>.
- Uppal, L., Singhi, S., Singhi, P., & Aggarwal, R. (2017). Role of rifampin in reducing inflammation and neuronal damage in childhood bacterial meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *36*(6), 556-559.
- Vacca P, Fazio C, Neri A, Ambrosio L, Carannante A, Lista F, Fillo S, Ciammaruconi A, Fortunato A and Stefanelli P (2024) Antimicrobial susceptibility profiles and genotyping of *Neisseria meningitidis* of serogroup C, Italy, 2000–2020. *Front. Microbiol.* *14*:1272123. doi: 10.3389/fmicb.2023.1272123
- Vacca, P., Fazio, C., Neri, A., Ambrosio, L., Palmieri, A., & Stefanelli, P. (2018). *Neisseria meningitidis* antimicrobial resistance in Italy, 2006 to 2016. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *62*(9), 10-1128.
- van de Beek, D., Cabellos, C., Dzubova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., ... & Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection*, *22*, S37-S62.
- van de Beek D., Brouwer, M.C., Thwaites, G.E., Tunkel A.R. (2012). Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*, *380*: 1693-1702.
- Van Esso, D., Fontanals, D., Uriz, S., Morera, M. A., Juncosa, T. e. r. e. s. a., Latorre, C., & Duran, M. (1987). *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *The Pediatric infectious disease journal*, *6*(5), 438-439.
- Veggi, D., Gentile, M. A., Cantini, F., Lo Surdo, P., Nardi-Dei, V., Seib, K. L., ... & Scarselli, M. (2012). The factor H binding protein of *Neisseria meningitidis* interacts with xenosiderophores in vitro. *Biochemistry*, *51*(46), 9384-9393.
- Vermont, C. L., van Dijken, H. H., Kuipers, A. J., Van Limpt, C. J. P., Keijzers, W. C. M., Van Der Ende, A., ... & Van den Dobbelsteen, G. P. J. M. (2003). Cross-reactivity of antibodies against PorA after vaccination with a meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Infection and immunity*, *71*(4), 1650-1655.
- Vipond, C., Care, R., & Feavers, I. M. (2012). History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine*, *30*, B10-B17.
- Wall, E. C., Ajdukiewicz, K. M., Bergman, H., Heyderman, R. S., & Garner, P. (2018). Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Willerton, L. (2021) Antibiotic resistance among *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (July 2010 - August 2019). Masters by Research thesis (MSc), Manchester Metropolitan University.

- Willerton, L.; Lucidarme, J.; Walker, A.; Lekshmi, A.; Clark, S.A.; Gray, S.J.; Borrow, R. Increase in Penicillin-Resistant Invasive Meningococcal Serogroup W ST-11 Complex Isolates in England. *Vaccine* 2021, 39, 2719–2729.
- Willerton, L., Lucidarme, J., Campbell, H., Caugant, D. A., Claus, H., Jacobsson, S., ... & Borrow, R. (2020). Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex. *Journal of Infection*, 81(4), 575-584.
- Willerton, L., Lucidarme, J., Walker, A., Lekshmi, A., Clark, S. A., Walsh, L., ... & Borrow, R. (2021). Antibiotic resistance among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (2010/11 to 2018/19). *PLoS One*, 16(11), e0260677.
- World Health Organization (WHO), 2011. *Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2013). *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses*. World Health Organization.
- Xu, L.; Han, F.Y.; Wu, D.; Zhu, B.Q.; Gao, W.Y.; Gao, Y.; Li, Y.X.; Shao, Z.J. Analysis on antimicrobial sensitivity of *Neisseria meningitidis* in China from 2005 to 2019. *Chin. J. Prev. Med.* 2021, 55, 207–211.
- Young, N. and Thomas, M. (2018), Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern Med J*, 48: 1294-1307. <https://doi.org/10.1111/imj.14102>
- Zapun, A., Morlot, C., & Taha, M. K. (2016). Resistance to β -lactams in *Neisseria* spp due to chromosomally encoded penicillin-binding proteins. *Antibiotics*, 5(4), 35.
- Zhu, B., Fan, Y., Xu, Z., Xu, L., Du, P., Gao, Y., & Shao, Z. (2014). Genetic diversity and clonal characteristics of ciprofloxacin-resistant meningococcal strains in China. *Journal of medical microbiology*, 63(11), 1411-1418.