

Okužbe osrednjega živčevja

*Doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.
Infekcijska klinika, Ljubljana*

Okužbe osrednjega živčevja - meningitis

- **enterovirusi (coxackie B5, Echo 4,6,9,11)**
- **virus klopnega meningoencefalitisa**
- **herpes virusi (HSV 1, HSV 2, VZV, CMV, EBV, HSV 6)**
- **HIV**

Okužbe osrednjega živčevja - meningitis

0-4 tedne

S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, K. pneumoniae, Enterococcus spp.

4-12 tednov

S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, H.influenzae, S.pneumoniae, N.meningitidis

3 m-18 let

S.pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae

18-50 let

N.meningitidis, S.pneumoniae

>50 let

N.meningitidis, S.pneumoniae, L.monocytogenes

Okužbe osrednjega živčevja - meningitis

**Bolniki s poškodbo lobanjskega dna
in likvorsko fistulo**

S. pneumoniae

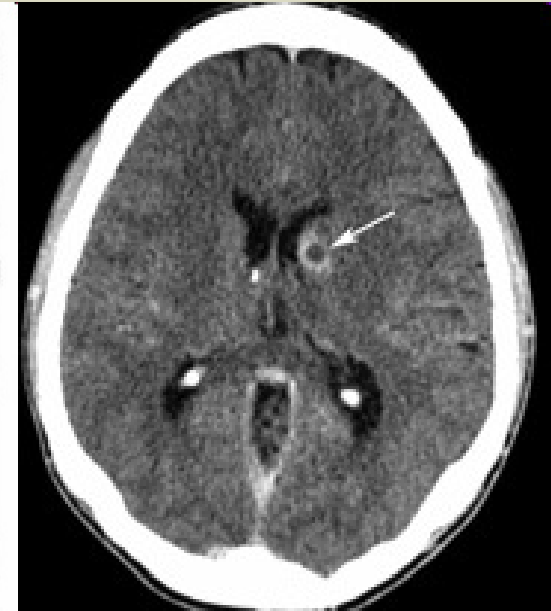
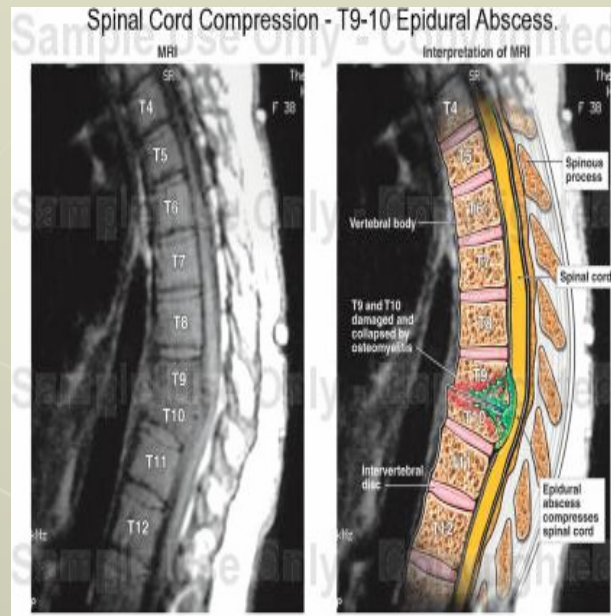
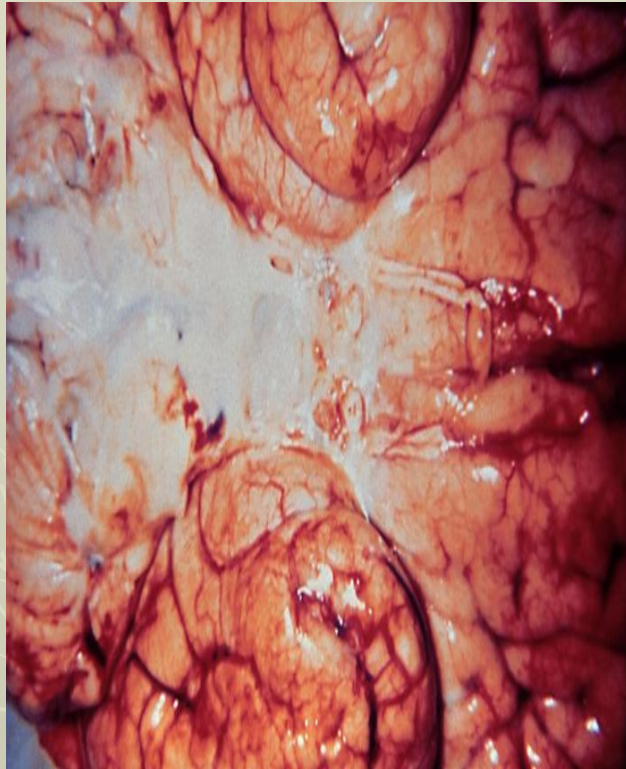
Po nevrokirurškemu posegu

S. aureus, Ps. aeruginosa

**Bolniki z vstavljenim
ventrikularnim spojem**

S. epidermidis

Okužbe osrednjega živčevja



Okužbe osrednjega živčevja – žariščna b.vnetja

Epiduralni absces

- *S. aureus* 63%
- Gram-negative bacili 16%
- Streptokoki 9%
- KNS 3%
- Anaerobi 2%
- Glive, paraziti 1%
- *Mycobacterium tuberculosis*

Subduralni empiem

- Aerobni streptokoki 25 do 45%
- Stafilokoki 10 do 15%
- Aerobni G neg. bacili 3 do 10%
- Anaerobi 33 do 100%

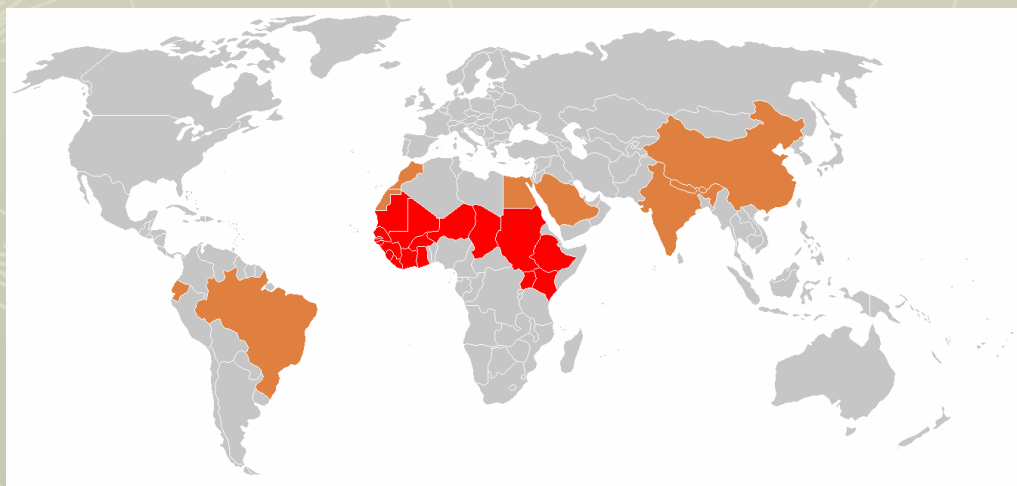
Okužbe osrednjega živčevja – žariščna b.vnetja

Možganski absces (mešana flora)

- **Streptokoki do 70%**
 - ***S. aureus* 10 do 15%**
 - ***Bacteroides and Prevotella spp.* 20 do 40%**
 - **Gram-negative bacili 23 do 33%**
-
- ***L. monocytogenes, Aspergillus spp., Mucorales, Candida spp., Nocardia spp., T. gondii, Mycobacterium spp., Cryptococcus neoformans***

Bakterijski meningitis - epidemiologija

- **incidenca v Evropi: 4-6 primerov/100.000 oseb starejših od 16 let,**
- **'Meningitis Belt': 800 primerov/100.000 oseb**



Bakterijski meningitis - Slovenija

	98	99	2000	2001	2002	2003	
<i>N. meningitidis</i>	4	7	6	4	4	15	
<i>H. influenzae</i>	18	18	5	5	2	4	
<i>S. pneumoniae</i>	13	14	10	15	16	14	
<i>Str. spp.</i>	2	1	1	3	-	-	
<i>Staph. spp.</i>	5	1	0	1	-	-	
<i>Druge</i>	2	0	0	0	-	-	
<i>Neznano</i>	34	21	17	18	26	25	
<i>Vse</i>		78	62	39	46	48	58

Žariščna bakterijska vnetja OŽ

Epiduralni absces

**2 do 25/100000
sprejemov
oz. 0,88/100000
Preb.**

**Ptaszynski AE.
Pain Med 2007; 8: 338.**

Subduralni empiem

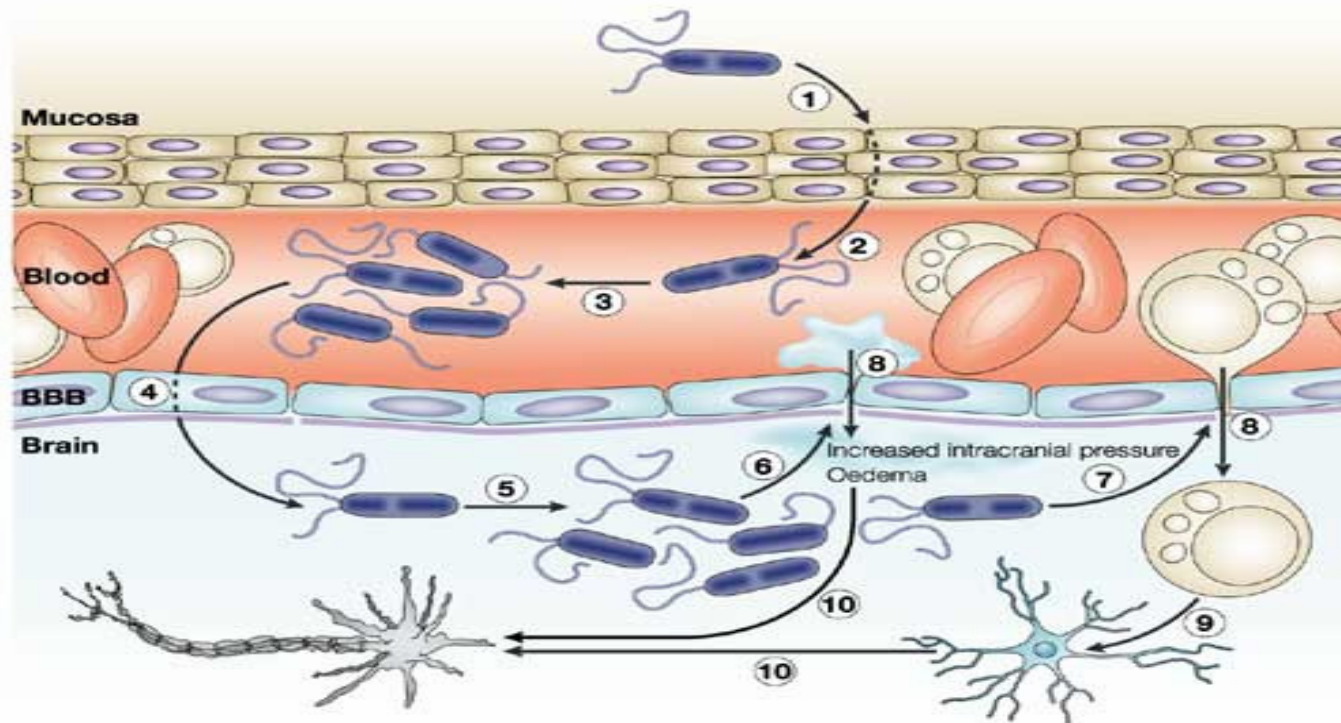
**15 do 20%
lokaliziranih
znotrajlobanjskih
okužb**

Možg. absces

**1/10000
sprejemov
1,3/100000
preb.**

**Nicolosi A. *Neuroepidemiology*
1991;10:122.**

Bakterijski meningitis - patogeneza



Bakterijski meningitis - klinična slika

- temperatura, glavobol, meningealni znaki, motnja zavesti (dva znaka v 95%)
- fokalni nevrološki znaki v 33%

van de Beek D, N Engl J Med 2004

- klasični meningealni znaki

Kernig	5% senzitivnost, 95% specifičnost
Brudzinski	5% senzitivnost, 95% specifičnost
otrplost vratu	30% senzitivnost, 68% specifičnost

Thomas KE, Clin Infect Dis 2002

Bakterijski meningitis - klinična slika

- **manj značilna klinična slika pri dojenčkih in starostnikih**
- **spremembe na koži in sluznicah**
- **v ospredju so lahko klinični znaki prizadetosti drugega organskega sistema**

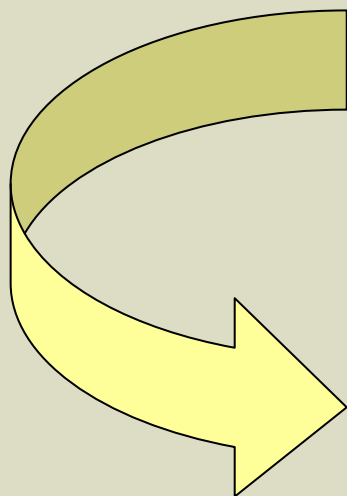
Bakterijski meningitis -diagnoza

LP

- **200 do 500 mmH₂O**
- **moten izgled**
- **levkociti 1000 do 5000 x 10⁶/l**
- **80% do 95% je nevtrofilcev**
- **CSF/serum glukoza < 0,4 ima
80%senzitivnost in 98%specifičnost**
- **koncentracija beljakovin je povišana**

Bakterijski meningitis -diagnoza

LP



CSF/serum glukoza < 0,23

beljakovine > 2,2 g/l

levkociti > 2000 x 10⁶/l ali

nevtrofilci > 1180 x 10⁶/l

**99 % verjetnost, da ima bolnik
bakterijski meningitis**

Bakterijski meningitis -diagnoza

LP

- **CT glave pred LP:
imunokompromitirani bolnik, v
anamnezi bolezen OŽ, epi napad v
zadnjem t., edem papile, motnja
zavesti, fokalno nevrološki znaki**

Bakterijski meningitis -diagnoza

LP

- **kultura likvorja pozitivna v 70 do 85%**
- **rezultati kasnijo**
- **predhodna antibiotična terapija vodi v lažno negativne izvide**

Bakterijski meningitis -diagnoza

barvanje po gramu

- **senzitivnost 60 do 90%**
- **specifičnost > 97%**
- **< 10^3 (25%), 10^3 do 10^5 (60%), > 10^5 (97%)**
- **vrsta bakterije**

Bakterijski meningitis -diagnoza

latex aglutinacija

- **78 - 100% senzitivnost za H. influenzae**
- **67 - 100% senzitivnost za S. pneumoniae**
- **50 - 93% senzitivnost za N. meningitidis**

Bakterijski meningitis -diagnoza

PCR

- **91% senzitivnost in specifičnost za *N. meningitidis***

Ni H, Lancet 1992

- **94% senzitivnost, 96% specifičnost za *N. meningitidis, H. influenzae, streptococcus spp.***

Radstrom P, J Clin Microbiol 1994

Bakterijski meningitis -diagnoza

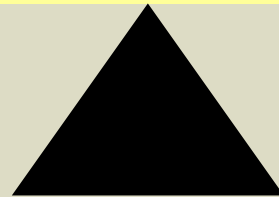
PCR

- **široko spektralni PCR ima 100% senzitivnost, 98 % specifičnost, 100%NNV in 98% PNV**

Saravolatz LD, Clin Infect Dis 2003

Bakterijski meningitis -diagnoza

bakterijski meningitis : virusni meningitis

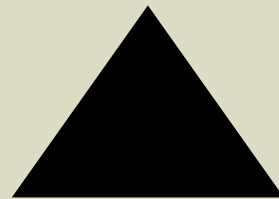


- **laktat > 4,2 mmol/L ima 100% specifičnost in 96% senzitivnost za diagnozo bakterijskega meningitisa**

Genton B, Intensive Care Med 1990

Bakterijski meningitis -diagnoza

bakterijski meningitis : virusni meningitis



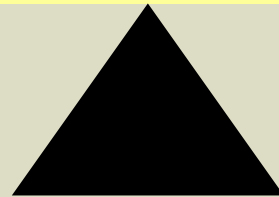
- **CRP ima 69 -99% senzitivnost in 28 - 99% specifičnost** Gerdes Lu, Scand J Clin Lab Invest 1998

- **CRP ima 90% senzitivnost, 92% specifičnost, 90% PNV in 92% NNV**

Jereb M, Infection 1999

Bakterijski meningitis -diagnoza

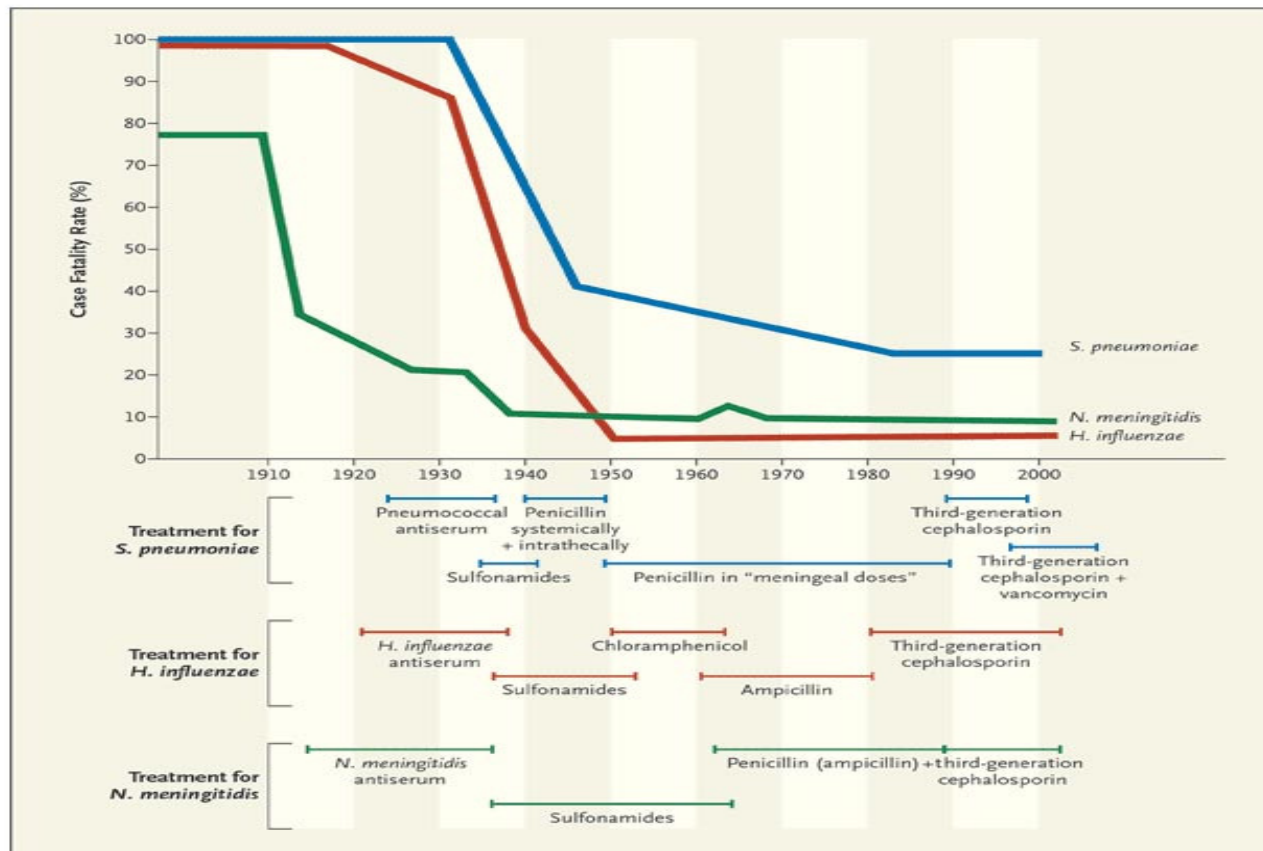
bakterijski meningitis : virusni meningitis



- **prokalcitonin $> 0,5$ ng/ml ima 100% specifičnost in 100% PNV za diagnozo bakterijskega meningitisa**

Jereb M, Infection 1999

Bakterijski meningitis - zdravljenje



Bakterijski meningitis - zdravljenje

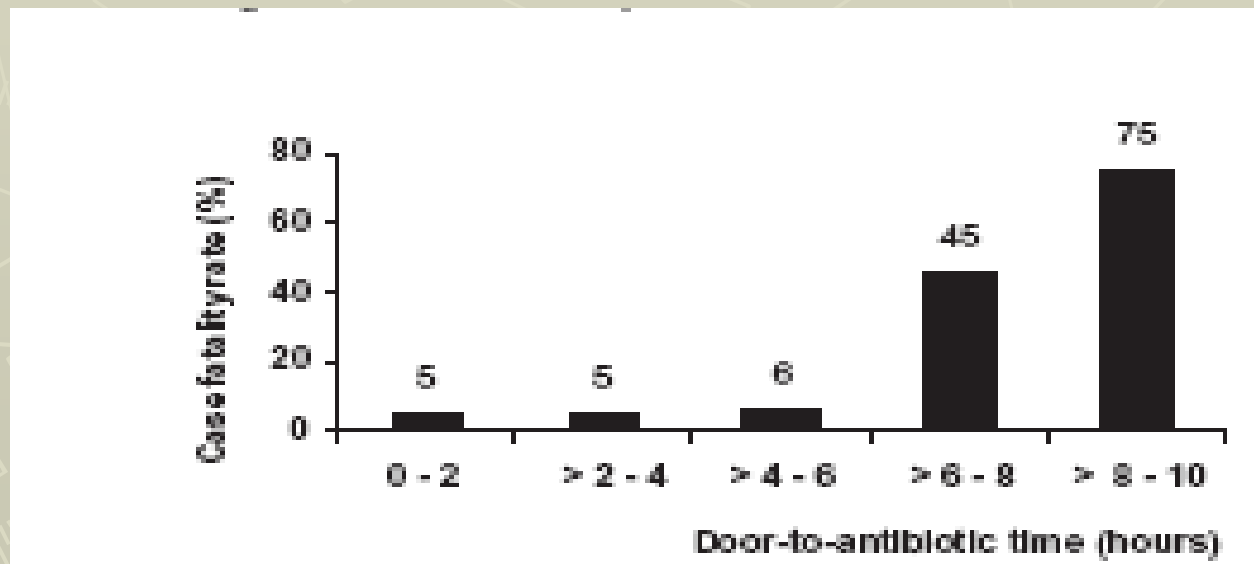
Čas do atb	1:08h+13min (76%)	6+9h (24%)
---------------	----------------------	---------------

umrljivost	7,9%	29%
------------	------	-----

Miner JR, et al. J Emerg Med 2001; 21: 387-92.

Bakterijski meningitis - zdravljenje

- Povprečni čas med pregledom v amb. in atb je bil 4 ure



Proulx N et al. QJM 2005;98:291-8.

Bakterijski meningitis - posledice

Po svetu 1.2 milijonov bolnikov letno in 135,000 umre.

Bakterijski meningitis je eden od 10 najpogostejših vzrokov smrti med okužbami (CDC).

Bakterijski meningitis - posledice

Umrljivost / 1986-1995

	<u>1986</u>	% Umrljivost	
		<u>1995*</u>	<u>1998/2002**</u>
<i>S. pneumoniae</i>	19	21	30
<i>S. agalactiae</i>	12	7	
<i>N. meningitidis</i>	13	3	7
<i>L. monocytogenes</i>	23	25	

****Schuchat A, et al. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.***

*****van de Beek D, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1849-59.***

Bakterijski meningitis



Bakterijski meningitis - posledice

↪ **N. meningitidis:** 15 min (to 2 ure)

↪ **S. pneumoniae:** 4,3 ure (do 10 ur)

↪ **GBS:** 8 ur

Kanegaye JT, et al. Pediatrics 2001; 108: 1169-74.

Bakterijski meningitis in steroidi

↪ **Meta-analiza randomiziranih raziskav po letu 1988.**

↪ **Od 16 raziskav 5 primernih.**

- **H. Influenzae 562 (62%)**
- **S. pneumoniae 122 (14,3%)**
- **N. meningitidis 125 (14,7%)**

McIntyre PB, et al. JAMA 1997; 278: 925-31.

Bakterijski meningitis in steroidi

Izguba sluha / **H. influenzae**

deksametazon	kontrola	OR (95% CI)
8/260 (3,1%)	27/233 (11,6%)	0,31 (0,14-0,69)

S. pneumoniae

7/81 (8,6%)	17/97 (17,5%)	0,52 (0,17-1,46)
-------------	---------------	------------------

Neurološke okvare / **vsi mikroorg.**

25/390 (6,4%)	38/367 (10,4%)	0,59 (0,34-1,02)
---------------	----------------	------------------

McIntyre PB, et al. JAMA 1997; 278: 925-31.

Bakterijski meningitis in steroidi

	deksametazon	kontrola
Izguba sluha		
Hib - pred ali z	4/75	7/69
po	4/185	20/164
SP - pred ali z	1/52	9/51
po	6/29	8/46

McIntyre PB, et al. JAMA 1997; 278: 925-31.

Bakterijski meningitis in steroidi

N=301 bolnikov

	deksametazon n=157	placebo n=144	p
neugoden Izhod	15%	25%	0.03
smrt	7%	15%	0.04

de Gans J. N Engl J Med 2002; 347: 1549-56.

Bakterijski meningitis in steroidi

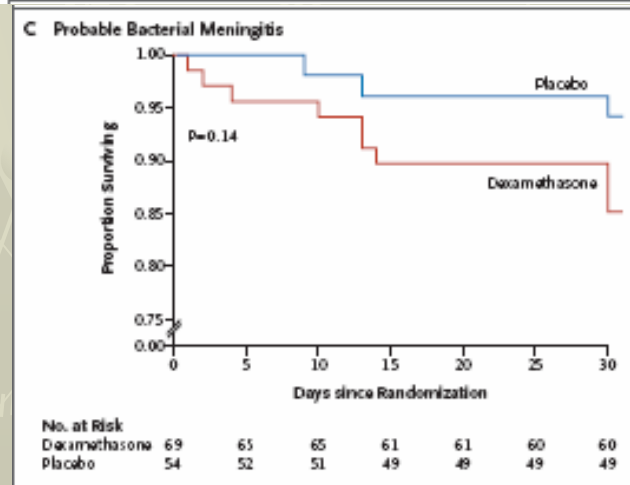
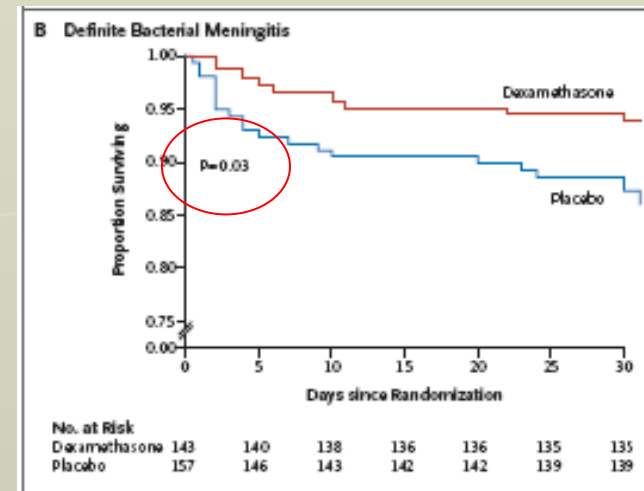
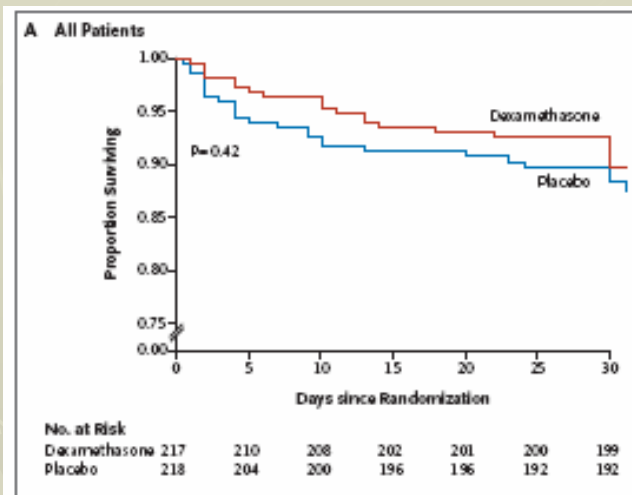
N=301 bolnikov

	deksametazon	placebo	p
unfavorable outcome			
<i>S. pneumoniae</i>	26%	52%	0.006
<i>N. meningitidis</i>	8%	11%	0.74
death			
<i>S. pneumoniae</i>	14%	34%	0.02
<i>N. meningitidis</i>	4%	2%	1

de Gans J. N Engl J Med 2002; 347: 1549-56.

Bakterijski meningitis in steroidi

N=435 bolnikov



Nguyen TH, et al.

N Engl J Med 2007; 357: 2431-40.

Bakterijski meningitis in steroidi

- ▶ Metaanaliza
- ▶ 2029 bolnikov / 5 raziskav
 - smrt - 26.5% : 27.2%
 - hude nevrološke okvare - 42.3% : 44.3%
 - nevrološke okvare - 54.2% : 57.4%
 - izguba sluha - 24.1 : 29.5%

van de Beek D, et al. *Lancet Neurol* 2010; 9: 254-263.

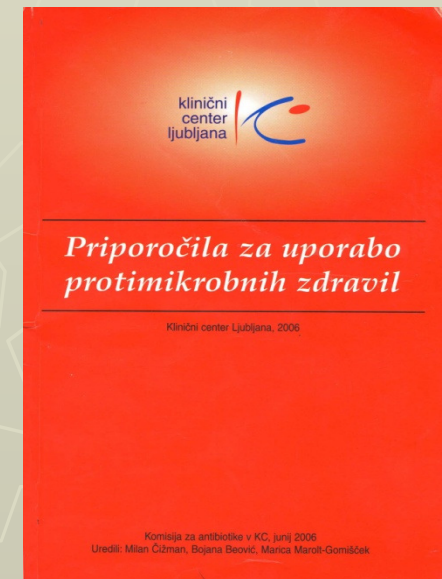
Bakterijski meningitis - zdravljenje

Starost bolnika	Antibiotik prve izbire	Alternativa	Trajanje (dni)
Do 60 let	cefotaksim 2g/4ur+deksametazon 10mg/6ur	kloramfenikol 1g/6ur +/- vankomicin 500-750mg/6ur +/- rifampicin 600mg/24ur	14dni
Nad 60 let, pridružene bolezni	cefotaksim 2g + ampicilin 2g/4ur	kloramfenikol 1-1,5g/6ur+TMP/S MX 15-20mg/kg/6ur ali meropenem 1-2g/8ur	14dni
Po nevrokirurškem posegu, bolnišnična okužba	vankomicin 500-750mg/6ur+cefepim 2g/8ur ali meropenem 1-2g/8ur	/	14dni



Možganski absces

	Antibiotik prve izbire		Trajanje
kriptogeni	kloksacilin 2g/4h + metronidazol 500mg/8h + cefotaksim 2g/6h		6 do 8 tednov
ob vnetju obnosnih votlin	cefotaksim 2g/6h + metronidazol 500mg/8h		kot zg.
Po nevrokirurškem posegu	vankomicin 1g/12h + ceftazidim 2g/8h + metronidazol 500mg/8h		kot zg.



Hvala za pozornost !

