

**Okužbe osrednjega živčevja: katere
mikrobiološke preiskave, kateri antibiotiki, odmerki,
trajanje zdravljenja**

*Prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.
Infekcijska klinika, UKC Ljubljana*

Okužbe osrednjega živčevja

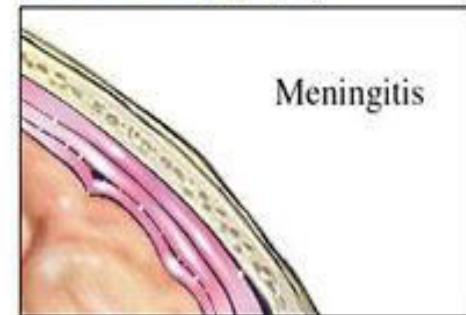
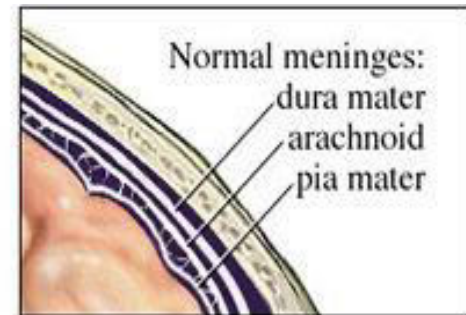
- lokalizirano/difuzno vnetje možganskih ovojnic ali možgan



- Po poteku je vnetje akutno, subakutno ali kronično

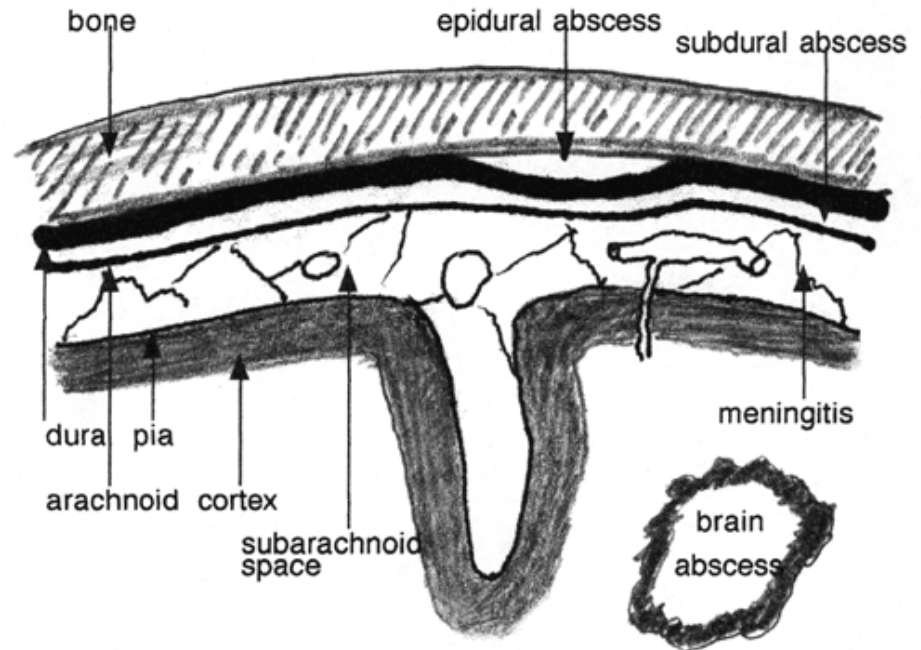
Meningitis

- Meningitis je vnetje možganskih ovojnic s povišanim številom celic v možganski tekočini.



Lokalizirane okužbe osrednjega živčevja

- možganski absces
- subduralni empiem
 - znotrajlobanjski
 - spinalni
- epiduralni absces
 - znotrajlobanjski
 - spinalni

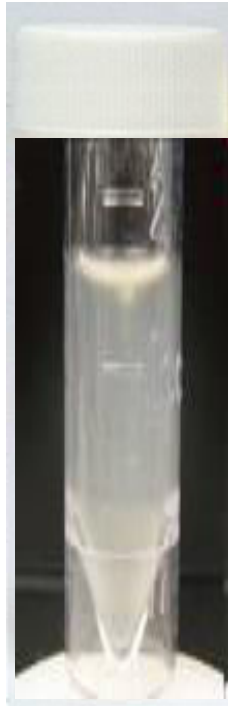


Meningitisi

gnojni



akuten



serozni

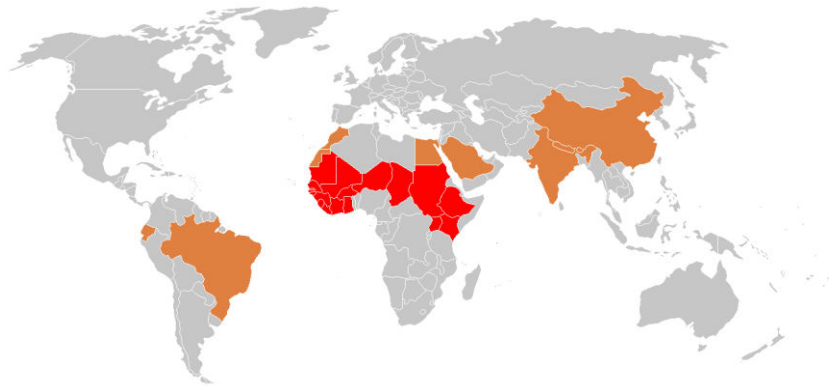


kroničen (virusi, mikobakterije, glive, paraziti...)



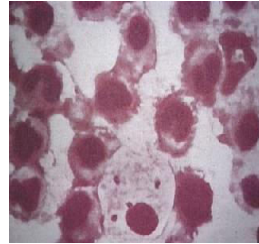
Bakterijski meningitis

- Incidenca 4 do 6 primerov na 100 000 preb.
- 'Meningitis Belt' – 100 to 800 primerov/100.000

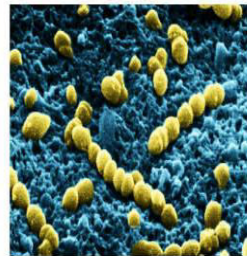


Bakterijski meningitis -etiologija

N. meningitidis



S. pneumoniae



H. influenzae



Gnojni meningitis -etiologija

- pri odraslih v 95% **S. pneumoniae** ali **N.meningitidis**
- pri novorojenčkih in dojenčkih do 3. meseca starosti **streptokoki skupine B, E. coli, L. monocitogenes** in po Gramu negativne bakterije

Gnojni meningitis –posebne okoliščine

- **Zmanjšana imunost**: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, aerobic GNB (vključno *Ps.aeruginosa*)
- **Poškodba lobanjske baze**: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, beta-hemolytic Strep. A
- **Poškodba glave ali nevrokirurški poseg**: *S. aureus*, *S. epidermidis*, aerobic GNB
- **CSF obvod**: *S. epidermidis*, *S. aureus*, aerobic GNR, *Propionibacterium acnes*

Gnojni meningitis - klinična slika

- **Inkubacija: 2-10 dni**
- **Vročina**
- **Glavobol**
- **Fotofobija s slabostjo in bruhanjem**
- **Hitro se pojavijo nemir, zmedenost in motnje zavesti -sprva kot zaspanost, v nekaj urah lahko koma**
- **Meningealni znaki večinoma prisotni(odvisno od razsežnosti vnetja)**





Gnojni meningitis - klinična slika

- **Redkeje: znaki žariščne prizadetosti (tonično-klonični krči, hemipareza, prizadetosti možg.živcev)**
- **↑intrakranialni tlak se pokaže s hipertenzijo, bradikardijo, nepravilnim vzorcem dihanja, s širokimi slabo odzivnimi ali neodzivnimi zenicami**

Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

- 67 letna bolnica zbolela akutno 15.4.2017 zjutraj s hudo bolečino v desni rami
- Popoldne mrzlica
- Na SNMP TT 38,2°C ➡ kirurg / rtg rame bp
- Simptomatska terapija ➡ 16.4.2017 ob 2.¹⁵
➡ infektolog
- Neprizadeta, orientirana, vitalno stabilna TT 36,6°C, meningealni znaki negativni, bolečina in omejena gibljivost d. ramenskega sklepa ➡ ?

Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

- Glavobol in zmedenost v sprejemni ambulanti tekom obravnave, ko je čakala na odpustno dokumentacijo
- LP  moten likvor (*S. pneumoniae*)
- CT glave bp
- Sprejem v EIT KIBVS  lateralizacija, stopor
- Intubacija MV, kontrolni CT glave  hud možganski edem
- ICP = 50 mmHg  globoka sedacija

Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

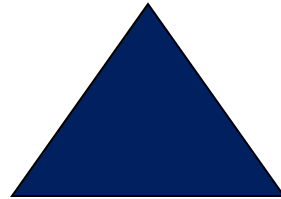
- 22. 4. odstranjena ICP elektroda
- 29.4 ekstubirana → 4.5 oddelek
- 16.5. odpuščena, pokretna, pogovorljiva, orientirana

Gnojni meningitis diagnostični postopki

- Levko, CRP, PCT, ?

Bakterijski meningitis -diagnoza

bakterijski meningitis : virusni meningitis



- CRP ima 69 -99% senzitivnost in 28 - 99% specifičnost

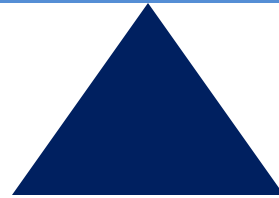
Gerdes Lu, Scand J Clin Lab Invest 1998

- 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

Gnojni meningitis - diagnostični postopki v praksi

- 67 letni bolnik zbolel akutno ob 2.00 z vročino 39,5°C
- Ob 05.50 hropenje, grand mal epi napad
-  ?
- Nevrolog – CT glave bp
- Levko $13,3 \times 10^9/l$, CRP 12mg/ml, PCT 0,7 ng/m
-  ?

Gnojni meningitis - diagnostični postopki v praksi

- LP = L 3258 x 10⁶/l, glukoza mmol/l, proteini mg/dl (HK in likvor *S. pneumoniae*)
- Infektolog
- Stuporozen (GCS 9) sprejet na EIT KIBVS
- 31.5. premeščen na odd. / še hospitaliziran

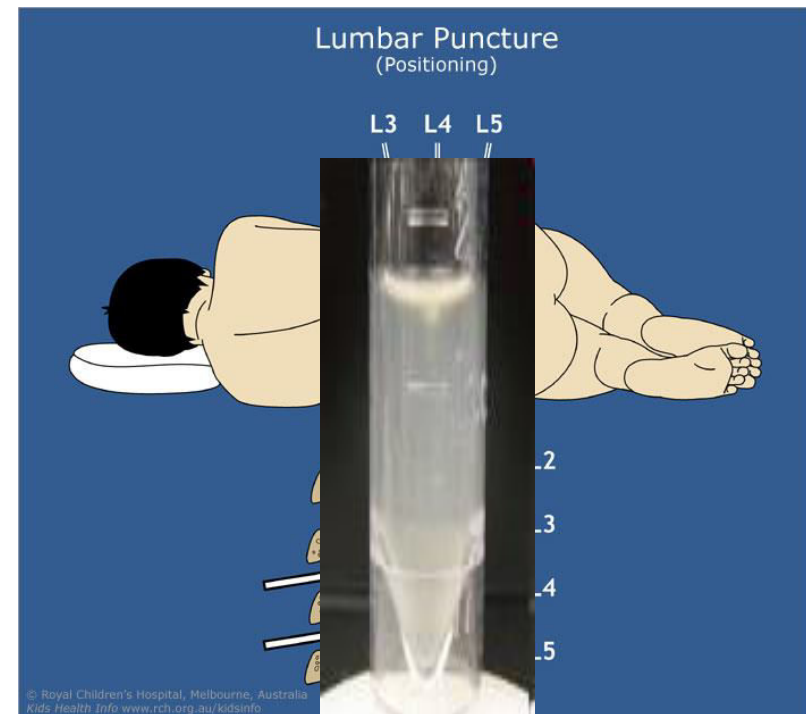
Diagnostični postopki

Slabost

Bruhanje

Glavobol

Motnja zavesti

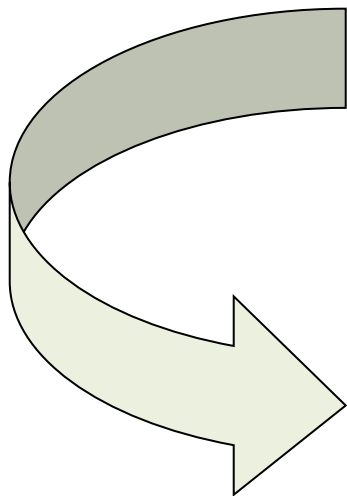


Biokemične značilnosti likvorja

	<u>Normalno</u>	<u>Bakterije</u>	<u>Virusi</u>	<u>TBC</u>
Celice	0-5 L/mm ³	>1000/mm ³	<1000/mm ³	25-500/mm ³
Nevtrofilci	0	prevladujejo	zgodaj	+/- porast
Limfociti	5	pozno	prevladujejo	porast
Sladkor	40-80 mg/dl	znižan	normalen	znižan
	66%	< 40%	normalno	< 30%
Beljakovine	5-40 mg/dl	povišane	+/-povišane	povišane
Kultura	negativna	pozitivna	negativna	+TBC
Dir. razmaz	negativen	pozitiven	negativen	pozitiven

Diagnostični postopki

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

Spanos A, JAMA 1989

Diagnostični postopki

- kultura likvorja pozitivna v 60 do 90%
- rezultati kasnijo
- predhodna antibiotična terapija vodi v lažno negativne izvide

Diagnostični postopki- lateks aglutinacija

- Občutljivost testa:

H. influenzae 78–100%

S. pneumoniae 59–100%

N. meningitidis 22–93%

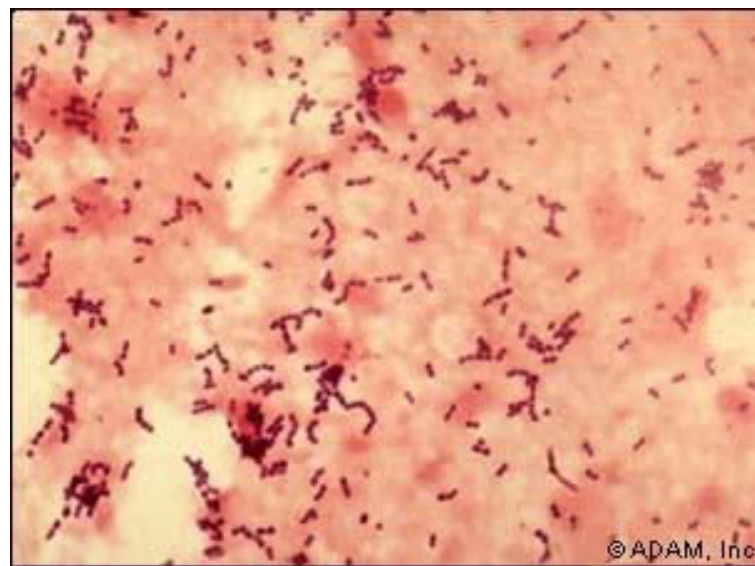
- atb terapija pred LP zniža občutljivost testa s 60% na 7%

van de Beek D, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial Meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; S3: S37-62.

Diagnostični postopki

barvanje po gramu

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



Diagnostični postopki

- **PCR**
- Občutljivost: *S. pneumoniae* 79–100 .
meningitidis 91–100% , *H. influenzae* 67–
100%
- specifičnost 95–100%

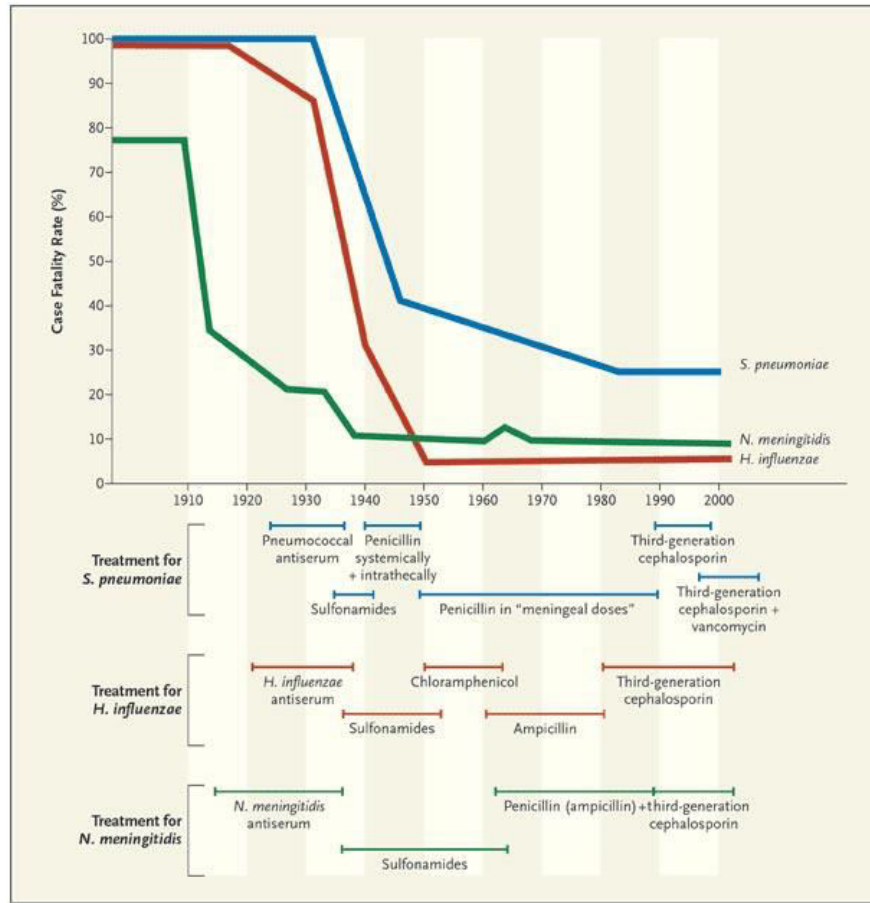
van de Beek D, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial Meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; S3: S37-62.

- **Zlati standard: osamitev bakterije iz likvorja**

Diagnostični postopki

- **Hemokulture**
- negativna kultura likvorja ali LP
kontraindicirana
- HK poz v 75% pri pnevmokoknem mgt, 50–90% pri H. influenzae in 40–60% pri meningokoknem mgt of patients with meningococcal meningitis
- atb za 20% zniža verjetnost poz. HK

Gnojni meningitis - zdravljenje

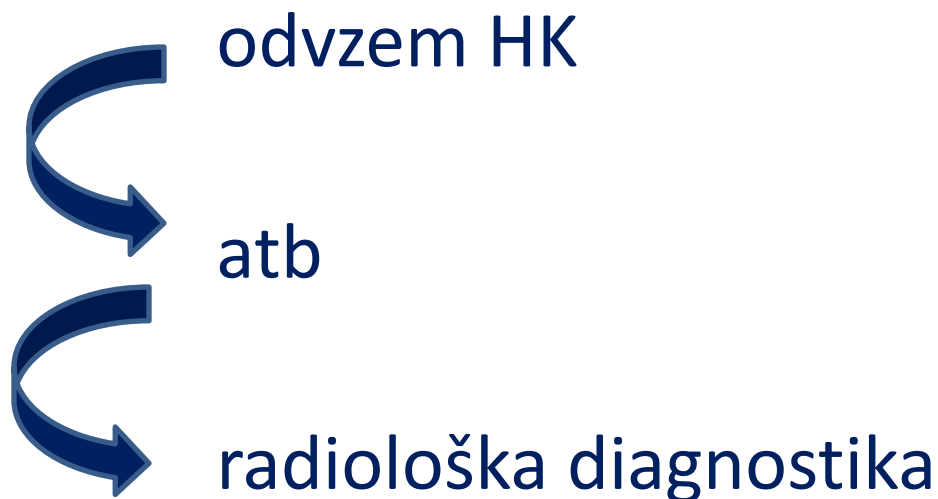


Gnojni meningitis - zdravljenje

- **Bakterijski meningitis je urgentno stanje v medicini**
- **Baktericidni antibiotik, prehod preko krvno žilne pregrade, ustrezna koncentracija v likvorju**

Gnojni meningitis - zdravljenje

- Antibiotik znotraj ene ure po vstopu v bolnico
- Diagnostični postopki ne smejo vplivati na začetek zdravljenja



Fokalni nevrološki znaki /
okvara možg. Živcev NE
Epi napad
GCS <10
Huda imunosupresija

Gnojni meningitis - zdravljenje

Tabela 8.3. Priporočila za izkustveno zdravljenje bolnikov z gnojnim meningitisom.

Starost	Antibiotik	Odmerek	Trajanje zdravljenja
<1 mesec	cefotaksim ali	100-150 mg/kg/dan	10-21 dni ¹
	ceftriakson	50 mg/kg/dan	
	+ ampicilin	100-300 mg/kg/dan	
1 mesec-50 let	cefotaksim ali	2g/4h ²	7-14 dni ¹
	ceftriakson	2g/12h ²	
	± vankomicin ³	500-750 mg/6h ²	
>50 let, oslabljena imunost	cefotaksim ali	2g/4h	7-21 dni ¹
	ceftriakson	2g/12h	
	+ ampicilin	2g/4h	
	± vankomicin ³	500-750 mg/6h	
Po poškodbi glave	cefotaksim ali	2g/4h ²	14 dni
	ceftriakson	2g/12h ²	
	+ kloksacilin	2g/4h ²	
Po nevrokirurškem posegu, bolnišnična okužba	cefepim ali	2g/8h ²	14 dni
	meropenem	2g/8h ²	
	+ vankomicin	500-750 mg/6h ²	

Gnojni meningitis - zdravljenje

Mikroorganizem	Antibiotik
Streptococcus pneumoniae penicilin G (MIC < 0.1 µg/mL) penicilin (MIC > 0.1 µg/mL) cefalosporini (MIC ≥ 2 µg/mL)	penicilin G cefotaksim ali ceftriakson vankomicin + rifampicin, vancomycin + cefotaksim ali ceftriakson, rifampicin + cefotaksim ali ceftriakson
Neisseria meningitidis penicillin (MIC < 0.1 µg/mL) Penicillin (MIC 0.1 µg/mL)	penicilin G cefotaksim ali ceftriakson
Listeria monocytogenes	ampicilin
Haemophilus influenzae beta laktamaza neg. beta laktamaza poz.	ampicilin cefotaksim ali ceftriakson
Staphylococcus aureus meticilin občutljiv MRSA vankomicin (MIC > 2.0 µg/mL)	flukloksacilin vankomicin linezolid

Gnojni meningitis – čas zdravljenja

- **S. pneumoniae = 10 do 14 dni**
- **N. meningitidis = 7 dni**
- **L. monocytogenes = 21dni**
- **H. Influenzae = 7 do 10 dni**
- **S. aureus = 14 dni**
- **kultura neg. mgt = 14 dni?**

Gnojni meningitis - zdravljenje

Preživetje bakterij po uvedbi atb

- *N. meningitidis*: 15 min (do 2 h)
- *S. pneumoniae*: 4,3 h (do 10 h)
- GBS: 8 h

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

Gnojni meningitis - zdravljenje

- Antibiotik + deksametazon 0.15 mg/kg /6h (otroci) 10 mg/6h 4 dni
- **pred prvim odmerkom**
- do 4h po prvem odmerku atb.

van de Beek D, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial Meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; S3: S37-62.