

Bakteriaalne meningoentsefaliit Põhja-Eesti Regionaalhaiglas aastatel 1999–2004

Ande Lindmäe, Silja Kullamaa – PERHi neuroloogiakeskus

bakteriaalne meningoentsefaliit, kliiniline leid, ravi, prognoos

Artiklis on analüüsitud aastatel 1999–2004 PERHi hospitaliseeritud 103 mädase meningiidiga haige kliinilist pilti haiglasse saabumisel, riskitegureid, uuringuid ja analüüse, haigustekitajaid ja nende antibiootikumitundlikkust, antibakteriaalset ravi ja prognoosi. Kõige sagedasemaks mädase meningiidi tekitajaks oli *S. pneumoniae* ja pneumokokiline meningiit oli ka sagedasimaks surma põhjuseks. Empiirilist ravi alustati enamikul juhtudest penitsilliini ja gentamütsiini kombinatsiooniga. Haigus lõppes surmaga 28 juhul, täielikult paranes 48 patsienti ja ülejäänutel esines haiglast lahkumisel neuroloogiline häire. Bakteriaalse meningiidiga haigete prognoos on halvem, kui Glasgow' koomaskaala skoor hospitaliseerimisel on väike. Prognoosi halvendab patsientide vanem igat ja pneumokokiline infektsioon.

Uuringu eesmärgiks oli selgitada bakteriaalse meningoentsefaliidi etioloogiat, kliinilist pilti, riskitegureid, tekitajaid ja nende antibiootikumitundlikkust, ravi ja haigete prognoosi.

Uurimismaterjal ja -metoodika

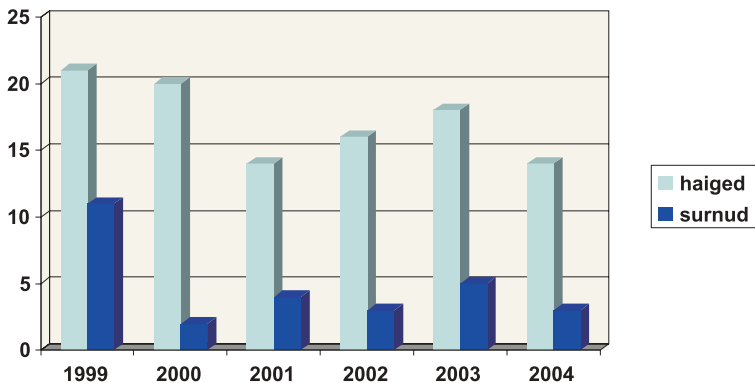
Retrospektiivses uuringus analüüsiti 103 Põhja-Eesti Regionaalhaiglas aastatel 1999–2004 ravitud bakteriaalse meningoentsefaliidi haigusjuhtu. Uuritustest oli 63 patsienti ravil neuroloogiaosakonnas ja 40 patsienti vajas oma seisundi tõttu ravi III astme intensiivravi osakonnas. Haigestunute seas oli naisi 43 (42%), keskmine vanus 46,6 a, ja mehi 60 (58%), keskmine vanus 57,9 a. Patsientide vanus

oli 16–82 aastat, keskmiselt 52,2 a. Meeste ja naiste suhe oli 1,5 : 1.

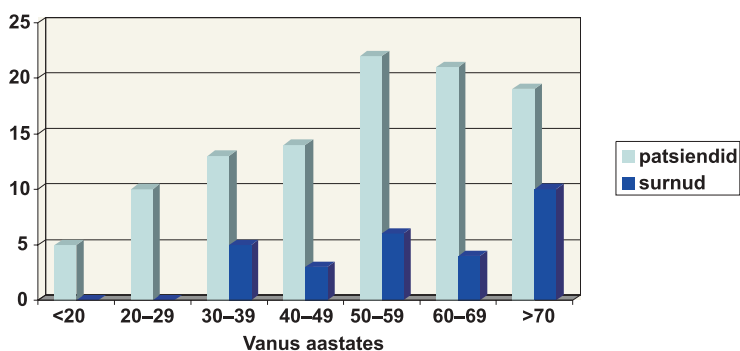
Töös analüüsiti järgmisi näitajaid: patsientide isikuandmed, riskitegurid, aeg haigestumisest kuni hospitaliseerimiseni, patsiendi seisund ja kliiniline sündroom hospitaliseerimisel, laboratoorsete ja radioloogiliste uuringute tulemused, haigustekitajad ja nende antibiootikumitundlikkus, ravi, patsiendi seisund osakonnast lahkumisel, suremusnäitajad.

Tulemused

Bakteriaalse meningoentsefaliidiga haigete hospitaliseerimine Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on



Joonis 1. Bakteriaalse meningiidiga patsientide hospitaliseerimine PERHi.



Joonis 2. Haigestumine ja suremus vanuseliselst.

aastate jooksul olnud ühtlane, olles vaadeldud ajaperioodil 14–21 patsienti aastas (vt jn 1).

Aeg esmaste haigusümptomite ilmnemisest kuni hospitaliseerimiseni oli 1 kuni 10 päeva. Esimese 24 tunni jooksul hospitaliseeriti 20 patsienti, kellest suri kaks. 48 t jooksul hospitaliseeriti 29 patsienti, kellest 10 suri. 41 patsienti hospitaliseeriti hiljem kui kaks ööpäeva pärast haigestumist, 13 patsiendil oli haigestumise aeg teadmata. 24 t jooksul pärast haiglasse saabumist suri viis patsienti, kellest kaks olid kroonilised alkohoolikud, 48 t jooksul pärast hospitaliseerimist suri veel viis patsienti.

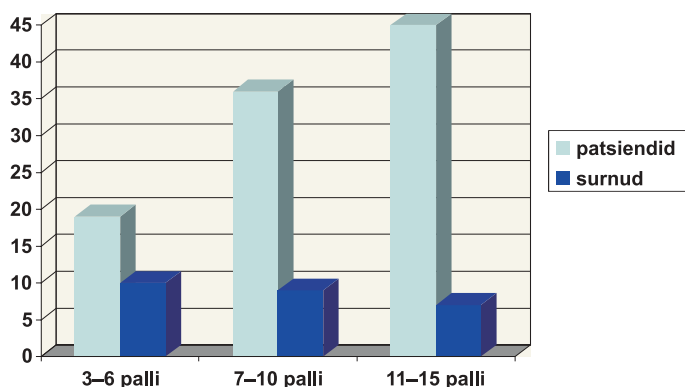
Hospitaliseeritute oli 16–29 a vanuserühmas 15 patsienti, kes kõik paranesid. 50–59 a hulgas oli suremus 27%, suri 6 patsienti 22st. 60–69 a hulgas oli suremus 19%, suri 4 patsienti 21-st ja üle 70aastaseid patsiente oli 17, kellest suri 10 (59%) (vt jn 2).

Riskitegurid ja bakteriaalse meningiidi teket soodustavad eelnevad haigused esinesid 65

(63%) patsiendil. 11-st kroonilise alkoholismi ja asotsiaalse eluviisiga haigest suri kuus, 8st immuunkomprimeeritud patsiendist suri kaks. 21 patsienti oli eelnevalt põdenud otiti, sinusiiti või mastoidiiti, kaheksa pneumooniat, kuus uro-infektsiooni, viiel patsiendil oli eelnevalt esinenud peatrauma, ühel epiduriiti, ühel patsiendil oli hamba-juuretipu ümbrise põletik, kolmel patsiendil oli tehtud eelnevalt neurokirurgiline operatsioon ja ühel patsiendil tonsillektoomia.

Kolmel patsiendil esines haiglasse saabumisel kehal hemorraagiline lööve. Nendest kahel identifitseeriti tekitajana *N. meningitidis* ja ühel jäi liikvori külv kasvuta. Kolmest üks patsient, kellel kaasus krooniline alkoholism, suri äkksurma tagajärjel.

Haiglasse saabumisel oli hinnatud teadvuse taset Glasgow' koomaskaala (GKS) järgi 100 patsiendil (vt jn 3). 19 patsiendist, kelle GKS oli 3–6 palli, suri 10 patsienti, kellest kaks olid juba haiglasse saabumisel intubeeritud ja kopsude kunstlikul



Joonis 3 Patsientide teadvuse tase haiglasse saabumisel.

Tabel 1. Haigustekitajad

Tekitaja	Arv	Suri
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	10
<i>Neisseria meningitidis</i>	8	1
Alfahemolüütiline streptokokk	2	1
Beetahemolüütiline B-streptokokk (<i>Str. agalactiae</i>)	1	0
Beetahemolüütiline A-streptokokk (<i>Str. pyogenes</i>)	2	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2
<i>Escherichia coli</i>	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0
<i>Prevotella sp.</i>	1	1

ventilatsioonil. 36 patsiendist GKSiga 7–10 palli suri üheksa ja 45 patsiendist GKSiga üle 10 palli suri seitse patsienti.

Kompuutertomograafilise uuring peajast oli tehtud 83 patsiendil haiglasse saabumisel, normileid esines neist 40%-l. 17 patsiendil esines kerge või mõõdukas hüdrotsefaalia. Kolmel patsiendil kirjeldati ajus vanu isheemilisi koldeid ja neljal patsiendil uusi isheemilisi koldeid (tõenäoliselt põletikulised kolded), neist suri kolm patsienti. Üheksal patsiendil esinesid uued või vanad traumaatilised muutused. Kolm patsienti, kellel kirjeldati ajus põletikulisi koldeid ja turset, suri. Kolmel patsiendil esines ajuabstsess ja ühel patsiendil empüem, kõik need patsiendid surid. Neljal patsiendil kirjeldati ajuatroofiat ja kaks neist olid osakonnast lahkudes dementsed. Ühel patsiendil kirjeldati hemorraagiat kuklasagaras ja tema puhul oli tegemist lahk-diagnoosiga, mädane meningiit diagnoositi alles lahangu.

Haiglasse saabumisel tehtud kliinilises vereanalüüsis oli leukotsüütide väärtus 3,48 kuni 35,8 x 10⁹/l. CRV väärtused olid vahemikus 4–820 mg/l. Liikvori analüüs oli kõikidel juhtudel patoloogiline, kusjuures tsütoos oli vahemikus 185/3 kuni 28160 x 10⁶/l, enamikul juhtudel esines neutrofiilne pleotsütoos, kuuel juhul oli jäänud rakuline koosseis märkimata. Lumbaalpunktsioon teostati korduvalt 75 patsiendil ja keskmiselt punkteeriti 9. päeval. 65 patsiendi liikvori leius esines positiivne dünaamika tsütoosi ja valgusisalduse vähenemisena, nendest patsientidest suri viis, kusjuures kolm patsienti suri kaasuvasse haigusse või tüsistusse.

11 patsiendil esines liikvori leius negatiivne dünaamika tsütoosi suurenemisena, neist suri viis ning üks patsient oli osakonnast lahkudes koomas.

Kiirdiagnostikana kasutatav lateks-aglutinatsoonitest oli tehtud 81 patsiendil. Test oli positiivne 44 patsiendil (54%). 33 patsiendil identifitseeriti tekitajaks *S. pneumoniae* ja 11 patsiendil *N. meningitidis*.

Liikvori mikrobioloogiline uuring tehti 82 patsiendil. Väljakasv oli positiivne 70%-l. *S. pneumoniae* isoleeriti 30%-l juhtudest ja *N. meningitidis* 10%-l. Teisi haigustekitajaid isoleeriti harvem (vt tabel 1). *S. pneumoniae* oli kõikidel juhtudel tundlik penitsilliini suhtes (MIK 0,004–0,03 µg/ml), samuti oli penitsilliinitundlik *N. meningitidis* (MIK 0,002–0,047 µg/ml), veel olid penitsilliinitundlikud alfa- ja beetahemolüütiline streptokokk, *L. monocytogenes* (MIK 0,064 µg/ml) ja ühel juhul *St. aureus*, teisel juhul oli bakter penitsilliiniresistentne.

46 haigel alustati empiirilist ravi penitsilliini ja gentamütsiiniga, 25 patsiendil alustati ravi ainult penitsilliiniga ja 10 patsiendil alustati ravi ampitsilliini ja gentamütsiiniga. Empiirilises ravis

Tabel 2. Empiirilises ravis kasutatud antibiootikumid

Ravim	Patsientide arv
Penitsilliin + gentamütsiin	46
Penitsilliin	25
Ampitsilliin + gentamütsiin	10
Meroneem	8
Tseftasidiim	2
Oksatsilliin + gentamütsiin	1
Ampitsilliin	2
Tsefuoroksiim	1
Tsefotaksiim	1
Tsefotaksiim + metronidasool	1
Penitsilliin + klindamütsiin	1

Tabel 3. Empiirilise antibakteriaalse ravi juhend PERHis

Tunnus	Valikravim	Asendusravim
Vanus <65 a	Penitsilliin + tseftriaksoon	Meroneem + vankomütsiin
Vanus >65 a	Amplitsilliin + tsefotaksiim	Meroneem
Trauma- ja operatsioonijärgne	Oksatsilliin + tseftasidiin	Meroneem

kasutatud antibiootikumid on kirjeldatud tabelis 2.

III astme intensiivravi osakonnas alustati enamasti empiirilist ravi 3. põlvkonna tsefalosporiinide või karbapeneemidega. Patsientide üleviimisel neuroloogiaosakonda korrigeeriti ravi vastavalt antibiogrammidele, enamikul juhtudel mindi üle penitsilliinravile.

Alates 2002. a on PERHis kasutusel antibakteriaalse ravi juhend, mis sätestab empiirilise antibakteriaalse ravi kasutamise korra (vt tabel 3).

Glükokortikoidravi mädase meningiidi korral on PERHis kasutatud alates 2003. a, kokku 13 patsiendil. 11 juhul kasutati deksametasooni annuses 8–48 mg päevas 2–5 päeva ja kahel patsiendil kasutati prednisolooni 60 mg päevas.

40 (39%) patsienti vajab ravi intensiivravi osakonnas. Surmlõpe esines 28 juhul (27%). Surmajuhude arv oli suur 1999. aastal, kui 21 patsiendist suri 11 (52%). Teistel aastatel oli suremus 10–28% piires. Jätknähtudeta paranes 51 patsienti (49%). 25 patsiendil (24%) esines teistesse osakondadesse üleviimisel erineva raskusega neuroloogiline defitsiit, neist üks lahkus vegetatiivses seisundis ja üks koomas.

Arutelu

Bakteriaalse meningiidi esinemissagedus maailmas on väga erinev, jäädes arenenud tööstusriikides alla 5 ja ulatudes Aafrikas üle 100 juhu 100 000 inimese kohta aastas (1, 2). Enamik meie haiglas ravitavatest patsientidest on pärit Tallinna linnast ja Harjumaalt, kuid raskema haiguskuluga patsiente, kes vajavad täpsemat diagnostikat ja ravi III astme intensiivravi osakonnas, saadetakse meie haiglasse ka teistest maakondadest.

Haigestumine ja suremus bakteriaalsesse meningiiti sõltub patsiendist (vanus, immuunsüsteemi

seisund, kaasnevad haigused) ning tema seisundist hospitaliseerimisel, tekitaaja virulentsusest ja ravi adekvaatsusest. Meie uuringus ilmnis, et patsientidest, kes olid hospitaliseerimisel Glasgow' koomaskaala järgi 3–6 pallises koomas, suri iga teine, 7–10 palli korral iga neljas ja enam kui 10 palli korral iga kuues patsient. Vanemas eearühmas, kus esineb rohkem kaasuvaid haigusi (kroonilised kopsu- ja südamehaigused, immuunsüsteemi düsfunktsioon, hematoloogilised haigused), on suremus bakteriaalsesse meningiiti suurem. Hemorraagilise lööbe ja teadvushäire esinemine hospitaliseerimisel meningokokilise infektsiooni korral on seotud suure suremusriskiga (4). Meie uuringus esines hemorraagiline lööve kolmel patsiendil, kellest suri üks.

S. pneumoniae põhjustatud meningiidi korral on letaalse lõppe ja püsivate neuroloogiliste kahjustuste risk suurem võrreldes *N. meningitidis* ja *H. influenza* põhjustatud meningiidiga, ulatudes üle 50 aastaste patsientide hulgas kuni 46%ni (3, 5). Enterokokkide põhjustatud meningiidi korral on suremus 10–37%, gramnegatiivsete bakterite korral 20%, *H. influenza* korral 10% ning meningokokilise meningiidi korral on suremus kõige väiksem – 2–10% (3, 5, 6). Meie uuringus olnud 25 patsiendist, kellel diagnoositi pneumokokiline meningoentsefaliit, suri 10 patsienti (40%) ja kaheksast meningokokilise meningoentsefaliidiga patsiendist suri üks.

Komputertomograafiline uuring peaaugust enne lumbaalpunktsiooni on näidustatud, kui esineb teadvushäire, neuroloogiline koldeid, papilli ödeem või muu arvatav patoloogia (sinusiit, otiit), ja korduv uuring on edaspidi näidustatud, kui patsient ei reageeri antibakteriaalsele ravile või kui kahtlustatakse hüdrotsesfaaliit või ajuabstsessi (7, 8). Meie uuringus oli KT-uuring peaaugust tehtud enne lumbaalpunktsiooni 83 patsiendil (81%), neist normaaleid esines 40% juhtudest. Põletikuliste kollete esinemine on prognostiliselt halb: 11 patsiendist, kellel kirjeldati ajus vaskuliiti või mäda koldeid, suri 10.

Kui patsient allub hästi antibakteriaalsele ravile, siis ei ole korduv lumbaalpunktsioon näidustatud.

Korduvalt peaks punkteerima neid patsiente, kes ei ole kliiniliselt paranenud 48 tunni jooksul pärast antibakteriaalse ravi alustamist (8). Korduv lumbaalpunktsioon tehti 73 patsiendil (71%), kusjuures liikvorileiu negatiivne dünaamika oli prognostiliselt halb. 11 patsiendil esines liikvoris negatiivne dünaamika ja neist suri viis.

Kõige sagedasemateks tekitajateks olid *S. pneumoniae* 30%-l ja *N. meningitidis* 10%-l juhtudest ning need mikroobid olid kõige sagedasemateks bakteriaalse meningiidi tekitajateks ka teiste analoogsete epidemioloogiliste uuringute andmetel (2, 9–11).

Antibiootikumide osaline väärkasutamine infektsioonhaiguste ravis on järjest enam põhjustanud mikroorganismide omandatud resistentsust. *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini suhtes ulatub mõnes USA osariigis kuni 45%ni, Iisraelis 23%ni ja Hispaanias isegi 65,6%ni, Tais 19%ni (6, 11–13). Nendel patsientidel, kellel esineb penitsilliiniresistentsus, on hospitaliseerimise aeg pikem ja neil esineb rohkem nosokomiaalselt omandatud infektsioone, kuid suremusnäitajate erinevusi penitsilliiniresistentsete ja -tundlike pneumokokkide põhjustatud infektsioonide korral ei leitud (6). Eestis ei ole isoleeritud penitsilliiniresistentset pneumokokki (14). Meie uuringus olid kõik isoleeritud meningo- ja pneumokokid penitsilliinitundlikud (MIK 0,002–0,047 µg/ml).

Glükokortikoidide kasutamise kohta bakteriaalsete meningiitide ravis on seisukohad olnud erinevad. Glükokortikoidid võivad soodustada neuronite isheemilist kahjustust, põhjustades hiljem rohkem kognitiivseid häireid (15, 16). Kuid mitmes uuringus on leitud, et neuroloogiliste jääknähtude arv, sealhulgas ka kuulmiskahjustus, on väiksem neil, kes on saanud lisaks glükokortikoidide ja kellel oht seedetrakti verejooksudeks ei olnud oluliselt suurenenud. Lisaks võib nimetatud ravi olla efektiivne intrakraniaalse rõhu langetamisel (5, 17).

Soovitav on kasutada glükokortikoidravi *S. pneumoniae* ja *H. influenza* nakkuse korral; ravi tuleks lõpetada, kui ilmneb mõni teine tekitaja. Hormooni ei soovitata kasutada gramnegatiivsete bakterite tekitatud meningiitide korral ja neonataalses perioodis (8, 18, 19).

Meie uurimistöös ilmnas, et glükokortikoidide kasutati ainult 13 juhul ja enamasti liiga väikestes annustes, viiel juhul oli päevase deksametasooni annus 8 mg. Enne ravi alustamist oli tekitaja teada neljal juhul, kolmel juhul identifitseeriti latekstestis tekitajaks *S. pneumoniae* ja ühel juhul *N. meningitidis*. Kaheksal haigusjuhul oli haigustekitaja teadmata, kuna latektest oli negatiivne või tegemata.

Lisaks latektestile aitaks tekitajat kiiremini identifitseerida bakterioskoopiline meetod (Grami järgi preparaadi värvimine), mis vaatamata nüüdisaegsetele diagnostikavõimalustele on jäänud siiani usaldusväärseks, odavaks ja lihtsaks bakteriaalse meningiidi tekitaja identifitseerimise meetodiks.

Kokkuvõte

Bakteriaalne meningiit on haigus, mis nõuab kiiret diagnoosimist ja ravi alustamist, kuna suremus sellesse haigusesse püsib siiani suur ja veerandil haigestunutest jääb püsiv neuroloogiline defitsiit. Seda haigust tuleb kahtlustada igal patsiendil, kellel on äkki tekkinud peavalu, teadvuse seisundi häire, oksendamine, palavik.

Empiiriline antibakteriaalne ravi tuleb valida patsiendi iga ja võimalikku haigustekitajat arvestades, lähtudes haigla antibakteriaalse ravi juhendist. Meie uuringust selgus, et bakteriaalse meningiidiga haigete prognoosi halvendavad Glasgow' koomaskaala väike skoor hospitaliseerimisel, vanem iga ja *S. pneumoniae* infektsioon.

Tänuavaldus

Täname TÜ Kliinikumi lastekliiniku vanemarsti Eda Tamme ja PERHi vanemarsti Helle Mägi.

Kirjandus

1. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997;157(4):425-30.
2. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999;77(6):499-508.
3. Stanek RJ. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28(6):1265-72.
4. Soresen HT, Nielsen GL, Sconheyder HC, et al. Antibiotic pre-hospital treatment and the course of meningococcal disease. *Ugeskrift for Laeger* 2000;162(20):2882-5.
5. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine* 2nd ed. New York: Churcill Livingstone; 1995.p.663-75.
6. Rahav G, Toledano Y, Engelhard D, et al. Invasive pneumococcal infections: a comparison between adults and children. *Medicine* 1997;76(4):295-303.
7. Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risk and benefits. *Can Med Assoc J* 1993;148(6):961-5.
8. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84. (Epub 2004.)
9. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849-59. Erratum in: *N Engl J Med* 2005;352(9):950.
10. Celal A, Faruk GM, Salih H, et al. Characteristics of acute bacterial meningitis in Southeast Turkey. *Indian J Med Sci* 2004;58(8):327-33.
11. Khwannimit B, Chayakul P, Geater A. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2004;35(4):886-92.
12. Chenoweth CE, Saint S, Martinez F, et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: implications for patients with community-acquired pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2000;75(11):1161-8.
13. Oteo J, Alos JI, Gomez-Graces JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(2):215-8.
14. Karkki T. Ravimresistentsus Eestis. *Eesti Arst* 2004;83(4):220-4.
15. Van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002;186:1047-52.
16. Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glycocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 1985;229(4720):1397-400.
17. Lebel MH, Feij BJ, Syrogiannoulas GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319(15):964-71.
18. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurology* 2004;31:54-62.
19. de Gans J, van de Beek D, for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347(20):1549-56.
20. Wiersinga WJ, van Dellen OM, Spanjaard L, et al. High mortality among patients with bacterial meningitis in a rural hospital in Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98(3):271-8.

Summary

Bacterial meningoencephalitis in North-Estonian Regional Hospital 1999-2004

The purpose of the study was to investigate the aetiology, risk factors, clinical symptomatology, treatment and outcome of bacterial meningitis. Using retrospective surveillance, we identified a total of 103 cases of bacterial meningitis hospitalized at North-Estonian Regional Hospital during 1999-2004.

The majority of cases (30%) were caused by *S. pneumoniae*, followed by *N. meningitidis* (10%). A significant underlying illness or condition was present in 63% of the patients. Twenty-one per cent had concurrent otitis, sinusitis or mastoiditis, 8% had pulmonary pathology.

CSF (cerebrospinal fluid) was cultured in 82 patients and was positive in 50 cases.

The most frequently used (in the case of 46 patients), empirical therapy, was a combination penicillin with gentamicin.

Overall mortality rate was 27%. The mortality rate was higher for patients with pneumococcal meningitis. The outcome was unfavourable in 24% of the episodes, 49% patients recovered completely. The risk factors for an unfavourable outcome were advanced age, low score on the Glasgow Coma Scale on admission and pneumococcal infection.

Ande.lindmae@mail.ee