



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
Τμήμα ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«Πρόληψη και Έλεγχος Κλινικά Σοβαρών Λοιμώξεων σε Μονάδες
Υγείας»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Μηνιγγίτιδα στη παιδική ηλικία. Αντιμετώπιση και Εμβολιασμός ”

Ευαγγελία Χαντζιάρα

Λάρισα, Ιανουάριος 2024

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
Τμήμα ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Πρόληψη και Έλεγχος Κλινικά Σοβαρών Λοιμώξεων σε Μονάδες
Υγείας»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Meningitis in childhood. Treatment and Vaccination”

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

- Πανταζόπουλος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής-Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- Ζακυνθινός Επαμεινώντας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών « Πρόληψη και Έλεγχος Κλινικά Σοβαρών Λοιμώξεων σε Μονάδες Υγείας» η εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε με επιβλέπων τον κύριο Πανταζόπουλο Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Επείγουσας Ιατρικής – Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Πανταζόπουλο Ιωάννη που δέχθηκε να πραγματοποιήσω την διπλωματική μου εργασία, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές του. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών για τις γνώσεις και την επιστημονική κατάρτιση που μου παρείχαν κατά την διάρκεια φοίτησης μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον άντρα μου, οι οποίοι στηρίζανε αυτή μου την απόφαση και μου παρείχαν όλη τη βοήθεια που χρειαζόμουν, ώστε να ανταπεξέλθω στις σπουδές μου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μου. Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω την συγκεκριμένη διπλωματική εργασία στην κόρη μου Χρυσή, η οποία είναι τριών μηνών και μου δίνει δύναμη να συνεχίζω να προσπαθώ να εκπληρώνω να όνειρά μου, όχι μόνο για εμένα, αλλά προπαντός για εκείνη.

Πρόλογος

Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αναγράφονται γενικές πληροφορίες για τις λοιμώξεις στην παιδική ηλικία. Στη συνέχεια η διπλωματική εστιάζει στην λοίμωξη της Μηνιγγίτιδας και ειδικότερα στις μικρές ηλικίες . Πιο συγκεκριμένα παρέχει πληροφορίες για την πρόληψη, την παθολογία της Μηνιγγίτιδας, τις μορφές της καθώς και για τους τρόπους αντιμετώπισης και το βασικό ρόλο των εμβολίων στην πρόληψη και στην εξάλειψη της παιδικής μηνιγγίτιδας στην σύγχρονη κοινωνία.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Πρόλογος	5
Περίληψη	7
Abstract	8
Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 1: Η λοίμωξη της μηνιγγίτιδας	11
1.1 Ορισμός της μηνιγγίτιδας	11
1.2 Μηχανισμός της μηνιγγίτιδας	11
1.3 Αιτιολογία μηνιγγίτιδας	13
1.4 Συμπτώματα μηνιγγίτιδας	15
1.5 Επιπλοκές μηνιγγίτιδας	17
Κεφάλαιο 2: Διάγνωση της μηνιγγίτιδας	18
2.1 Διάγνωση	18
2.2 Προφίλ εγκεφαλονωτιαίου υγρού και κλινικά μοντέλα	18
2.3 Φλεγμονώδεις δείκτες και βιοδείκτες	20
Κεφάλαιο 3: Διαχείριση – Αντιμετώπιση της μηνιγγίτιδας	22
3.1 Εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία	22
3.2 Διάρκεια θεραπείας	25
3.3 Διαφοροποίηση βακτηριακής από ιογενή ή άσηπτη μηνιγγίτιδα	25
3.4 Επανάληψη οσφυϊκής παρακέντησης	26
3.5 Επικουρική θεραπεία	27
3.6 Υποστηρικτική φροντίδα	28
3.7 Θεραπεία – διαχείριση ιογενούς μηνιγγίτιδας	31
Κεφάλαιο 4: Πρόληψη της μηνιγγίτιδας	32
4.1 Η νόσος	33
4.1 Τα εμβόλια έναντι της μηνιγγίτιδας	34
Συμπέρασμα	38
Βιβλιογραφία	39

Περίληψη

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματεύεται στις λοιμώξεις στην παιδική ηλικία. Τα λοιμώδη νοσήματα τα οποία εμφανίζονται σε μικρές ηλικίες μπορεί να οφείλονται σε κάποιον ιό ή σε κάποιο μικρόβιο, επομένως χωρίζονται σε ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις. Συγκεκριμένα στην λοίμωξη της μηνιγγίτιδας που εμφανίζεται με διάφορες μορφές. Στόχος της εργασίας είναι η μελέτη και η ανάλυση της μηνιγγίτιδας, η αντιμετώπιση της, καθώς και ποιες περιπτώσεις θεραπείας υπάρχουν για την νόσο αυτή. Η ανοσοποίηση είναι ένα σπουδαίο εργαλείο για την προστασία της δημόσιας υγείας για αυτό από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις στην ιατρική επιστήμη είναι ο εμβολιασμός, ο οποίος είναι σημαντικός για πολλά λοιμώδη νοσήματα, τα οποία είναι επικίνδυνα και διακυβεύουν την υγεία των παιδιών. Ιδιαίτερης σημασίας είναι ο εμβολιασμός στην παιδική ηλικία και κατά πόσο μπορεί να συνεισφέρει στην εξάλειψη της νόσου της μηνιγγίτιδας. Η συγκεκριμένη εργασία βασίζεται σε ανασκοπική μελέτη βιβλιογραφικών δεδομένων της τελευταίας δεκαετίας.

Λέξεις κλειδιά : μηνιγγίτιδα, αντιμετώπιση, εμβολιασμός, παιδική ηλικία

Abstract

This master's thesis deals with infections in childhood. Infectious diseases that occur at an early age may be caused by a virus or a microbe, so they are divided into viral and microbial infections. In particular, meningitis infection occurs in various forms. The aim of this paper is to study and analyze meningitis, its treatment and what cases of treatment exist for this disease. Immunization is a great tool to protect public health for this one of the most important breakthroughs in medical science is vaccination. It is important for many infectious diseases which are dangerous for the health of children. Of particular importance is vaccination in childhood and whether it can contribute to the elimination of meningitis this paper is based on a review study over the last ten years

Key words: meningitis, treatment, vaccination, childhood

Εισαγωγή

Στην σημερινή εποχή η ιατρική έχει παρουσιάσει σημαντική πρόοδο για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των λοιμωδών νοσημάτων στην παιδική ηλικία. Εντούτοις αξίζει να σημειωθεί, για αρκετά λοιμώδη νοσήματα δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη εμβόλιο για την αντιμετώπιση τους. Σημαντική θεωρείται η πρόληψη, η οποία επιτυγχάνεται μέσω του εμβολιασμού. Επιπλέον καίριας σημασίας είναι η τήρηση των κανόνων υγιεινής η οποία βοηθά στην μείωση της εμφάνισης λοιμωδών νοσημάτων. Η ζωή του ανθρώπου από την ημέρα της γέννησής του είναι συνυφασμένη με τη συμβίωσή του σε συνύπαρξη με πλειάδα μικροοργανισμών, εκ των οποίων συμπεριλαμβάνονται ιοί, βακτήρια, μύκητες, παράσιτα και πρωτόζωα. Μέσα από όλους αυτούς τους μικροοργανισμούς μόνο ένα μέρος αυτών είναι παθογόνος για τον οργανισμό, κάτω από ειδικές συνθήκες. Με αυτόν τον τρόπο η λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μικροοργανισμών και των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή. Κάποια λοιμώδη νοσήματα είναι ασυμπτωματικά, όμως προκαλούν υποκλινική νόσηση και άλλα μπορούν να καταλήξουν θανατηφόρα. Τα παθογόνα μικρόβια επιδρούν είτε άμεσα είτε έμμεσα, μέσω των τοξινών τους. Τα λοιμώδη διαφέρουν από άλλα νοσήματα, διότι τα αίτια που τα προκαλούν είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, που μπορούν να ταυτοποιηθούν. Είναι εξαιρετικά μεταδοτικά, δυνητικά ιάσιμα, εξαιτίας της ευαισθησίας των παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά φάρμακα. Επίσης αρκετά προλαμβάνονται με ανοσοποίηση με συγκεκριμένα εμβόλια, με τη πρόληψη μέτρων σωματικής υγιεινής, και σε ορισμένες περιπτώσεις, με την προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων. Οι λοιμώξεις εμφανίζονται περισσότερο τους φθινοπωρινούς και τους χειμερινούς μήνες. Ανάλογα με την περίπτωση μπορεί να είναι βαριάς αλλά και ελαφριάς μορφής με σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στον θάνατο. Ωστόσο τα μικρόβια πλέον εμφανίζουν μεγαλύτερη αντοχή στα αντιβιοτικά και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση κρουσμάτων λοιμώξεων, τα οποία χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε μια λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα επίθεσης μικρόβιου στον οργανισμό. Οι λοιμώξεις χωρίζονται σε δυο κατηγορίες στις μικροβιακές και στις ιογενείς λοιμώξεις, κάποιες από τις μικροβιακές λοιμώξεις είναι ο κοκίτης, η οστρακιά, η πνευμονία και η οξεία μικροβιακή

μηνιγγίτιδα και κάποιες από τις ιογενείς είναι η ιλαρά, η ερυθρά, η παρωτίτιδα και η ανεμοβλογιά. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην λοίμωξη της μηνιγγίτιδας και στην πρόληψη της νόσου μέσω του εμβολιασμού.

Κεφάλαιο 1: Η λοίμωξη της μηνιγγίτιδας

1.1 Ορισμός της μηνιγγίτιδας

Η μηνιγγίτιδα ορίζεται ως φλεγμονώδης πάθηση των μηνίγγων, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου, είτε παρουσίας λοίμωξης είτε χωρίς να υπάρχει αυτή. Πρόκειται για μία νόσο που απασχολεί διεθνώς την επιστημονική κοινότητα, επειδή μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο μέσα σε ελάχιστες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Συχνά, οι ασθενείς εμφανίζουν τουλάχιστον ένα με δύο από τα συμπτώματα της μηνιγγίτιδας, όσο για τα βρέφη υπάρχει πιθανότητα να μην εκδηλώσουν ποτέ κανένα από αυτά. Μεταξύ των συμπτωμάτων συγκαταλέγεται ο πυρετός, ο έμετος, η φωτοφοβία, η ναυτία, η δυσκαμψία του αυχένα και η έντονη κεφαλαλγία. Πρόσθετα, υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν και νευρολογικά συμπτώματα, όπως, λήθαργος, κώμα, παραλήρημα, ακόμη και σπασμοί. Η μηνιγγίτιδα θα μπορούσε να προκληθεί από διάφορους μικροοργανισμούς, όπως βακτήρια ή ιοί. Όταν προσβάλλεται από ιούς ονομάζεται ιογενής και είναι η πιο συχνή μορφή μηνιγγίτιδας, η οποία είναι σπανίως σοβαρή και δεν αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά. Σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες της ιογενούς μηνιγγίτιδας αποτελούν οι εντεροϊοί, ενώ αρκετά συχνά ενοχοποιούνται οι ιοί της παρωτίτιδας καθώς και οι ερπητοϊοί. Η μηνιγγίτιδα που προκαλείται από βακτήρια καλείται βακτηριακή, και δεν είναι τόσο συχνή, αλλά περισσότερο σοβαρή και αποζητά άμεση θεραπεία με αντιβιοτικά. Μεταξύ των μικροοργανισμών τα βακτήρια είναι υπεύθυνα για το 90% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Κάποια άλλα βακτήρια που μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο είναι οι στρεπτόκοκκοι, η *Listeria monocytogenes*, οι σταφυλόκοκκοι καθώς και τα Gram – αρνητικά μικρόβια.

1.2 Μηχανισμός της μηνιγγίτιδας

Οι μηνιγγες διαθέτουν τρεις μεμβράνες που, μαζί με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, περιβάλλουν προστατεύουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, δηλαδή το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η χοριοειδής μήνιγγα είναι μια λεπτή και αδιαπέραστη μεμβράνη, η οποία βρίσκεται σε άμεση επαφή με την επιφάνεια του εγκεφάλου, συνοδεύοντας το ακριβές περίγραμμα των ελίκων του. Η αραχνοειδής μήνιγγα (που λέγεται έτσι εξαιτίας της ομοιότητας της με ιστό αράχνης) είναι ένας θύλακας πάνω

από τη χοριοειδή μήνιγγα. Ο υπαραχνοειδής χώρος χωρίζει την αραχνοειδή και τη χοριοειδή μήνιγγα και περιλαμβάνει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η έξω μεμβράνη, η σκληρά μήνιγγα, είναι μια μεγάλου πάχους, ανθεκτική μεμβράνη, που προσκολλάται τόσο στην αραχνοειδή μήνιγγα όσο και στο κρανίο.

Στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα, τα βακτήρια προσβάλλουν τις μήνιγγες με την μία από τις τρεις κύριες οδούς: αιματογενώς, δηλαδή μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μέσω ιστών που βρίσκονται σε άμεση επικοινωνία με τις μήνιγγες είτε μέσω της ρινικής κοιλότητας είτε μέσω ασυνέχειας του δέρματος. Στον μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων η μηνιγγίτιδα ακολουθεί την πρώτη οδό, όπου τα μικρόβια εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και αποικίζουν τους βλεννογόνους, όπως στη ρινική κοιλότητα. Αυτό παρατηρείται συχνά όταν έχει προηγηθεί ένα είδος ιογενούς λοίμωξης που έχει διαταράξει το φυσιολογικό φραγμό του βλεννογόνου. Όταν τα μικρόβια εισβάλλουν στην κυκλοφορία του αίματος, εισέρχονται στον υπαραχνοειδή χώρο στα σημεία που ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι αθωράκιστος, όπως το χοριοειδές πλέγμα. Στα νεογέννητα η μηνιγγίτιδα αντιπροσωπεύει το 25% των αιματογενών λοιμώξεων που οφείλονται σε στρεπτόκοκκο. Το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι λιγότερο συχνό σε ενήλικες. Η άμεση μόλυνση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να συμβεί από μόνιμες συσκευές, κατάγματα του κρανίου, ή και λοιμώξεις του ρινοφάρυγγα, των παραρρινίων κόλπων, που έχουν σχηματίσει επικοινωνία με τον υπαραχνοειδή χώρο. Ευκαιριακά, μπορεί να αναγνωριστούν συγγενείς διαμαρτίες της σκληράς μήνιγγας.

Η υψηλού βαθμού φλεγμονή που παρατηρείται στον υπαραχνοειδή χώρο κατά την διάρκεια της λοίμωξης μηνιγγίτιδας, δεν μπορεί να είναι άμεσο αποτέλεσμα της μικροβιακής λοίμωξης, αλλά αποδίδεται περισσότερο στην ανοσολογική απόκριση έναντι στην είσοδο των βακτηρίων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η αναγνώριση των συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης των μικροβίων από τα ανοσοποιητικά κύτταρα του εγκεφάλου (αστροκύτταρα και μικρογλοία), οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κυτοκινών, δηλαδή μεσολαβητών που προσελκύουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, διεγείροντας άλλους ιστούς που συμβάλουν στην ανοσολογική απόκριση. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός καθίσταται πιο διαπερατός οδηγώντας σε οίδημα του εγκεφάλου εξαιτίας της εξαγγείωσης του υγρού από τα αγγεία. Επιπλέον, ένας μεγάλος αριθμός λευκοκυττάρων εισέρχεται στο

εγκεφαλονωτιαίο υγρό, προκαλώντας φλεγμονή στις μήνιγγες και οδηγώντας σε διάμεσο εγκεφαλικό οίδημα, λόγω συγκέντρωσης υγρού μεταξύ των κυττάρων. Επιπρόσθετα, τα τοιχώματα των αγγείων φλεγμαίνουν γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αιματική ροή και έναν τρίτο τύπο οιδήματος, το κυτταροτοξικό. Από κοινού, και οι τρεις τύποι εγκεφαλικού οιδήματος οδηγούν σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Παράλληλα με την χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία πολύ συχνά επιπλέκει τις οξείες λοιμώξεις, έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία του αίματος να φτάσει στον εγκέφαλο και, κατά επέκταση, την στέρηση των εγκεφαλικών κυττάρων από οξυγόνο, με αποτέλεσμα την έναρξη της απόπτωσής τους, δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού τους θανάτου.

Ας σημειωθεί ότι, υπάρχει πιθανότητα η χρήση αντιβιοτικών να επιδεινώσει τη διαδικασία που περιγράφεται πιο πάνω, αυξάνοντας την ποσότητα των συστατικών της μικροβιακής κυτταρικής μεμβράνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μέσω της καταστροφής των μικροβίων. Κάποιες ειδικές θεραπείες, όπως η χρήση κορτικοστεροειδών, στοχεύουν στην μείωση της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτό το φαινόμενο.

1.3 Αιτιολογία μηνιγγίτιδας

Οι αιτιολογίες της μηνιγγίτιδας μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική θέση και την ενδημικότητα των παθογόνων. Έχουν αναφερθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τις αιτιολογίες και τα κλινικά χαρακτηριστικά της ιογενούς μηνιγγίτιδας σε παιδιά από διαφορετικές χώρες, με περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από αναπτυσσόμενες χώρες και χώρες χαμηλού εισοδήματος (Gaudenzi et al., 2020). Η δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) είναι ειδική και μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση της ιογενούς από τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα και, ως εκ τούτου, μπορεί να βοηθήσει στην προσαρμογή του σχεδίου διαχείρισης (Masri et al., 2022).

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Μελέτες που διερεύνησαν την παιδιατρική βακτηριακή μηνιγγίτιδα έχουν δείξει ότι πέντε παθογόνα (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Group B Streptococcus* [GBS] και *Listeria monocytogenes*) είναι οι πιο συχνές αιτίες βακτηριακής μηνιγγίτιδας (Le, 2018). Η συγκεκριμένη αιτιολογία εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η κατάσταση ανοσοποίησης, η γενετική και η γεωγραφική θέση (Heckenberg, 2014). Παρά το γεγονός ότι αυτά τα αποτελέσματα αντιπροσωπεύουν δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ισχύει για τις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες φέρουν υψηλότερη επιβάρυνση της νόσου (Alamarat & Hasbun, 2020).

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση που αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αιτιολογία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας που δημοσιεύθηκαν παγκοσμίως τα τελευταία πέντε χρόνια, αναλύθηκε η συχνότητα 7 βακτηριακών τύπων που είναι γνωστό ότι προκαλούν μηνιγγίτιδα: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Group B Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* και *Listeria monocytogenes*, συμπεριλαμβάνοντας 6 γεωγραφικές περιοχές και 7 ηλικιακές ομάδες. Σε αυτήν την ανασκόπηση οι *S. pneumoniae* και *N. meningitidis* ήταν τα κυρίαρχα παθογόνα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και περιοχές, αντιπροσωπεύοντας το 25,1 – 41,2% και 9,1 – 36,2% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας, αντίστοιχα. Η λοίμωξη από *S. pneumoniae* ήταν η πιο κοινή αιτία βακτηριακής μηνιγγίτιδας «σε όλα τα παιδιά» με επίπτωση που κυμαίνονταν από 22,5% (Ευρώπη) έως 41,1% (Αφρική), και σε όλους τους ενήλικες που κυμαίνονταν από 9,6% (Δυτικός Ειρηνικός) έως 75,2% (Αφρική). Οι *E. coli* και *S. pneumoniae* ήταν τα πιο κοινά παθογόνα που προκάλεσαν βακτηριακή μηνιγγίτιδα σε νεογνά στην Αφρική (17,7% και 20,4%, αντίστοιχα), ενώ οι *N. meningitidis* και *S. pneumoniae* ήταν τα πιο κοινά παθογόνα σε παιδιά ηλικίας $\pm 1 - 5$ έτη (Ευρώπη: 47,0%) $\pm 6 - 18$ ετών, αντίστοιχα (Anouk et al., 2018).

Ιογενής μηνιγγίτιδα

Οι εντεροϊοί (ομάδες Cocksackie ή Echovirus) είναι η πιο κοινή αιτία ιογενούς μηνιγγίτιδας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Οι παρεχοϊοί είναι επίσης συχνοί στα παιδιά (Mijovic & Sadarangani, 2019; Sadarangani et al., 2015). Οι ερπητοϊοί που προκαλούν μηνιγγίτιδα περιλαμβάνουν τον ιό του απλού έρπητα (Herpes Simplex Virus, HSV) 1 και 2, τον ιό της ανεμευλογιάς – ζωστήρα (Varicella – Zoster Virus, VZV), τον κυτταρομεγαλοϊό (Cytomegalovirus, CMV), τον ιό Epstein – Barr (Epstein – Barr Virus, EBV) και τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6. Άλλες ιογενείς αιτίες περιλαμβάνουν τον αδενοϊό, τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (Lymphocytic Choriomeningitis Virus, LCMV), τον ιό της γρίπης και τον ιό της παρωτίτιδας (McGill, Griffiths & Solomon, 2017; Mijovic & Sadarangani, 2019). Οι αρβοϊοί που μπορούν να προκαλέσουν ιογενή μηνιγγίτιδα περιλαμβάνουν τον ιό του Δυτικού Νείλου (West Nile Virus, WNV), τον ιό Ζίκα, τον ιό chikungunya, τον ιό του δάγκειου πυρετού, τον ιό LaCross, τον ιό που προκαλεί εγκεφαλίτιδα Saint Louise, τον ιό Powassan και τον ιό που προκαλεί ανατολική εγκεφαλίτιδα των ίππων (Wright et al., 2019).

1.4 Συμπτώματα μηνιγγίτιδας

Υπάρχουν 2 τύποι μηνιγγίτιδας: η ιογενής και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Η ιογενής μηνιγγίτιδα (ή ασηπτική, όπως διαφορετικά ονομάζεται) είναι ο πιο κοινός τύπος μηνιγγίτιδας. Είναι πολύ σοβαρή, αλλά πιο σπάνια θανατηφόρα. Δεν υπάρχει καμία θεραπευτική αγωγή για αυτόν τον τύπο μηνιγγίτιδας μέχρι σήμερα. Η ασθένεια διαρκεί για 7 – 10 ημέρες και το άτομο αναρρώνει τελείως. Πολλά διαφορετικά είδη ιών μπορούν να προκαλέσουν την ασθένεια. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι πολύ σοβαρή και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εγκέφαλο, απώλεια ακοής, αναπηρία ή ακόμη και θάνατο. Η ταυτοποίηση των βακτηρίων είναι σημαντική για τη θεραπεία, έτσι ώστε να χορηγηθούν τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Συνήθως, έχει τα ίδια συμπτώματα με την ιογενή μηνιγγίτιδα. Γι' αυτό, ο καθένας που εμφανίζει τα χαρακτηριστικά συμπτώματα, πρέπει να επισκεφτεί έναν ιατρό, όσο το δυνατόν πιο σύντομα.

Η οξεία μηνιγγίτιδα χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, έντονη κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, ξηρολαιμία, φωτοφοβία και αυχενική δυσκαμψία. Συγχρόνως, είναι δυνατό να εντοπιστούν και νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν σπασμούς, παραλήρημα, λήθαργο και κώμα. Τα τυπικά σημεία (πυρετός, έμετοι, κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία) παρατηρούνται συνήθως σε μεγαλύτερα παιδιά, ενώ στα βρέφη και τα νεογνά η συμπτωματολογία είναι άτυπη και η υπόνοια της νόσου εξαρτάται από την εμπειρία και την ευαισθητοποίηση του κλινικού ιατρού.

Στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα, κατά την κλινική εκτίμηση της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής σημεία: αυχενική δυσκαμψία και θετικά μηνιγγιτιδικά σημεία Kerning ή Brudzinski, νευρολογικά σημεία, όπως λήθαργος, σπασμοί, ευερεθιστικότητα, κώμα (γενικά σημεία) και αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης, ανισομεγέθεις κόρες οφθαλμών (ειδικά σημεία), καθώς και η παρουσία πορφύρας, σπάνια εκτεταμένη και νεκρωτική, συχνά εντοπισμένη στα άκρα ή γενικευμένη στο δέρμα και τους βλεννογόνους (κυρίως στον επιπεφυκότα). Η πορφύρα είναι το βασικό σύμπτωμα της μηνιγγοκοκκαιμίας. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να εξεταστεί η παρουσία χαμηλής αρτηριακής πίεσης, που αποτελεί ένδειξη αρχόμενης καταπληξίας (shock). Όταν η πορφύρα συνδέεται με φαινόμενα καταπληξίας είναι ένδειξη οξείας μηνιγγοκοκκαιμίας. Σε περίπτωση μηνιγγοκοκκαιμίας (με ή χωρίς συμμετοχή μηνίγγων), το χαρακτηριστικό πετεχειώδες εξάνθημα, σε αντίθεση με πετεχειώδη ή πορφυρικά εξανθήματα άλλων λοιμωδών ή μη λοιμωδών νόσων, προκαλεί νεκρωτικές βλάβες στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό.

Τα συμπτώματα της λοίμωξης της μηνιγγίτιδας διαφέρουν ανάλογα το περιστατικό, ενώ μπορεί να μην εμφανιστούν πάντα στο σύνολό τους. Στην περίπτωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, εμφανίζονται συχνά συμπτώματα αιφνίδιου πυρετού, κεφαλαλγίας και δυσκαμψίας του αυχένα. Παράλληλα, μπορεί να συνοδεύεται από ναυτία, εμέτους, φωτοφοβία, ακόμη και σύγχυση. Τα συμπτώματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να κάνουν την εμφάνιση τους εντός ολίγων ωρών ή ακόμη και ολίγων ημερών από την έκθεση του οργανισμού στο βακτήριο. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα διαρκεί περίπου 3 – 7 ημέρες. Στον αντίποδα, η ιογενής μηνιγγίτιδα εμφανίζει ηπιότερα συμπτώματα. Πιο συγκεκριμένα στα βρέφη προκαλεί πυρετό, ευερεθιστότητα, ανορεξία και λήθαργο,

ενώ οι ενήλικες εμφανίζουν υψηλό πυρετό, έντονη κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία και φωτοφοβία. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων στην ιογενή μηνιγγίτιδα διαρκεί 7 – 10 ημέρες.

1.5 Επιπλοκές μηνιγγίτιδας

Η πιο συχνή επιπλοκή τόσο της ιογενούς αλλά όσο και της μικροβιακής μηνιγγίτιδας είναι η κώφωση. Επιπρόσθετα, στις επιπλοκές περιλαμβάνονται οι δυσκολίες συγκέντρωσης, η απώλεια μνήμης, οι αλλαγές στην συμπεριφορά, η κεφαλαλγία, τα προβλήματα όρασεως, η κόπωση, οι μαθησιακές δυσκολίες και η επιληψία. Κάποιες ειδικές μορφές ή επιπλοκές της ιογενούς μηνιγγίτιδας αποτελούν το σύνδρομο Guillain – Barre, η εγκάρσια μυελίτιδα, η ημιπληγία και η παρεγκεφαλιδική αταξία.

Κεφάλαιο 2: Διάγνωση της μηνιγγίτιδας

2.1 Διάγνωση

Όταν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδας, η έγκαιρη διάγνωση και η έγκαιρη εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία είναι πρωταρχικής σημασίας. Η διεξαγωγή οσφυϊκής παρακέντησης για την ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και η καλλιέργεια παραμένουν βασικές διαγνωστικές διαδικασίες (Hoen et al., 2019). Χαρακτηριστικά ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό για τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα συνίστανται σε πλειοκυττάρωση πολυμορφοπύρηνων (λευκά αιμοσφαίρια [White Blood Cells, WBC] >1000 κύτταρα / μL , 80 – 90% πολυμορφοπυρηνικά κύτταρα), υπογλυκορραχία (γλυκόζη εγκεφαλονωτιαίου υγρού < 40 mg / dL, αναλογία γλυκόζης εγκεφαλονωτιαίου υγρού προς γλυκόζη ορού $\leq 0,4$ σε παιδιά και $\leq 0,6$ σε τελειόμηνα) και αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό > 150 mg / dL (Johansson Kostenniemi et al., 2015; Panuganti, 2017). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι δείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, με κακώς καθορισμένες φυσιολογικές τιμές ιδιαίτερα στα βρέφη (Lawrence, Cohen – Wolkowicz & Cohen – Wolkowicz, 2016).

Η χρώση κατά Gram και η καλλιέργεια παραμένουν τα πιο σημαντικά εργαλεία για τη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Είναι φθηνά και καλά επικυρωμένα εργαλεία, αλλά η ευαισθησία ποικίλλει ανάλογα με τις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και τους τύπους των μηνιγγικών παθογόνων (Hoen et al., 2019; Littwin et al., 2018; Panuganti, 2017). Η ευαισθησία της χρώσης κατά Gram στα νεογνά είναι ~60%, ενώ στα παιδιά κυμαίνεται από 50% έως 63%. Η ευαισθησία κυμαίνεται επίσης ανάλογα με το παθογόνο: 90% στη μηνιγγίτιδα από *S. pneumoniae*, 80% στη μηνιγγίτιδα από *N. meningitides*, 50% στη μηνιγγίτιδα από Gram – αρνητικά βακτήρια και 30% σε μηνιγγίτιδα από *L. monocytogenes* (Alamarat & Hasbun, 2020).

2.2 Προφίλ εγκεφαλονωτιαίου υγρού και κλινικά μοντέλα

Η οριστική διαφοροποίηση μεταξύ της ιογενούς και της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εξαρτάται από τα αποτελέσματα της καλλιέργειας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Πίνακας 1). Έχουν αναπτυχθεί αρκετά κλινικά μοντέλα για να βοηθήσουν τους ιατρούς στη διαφοροποίηση μεταξύ της ιογενούς και της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Μία μελέτη που αξιολόγησε 422 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 μηνός με οξεία

βακτηριακή ή άσηπτη μηνιγγίτιδα πρότεινε ένα μοντέλο όπου διαπίστωσε ότι επίπεδο γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μικρότερο από 34,2 mg / dl, αναλογία γλυκόζης εγκεφαλονωτιαίου υγρού / αίματος μικρότερη από 0,23, επίπεδο πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από 220 mg / dL, πλειοκυττάρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού μεγαλύτερη από 2000 λευκοκύτταρα / mm³ ή μεγαλύτερη από 1180 ουδετερόφιλα / mm³ ήταν μεμονωμένοι προγνωστικοί παράγοντες βακτηριακής λοίμωξης (Alamarat & Hasbun, 2020).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε παιδιά με και χωρίς μηνιγγίτιδα (ιογενής, βακτηριακή) ανάλογα με την ηλικία. Πηγή: Swanson, 2015; Thomson et al., 2018

	Λευκά αιμοσφαίρια στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (αριθμός κυττάρων / mm ³)	Ουδετερόφιλα	Συγκέντρωση πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (mg / dL)	Συγκέντρωση γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (mg / dL)
Τελειόμηνο νεογνό				
0 – 28 ημέρες	5.5 (6.0)	20 – 60%	69.9 (25.7)	45.7 (8)
0 – 7 ημέρες	15.3 (30.3)		80.3 (30.8)	45.9 (7.5)
8 – 14 ημέρες	5.4 (4.4)		69.0 (22.6)	54.3 (17)
15 – 21 ημέρες	7.7 (12.1)		59.8 (23.4)	46.8 (8.8)
22 – 28 ημέρες	4.8 (3.4)		54.1 (16.2)	54.1 (16.2)
Μικρό βρέφος < 60 ημέρες	3.6 (4.3)	20 – 60%	53.2 (21.2)	48.1 (8)
Υγιές παιδί	< 6	0	20 – 40	40 – 80
Βακτηριακή μηνιγγίτιδα	> 1.000	85 – 90%	100 – 150	< ½ ορού
Ιογενής μηνιγγίτιδα	< 1.000	20 – 50%	40 - < 100 g / dl	> ½ ορού

Ένα άλλο μοντέλο που προέκυψε και επικυρώθηκε μόνο σε παιδιά είναι η Βαθμολογία Βακτηριακής Μηνιγγίτιδας. Αυτή η βαθμολογία κινδύνου μπορεί να εντοπίσει ασθενείς χαμηλού κινδύνου (BMS = 0) ή υψηλού κινδύνου (BMS ≥ 2) ανάλογα με τους ακόλουθους προγνωστικούς παράγοντες: θετική χρώση κατά Gram του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για βακτήρια, επίπεδα πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ≥ 80 mg / dL, περιφερικός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ≥ 10.000 κύτταρα / mm³, κρίσεις πριν ή κατά την παρουσίαση και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ≥ 1000 κύτταρα / mm³, με τη θετική χρώση κατά Gram να αποδίδει δύο βαθμό και οι υπόλοιπες μεταβλητές 1 βαθμό. Μια μετά – ανάλυση που πραγματοποιήθηκε και αξιολόγησε την απόδοση του Βαθμού Βακτηριακής Μηνιγγίτιδας σε παιδιά με πλειοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού έδειξε

συνδυασμένη ευαισθησία 99,3%, ειδικότητα 62,1% και αρνητική προγνωστική τιμή 99,7% (Alamarat & Hasbun, 2020).

2.3 Φλεγμονώδεις δείκτες και βιοδείκτες

Στα παιδιά, οι φλεγμονώδεις δείκτες ορού μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση της ιογενούς και βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Πολλαπλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον εντοπισμό βιοδεικτών που μπορεί να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην αξιολόγηση των ασθενών. Οι φυσιολογικές τιμές της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP) και της προκαλσιτονίνης επιδεικνύουν καλή διαγνωστική ακρίβεια στον αποκλεισμό όλων των βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούν μηνιγγίτιδα, αλλά δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη (El – Shorbagy, Barseem & Abdelghani, 2018; Gowin et al., 2016). Συγκέντρωση CRP ορού μεγαλύτερη από 80 mg / dl (Balada – Llasat et al., 2019) και αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης ορού (0,5 ng / mL) μπορούν να βοηθήσουν στην αναγνώριση ασθενών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Μια μελέτη έδειξε ότι ένα επίπεδο προκαλσιτονίνης > 0,5 ng / mL παρουσίασε 99% ευαισθησία και 83% ειδικότερα για βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ενώ μια άλλη μελέτη που έδειξε τιμή > 2 ng / mL επεδείκνυε 100% ευαισθησία και 63% ειδικότητα. Αυτή η τελευταία μελέτη έδειξε επίσης ότι το επίπεδο προκαλσιτονίνης θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιβιοτική θεραπεία (El Shorbagy, Barseem & Abdelghani, 2018).

Το γαλακτικό στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρέθηκε ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διαφοροποίηση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα όταν είναι αυξημένο (Dashti et al., 2017; Domingues et al., 2019; Nazir et al., 2018). Σε μία μελέτη, μία τιμή – αποκοπής 54 mg / dL επέδειξε ευαισθησία 90%, ειδικότητα 100%, θετική προγνωστική αξία 100%, αρνητική προγνωστική αξία 96,3% και ακρίβεια 97,2% (Nazir et al., 2018). Επιπρόσθετα, δύο μετά – αναλύσεις που αξιολόγησαν τον ρόλο του γαλακτικού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στη διαφοροποίηση της ιογενούς και βακτηριακής μηνιγγίτιδας (η μία περιλάμβανε 25 μελέτες με 1.692 ασθενείς [ενήλικες και παιδιά] και η άλλη συμπεριλάμβανε 31 μελέτες με 1.885 ασθενείς) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαγνωστική ακρίβεια του γαλακτικού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι καλύτερη από αυτή του αριθμού των

λευκών αιμοσφαιρίων, της συγκέντρωσης γλυκόζης και των επιπέδων πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που δεν έλαβαν προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία (Alamarat & Hasbun, 2020).

Κεφάλαιο 3: Διαχείριση – Αντιμετώπιση της μηνιγγίτιδας

Τα κρίσιμα στοιχεία της διαχείρισης της παιδιατρικής μηνιγγίτιδας περιλαμβάνουν την άμεση έναρξη της θεραπείας, τη χρήση κατάλληλου αντιμικροβιακού παράγοντα σε σωστή δοσολογία και διάρκεια, την προσοχή στις αναμενόμενες επιπλοκές και την κατάλληλη παρακολούθηση (Manyelo et al., 2021).

3.1 Εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία

Η επιλογή της αντιβιοτικής θεραπείας συνεπάγεται στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας, στην επιλογή παραγόντων που είναι αποτελεσματικοί έναντι πιθανών παθογόνων, και στην επιλογή παραγόντων που είναι ικανοί να επιτύχουν επαρκή βακτηριοκτόνο δράση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η εκτιμώμενη βακτηριοκτόνος ισχύς διαφόρων αντιμικροβιακών φαρμάκων σε καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού έχουν επεκταθεί στον άνθρωπο από τον υπολογισμό διαφορετικών φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μεταβλητών (Bereda, 2022).

Αρκετές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες, ειδικά σε ενήλικες, έχουν δείξει ότι η καθυστερημένη έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας > 6 ώρες σχετίζεται με δυσμενή έκβαση (Balada – Llasat et al., 2019). Σε μια αναδρομική ανασκόπηση 171 περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε παιδιά και ενήλικες, το ποσοστό θνησιμότητας αυξήθηκε από 7,9% για ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία στο κέντρο επειγόντων περιστατικών (ενδιάμεσος χρόνος χορήγησης 1,8 ώρες) σε 29% για ασθενείς που έλαβαν ενδονοσοκομειακή αντιβιοτική θεραπεία (μεταξύ 6 – 9 ωρών). Επιπλέον, μια άλλη προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης 156 ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα έδειξε ότι η καθυστέρηση στην έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας, > 3 ώρες, και η απομόνωση των μη – ευαίσθητων στην πενικιλίνη στελεχών *S. pneumoniae* ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας (Alamarat & Hasbun, 2020).

Το πρωταρχικό εμπειρικό σχήμα που επιλέγεται για θεραπεία θα πρέπει να είναι αρκετά ευρύ ώστε να καλύπτει τους πιθανούς μικροοργανισμούς για την ηλικιακή ομάδα που επηρεάζεται (Luque et al., 2021; Sunwoo et al., 2021). Στα νεογνά, αν και η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία (American Academy of Pediatrics, AAP), η Επιτροπή Λοιμωδών Νοσημάτων, η Αμερικανική Ένωση

Λοιμωδών Νοσημάτων (Infectious Disease Society of America, IDSA) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) συνιστούν τη χρήση αμπικιλλίνης συν κεφοταξίμη ή γενταμικίνη (Swanson, 2015; van de Beek et al., 2016), η χρήση κεφοταξίμης είναι λογική δεδομένης της αυξανόμενης ανθεκτικότητας της *E. coli* και άλλων Gram – αρνητικών εντερικών οργανισμών στην αμπικιλλίνη και λόγω της υποβέλτιστης διείσδυσης της γενταμικίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο επιπολασμός των στελεχών *S. pneumoniae* που είναι σχετικά ανθεκτικά ή εξαιρετικά ανθεκτικά στην πενικιλίνη (MIC 0,1 – 1,0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ και MIC μεγαλύτερο από 1,0 $\mu\text{g} / \text{mL}$, αντίστοιχα) αυξάνεται και πολλοί από τους ανθεκτικούς – στην πενικιλίνη – πνευμονιόκοκκους παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες τρίτης – γενιάς, γεγονός που οδηγεί σε αυξανόμενα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας (Alamarat & Hasbun, 2020). Ως αποτέλεσμα αυτού, η βανκομυκίνη συν κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη θα πρέπει να εμπεριέχεται στην εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία σε παιδιά που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα μηνιγγίτιδας στις Ηνωμένες Πολιτείες ή την Ευρώπη, όπου η συχνότητα εμφάνισης του ανθεκτικού – στην κεφτριαξόνη – πνευμονιόκοκκου είναι >1% (Panuganti, 2017; Swanson, 2015; van de Beek et al., 2016).

Συνοπτικά για βρέφη των οποίων το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι ύποπτο για βακτηριακή μηνιγγίτιδα χορηγείται αμπικιλλίνη (300 mg / kg / ημέρα διαιρούμενη σε δόσεις κάθε 6 ώρες) και κεφοταξίμη (200 – 300 mg / kg / ημέρα διαιρούμενη σε δόσεις κάθε 6 ώρες). Σε μικρά βρέφη, εάν η χρώση κατά Gram υποδηλώνει πνευμονιόκοκκο, προστίθεται βανκομυκίνη (60 mg / kg / ημέρα, διαιρούμενη σε δόσεις κάθε 6 ώρες). Για παιδιά ηλικίας άνω των 2 μηνών χορηγείται βανκομυκίνη (60 mg / kg / ημέρα, διαιρούμενη σε δόσεις κάθε 6 ώρες) συν κεφτριαξόνη (100 mg / kg / ημέρα, σε μία δόση ή διαιρούμενη σε δύο δόσεις) ή κεφοταξίμη (200 – 300 mg / kg / ημέρα, διαιρούμενη σε δόσεις κάθε 6 ώρες) (Bilbao Meseguer et al., 2018; Jalusic et al., 2021).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι απαραίτητη η έγκαιρη παρέμβαση, η εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, όπως η βανκομυκίνη, είναι πολύ συχνή (Mrowczynski, Langan & Rizk, 2018; Parasuraman et al., 2018). Τα αντιβιοτικά πρέπει να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να φτάσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εντούτοις, η διείσδυση ενός αντιβιοτικού στο εγκεφαλονωτιαίο

υγρό εξαρτάται από τον τύπο και τη δομή του αντιβιοτικού. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες που σχετίζονται με την νόσο. Βασικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη δοσολογία των αντιβιοτικών είναι η φλεγμονή των μηνίγγων, η αυξημένη νεφρική κάθαρση και ο όγκος παροχέτευσης (Nau, Blei & Eiffert, 2020).

Βανκομυκίνη

Η βανκομυκίνη, ένα γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό, έχει ευρεία περιοχή εφαρμογής και είναι αποτελεσματική έναντι των περισσότερων Gram – θετικών κόκκων και βακίλλων. Η βανκομυκίνη χρησιμοποιείται κυρίως σε λοιμώξεις που εμπλέκουν ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη *Staphylococci aureus* (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*, MRSA), καθώς επίσης και σε λοιμώξεις που εμπλέκουν Gram – θετικά βακτήρια ανθεκτικά στη β – λακτάμη. Σε συνδυασμό με β – λακτάμες, όπως για παράδειγμα, η κεφαζιδίμη και η μεροπενέμη, η βανκομυκίνη χρησιμοποιείται ως μέρος της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας κατά της κοιλίτιδας και της μηνιγγίτιδας. Λόγω του υψηλού μοριακού βάρους (~ 1450 Da) και της υδροφιλότητάς του, η διείσδυση του μορίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όταν οι μηνιγγες δεν έχουν φλεγμονή, είναι σχετικά φτωχή (Khan et al., 2017; Le & Bradley, 2018). Συνιστώμενες συνολικές ημερήσιες δόσεις βανκομυκίνης σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας και κοιλίτιδας είναι 60 mg / kg κάθε 6 ώρες σε παιδιά με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία (He et al., 2021).

Μεροπενέμη

Η μεροπενέμη είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό καρβαπενέμης που χρησιμοποιείται σε ένα ευρύ φάσμα σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η μεροπενέμη επιδεικνύει δράση έναντι Gram – θετικών και Gram – αρνητικών παθογόνων μικροοργανισμών και είναι ιδιαίτερα σημαντική ως εμπειρική θεραπεία σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Khare et al., 2020). Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της μεροπενέμης σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας και κοιλίτιδας

είναι 120 mg / kg σε βρέφη και παιδιά και 6 g σε ενήλικες, και οι δύο σε μεσοδιάστημα δόσεων των 8 ωρών. Όλα τα παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα λαμβάνουν, επί του παρόντος, δεξαμεθαζόνη για τις πρώτες 4 ημέρες της θεραπείας (Standing, 2017).

Όταν προσδιοριστεί ο αιτιολογικός παθογόνος οργανισμός και η ευαισθησία του στα αντιβιοτικά, τότε μπορεί να παρασχεθεί στοχευμένη θεραπεία (Alamarat & Hasbun, 2020).

3.2 Διάρκεια θεραπείας

Στα νεογνά, 14 ημέρες αντιβιοτικής θεραπείας επαρκούν σε μη – επιπλεγμένη μηνιγγίτιδα που προκαλείται από *Streptococcus*, *L. monocytogenes* ή *S. pneumoniae*, ενώ 21 ημέρες συνιστάται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας που οφείλονται σε Gram – αρνητικούς βάκιλλους. Στα παιδιά με μη – επιπλεγμένη μηνιγγίτιδα η διάρκεια θεραπείας συνιστάται στις 5 έως 7 ημέρες για *N. meningitidis*, 7 έως 10 ημέρες για *H. influenzae*, 10 έως 14 ημέρες για *S. pneumoniae*, 14 έως 21 ημέρες για *L. monocytogenes* και τουλάχιστον 21 ημέρες για Gram – αρνητικούς βάκιλλους. Για επιπλεγμένη μηνιγγίτιδα, όπως και σε περιπτώσεις υποσκληριδίου εμπυήματος, κοιλίτιδας και εγκεφαλικού αποστήματος, απαιτούνται μακρύτερα σχήματα αντιμικροβιακής θεραπείας (Swanson, 2015).

3.3 Διαφοροποίηση βακτηριακής από ιογενή ή άσηπτη μηνιγγίτιδα

Χρήση αντιβιοτικής θεραπείας σε περιπτώσεις άσηπτης – ιογενούς μηνιγγίτιδας

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι ένα οξύ επίκτητο σύνδρομο που εκδηλώνεται με πλειοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, αρνητική χρώση κατά Gram και αρνητική καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, απουσία παραμηνιγγικής εστίας ή συστηματικής νόσου. Στα παιδιά, αυτό το σύνδρομο είναι κοινό, προκαλείται κυρίως από ιούς (για παράδειγμα, εντεροϊοί) και επιδεικνύει καλή κλινική έκβαση. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των ασθενών συνεχίζουν να εισάγονται με άσηπτη μηνιγγίτιδα στο νοσοκομείο και να λαμβάνουν περιττά εμπειρικά αντιβιοτικά, γεγονός που αυξάνει τη διάρκεια και το κόστος της νοσηλείας (Hasbun et al., 2019;

Shukla et al., 2017). Σε μια πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που περιλάμβανε παιδιά με μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ταυτοποιήθηκαν 6.665 ασθενείς ηλικίας ≤ 17 ετών. Παρά του γεγονότος ότι περίπου τα δύο τρίτα είχαν ιογενή αιτιολογία, η πλειοψηφία εισήχθη στο νοσοκομείο και έως και το 92,2% έλαβε εμπειρικά αντιβιοτικά (Hasbun et al., 2019). Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, εντοπίστηκαν 509 ασθενείς με άσηπτη μηνιγγίτιδα εκ των οποίων οι 105 (21%) ήταν παιδιά. Τα παιδιά είχαν περισσότερες πιθανότητες υποβληθούν σε μελέτη διερεύνησης του ιικού παράγοντα σε σύγκριση με τους ενήλικες (75,2% έναντι 61,3%, $P = 0,008$) και επίσης ήταν λιγότερο πιθανό η λοιμώδης αιτιολογία να είναι άγνωστη (60,9% έναντι 85,6%, $P < 0,001$). Η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία χορηγήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών (77,4%), με τα παιδιά να τη λαμβάνουν συχνότερα από ότι οι ενήλικες (92,3% έναντι 73,5%, $p < 0,001$) (Shukla et al., 2017).

3.4 Επανάληψη οσφυϊκής παρακέντησης

Ενώ ορισμένοι ειδικοί συνιστούν ότι η οσφυϊκή παρακέντηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε όλες τις περιπτώσεις νεογνικής μηνιγγίτιδας μετά από 24 έως 48 ώρες θεραπείας για την επιβεβαίωση της κάθαρσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τους παθογόνους μικροοργανισμούς, η AAP και η IDSA συνιστούν επανάληψη της οσφυϊκής παρακέντησης μόνο σε νεογνά με μηνιγγίτιδα που οφείλεται σε Gram – αρνητικούς βάκιλλους (American Academy of Pediatrics, 2018; Swanson, 2015). Η διεξαγωγή οσφυϊκής παρακέντησης μετά το πέρας της θεραπείας μπορεί να δικαιολογείται σε περιπτώσεις όπου η καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού παραμένει θετική 48 – 72 ώρες μετά την θεραπεία ή σε νεογνά με εμμένοντα μη – φυσιολογικά νευρολογικά ευρήματα. Τιμές ουδετερόφιλων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό $> 30\%$, συγκέντρωση γλυκόζης $< 20 \text{ mg / dL}$ ή αναλογία γλυκόζης εγκεφαλονωτιαίου υγρού / αίματος $< 20\%$ δεν είναι καθησυχαστικά και υπό αυτές τις συνθήκες, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού καθώς και η νευροαπεικόνιση μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό της βέλτιστης διάρκειας αντιβιοτικής θεραπείας και να αποτρέψουν την υποτροπή (Swanson, 2015).

Στα παιδιά που ανταποκρίνονται κατάλληλα στην αντιβιοτική θεραπεία δεν συνιστάται επανάληψη της οσφυϊκής παρακέντησης. Εκτός από την περίπτωση

μηνιγγίτιδας που οφείλεται στον *S. pneumoniae*, εάν ο οργανισμός είναι μη – ευαίσθητος στις κεφαλοσπορίνες, η AAP συνιστά να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της οσφυϊκής παρακέντησης στις 48 έως 72 ώρες για να επαληθευτεί η κάθαρση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τα βακτήρια (Swanson, 2015), ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες των IDSA και AAP προτείνουν την εξέταση του ενδεχομένου επανάληψης της οσφυϊκής παρακέντησης 48–72 ώρες μετά τη θεραπεία εάν: (1) ο μικροοργανισμός είναι μη – ευαίσθητος στην πενικιλίνη ή την κεφαλοσπορίνη, (2) η κατάσταση του ασθενή δεν έχει βελτιωθεί ή επιδεινώνεται, ή (3) ο ασθενής έχει λάβει δεξαμεθαζόνη, η οποία μπορεί να αποκρύψει κλινικά χαρακτηριστικά όπως πυρετό, κεφαλαλγία και αυχενική ακαμψία (American Academy of Pediatrics, 2018; Lawrence, Cohen – Wolkowicz & Cohen – Wolkowicz, 2016; Swanson, 2015).

3.5 Επικουρική θεραπεία

Η επικουρική θεραπεία (όπως η δεξαμεθαζόνη, η γλυκερίνη, οι ανοσοσφαιρίνες και ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων [Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor, GM – CSF], μεταξύ άλλων) έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας, σοβαρής απώλειας ακοής και νευρολογικών επακόλουθων στους ενήλικες με επίκτητη βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Εντούτοις, στη νεογνική μηνιγγίτιδα, ο ρόλος των επικουρικών θεραπειών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και δεν συνιστάται ή δε χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη (Lawrence, Cohen – Wolkowicz & Cohen – Wolkowicz, 2016; Okike, Ladhani & Johnson, 2018).

Για παιδιά, πέρα από τις ηλικιακές ομάδες των νεογνών, τα διαθέσιμα δεδομένων προτείνουν τη χρήση επικουρικών κορτικοστεροειδών. Πιο συγκεκριμένα, τυχαιοποιημένες δοκιμές έδειξαν ότι η χορήγηση επικουρικής θεραπείας με δεξαμεθαζόνη 0,6 mg / kg σωματικού βάρους ημερησίως για 4 ημέρες, με την πρώτη δόση να χορηγείται πριν ή με την πρώτη δόση αντιβιοτικών, μειώνει τη ολική απώλεια ακοής και τα σοβαρά νευρολογικά επακόλουθα σε παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ σε χώρες χαμηλού εισοδήματος αυτό το όφελος δεν έχει διαπιστωθεί. Η πιο πιθανή αιτία αυτής της διαφοράς είναι ότι οι ασθενείς σε χώρες χαμηλού εισοδήματος παρουσιάζονται καθυστερημένα με προχωρημένη νόσο για την παροχή φροντίδας, καθιστώντας την έγκαιρη χορήγηση

στεροειδών εξαιρετικά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, τονίζοντας τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης στεροειδών (Alamarat & Hasbun, 2020).

Η αποτελεσματικότητα των επικουρικών στεροειδών σε παιδιά με βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα ποικίλλει ανάλογα με το παθογόνο: σε περιπτώσεις που η μηνιγγίτιδα οφείλεται σε *H. influenzae*, η δεξαμεθαζόνη οδηγεί σε μείωση της σοβαρής απώλειας ακοής και των φλεγμονωδών δεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας που οφείλεται σε *S. pneumoniae*, δεν υπάρχει καμία επίδραση της δεξαμεθαζόνης στη θνησιμότητα αλλά κάποιος βαθμός επίδρασης στη σοβαρή απώλεια ακοής εάν χορηγηθεί εγκαίρως. Τέλος, σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας που οφείλεται σε *N. meningitidis* η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα αλλά δεν έχει καμία επίδραση στην ακοή ή σε άλλα νευρολογικά επακόλουθα (Alamarat & Hasbun, 2020). Παρά τη μεταβλητότητα στα δημοσιευμένα δεδομένα, οι AAP και IDSA συνιστούν τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης 0,15 mg / kg ανά δόση, ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, για 2 ημέρες σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα που οφείλεται σε *H. influenzae*, επιδεικνύοντας ότι η εμπειρική χρήση μπορεί να εξεταστεί για ύποπτη μηνιγγίτιδα από *S. pneumoniae* σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων και άνω (Lawrence, Cohen – Wolkowicz & Cohen – Wolkowicz, 2016; Swanson, 2015)

Η χρήση άλλης συμπληρωματικής θεραπείας, όπως η ωσμωτική θεραπεία (γλυκερόλη) έχει ανασκοπηθεί σε μία Cochrane ανασκόπηση, η οποία περιλάμβανε 5 δοκιμές με 1.451 συμμετέχοντες, και το 4/5 των μελετών αφορούσε παιδιά. Τα ευρήματα δεν έδειξαν επίδραση στην θνησιμότητα, αλλά έδειξαν την δυνατότητα μείωσης των νευρολογικών ελλειμμάτων και της κώφωσης (Wall et al., 2018).

3.6 Υποστηρικτική φροντίδα

Οι σοβαρές – απειλητικές για τη ζωή – νευρολογικές επιπλοκές της μηνιγγίτιδας (σηπτικό σοκ, ανεπαρκής αερισμός, εγκεφαλική κήλη, εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση – εγκεφαλικό οίδημα, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και επιληπτικές κρίσεις) εμφανίζονται συχνά τις πρώτες 2 – 3 ημέρες. Οι νευρολογικές επιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως παράλυση κρανιακών νεύρων, μονοπάρεση, ημιπάρεση, ελαττώματα οπτικού πεδίου, αφασία και αταξία. Τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα είναι συχνά συνέπεια αγγειακών βλαβών (Ishikawa et al., 2019). Βάσει όλων των παραπάνω, ο ασθενής θα

πρέπει να νοσηλεύεται σε περιβάλλον εντατικής φροντίδας για τη διασφάλιση στενής παρακολούθησης της καρδιοπνευμονικής του κατάστασης (Littwin et al., 2018). Επιπρόσθετα, η επαρκής οξυγόνωση, η πρόληψη της υπογλυκαιμίας και της υπονατριαιμίας, η αντισπασμωδική θεραπεία και μέτρα μείωσης της ενδοκρανιακής υπέρτασης και αναστολής των διακυμάνσεων της αιματικής ροής στον εγκέφαλο είναι ζωτικής σημασίας για την διαχείριση ασθενών με μηνιγγίτιδα (Bereda, 2022).

Καθυστερημένα εγκεφαλικά επεισόδια

Πρόσφατα, καθυστερημένα εγκεφαλικά επεισόδια (Delayed Cerebral Infarctions, DCI) έχουν αναφερθεί σε έως και 4% των ενηλίκων με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και έχουν συσχετιστεί με την χρήση επικουρικής δεξαμεθαζόνης (Gallegos et al., 2018). Η αιτία του DCI σε περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι προς το παρόν άγνωστη. Παρόλα αυτά πρέπει να χορηγείται αναζωογόνηση υγρών και ηλεκτρολυτών για την επίτευξη της κατάλληλης αρτηριακής πίεσης και εγκεφαλικής αιμάτωσης (Alamarat & Hasbun, 2020). Σε μία πρόσφατη μετά – ανάλυση της Cochrane, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε αναζωογόνηση υγρών και στην ομάδα – ελέγχου όσον αφορά τον αριθμό των θανάτων ή οξείων σοβαρών νευρολογικών επακολούθων, εκτός σε περιπτώσεις ασθενών με σπασμωδικές κρίσεις και σπασμούς (Macopochie, 2016). Η πρόιμη ενδοτραχειακή διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με σημεία συνεχούς σοκ, αναπνευστικής ανεπάρκειας, μειωμένης ψυχικής κατάστασης (μειωμένο ή κυμαινόμενο επίπεδο συνείδησης), αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή δυσεπίλυτων κρίσεων (Alamarat & Hasbun, 2020).

Εγκεφαλικό οίδημα – Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση

Περίπου το ένα τρίτο των βρεφών και παιδιών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα θα έχει σημαντικά μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο, κατάσταση που οφείλεται κυρίως στο εγκεφαλικό οίδημα και στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (Alamarat & Hasbun, 2020). Το εγκεφαλικό οίδημα σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα προκαλείται από μία ποικιλία μηχανισμών που οδηγούν σε ανύψωση του ενδοκυττάριου όγκου υγρού του εγκεφάλου, με τις αυξήσεις στον ενδοκυττάριο όγκο υγρού να οδηγεί σε

επακόλουθη αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης. Το εγκεφαλικό οίδημα και η προκύπτουσα αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει ποικίλα σημεία και συμπτώματα, που κυμαίνονται από κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο έως αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, πάρεση κρανιακών νεύρων και βραδυκαρδία – υπέρταση – ανώμαλη αναπνευστική λειτουργία, μεταξύ άλλων (Cai et al., 2019; Verscheyden et al., 2019).

Η θεραπεία ασθενών, οι οποίοι είναι ύποπτοι για εγκεφαλικό οίδημα εξαρτάται από την σοβαρότητα και ξεκινάει με τον περιορισμό των υγρών. Παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος με σημεία αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης μπορούν να χορηγηθούν διουρητικά, μαννιτόλη και κορτικοστεροειδή (Cai et al., 2019; Verscheyden et al., 2019). Η βέλτιστη αιμάτωση του εγκεφάλου μπορεί να διατηρηθεί με τον έλεγχο του πυρετού (μείωση των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου), τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά όρια και τον υπεραερισμό για την μείωση της αρτηριακής τάσης του διοξειδίου του άνθρακα σε εύρος 25 – 30 mmHg (Parasuraman et al., 2021). Επιπρόσθετα, τα πρώιμα σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης μπορεί να αντιμετωπιστούν με ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού (κατά 30°), την χορήγηση αντιπυρετικών παραγόντων, την αποφυγή ενδοτραχειακής αναρρόφησης και την διόρθωση της υπονατριαιμίας. Στον αντίποδα, τα καθυστερημένα σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης (άπνοια, βραδυκαρδία, υπέρταση και νωθρές ή διεσταλμένες κόρες) απαιτούν πιο επιθετικές θεραπείες με χρήση μαννιτόλης, θεραπεία υψηλής – δόσης βαρβιτουρικών, διασωλήνωση και υπεραερισμό (Alamarat & Hasbun, 2020; Bereda, 2022).

Επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις συνήθως συμβαίνουν κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου, είναι γενικευμένες, μπορούν να ελεγχθούν εύκολα με τυπικά αντισπασμωδικά (λοραζεπάμη, διαζεπάμη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη) και έχουν περιορισμένη προγνωστική σημασία (Ishikawa et al., 2019). Ωστόσο οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις, οι δύσκολα ελεγχόμενες κρίσεις ή οι επιληπτικές κρίσεις που διαρκούν περισσότερο από 48 ώρες μετά την εισαγωγή θα πρέπει να εγείρουν ανησυχίες για υποκείμενες επιπλοκές, όπως αγγειακή διαταραχή, εγκεφαλικά αποστήματα ή υποσκληρίδιο εμπύημα (Alamarat & Hasbun, 2020).

3.7 Θεραπεία – διαχείριση ιογενούς μηνιγγίτιδας

Οι περισσότεροι ιοί που προκαλούν μηνιγγίτιδα δεν έχουν ειδική θεραπεία εκτός από υποστηρικτική φροντίδα (McGill, Griffiths & Solomon, 2017; Wright et al., 2019). Η διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών και ο έλεγχος του πόνου είναι οι βασικοί άξονες αντιμετώπισης της ιογενούς μηνιγγίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση για νευρολογικές και νευροενδοκρινικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των επιληπτικών κρίσεων, του εγκεφαλικού οιδήματος και του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (Cantu & Das, 2023).

Καθώς είναι δύσκολη η διαφοροποίηση της ιογενούς από τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, κατά την παρουσίαση, συνήθως ενδείκνυται εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία μέχρι να αποκλειστεί η βακτηριακή μηνιγγίτιδα (Cantu & Das, 2023). Σε ασθενείς ηλικίας ενός μηνός και άνω, η εμπειρική θεραπεία για τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα μπορεί να χορηγηθεί με βανκομυκίνη σε συνδυασμό είτε με κεφτριαξόνη είτε με κεφοταξίμη όσο εκκρεμούν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Εάν υπάρχει υποψία εγκεφαλίτιδας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η εμπειρική αντική θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση ακυκλοβίρης. Η ακυκλοβίρη θα πρέπει να είναι η επιλογή για ύποπτες ή αποδεδειγμένες λοιμώξεις από ιό του απλού έρπητα (Herpes Simplex Virus, HSV) ή ιό του έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus, VZV), αν και έχει αποδειχθεί ότι παρέχει οφέλη σε περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας λόγω HSV και όχι σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας (Griffiths, McGill & Solomon, 2018; Wright et al., 2019).

Κεφάλαιο 4: Πρόληψη της μηνιγγίτιδας

Στα νεογνά, η εισαγωγή της ενδογεννητικής αντιβιοτικής προφύλαξης (Intrapartum Antibiotic Prophylaxis, IAP) το 1996 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της επίπτωσης της πρώιμης έναρξης της νόσου αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην όψιμη έναρξη της νόσου. Η τρέχουσα μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου που εφαρμόζεται από το 2002 πιθανότατα χάνει ένα σημαντικό μέρος του αποικισμού κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω ψευδώς αρνητικών απεικονιστικών ευρημάτων και πρόωρου τοκετού (Lawrence, Cohen – Wolkowicz & Cohen – Wolkowicz, 2016). Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός εμβολίου για την κάλυψη των πιο κοινών ορότυπων της μηνιγγίτιδας που προκαλεί νεογνική νόσο, το οποίο θα προκαλέσει μητρική ανοσία, η οποία μπορεί να μεταφερθεί παθητικά στο βρέφος για την προστασία από πρώιμη και όψιμη έναρξη της νόσου συνεχίζονται (Oster et al., 2014).

Στα παιδιά, ο καλύτερος τρόπος πρόληψης των πιο συνηθισμένων αιτιολογικών παραγόντων για τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) συνεχίζει να είναι η συμμόρφωση με τον έγκαιρο παιδιατρικό εμβολιασμό εναντίον αυτών των οργανισμών, που θα βοηθήσει επίσης στην παροχή ανοσίας της αγέλης στα νεογνά και τα βρέφη που είτε δεν είναι σε θέση είτε δεν έχουν εμβολιαστεί. Ένας ειδικός πληθυσμός με αυξημένο κίνδυνο μηνιγγίτιδας από *S. pneumoniae* είναι ασθενείς με κοχλιακά εμφυτεύματα. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι αυτός ο πληθυσμός ασθενών παρουσιάζει 30 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, σε σύγκριση με την ηλικιακά αντιστοιχισμένη κοόρτη του γενικού πληθυσμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι αποτελεσματικός στην πρόληψη της μηνιγγίτιδας που προκαλείται μέσω της αιματογενούς οδού αλλά όχι μέσω της οδού του μέσου ους. Επομένως, η τρέχουσα σύσταση είναι ότι όλοι οι λήπτες κοχλιακών εμφυτευμάτων θα πρέπει να ανοσοποιούνται έναντι του *S. pneumoniae*. Παράλληλα με τον εμβολιασμό, συνιστάται η παροχή χημειοπροφύλαξης σε στενές επαφές ασθενών με *H. influenzae* και *N. meningitidis* για την πρόληψη και την εξάλειψη των φορέων (Alamarat & Hasbun, 2020).

4.1 Η νόσος

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος εμφανίζεται συνήθως λόγω συστηματικής βακτηριακής λοίμωξης από το *Neisseria meningitidis*. Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι είναι Gram – αρνητικοί διπλόκοκκοι, χωρισμένοι σε αντιγονικές διακριτές ομάδες σύμφωνα με την κάψα πολυσακχαρίτη τους. Επί του παρόντος υπάρχουν 12 αναγνωρισμένες ομάδες, A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y και Z, εκ των οποίων οι ομάδες B, C, W και Y είναι οι πιο κοινές αιτίες της νόσου. Τα εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου έχουν μειώσει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου τις τελευταίες δύο δεκαετίες (UK Health Security Agency, 2022).

Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι αποικίζουν το ρινοφάρυγγα των ανθρώπων, ιδιαίτερα των εφήβων και των νέων ενηλίκων, και είναι συχνά αβλαβείς. Σε βρέφη και μικρά παιδιά, ο ρυθμός μεταφοράς είναι χαμηλός. Δεν είναι πλήρως κατανοητό γιατί η νόσος αναπτύσσεται σε ορισμένα άτομα ενώ σε άλλα όχι. Η ηλικία, η εποχή, το κάπνισμα, προηγούμενη ιική μόλυνση και η διαβίωση σε «κλειστές» ή «ημίκλειστες» κοινότητες, έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου (Mandal et al., 2017). Η μετάδοση γίνεται με αναπνευστικά σταγονίδια ή άμεση επαφή με αναπνευστικές εκκρίσεις ατόμου που φέρει τον οργανισμό. Η μετάδοση συνήθως απαιτεί είτε συχνή είτε παρατεταμένη στενή επαφή (κοντινή απόσταση). Υπάρχει μια έντονη εποχική διακύμανση στη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο, με κορύφωση των επιπέδων κατά τους χειμερινούς μήνες και μείωση των επιπέδων μέχρι τα τέλη του καλοκαιριού (UK Health Security Agency, 2022).

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος εμφανίζεται συχνότερα ως μηνιγγίτιδα και / ή σηψαιμία. Λιγότερο συχνά, τα άτομα μπορεί να παρουσιάσουν πνευμονία, μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, αρθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ουρηθρίτιδα, φαρυγγίτιδα και τραχηλίτιδα. Η περίοδος επώασης είναι 2 έως 7 ημέρες και η έναρξη της νόσου ποικίλλει από ήπια πρόδρομα συμπτώματα έως κεραυνοβόλο νόσο με οξεία και σοβαρά σημεία. Η συχνότητα εμφάνισης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών, με πολύ αυξημένη επίπτωση να εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας κάτω του ενός έτους. Η μόλυνση είναι θανατηφόρα στο 5 – 10% των περιπτώσεων και οι επιζώντες μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως απώλεια ακοής, σοβαρά προβλήματα όρασης,

προβλήματα επικοινωνίας, ακρωτηριασμούς άκρων, επιληπτικές κρίσεις και εγκεφαλική βλάβη, μεταξύ άλλων (UK Health Security Agency, 2022).

4.1 Τα εμβόλια έναντι της μηνιγγίτιδας

Η εφαρμογή εμβολίων έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκικού έχει οδηγήσει σε μεγάλες μειώσεις της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Τα τρέχοντα διαθέσιμα εμβόλια έναντι της μηνιγγίτιδας συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Όλα τα εγκεκριμένα εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκικού δεν περιέχουν ζωντανούς οργανισμούς και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο (UK Health Security Agency, 2022).

Πίνακας 2: Εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου. Πηγή: UK Health Security Agency, 2022

Τύπος εμβολίου	Προστασία	Αδειοδοτημένα εμβόλια
Συζευγμένο εμβόλιο MenC	Μηνιγγιτιδοκοκκική ομάδα C	NeisVac – C®, Menjugate Kit®
Συζευγμένο εμβόλιο Hib / MenC	<i>Haemophilus influenzae</i> τύπου b / μηνιγγιτιδοκοκκική ομάδα C	Mentorix®
Τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο MenACWY	Μηνιγγιτιδοκοκκικές ομάδες A, C, W και Y	Menveo®, Nimenrix® και MenQuadfi®
Εμβόλιο με πρωτεΐνη πολλαπλών συστατικών (MenB)	Μηνιγγιτιδοκοκκική ομάδα B	Bexsero®, Trumenba®

Συζευγμένα εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου

Τα εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκικού που βασίζονται αποκλειστικά στην κάψα πολυσακχαρίτη (συχνά αποκαλούμενα «απλά» πολυσακχαριδικά εμβόλια) παρέχουν μόνο βραχυπρόθεσμη προστασία σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες και δεν προστατεύουν τα βρέφη. Τα συζευγμένα με πολυσακχαρίτες μηνιγγιτιδοκοκκικά εμβόλια, ωστόσο, είναι ανοσογόνα σε όλες τις ηλικίες και επίσης αποτρέπουν την απόκτηση φορέας, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η μετάδοση των μηνιγγιτιδόκοκκων και να συμβάλλουν στην προστασία του πληθυσμού (αγέλη ή έμμεση). Σε βρέφη και μικρά παιδιά, η σύζευξη αυξάνει την ανοσογονικότητα των εμβολίων σε σύγκριση με τα απλά πολυσακχαριδικά εμβόλια και έχουν ως αποτέλεσμα την ενίσχυση των αποκρίσεων των αντισωμάτων και των κυτταρικών αποκρίσεων με επακόλουθες δόσεις εμβολίου. Τα συζευγμένα εμβόλια είναι ειδικά

για μία συγκεκριμένη οροομάδα και δεν παρέχουν διασταυρούμενη προστασία έναντι άλλων μηνιγγιτιδοκοκκικών οροομάδων (UK Health Security Agency, 2022).

Χορήγηση

Όλα τα εμβόλια έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκικού χορηγούνται ενδομυϊκά στον άνω βραχίονα ή στον προσθιοπλάγιο μηρό. Αυτό γίνεται για να μειωθεί ο κίνδυνος τοπικών αντιδράσεων, οι οποίες είναι περισσότερο συχνές με την υποδόρια ένεση. Ωστόσο, για άτομα με αιμορραγικές διαταραχές, τα εμβόλια θα πρέπει να γίνονται με εν τω βάθει υποδόρια ένεση για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας. Τα εμβόλια για τον μηνιγγιτιδοκοκκικό μπορούν να γίνουν ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια, όπως για παράδειγμα με το εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου, της ιλαράς – παρωτίτιδας – ερυθράς (Measles – Mumps – Rubella, MMR), της διφθερίτιδας, του τετάνου, του κοκκύτη, της πολιομυελίτιδας και της *Haemophilus influenzae* τύπου – B. Τα εμβόλια πρέπει να γίνονται σε ξεχωριστό σημείο, κατά προτίμηση σε ξεχωριστό άκρο. Αν χορηγούνται στο ίδιο άκρο, θα πρέπει να δίνονται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm μεταξύ τους. Το σημείο στο οποίο χορηγείται κάθε εμβόλιο πρέπει να σημειώνεται στο κλινικό αρχείο του παιδιού (UK Health Security Agency, 2022).

Συστάσεις για τη συνήθη χρήση εμβολίων έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου

Ο στόχος του προγράμματος του συνήθους εμβολιασμού είναι η άμεση ή έμμεση προστασία όσων διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Το πρόγραμμα συνήθους εμβολιασμού, όπως αναθεωρήθηκε το 2016, παρατίθεται στον Πίνακα 3 (UK Health Security Agency, 2022).

Πίνακας 3: Πρόγραμμα συνήθους εμβολιασμού έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου. Πηγή: UK Health Security Agency, 2022

Ηλικία	Αρχική / ενισχυτική δόση	Δόση
8 εβδομάδες	Αρχική	Μία δόση – 4CMenB εμβολίου
16 εβδομάδες	Αρχική	Μία δόση – 4CMen εμβολίου
1 έτος	Αρχική (MenC) και ενισχυτική (Hib) Ενισχυτική	Μία δόση – Hib/MenC συζευγμένου εμβολίου Μία δόση – 4CMenB εμβολίου
14 έτη	Αρχική (MenAWY), ενισχυτική (MenC)	Μία δόση – MenACWY συζευγμένου εμβολίου

Αντενδείξεις

Υπάρχουν πολύ λίγα άτομα που δεν μπορούν να λάβουν εμβόλια έναντι του μηνιγγοδόκου. Ειδικότερα, τα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται σε όσους είχαν (UK Health Security Agency, 2022):

- Επιβεβαιωμένη αναφυλακτική αντίδραση σε προηγούμενη δόση του εμβολίου
- επιβεβαιωμένη αναφυλακτική αντίδραση σε οποιοδήποτε συστατικό ή έκδοχο του εμβολίου

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Συζευγμένο εμβόλιο MenC

Πόνος, ευαισθησία, οίδημα ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης και ήπιοι πυρετοί είναι κοινά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Σε βρέφη και νήπια μπορεί να παρατηρηθεί κλάμα, ευερεθιστότητα, υπνηλία, διαταραγμένος ύπνος, μειωμένη όρεξη για φαγητό, διάρροια και έμετος. Σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες μπορεί να παρατηρηθούν κεφαλαλγίες, μυαλγίες και υπνηλία. Οι νευρολογικές αντιδράσεις, όπως ζάλη, εμπύρετες / απύρετες κρίσεις, λιποθυμίες, αιμωδία και υποτονία μετά από εμβολιασμό με συζευγμένο εμβόλιο MenC είναι πολύ σπάνιες.

- Συζευγμένο εμβόλιο Hib / MenC

Με το συζευγμένο εμβόλιο Hib / MenC εμφανίζονται συνήθως ήπιες παρενέργειες όπως ευερεθιστότητα, απώλεια όρεξης, πόνος, οίδημα ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης και ελαφρά αύξηση της θερμοκρασίας. Λιγότερο συχνά έχει αναφερθεί διάρροια, έμετοι, ατοπική δερματίτιδα, δυσφορία και πυρετός άνω των 39,5°C.

- Τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο (ACWY)

Για το Menveo®, πολύ συχνές ή κοινές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, του ερυθήματος, της σκλήρυνσης και του κνησμού, Άλλες πολύ συχνές ή συχνές αντιδράσεις περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, εξάνθημα και δυσφορία (GSK, 2022). Για το Nimenrix®, πολύ συχνές ή συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις

στο σημείο της ένεσης περιλαμβάνουν πόνο, ερύθημα και οίδημα. Άλλες πολύ συχνές ή συχνές αντιδράσεις περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, υπνηλία, κεφαλαλγία, ναυτία και απώλεια όρεξης (Pfizer, 2022).

- Εμβόλιο 4CMenB

Για το 4CMenB (Bexsero®), οι πιο συχνές τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται σε εφήβους και ενήλικες είναι ο πόνος στο σημείο της ένεσης, η δυσφορία και η κεφαλαλγία. Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως δέκα ετών παρατηρούνται συχνά αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ευερεθιστότητα, διάρροια και έμετος, διατροφικές διαταραχές, υπνηλία, ασυνήθιστο κλάμα και ανάπτυξη εξανθήματος (GSK, 2022).

- Εμβόλιο MenB – fHbp

Για το MenB – fHbp (Trumenba®), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε άτομα ηλικίας άνω των 10 ετών περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία, μυαλγία, αρθραλγία, κόπωση, ρίγη και πόνος στο σημείο της ένεσης, οίδημα και ερυθρότητα (Pfizer, 2022).

Συμπέρασμα

Παρά τη μειωμένη επίπτωση στα παιδιά λόγω εμβολιασμού και άλλων προληπτικών μέτρων, η μηνιγγίτιδα συνεχίζει να σχετίζεται με υψηλή νευρολογική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η έγκαιρη λήψη αντιβιοτικών και συμπληρωματικών στεροειδών σε ορισμένες αιτιολογίες είναι πρωταρχικής σημασίας στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Η αξονική τομογραφία ενδείκνυται αλλά δεν πρέπει να καθυστερήσει την αντιβιοτική θεραπεία σε περιπτώσεις ιστορικού με νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, ανοσοκατεσταλμένης κατάστασης, οιδήματος της οπτικής θηλής ή εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων. Κλινικά μοντέλα, όπως η Βαθμολογία Βακτηριακής Μηνιγγίτιδας και βιοδείκτες όπως η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού, η προκαλσιτονίνη και το γαλακτικό στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να είναι χρήσιμα εργαλεία για τη διαφοροποίηση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Η επανάληψη της οσφυϊκής παρακέντησης δεν συνιστάται συνήθως σε ασθενείς που ανταποκρίνονται κατάλληλα στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει συνεχίσουν να διερευνούν τη χρησιμότητα της πολλαπλής – PCR και της μεταγονιδιωματικής ανάλυσης της αλληλουχίας επόμενης γενιάς (meta – genomic Next Generation Sequencing, mNGS) στην αξιολόγηση ασθενών με υποψία μηνιγγίτιδας.

Βιβλιογραφία

- Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect Drug Resist.* 2020 Nov 11;13:4077-4089.
- American Academy of Pediatrics CoID. Serious bacterial infections caused by enterobacteriaceae (with emphasis on septicemia and meningitis in neonates). In: Kimberlin DWBM, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st edn. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018
- Anouk M, Oordt-Speets RB, Bhavsar A, Moe H. Kyaw global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):1-10
- Balada-Llasat JMRN, Hasbun R, Zimmer L, et al. Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(4):349–354
- Balada-Llasat JMRN, Hasbun R, Zimmer L, et al. Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(4):349–354
- Bereda G. Pathophysiology and management of bacterial meningitis in pediatrics. *Advances in Pharmacology and Clinical Trials.* 2022;7(2):1-5
- Bilbao Meseguer I, Rodríguez Gascón A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57: 1107-1121.
- Cai Y, Zhou L, Wang H, et al. Comparison of Vancomycin Penetration into Cerebrospinal Fluid in Postoperative Intracranial Infection and Community-Acquired Meningitis Patients. *J Clin Pharm Ther* 2019;44(2): 216-219.
- Cantu RM, Das JM. *Viral Meningitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- Dashti ASAS, Karimi A, Khalifeh M, et al. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-c-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(35):e7637.
- Domingues RBFG, Fernandes GBP, Leite FBVDM, Senne C. Performance of lactate in discriminating bacterial meningitis from enteroviral meningitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e24.

- El Shorbagy HH, Barseem NF, Abdelghani WE. The value of serum procalcitonin in acute meningitis in children. *J Clin Neurosci*. 2018;56:28–33
- Gallegos CTF, Nigo M, Hasbun R, Hasbun R. Delayed cerebral injury in adults with bacterial meningitis: a novel complication of adjunctive steroids? *Crit Care Med*. 2018;46(8):e811–e814.
- Gaudenzi G, Kumbakumba E, Rasti R, et al. Point-of care approaches for meningitis diagnosis in a low-resource setting (Southwestern Uganda): Observational cohort study protocol of the “PI-POC” trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9:e21430
- Gowin EWJAD, Januszkiewicz-Lewandowska D, Michalak M, et al. Usefulness of inflammatory biomarkers in discriminating between bacterial and aseptic meningitis in hospitalized children from a population with low vaccination coverage. *Arch Med Res*. 2016;12:408–414
- Griffiths MJ, McGill F, Solomon T. Management of acute meningitis. *Clin Med (Lond)*. 2018 Mar;18(2):164-169
- Hasbun RWS, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011–2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(1):37–41
- He CY, Ye PP, Liu B, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Infants, Children, and Adolescents with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(10): e0089721.
- Heckenberg SGBM, van de Beek D. Bacterial Meningitis. 2014;121:1
- Hoën BVE, de Debroucker T, Fantin B, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect*. 2019;49(6):405–441.
- Ishikawa M, Yamazaki S, Suzuki T, et al. Correlation between Vancomycin Penetration into Cerebrospinal Fluid and Protein Concentration in Cerebrospinal Fluid/Serum Albumin Ratio. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2019;25(2): 124-128
- Jalusic KO, Hempel G, Arnemann PH, et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with External Ventricular Drain-Associated Ventriculitis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(6): 2502-2510.

- Johansson Kostenniemi UND, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr.* 2015;104 (11):1117–1124
- Khan SA, Waqas M, Siddiqui UT, et al. Intrathecal and Intraventricular Antibiotics for Postoperative Gram-Negative Meningitis and Ventriculitis. *Surg Neurol Int* 2017;8: 226.
- Khare M, Azim A, Kneese G, et al. Vancomycin Dosing in Children with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hosp Pediatr* 2020;10(4): 359-368.
- Lawrence CKBK, Cohen-Wolkowicz M, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in the infant. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):29–45
- Le D. Acute bacterial meningitis. *Continuum.* 2018;24(5):1264–1283.
- Le J, Bradley JS. Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs. *J Clin Pharmacol* 2018;58: 108-122
- Littwin BPA, Stępień-Roman M, Spârchez Z, Kosiak W. Bacterial meningitis in neonates and infants – the sonographic picture. *J Ultrason.* 2018;18(72):63–70
- Luque Paz D, Revest M, Eugène F, et al. Ventriculitis: A Severe Complication of Central Nervous System Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(6): ofab216.
- Maconochie IKBS. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11)
- Mandal S, Campbell H, Ribeiro S, et al. Risk of invasive meningococcal disease in university students in England and optimal strategies for protection using MenACWY vaccine. *Vaccine.* 2017 Oct 13;35(43):5814-5818
- Manyelo CM, Chegou NN, Seddon JA, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Host Proteins Indicate Stroke in Children with Tuberculous Meningitis. *PLoS ONE* 2021;16(4): e0250944.
- Masri A, Dwaikat A, Haroun N, et al. Aseptic Meningitis and Its Viral Etiologies, Clinical Characteristics and Management Practices in Children: A Retrospective Hospital-Based Study From Jordan. *Cureus.* 2022 Apr 22;14(4):e24383.
- McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Apr;30(2):248-256.

- Mijovic H, Sadarangani M. To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6S Suppl 1):S39-S42
- Mrowczynski OD, Langan ST, Rizk EB. IntraCerebrospinal Fluid Antibiotics to Treat Central Nervous System Infections: A Review and Update. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;170: 140-158
- Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. *Clin Microbiol Rev* 2020;33: 190- 119.
- Nazir MWW, Malik MA, Mir MR, et al. Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):88–92.
- Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP. Clinical characteristics and risk factors for poor outcome in infants less than 90 days of age with bacterial meningitis in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):837–843
- Oster GEJ, Hennegan K, Lewin C, et al. Prevention of group B streptococcal disease in the first 3 months of life: would routine maternal immunization during pregnancy be cost-effective? *Vaccine*. 2014;32(37):4778–4785.
- Panuganti SKNS. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SSPC, Fischer M, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Elsevier; 2017:278–287
- Parasuraman JM, Albur M, Fellows G, Heep A. Monitoring Intraventricular Vancomycin for Ventriculostomy Access Device Infection in Preterm Infants. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2018;34(3): 473-479.
- Parasuraman JM, Klopogge F, Standing JF, et al. Population Pharmacokinetics of Intraventricular Vancomycin in Neonatal Ventriculitis, A Preterm Pilot Study. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci* 2021;158: 105643.
- Sadarangani M, Willis L, Kadambari S, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015 Mar;100(3):292-4
- Shukla BAE, Salazar L, Wootton SH, et al. Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. *J Clin Virol*. 2017;49:110–114.
- Standing JF. Understanding and Applying Pharmacometric Modelling and Simulation in Clinical Practice and Research. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(2): 247- 254
- Sunwoo JS, Shin HR, Lee HS, et al. A Hospital-Based Study on Etiology and Prognosis of Bacterial Meningitis in Adults. *Sci Rep* 2021;11(1): 6028.

- Swanson D. Meningitis. *Pediatr Rev.* 2015;36(12):514–526
- Thomson JSH, Cruz AT, Nigrovic LE, et al. Pediatric emergency medicine collaborative research committee (PEM CRC) HSV study group. Cerebrospinal fluid reference values for young infants undergoing lumbar puncture. *Pediatrics.* 2018;141(3):e20173405
- UK Health Security Agency. Chapter 22: Meningococcal: the green book, chapter 22. [Internet] Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22> Last Updated 17/05/2022
- van de Beek DCC, Dzupova O, Esposito S, et al. For the ESCMID study group for infections of the brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(SUPPLEMENT 3):S37–62.
- Verscheijden LFM, Koenderink JB, de Wildt SN, Russel FGM. Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Pediatric Brain Model for Prediction of Cerebrospinal Fluid Drug Concentrations and the Influence of Meningitis. *PLoS Comput Biol* 2019;15(6): e1007117
- Wall EC, Ajdukiewicz KM, Bergman H, et al. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 6;2(2):CD008806
- Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *J Neurol Sci.* 2019 Mar 15;398:176-183