

Bakteriaalsete meningiitide ravipõhimõtted
**Pille Taba¹, Svetlana Seeman² – ¹TÜK närvikliinik, ²TÜK anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik**

bakteriaalne meningiit, ravipõhimõtted, antibakteriaalne ravi

Bakteriaalne meningiit on vaatamata antibakteriaalse ja intensiivravi arengule suure letaalsusega haigus, millesse haigestub maailmas igal aastal üle miljoni inimese. Mädase meningiidi diagnoosi ja ravi aluseks on kliiniline leid, liikvorileid ning tekitaja identifitseerimine. Enne tekitaja mikrobioloogilist identifitseerimist alustatakse empiirilist antibakteriaalset ravi, arvestades patsiendi vanust ning immuunsüsteemi seisundit. Antibakteriaalset ravi tuleb alustada nii vara kui võimalik, kasutades laia spektriga bakteritsiidse toimega hematoentsefaalset barjääri hästi läbivaid antibiootikume.

Bakteriaalset meningiiti kirjeldas esimest korda 1805. aastal Gaspard Vieusseux kui “epideemilist tserebrospinaalset põletikku”. Kardinaalne muutus kesknärvisüsteemi infektsioonide käsitluses tuli koos penitsilliini avastamisega Flemingi poolt 1928. aastal ning selle ravimina kasutusele võtmisega 1941. aastast. Enne penitsilliini, alates 1932. aastast, hakati raviks kasutama sulfoonamiide. 1980. aastate lõpust on kasutusel uue põlvkonna tsefalosporiinid ning 1990. aastatest karbapeneemid (1). Bakteriaalse meningiidi ravitulemuste dünaamika on ajaloos jälgitav ka dr E. Tulmini poolt publitseeritud analüüsis, mis on tehtud Tartu Vabariiklikus Kliinilises Haiglas, praeguses TÜK närvikliinikus ravitud mädaste meningiitide etioloogia ja ravi kohta: enne 1940. aastat, kui raviks kasutati vaid desinfitseerivaid vahendeid, oli mädase meningiidi letaalsus 64%; sõja-aastail 1941–1944, kui kasutati lisaks prontosiili, vähenes letaalsus 43%ni; 1945. aastast, mil kasutusele tulid sulfoonamiidid, oli letaalsus 58%; penitsilliini jt antibiootikumide kasutusele võtmisega kahanes mädaste meningiitide letaalsus 38%ni (2). 1990. aastatel oli neuroanestesioloogia osakonnas ravitud bakteriaalse meningiidiga haigete letaalsus 29% (3).

Vaatamata antibakteriaalse ja intensiivravi arenemisele on mädase meningiidi letaalsus maailmas jäänud siiani suureks, olles keskmiselt 25–30% ning ulatudes kuni 50%ni (1, 4). Bakteriaalse meningiidi haigestumuskordajad maailmas on väga erinevad, jäädes vahemikku alates kolmest juhust 100 000 inimese kohta aastas arenenud maades kuni kümnete-sadade juhtudeni 100 000 inimese kohta arengumaades. Kokku haigestub maailmas igal aastal üle miljoni inimese (4).

Etioloogia

Kesknärvisüsteemi infektsioone võivad põhjustada väga erinevad tekitajad: viirused, bakterid, seened ja spiroheedid. Kõige sagedasemad bakteriaalsete meningiitide ja meningoentsefaliitide tekitajad lastel ja täiskasvanutel on *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ning *Neisseria meningitidis*, moodustades kokku umbes 80% isoleeritud tekitajatest. Etioloogiline tegur on seotud vanusega: kui täiskasvanutel on enamasti tegemist pneumokokk- või meningokokk-nakkusega ja lastel on sagedasem tekitaja *H. influenzae b*, siis vastündinutel ning vanemas eas on suurema osakaaluga gramnegatiivsed bakterid ja *Listeria monocytogenes* (5, 6). Esimene 1945.–1958. a Eestis tehtud mädaste meningiitide ülevaade näitas, et 46 bakterioloogiliselt analüüsitud liikvorist saadi positiivne vastus 26 juhul (57%); kõige sagedamini sedastati stafülokokid (10 juhul) ja pneumokokid (9 juhul) (2). TÜ lastekliinikus isoleeriti 1980.–1989. a bakteriaalsete meningiitide tekitajad lastel pooltel juhtudel, neist 76% identifitseeriti *N. meningitidis* ning võrdselt 9% juhtudest *S. pneumoniae* ja *H. influenzae b*; vastündinutel sedastati tekitaja 45% juhtudest, kõige sagedamini gramnegatiivsed bakterid (64% identifitseeritud tekitajatest) ning *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ja *H. influenzae b* kokku 28% (7). TÜK anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku neuroanestesioloogia osakonnas isoleeriti tekitaja 73% juhtudest, neist 33% pneumokokid ja 13% meningokokid (3).

Vaktsineerimise tulemusena on maailmas *H. influenzae* põhjustatud meningiidid lastel vähenenud (5). Samal ajal on penitsilliiniresistentsete *S. pneumoniae* tüvede kasvu sageli kirjeldatud kuni 25% ja vahel enamgi, näiteks Hispaanias 41% ja Ungaris 59% (4–6, 8); mõnel juhul on kirjeldatud resistentsust ka tsefotaksiimi suhtes, mis on sageli kasutatav antibiootikum mädaste meningiitide ravis (5, 9). Eestis ei ole resistentsus nii aktuaalne probleem: 1997.–2001. aastani neuroanestesioloogia osakonnas bakteriaalse meningiidi tekitajana identifitseeritud *S. pneumoniae* oli kõigil juhtudel tundlik penitsilliini suhtes (3). Ka 2003. aastal TÜK ühendlaboris liikvorianalüüsides isoleeritud *S. pneumoniae* penitsilliini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) oli vahemikus 0,006–0,08 µg/ml, s.t kõigil juhtudel olid pneumokokid penitsilliinitundlikud.

Peaajutrauma ja neurokirurgiliste operatsioonide või protseduuride järel on meningiidi kui tüsistuse tekitajate spekter palju laiem: streptokokkide kõrval on esindatud stafülokokid, enterobakterid ja *Pseudomonas aeruginosa* (6).

Patofüsioloogia

Bakteriaalne meningiit on subarahnoidaalruumi põletikuline reaktsioon infektsioonile, mille tekkimise patofüsioloogilistes mehhanismides on oluline tähtsus teguritel, mis mõjutavad hematoentsefaalset barjääri seoses põletikuliste muutuste ja sekundaarse tserebraalse vaskuliidi tekkimise ning intrakraniaalse rõhu tõusuga; tüsistuste tekkimisel on keskne osa oksüdatiivsel stressil (10). Hematoentsefaalbarjääri läbitavus suureneb põletikureaktsiooni, hüpertermia, atsidoosi ja ureemia korral. Patoloogilisi muutusi soodustavateks riskiteguriteks on mitmed kaasuvad haigused nagu diabeet, keskkõrva-põletik ja sinusiidid, kopsuhaigused, immunosupressiooni põhjustavad seisundid ning alkoholism. Bakteriaalne meningiit võib tekkida ka hematoentsefaalbarjääri katkemisel traumade tagajärjel või neurokirurgiliste operatsioonide ja protseduuride tüsistusena (5).

Kliiniline pilt ja diagnostika

Mädase meningiidi diagnoosi ja ravi aluseks on kliiniline leid, liikvorileid ja mikrobioloogiline tekitaja sedastamine. Bakteriaalse meningiidi kliiniliseks väljenduseks on klassikaline kliiniline triaad: palavik, meningeaalsündroom kuklakangestusega ja teadvushäire; kuni pooltel patsientidel esineb neuroloogiline koldeleid ja krampisündroom (4, 6).

Liikvori pleotsüstoos võib ulatuda mõnesajast kuni mõnekümne tuhande leukotsüüdini (prevaleerivalt neutrofiilsed); TÜK anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku neuroanestesioloogia osakonnas oli 1997.–2001. aastal mädase meningoentsefaliidiga ravitud haigete hulgas suurim pleotsütoosiväärtus $18\,185 \times 10^6/L$ (3). Liikvori valgusisaldus on enamasti üle 1 g/L, ulatudes mõnel juhul isegi üle 10 g/L. Täiendavaks meetodiks bakteriaalse ja aseptilise meningiidi eristamisel on vere põletikunäitajate hindamine (CRV, leukotsütoos).

Tekitaja identifitseerimisel liikvoripreparaadis annab Grami järgi värvimine tulemuse 50–80% juhtudest, analüüsi positiivne tulemus sõltub patogeenist ning selle kontsentratsioonist liikvoris. Kui patsient on saanud antibiootikumravi enne analüüsi võtmist, väheneb positiivne tulemus 40–60%ni. Mikrobioloogiline külv annab positiivse vastuse enamasti 70–85% juhtudest; antibiootikumravi alustamise järel on külv positiivne umbes 50% juhtudest. Kiirdiagnostikana kasutatakse lateks-aglutinatsioonitesti, mille abil on võimalik identifitseerida sagedasemaid tekitajaid: *H. influenzae* b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Escheria coli* ja B-grupi streptokokid; diagnostilise meetodi tundlikkus erinevate tekitajate suhtes on vahemikus 50–100%. Mikro-

bioloogilise uuringu negatiivne vastus ei välista bakteriaalse meningiidi diagnoosi. Kliinilistest nähtudest annab viite võimalikule tekitajale petehhiaalne nahalööve, mis esineb enamasti meningokoki, harvem ka *S. aureus* või pneumokoki korral (6, 11).

Enne lumbaalpunktsiooni tuleb haiget uurida kompuutertomograafiliselt (KT), kui esineb neuroloogiline koldeleid, teadvushäire või krambisündroom, mis võivad viidata intrakraniaalse rõhu (IKR) tõusule. Kui KT ei ole kohe võimalik ja selle ootamine viiks ravi alustamise hilinemiseni, aga ka raske seisundi korral ilmse IKR tõusu tingimustes, kui lumbaalpunktsiooni korral on risk ajutüve pitsumiseks, võetakse vere külvid ja alustatakse empiirilist antibakteriaalset ravi (11, 12); verekülvi annab positiivse vastuse umbes pooltel juhtudel, kui on võetud enne antibiootikumravi alustamist (6).

Empiiriline ravi

Enne mädase meningiidi tekitaja isoleerimist ja selle antibiootikumitundlikkuse identifitseerimist, mis võimaldab täpset etioloogilist ravi, alustatakse empiirilise antibakteriaalse raviga, arvestades patsiendi vanust ja immuunsüsteemi seisundit, s.o krooniliste kaasuvate haiguste ning immuunsüsteemi pärssivate seisundite esinemist (k.a alkoholism). Antibakteriaalne ravi peab algama võimalikult kiiresti, kasutades maksimaalsetes annustes bakteritsiidseid laia toimespektriga ning väikse toksilisusega antibiootikume, mis läbivad hästi hematoentsefaalset barjääri, et saavutada suur kontsentratsioon liigveris. Lastel alates 3 kuu vanusest ning täiskasvanutel, kellel kõige sagedasemad tekitajad on *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ja *N. meningitidis*, alustatakse empiirilist ravi 3. põlvkonna tsefalosporiiniga (tseftriaksoon). Arvestades *L. monocytogenese* võimalust vanemaealistel, perinataalses eas ja immuunsupressiooni põhjustavate seisundite korral, sealhulgas alkohoolikutel ja krooniliste haiguste põdejalatel, tuleb nimetatud juhtudel lisada tsefalosporiinile ampitsilliin (3, 5, 6).

Võrdlusuuringud on näidanud, et prognostiliselt on ravi alustamise aeg olulise tähtsusega: letaalsus oli antibakteriaalse ravi alustamisel kohe vastuvõtuosakonnas oluliselt väiksem (8%) võrreldes letaalsusega, kui ravi alustati alles osakonda hospitaliseerimise järel (29%) (13); neuroloogilisi jääknähtusid oli antibakteriaalse ravi varasel alustamisel vähem (14). Kõige sagedamini hilineb antibakteriaalse ravi alustamine seetõttu, et patsiendi uurimine erakorralise meditsiini osakonnas viibib erinevatel põhjustel ja diagnoosi kinnitamine võtab aega (11, 13, 15).

Etioloogiline ravi

Ravi korrigeeritakse ja etioloogilist ravi alustatakse tekitaja isoleerimisel, arvestades mikroobi tundlikkust (vt tabel 1). Preparaadi valikul on oluliseks abiks, kui on võimalik kasutada kohaliku rahvastiku haigestumisel põhinevat analüüsi või on välja töötatud ravijuhend vastavalt sagedamini esinevatele tekitajatele ning nende tundlikkusele ja resistentsusele, et ravida optimaalsete preparaatidega. TÜK infektsioonikontrolli-teenistus on välja töötanud antibiootikumravijuhendi, milles sisalduv kesknärvisüsteemi infektsioonide ravisoovitus on aluseks meie epidemioloogilistes tingimustes mädaste meningiite raviks (vt tabel 2). Kuigi kirjanduses antavate soovitude alusel on grampositiivsete kokkide, sealhulgas pneumokokk-meningiidi permanentseks raviks näidustatud koos kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidega ka vankomütsiin, ei ole see Eesti epidemioloogiliste näitajate ning isoleeritud tüvede tundlikkuse alusel sageli põhjendatud: TÜK antibiootikumravijuhendi järgi kasutatakse pneumokokk-meningiidi raviks penitsilliini, kui *S. pneumoniae* penitsilliini MIK on alla 0,1 µg/ml; tsefotaksiimi, kui penitsilliini MIK on 0,1–1,0 µg/ml; vankomütsiini lisamine on näidustatud, kui liikvorikülvist on isoleeritud *S. pneumoniae* penitsilliini MIKga 2,0 µg/ml või enam (vt tabel 1 ja 2). Erinevad on soovitusel ka postoperatiivse ja posttraumaatilise meningiidi osas: kui maailmas publitseeritud üldiste raviprintsiipide järgi on empiirilise ravivariandina näidustatud vankomütsiin, siis meie tingimustes on soovitatud neurokirurgilises praktikas sekundaarsete mädaste meningiitide raviks kasutada empiirilise tsefotaksiimi; vankomütsiin empiirilise ravina on näidustatud vaid ajuvatsakeste õunteeriva operatsiooni järgsetel patsientidel. Alternatiivse ravi, sealhulgas meropeneemi kasutamise aluseks on konsiiliumi otsused vastavalt haige seisundi muutumisele. Meropeneem etioloogilise ravina on kasutusel vaid lastel penitsilliini-resistentse pneumokokk-meningiidi korral. Antibakteriaalse ravi muutmine on vajalik, kui kliiniliselt ega laboratoorselt ei ole paranemist või kui ilmnevad kõrvaltoimed.

Optimaalse ravi kestuse kohta on vähe uuringuid. Üldine printsiip on, et antibakteriaalset ravi jätkatakse veel mõni päev pärast kliinilist paranemist, temperatuuri normaliseerumist ning liikvori saneerumist, kusjuures antibiootikumiannuseid ei vähendata. Kui meningokokk-meningiidi ja *H. influenzae b* tekitatud meningiidi korral piisab 7–10päevasest antibiootikumravist ja pneumokokk-meningiidi puhul 10–14päevasest, siis gramnegatiivsete bakterite ning *L. monocytogenes* põhjustatud meningiidi korral on ravi kestuseks 21 päeva (4–6).

Glükokortikoidhormoonid

Glükokortikoidhormoonide kasutamise vajadus ja efektiivsus bakteriaalsete meningiitide korral on olnud praeguse ajani vaieldav. Teada on, et kortikoidid pärssivad põletikulist reaktsiooni tsütokiinide produktsiooni pärssimise mehhanismi kaudu (16). Varasemate uuringute metaanalüüs näitab, et kuigi laste *H. influenzae b* meningiidi korral oli teada tüsistuste riski vähenemine kortikosteroidide kasutamisel, ei olnud selle kohta veenvat tõestust täiskasvanutel (1, 4, 6). Samas näitavad viimase kahe aasta jooksul avaldatud uuringud letaalse lõppe riski vähenemist ning ravitulemuste paranemist kortikosteroidihormoonide kasutamisel *S. pneumoniae* nagu ka *H. influenzae b* põhjustatud meningiidi ravis nii täiskasvanutel kui ka lastel (8, 16, 17). Arvestades, et pneumokokid on kõige sagedasemaks mädase meningiidi etioloogiliseks faktoriks, soovitatakse kõige uuemates kirjandusallikates kasutada deksametasoonravi ka täiskasvanutel, kuid mitte raskete kaasuvate haiguste ning immunsüsteemi pärssivate seisundite korral, haiglatekkestes või šunteerimisjärgsete bakteriaalsete meningiitide puhul, nagu ka mitte vastündinutel (16, 18).

Tähtis on ravi ajastamine: glükokortikoidi manustamist tuleb alustada enne antibiootikumravi või koos esimese antibiootikumiannusega; enne ravi alustamist soovitatakse võtta verekülvid mikrobioloogiliseks uuringuks. Kuni etioloogiline tegur pole selgunud, soovitatakse glükokortikoidhormooni jätkata: alternatiivse raviskeemina soovitatakse kas 0,4 mg/kg kaks korda ööpäevas kahe päeva jooksul või 0,15 mg/kg iga 6 tunni tagant nelja päeva jooksul. Kui etioloogia selgub lühema aja jooksul, jätkatakse deksametasoonravi kuni nelja päeva jooksul, kui tegemist on *S. pneumoniae* või *H. influenzae b* tekkese meningiidiga; muudel juhtudel võib hormooni annustamise varem lõpetada (16). Deksametasooni efektiivsuse kohta ei ole andmeid gramnegatiivsete tekitajate ja stafülokokkide põhjustatud meningiitide ravis ning vastündinutel. Glükokortikoidhormoonide kasutamisel on probleemiks ka hematoentsefaalse barjääri läbitavuse vähenemine vankomütsiinile, kuid tsefalosporiinide ja rifampitsiini farmakokineetikat glükokortikoidid ei mõjuta (16, 17).

Sümptomaatiline ravi

Meningiidi eduka ravitulemuse eelduseks on lisaks antibakteriaalsele ravile adekvaatne neuroloogiliste komplikatsioonide käsitlemine, sealhulgas intrakraniaalse rõhu (IKR) tõusu ja epileptilise sündroomi ravi (1, 6, 12). IKR tõus koos ajutüve pitsumisega on sagedasemaid letaalse lõppe otseseid põhjusi raske bakteriaalse meningiidi korral. Ravitulemuse seisukohalt on oluline IKR jälgimine ja ravi juhtimine vastavalt objek-

tiivsetele näitudele, sest ajutüve pitsumissündroomi kliinilised nähud (pupillide laiendumine) ei ole sageli piisavalt informatiivsed raviotsuste tegemiseks ning ka normaalse kompuutertomograafilise (KT) leiu korral ei ole välistatud intrakraniaalne hüpertensioon (12, 19). Kuigi invasiivset IKR mõõtmist ei ole siiani käsitletud kui standardset jälgimismeetodit bakteriaalse meningiidi ravis, on näidatud, et raske meningiidi korral väheneb suremus ning jääknähtude sagedus, kui raviotsuseid on tehtud IKR monitooringu tingimustes (6, 12, 19); seega on rasketel haigusjuhtudel näidustatud IKR monitoorimine vastavalt konsiiliumi otsusele.

Epileptilist sündroomi ravitakse vastavalt üldistele antikonvulsivse ravi printsiipidele; akuutsete neuroloogiliste haigustega kaasneva epileptilise staatuse korral kasutatakse lisaks fenütoiini (fosfenütoiini) infusioonile barbituraate, vajadusel ka barbituraatnarkoosi viimist (20). Kompleksse intensiivravi hulka kuuluvad ka infusioonravi, varajane enteraalne toitmine ning narkoosis või koomas haige respiraatorravi (5).

Kesknärvisüsteemi bakteriaalsete infektsioonide efektiivne ravi eeldab kiiret diagnoosi ja antibakteriaalse ravi alustamist, aga ka agressiivset kompleksset süsteemset ravi vastavalt intensiivravi põhimõtetele.

Tänuavaldus

Täname väärtuslike nõuannete eest kolleege dr Urmas Savolainenit, dr Vivika Adamsoni ja dr Piret Mitti.

Pille.Taba@kliinikum.ee

Kirjandus

1. Ziai WC, Romegryko GG. Central nervous system infections: A critical care approach. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2001;1:577–86.
2. Tulmin E. Mädate meningiitide etioloogiast ja ravist. *Nõukogude Eesti Tervishoid* 1961;5:13–7.
3. Seeman S, Taba P, Kaasik AE. Bakteriaalse meningoentsefaliidi käsitus neurointensiivravi osakonnas. *Eesti Arst* 2004;83(3):....
4. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1380–5.
5. Foster C, Nadel S. New therapies and vaccines for bacterial meningitis. *Expert Opin Inverst Drugs* 2002;11(8):1051–60.
6. Roos KL. Acute bacterial meningitis. *Semin Neurol* 2000;20:293–306.
7. Lutsar I. Infections of the central nervous system in children (epidemiologic, diagnostiv and therapeutic aspects, long term outcome). *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis* 1995:17.
8. Auburtin M; Porcher R, Bruneel F, Scanvic A, Trouillet JL, Bedos JP, Regnier B, Wolff M. Pneumococcal maningitis in the intensive care unit: Prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:713–7.
9. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708–16.
10. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology* 2002;58:186–91.
11. Chadwick DR, Lever AM. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM* 2002;95:663–70.
12. Grände PO, Myhre EB, Nordström CH, Schliamser S. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:264–70.
13. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001;21:387–92.
14. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;32:566–72.

15. Morano Amado LE, Fernandez Pena C, del Campo Perez V, Garcia Garcia MJ, Hermida Diaz A, Lopez Miragaya MI. A management analysis of bacterial meningitis in hospital emergency service: the delay from start of treatment and related factors. *An Med Interna* 1999;16:451–6.
16. Chauduri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004;3:54–62.
17. De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549–56.
18. Van de Beek, de Gans, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004305.
19. Lindvall P. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;38:384–90.
20. Leppik Ü. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. *Handbooks in Health Care* 1998:161–2.

Summary

Treatment of bacterial meningitis

Bacterial meningitis is associated with high mortality despite development of modern intensive care and availabilities of antimicrobial therapy. Empiric antibacterial therapy, depending on clinical setting finding of the cerebrospinal fluid and age of the patient, should be initiated without delay, as the prognosis of the disease depends on the time when therapy is started. Permanent antibiotic therapy is administered after identification of the aethiologic factor. According to recent data, adjunctive therapy with glycocorticoid hormones improves the outcome. Treatment of bacterial meningitis includes intensive care, management of concomitant pathology and complications.