



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika infekčních nemocí
Fakultní nemocnice Na Bulovce v Praze

Lenka Svrčinová

**Epidemiologická studie dospělých pacientů
s purulentní meningitidou**

*Epidemiological study of adult patients with acute
bacterial meningitis*

Diplomová práce

Praha, červen 2010

Autor práce: Lenka Svrčinová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Olga Džupová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika infekčních nemocí**

3. LF UK a FN Na Bulovce

Datum a rok obhajoby: 24.6. 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 14. června 2010

Lenka Svrčinová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Olze Džupové, PhD. za její pečlivé vedení, ochotu ke spolupráci, cenné rady a připomínky a za poskytnuté materiály.

Obsah

OBSAH.....	4
ÚVOD.....	5
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	6
1.2 ETIOLOGIE.....	7
1.3 PATOGENEZE.....	9
1.4 KLINICKÉ PŘÍZNAKY.....	10
1.5 DIAGNOSTIKA.....	11
1.6 TERAPIE.....	14
1.7 KOMPLIKACE.....	16
1.8 NÁSLEDKY.....	17
1.9 PREVENCE.....	18
1.9.1 Primární prevence.....	18
1.9.2 Sekundární a terciární prevence.....	21
2 PRAKTICKÁ ČÁST.....	22
2.1 CÍL STUDIE.....	22
2.2 MATERIÁL A METODY.....	22
2.2.1 Soubor pacientů.....	22
2.2.2 Metody.....	22
2.3 VÝSLEDKY.....	24
2.3.1 Základní demografická a anamnestická data.....	24
2.3.2 Klinické příznaky.....	25
2.3.3 Diagnostická vyšetření.....	26
2.3.4 Etiologie.....	29
2.3.5 Terapie.....	32
2.3.6 Komplikace.....	33
2.3.7 Následky.....	35
DISKUZE.....	38
SOUHRN.....	42
SUMMARY.....	43
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	44

Úvod

Purulentní meningitida je infekční onemocnění centrální nervové soustavy, které vede k alteraci celkového stavu a různě závažnému neurologickému postižení. Jedná se o akutní život ohrožující stav, jenž vyžaduje urgentní přístup z hlediska diagnostického i léčebného. Vyvolávajícím agens jsou především bakterie, proto velkou změnu v prognóze onemocnění přineslo zavedení antibiotik do klinické praxe v 30.–50. letech minulého století. Do té doby končila hnisavá meningitida téměř vždy fatálně, podařilo se tak velmi výrazně snížit letalitu. Ačkoliv máme v posledních desetiletích k dispozici řadu účinných antibiotik a prostředků podpůrné léčby, celková smrtnost zůstává vysoká – 20–30 % [1–6]. Zdá se proto, že příznivějších výsledků nedosáhneme pomocí nových baktericidních léčiv, ale lepší adjuvantní terapií. Ta by měla vycházet z poznání patofyziologických mechanismů nemoci a zaměřit se na různé fáze zánětlivého procesu v likvorovém kompartmentu a jeho důsledky. Dalším důležitým krokem by mělo být zlepšení preventivních opatření, čemuž se budu věnovat ve své práci.

1 Teoretická část

1.1 Epidemiologie

K významným epidemiologickým změnám došlo v posledních deseti letech zavedením celoplošného očkování dětí proti *Haemophilus influenzae* typ b. Ještě před 30 lety postihovala purulentní meningitida hlavně děti a původcem více než 40 % všech případů byl *H. Influenzae* [1,7]. V souvislosti se započatím vakcinace (v ČR v roce 2001) incidence onemocnění způsobených tímto agens dramaticky poklesla o více než 90 % [7–8]. Nejčastějším vyvolavatelem se stal *Streptococcus pneumoniae* a medián výskytu nemoci se posunul do vyšších věkových kategorií.

Dalším trendem, nepříznivým z hlediska terapie, je celosvětový nárůst kmenů *S. pneumoniae* rezistentních na penicilin a ostatní betalaktamová antibiotika. K němu přispívá hlavně neracionální antibiotická léčba, jež vede k selekci mutant s alterovanou cílovou molekulou - penicillin-binding protein [1,9]. Důsledkem jsou nezbytné úpravy v doporučených postupech empirické i cílené antibiotické léčby pneumokokové meningitidy.

Obr.1: Meningitis belt



Incidence purulentní meningitidy v rozvinutých zemích se odhaduje na 2–6 případů na 100 000 obyvatel za rok, zatímco v rozvojových zemích je až desetinásobná [10]. V České republice se v posledních 10 letech incidence pohybovala mezi 1,4–2,2 případů na 100 000 obyvatel za rok [11]. Obvykle jsou častěji postiženy extrémní věkové skupiny a četnost onemocnění vrcholí v období zimy a časného jara.

Větší variabilitu v oblastech výskytu vykazuje *Neisseria meningitidis*. Kromě sporadických případů a drobných epidemií celosvětově způsobuje opakovaně každý rok rozsáhlé epidemie v subsaharské Africe (území je označováno jako „meningitis belt“ - viz obr.1¹ červeně). Zvláště v oblastech se špatnou zdravotní péčí bývají epidemie mnohdy devastující [8].

1 Zdroj: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Meningitis-Epedemics-World-Map.png>

Nelze opomenout ani stoupající podíl nozokomiálních meningitid, pramenící z vyššího počtu prováděných invazivních zákroků do centrální nervové soustavy. Vyznačují se však odlišnou etiologií, která zahrnuje rezistentní nemocniční kmeny, a jejich léčba se tak stává obtížnější.

1.2 Etiologie

Hlavním faktorem předurčujícím infekci daným agens je věk pacienta. Mezi další predisponující podmínky patří zejména imunodeficience, zánětlivé ložisko v blízkosti subarachnoidálního prostoru nebo v krevním oběhu, kraniotrauma a invazivní výkon v CNS.

Největší zastoupení má *Streptococcus pneumoniae*, grampozitivní diplokok, jenž způsobuje nejzávažnější infekce, velmi často s neurologickými následky a vysokou smrtností, dosahující 19–37 % [1,8–10,12]. Pro člověka jsou patogenní pouze kmeny opatřené pouzdrem, které představuje hlavní faktor virulence. *S. pneumoniae* může postihovat jedince všech věkových kategorií, výrazněji však dominuje u dospělých a starších pacientů. K meningitidě dochází převážně sekundárně přestupem zánětlivého procesu z paranasálních dutin či středouší nebo po úrazech lebky spojených s frakturou baze lebni. Méně často infekce vznikne po neurochirurgickém zásahu, nebo při pneumonii spojené s bakteriémií. S těžším průběhem se setkáváme u pacientů s cirhózou, asplenií, či jinou dysfunkcí sleziny.

Druhým nejběžnějším původcem je *Neisseria meningitidis*, gramnegativní opouzdřený diplokok. Asi 95 % nákaz vyvolávají séro skupiny A, B, C, Y a W135 a maximum výskytu onemocnění je ve věkové skupině 0–4 roky a 15–19 let [13]. Objevují se sporadické případy, malé epidemie v kolektivech mladých lidí až rozsáhlé epidemie v daných oblastech. Zánět blan je způsoben přímo přestupem mikroba přes nazofaryngeální sliznici do krevního řečiště a postižení tak bývají mnohdy i zcela zdraví jedinci. Náchylnost k rekurentním infekcím či nákazám neobvyklými sérotypy mají lidé s geneticky podmíněným deficitem jedné z konečných složek komplementové kaskády [8–9]. Meningitida může být spojena se sepsí, nebo probíhá samostatně, vždy je však zapotřebí věnovat pozornost výsevu petechií, které predikují původce a závažnost daného případu.

Haemophilus influenzae, gramnegativní pleomorfní mikrob, býval hlavním agens meningitid u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let. Virulentní jsou opět jen opouzdřené kmeny, především typu b, proti kterému je zavedena vakcinace. Ačkoliv díky vyšší produkci betalaktamáz výrazně stoupla rezistence na aminopeniciliny, letalita zůstává kolem 3 % [1,7,9].

Imunodeficientní jedinci, zvláště v extrémních věkových skupinách, jsou ohroženi infekcí grampozitivní tyčkou *Listeria monocytogenes*. Zdrojem nákazy bývají především nedostatečně tepelně upravené mléčné a masné výrobky, proto vedle sporadických případů někdy propuknou také menší epidemie. Listeriový zánět mozkových blan probíhá často pod chudým klinickým obrazem a s atypickým mikroskopickým nálezem v likvoru. Je však na něj třeba myslet u osob se sníženou obranyschopností, poněvadž smrtnost a výskyt trvalých následků bývají až kolem 30 % [14].

Staphylococcus aureus bývá původcem sekundárních meningitid při septické embolizaci do CNS při infekční endokarditidě nebo při hnisavých zánětech v oblasti páteře i paravertebrálně.

Velký podíl na závažných onemocněních novorozenců má *Streptococcus agalactiae*, který může kolonizovat porodní cesty matky a infikovat dítě během porodu. Tomu se snažíme zabránit ATB profylaxí kolonizovaných gravidních žen. Další cílovou skupinou bývají výjimečně staří, chronicky nemocní pacienti.

Se zcela odlišnou etiologií se setkáváme u nozokomiálních meningitid. Zde se uplatňují hlavně stafylokoky – *S. aureus* a *S. epidermidis*, dále *Pseudomonas aeruginosa* a gramnegativní tyčky z čeledi Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp* ...). Do subarachnoidálního prostoru se dostávají většinou při neurochirurgickém výkonu, či v návaznosti na zavedení shuntu. Jejich nebezpečnost tkví v četné rezistenci na baktericidní léky a ve schopnosti produkovat biofilm, který je činí špatně dostupnými pro antibiotika a imunitní systém.

Vzácnými vyvolavateli hnisavé meningitidy jsou viridující streptokoky a anaerobní bakterie, nejčastěji v souvislosti s porušením bariéry likvorového prostoru. Výjimečně můžeme narazit na zánět blan způsobený *Mycobacterium tuberculosis*. Ten vzniká vždy sekundárně – hematogenním rozsevem z aktivního

ložiska (v plicích, lymfatických uzlinách ...), nebo může při postižení lebečních kostí a obratlů dojít k přestupu infekce per continuitatem. Zánět postihuje predilekčně meningy při bazi mozku, proto se nazývá bazilární meningitida.

Pod obrazem hnisavé meningitidy probíhají také ojedinělé infekce amébami *Naegleria fowleri* a *Acanthamoeba* spp., které téměř vždy končí fatálně. U imunosuprimovaných rozšiřujeme diferenciální diagnózu o kvasinkovitou houbu *Cryptococcus neoformans*. Nebakteriálními původci se však více v této práci zabývat nebudu.

1.3 Patogeneze

Patogeneticky můžeme hnisavé meningitidy rozdělit na primární a sekundární. U primárních vzniká onemocnění náhle, bez předcházejícího hnisavého zánětu nebo úrazu. Patogenní bakterie nejprve kolonizují nazofaryngeální sliznici, a poté invadují přes epitelové buňky do subepiteliálních cév. Tento přestup může být usnadněn předchozí virovou infekcí sliznice a při deficitu slizničních imunoglobulinů A. Díky pouzdru bakterie v krevním řečišti odolávají mnoha složkám hostitelské imunity a dostávají se oběhem do centrální nervové soustavy.

Sekundární meningitidy navazují především na porušenou integritu bariér, ke které dochází při zánětu – mesotitidě, sinusitidě, mastoiditidě. Abnormální komunikace se subarachnoidálním prostorem může být vrozenou malformací nebo je následkem traumatu, neurochirurgické operace, spinální anestezie či ventrikulostomie. Bakterie se mohou šířit také hematogenně ze zánětlivých ložisek – při endokarditidě, pneumonii a jiných procesech.

U obou typů meningitid se bakterie nakonec dostávají do subarachnoidálního prostoru ať již přímo či průnikem přes mozkové kapiláry a plexus chorioideus. V likvoru je jen malé množství makrofágů a nízká koncentrace specifických protilátek a komplementu, která vede ke špatné opsonizaci. Vzhledem k této nízké obraně hostitele se bakterie začnou rychle množit a jejich produkty aktivují tvorbu zánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF). Up-regulace adhezních molekul na endotelu a vysoká koncentrace chemokinů

způsobí přísun velkého množství neutrofilních granulocytů, které mají hlavní podíl na průběhu zánětu.

Nejdůležitějším momentem v patogenezi je nárůst intrakraniálního tlaku v důsledku mozkového edému, který je trojího druhu. *Vazogenní* edém je podmíněn zvýšenou permeabilitou hematoencefalické bariéry, která je způsobena zánětlivým rozrušením těsných spojů (tight junctions) a zvýšením pinocytózy přes endotel. *Cytotoxický* edém navazuje na alteraci buněčných membrán a ztrátu buněčné homeostázy, někdy s podílem patologické nadprodukce antidiuretického hormonu. Třetím typem je edém *intersticiální*, vznikající zvýšenou tvorbou likvoru při větším průtoku krve v plexus chorioideus a zároveň nižší resorpcí moku při poškozených Pacchioniho granulacích. Rozsáhlý otok CNS může vést k tonsilární herniaci, která bývá následným útlakem prodloužené míchy fatální.

Hlavní poškození mozku je ischemické povahy. Podílí se na něm snížení celkového průtoku v důsledku rostoucí intrakraniální hypertenze a po ztrátě autoregulace má negativní dopad také systémová hypotenze. Zánět dále způsobuje vaskulitidu a trombózu malých cév, což vede ke zhoršenému lokálnímu průtoku. Na ischemické postižení je hodně citlivá oblast gyrus dentatus, z jehož narušení se pak odvíjí případné následky (kognitivní deficit ...).

1.4 Klinické příznaky

Klasické symptomy meningitidy se objevují v návaznosti na hlavní patofyziologické děje. Rozvíjející se zánět na sebe nejdříve upozorní horečkou a intenzivní oboustrannou bolestí hlavy, která může vyzařovat podél šíje do zad. S rychle narůstajícím edémem mozku se dostavuje nauzea a zvracení.

S různou intenzitou bývají vyjádřeny *meningeální příznaky*, které jsou přítomny při omezené ventrální flexi páteře. Zánětlivě postižené meningy dráždí procházející míšní kořeny, což vyvolává reflexní spasmus posturálního zádového svalstva. Tyto příznaky vyšetřujeme pomocí určitých manévřů a dělíme je na horní (opozice šíje, Brudzinský I), střední (Kernig I, Amosův příznak trojnožky a spine sign) a dolní (Kernig II, Lasségue).

Z dalších neurologických příznaků se můžeme setkat s hypersenzitivitou na světlo a hluk, parézami III., IV., VI., či VII. hlavového nervu. Někdy se objeví

také kožní hyperestézie, pyramidové iritační jevy a zvýšené šlachové reflexy. Pacient může mít narušenou jemnou motoriku a pociťovat závratě. Časně se rozvíjí poruchy vědomí, zprvu bradypsychismus, ztráta orientace a somnolence. Nezřídka se setkáváme s alterací psychického stavu, zvláště agresivitou. Nástup bezvědomí bývá rychlý, u primárních meningitid často do 24–48 hodin. U některých pacientů se objevují generalizované či lokalizované křeče. Při neléčeném a pokročilém stavu onemocnění progreduje ztráta vědomí až do kómatu, a poté k letálnímu zakončení.

Klinický obraz se liší u dětí do 2 let a u starších lidí, kde chybí některé typické symptomy a většinou dominuje alterace psychického stavu, letargie a slabost. V případě meningitidy způsobené *N. meningitidis* (vzácně *H. influenzae*) se na kůži převážně akraálních částí končetin objevuje hemoragický exantém (petechie, sufuze). Ten je projevem patologické koagulace, která vede ke konzumpci srážecích faktorů a následnému krvácení - diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC). Rychlost přibývání hemoragických projevů koreluje se závažností rozvoje septického stavu, proto je třeba je pravidelně sledovat.

1.5 Diagnostika

Základem diagnostického postupu je **anamnéza**, kterou však z důvodů akutnosti a závažnosti hnisavé meningitidy většinou omezujeme na nejdůležitější informace s možným pozdějším doplněním. V případě těžké poruchy vědomí pacienta získáváme anamnézu od doprovázejících osob. Pátráme po příznacích zánětu blan (horečka, nauzea, zvracení, cefalea...) a jejich časovém průběhu (rychlost nástupu, trvání, změna intenzity...). Při podezření na sekundární meningitidu zjišťujeme údaje o možných predispozičních faktorech – např. bezprostředně předcházející zánět v ORL oblasti, porušení bariéry či vzdálené ložisko (pneumonie...). Před začátkem meningokokové meningitidy může pacient udávat větší fyzickou námahu, návštěvu uzavřeného prostoru s větším počtem lidí (diskotéka, koncert) nebo příznaky nachlazení. Spíše výjimečně se u listeriové etiologie dopátráme požití možné kontaminované potraviny.

Ve **fyzikálním vyšetření** nejprve zhodnotíme celkový stav a vitální funkce pacienta a zjišťujeme stupeň poruchy vědomí, který koreluje s rozsahem edému mozku, a tudíž i se závažností progresu nemoci. Standardně využíváme stupnici Glasgow Coma Scale, která vychází z hodnocení otevření očí a slovní a motorické reakce na podnět a kvantifikuje tak stav vědomí pomocí bodové škály od 3 do 15 bodů. Dále testujeme přítomnost meningeálních příznaků (viz výše) a provedeme orientační neurologické vyšetření. Na kůži hledáme případný vývoj hemoragických projevů. Při vyšetřování jednotlivých systémů můžeme objevit zánětlivé ložisko, které je pravděpodobným zdrojem infekce mozkových blan (pneumonie, endokarditida ...).

Zásadní význam pro diagnostiku meningitid má **vyšetření likvoru** získaného lumbální punkcí. U pacientů se značně zvýšeným intrakraniálním tlakem by však odběr mozkomíšního moku mohl vyvolat život ohrožující tonsilární herniaci, proto každé lumbální punkci předchází vyšetření očního pozadí. Pokud nalezneme edém papil větší než 1-2 D, lumbální punkci nesmíme provést [15]. Při závažné alteraci vědomí, fokálních neurologických příznacích či anamnéze onemocnění CNS posíláme pacienta nejdříve na CT vyšetření hlavy (musí však předcházet odběr krve na hemokulturu a zahájení ATB a protiedematózní léčby) [1,8,16]. V ostatních případech se snažíme odebrat mok co nejdříve při podezření na onemocnění ještě před zahájením ATB terapie. Během punkce můžeme zároveň monitorovat likvorový tlak, přičemž hlídáme, aby po odběru neklesl pod 50 % výchozí hodnoty. Získáváme většinou co nejmenší potřebné množství likvoru – okolo 2–3 ml [15]. Makroskopicky bývá mok často zkalený díky přítomnosti buněk a proteinů.

Cytologické vyšetření spočívá v obarvení moku Fuchs-Rosenthalovým činidlem a následném pozorování přítomných buněk pod mikroskopem (ve Fuchs-Rosenthalově komůrce o objemu 3 mm³). Při purulentní meningitidě nacházíme v likvoru stovky, tisíce až desetitisíce leukocytů na 1 mm³, z nichž více než 80 % tvoří neutrofilní granulocyty [13,16] Toto vyšetření lze doplnit orientační zkouškou na přítomnost proteinů – Pandyho reakcí. Hodnotíme intenzitu zákalu Pandyho činidla po přidání kapky moku (vyjadřujeme pomocí křížků).

V *biochemickém vyšetření* likvoru je významný vzestup koncentrace proteinů nad 1g/l a pokles koncentrace glukózy pod 50 % hodnoty glykémie (při normoglykémii je hranicí 2,2 mmol/l), který je způsoben velkou spotřebou bakteriemi a leukocyty. Pro bakteriální původ zánětu dále svědčí zvýšená hladina laktátu nad 2 mmol/l, která je výsledkem anaerobní glykolýzy bakterií, méně leukocytů. V naší zemi se dosud standardně provádí i stanovení hladiny chloridů, jejichž pokles je brán jako indikátor TBC etiologie, avšak význam tohoto vyšetření je zpochybňován [17].

Důležité postavení v diagnostice má **určení etiologie**. Při klinickém vyšetřování odhadujeme původce hlavně dle věku a predispozičních faktorů pacienta, což nás může navést na vhodnou empirickou ATB terapii. Avšak při hledání daného agens uplatňujeme převážně metody laboratorní. Základním vyšetřením je *kultivace likvoru*, přičemž nejprínosnější je naočkování připravených agarů hned během lumbální punkce a před zahájením ATB léčby. Výsledek kultivace sice obdržíme až za několik dní, ale jejím neocenitelným přínosem je stanovení antibiotické citlivosti původce. Pro možný záchyt etiologického agens z krve při bakteriémii odebíráme k vyšetření 1-2 *hemokultury* [8,15]. Ve většině případů posíláme ke kultivaci výtěr z tonsil a nasofaryngu, případně punktát ze zánětlivého ložiska.

K rychlé identifikaci původce nám může posloužit *mikroskopické pozorování* preparátu *likvoru obarveného dle Gramma*. Dle charakteristického tvaru a intenzity zbarvení můžeme usuzovat na nejčastěji se vyskytující vyvolavatele nemoci (grampozitivní diplokoky – pneumokoky ...). Pozitivita vyšetření se pohybuje mezi 60–90 % [13], roste při zvyšující se koncentraci CFU v likvoru (až 97 % při $c > 10^5$ CFU/ml) a naopak klesá až o 20 % po první dávce antibiotika [16].

Další rychlou a poměrně jednoduchou metodou je *latexaglutinační průkaz* z moku pomocí protilátek proti pouzderným antigenům tří nejčastějších meningeálních patogenů. Vyšetření se neprovádí rutinně a je doporučováno hlavně u pacientů s negativním nálezem kultivace a Grammova barvení likvoru (např. po zahájení ATB terapie). Imunologickými metodami můžeme také stanovit přítomnost antigenů *S. pneumoniae* v moči.

V případě negativity základních vyšetření (viz výše) využíváme metodu molekulárně biologickou – *polymerázovou řetězovou reakci (PCR)*, která prokáže sekvenční DNA běžných bakteriálních původců meningitidy.

V **krvi** nalézáme známky akutního hnisavého zánětu – vysoké hodnoty CRP a prokalcitoninu, leukocytózu s posunem doleva a zvýšenou sedimentací erytrocytů (v časných fázích však nemusí být vyjádřena). Změny v iontogramu a parametrech koagulace nás informují o rozvíjejících se komplikacích (SIADH, DIC ...).

Zobrazovací metody nám slouží k odhalení zdroje infekce (RTG plic, paranasálních dutin ...), poruchy bariéry v CNS, ložiskových afekcí a komplikací v CNS (CT, MRI hlavy).

U pacientů s anamnézou nedávného nebo současného onemocnění středouší indikujeme opakovaně **ORL vyšetření**.

1.6 Terapie

Léčbu hnisavé meningitidy se snažíme zahájit co nejdříve, abychom brzkou úpravou stavu nemocného podpořili dobrou prognózu a minimalizovali rizika vzniku komplikací a následků. Terapii můžeme rozdělit na eradikaci infekčního agens, léčbu edému mozku a komplexní nespecifickou péči o pacienta v závažném stavu.

Antibiotika nasazujeme ihned při vážném podezření na bakteriální zánět blan, ideálně po odebrání hemokultur, likvoru a jeho cytologickém rozboru. Při nemožnosti provést akutně lumbální punkci (nedostupnost, nutnost CT hlavy ...) s léčbou antibiotiky neotálíme, přestože tím ztížíme pozdější záchyt vyvolávajícího mikroba. Vybraná léčiva musí mít baktericidní efekt a dobrý průnik hematolikvorovou bariérou. Začínáme s empirickou terapií, kterou racionálně volíme dle věku pacienta a přítomných predispozičních faktorů. První volbou u dospělého pacienta bez zvláštních predispozic jsou cefalosporiny III. generace – cefotaxim v dávce 200 mg/kg/24 h (rozděleno na 4 dávky po 6 hodinách) nebo ceftriaxon v dávce 100 mg/kg/24 h (jen 1–2 dávky denně, maximálně 6 g/24 h). Při velké pravděpodobnosti listeriové etiologie přidáváme vysoké dávky ampicilinu a při podezření na infekci komunitními kmeny *S. aureus*

aplikujeme oxacilin. U pacientů s shuntem, po operaci či úrazu CNS, kde očekáváme nozokomiální kmeny *S. aureus* a gramnegativní tyčky, doplňujeme terapii o meropenem, vankomycin či ceftazidim. Stejně postupujeme v oblastech s velkým výskytem penicilin-rezistentních kmenů *S. pneumoniae* [8,16].

Po obdržení výsledků o etiologickém agens a jeho antibiotické citlivosti a dle klinické odpovědi na podaná léčiva upravujeme původní volbu antibiotik. Při nekomplikovaném průběhu trvá ATB terapie u meningokokové a hemofilové etiologie kolem 7 dní, u pneumokokové 10–14 dní a u listeriové etiologie a gramnegativních střevních tyček až 21 dní [8].

Edém mozku je v různé míře vyvinut u většiny pacientů, proto je u nás **antiedematózní terapie** standardně aplikována všem nemocným. Maximálního efektu dexamethasonu dosáhneme jeho podáním krátce před či současně s první dávkou antibiotika. Baktericidní účinek antibiotika způsobí rozpad mikrobů, což vyvolá vzestup prozánětlivých cytokinů, který kortikoidy tlumíme a bráníme tak dalšímu zhoršení edému [8,15]. S dexamethasonem pokračujeme obvykle další 4 dny při dávkování 8 mg po 6 hodinách. Další možností antiedematózní léčby je 20% roztok manitolu v dávce 100–150 ml po 6 hodinách, který podáváme po dobu přetrvávání otoku mozku. Při těžkém edému lze monitorovat intrakraniální tlak a po napojení na ventilátor můžeme pomocí řízené hyperventilace navodit hypokapnii, která vazokonstrikcí vede rovněž k určitému snížení nitrolebního tlaku.

Komplexní nespecifická terapie se odvíjí od závažnosti stavu nemocného. Zahrnuje podporu a monitoraci základních životních funkcí, zajištění adekvátní hydratace a výživy, úpravu vnitřního prostředí a potlačení symptomů analgetiky, antipyretiky a antiemetiky. Neklidné pacienty je třeba účinně tlumit sedativy, osvědčená je tzv. lytická směs (pethidin, chlorpromazin a promethazin), která odstraní neklid a snižuje energetickou spotřebu mozku a možnost jeho poškození hypoxií. Rovněž je nutné pomocí antikonvulziv účinně tlumit případné křeče, během nichž výrazně stoupá nitrolební tlak. Ke všem pacientům přistupujeme maximálně šetrně a snažíme se odstranit nepříjemně působící podněty (hluk, nadměrné osvětlení...).

U sekundárních meningitid je nutné **vyléčit příčinu** zánětu blan. U mnohých zdrojů infekce lze postupovat konzervativně (pneumonie, mesotitida...). Vrozené, či získané poruchy bariér si vyžádají operační řešení vzhledem k možným recidivám, avšak s těmito výkony můžeme zpravidla počkat až po odeznění nemoci. Naproti tomu těžší mastoiditidu je obvykle nutné operovat co nejdříve, protože neustále potencuje zánět v likvorovém prostoru. Pacienta je nutné alespoň stabilizovat a přínos mastoidektomie by měl převážit rizika zákroku při probíhající meningitidě.

Součástí terapie je rehabilitace během hospitalizace a následná 1-2 měsíční rekonvalescence po propuštění, kdy by se měl pacient vyhýbat větší tělesné a duševní zátěži, alkoholu a slunění.

1.7 Komplikace

Většina komplikací výrazně zhoršuje pacientovu prognózu a klade větší nároky na diagnostické a léčebné intervence. Zásadní je jejich včasné rozpoznání a terapie.

Nejvážnější život ohrožující **mozkovou komplikací** je těžký edém nereagující na adekvátní léčbu. Dochází k dalšímu zhoršení prokrvení CNS a k herniaci tonsil mozečku s útlakem životně důležitých center v prodloužené míše (tzv. conus occipitalis). Následkem zánětlivých změn jsou poškozeny mozkové cévy trombózou a vaskulitidou se vznikem krvácivé či ischemické příhody. Zánětlivá destrukce Pacchioniho granulací vede k rozvoji hyporesorbčního komunikujícího hydrocefalu, vzácněji se pak setkáváme s hydrocefalem obstrukčním. Závažnou komplikací je dále vytvoření abscesu, subdurální efúze či empyému. Mohou se objevit parézy hlavových nervů nebo končetin, až do obrazu kvadruparézy. Minerálový rozvrat může být podmíněn vznikem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), diabetes insipidus (DI) či cerebrálním syndromem ztráty solí (CSWS).

Spektrum **systemových komplikací** sahá od poměrně snadno léčitelné reaktivní artritidy a perikarditidy typické pro meningokokovou meningitidu až po sepsi, která bez terapie progreduje v septický šok. Důsledkem je porucha prokrvení orgánů s vývojem akutní respirační tísně (ARDS), renálního selhávání

a poruchy kardiální funkce (infarkt myokardu ...) s vyústěním až do multi-organového selhávání (MODS). Velmi obávanou komplikací je rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC).

Pacienta také ohrožují **komplikace spojené s intenzivní péčí**, jejichž riziko lze však správným ošetřováním snížit. Patří sem například katetrová seps, uroseps a jiné nozokomiální nákazy, pneumonie spojená s umělou plicní ventilací, pneumotorax a vznik žilní trombózy s plicní embolií. Antibiotická léčba narušující střevní flóru může indukovat závažnou pseudomembranózní kolitidu způsobenou bakterií *Clostridium difficile*.

1.8 Následky

Následky po proběhlé purulentní meningitidě se vyskytují u 16–30 % přeživších dospělých pacientů a mohou přetrvávat různě dlouhou dobu [2–3]. Nejčastějším následkem zejména při pneumokokové etiologii je poškození sluchu od mírné hypakuse až po úplnou hluchotu, bývá přítomen tinitus. Parézy postihují převážně hlavové nervy, dochází ale také k obrně končetin. Častým jevem je přechodná encefalopatie, která se projevuje bolestí hlavy, poruchou koncentrace, spánku, paměti a učení, pacient hůře reaguje ve vypjatých situacích. Někdy je však encefalopatie těžšího stupně a manifestuje se jako organický psychosyndrom. Pacienti mohou trpět vestibulárním syndromem se závratěmi a nestabilitou chůze. Vzácněji vede poškození mozkové kůry ke kortikální slepotě nebo k sekundární epilepsii. Nejtěžším následkem je perzistentní vegetativní stav (apalický syndrom), kdy je pacient doživotně zcela závislý na nemocniční péči.

Ačkoliv purulentní meningitida není příliš častým onemocněním, letalita zůstává vysoká (viz výše). Zatímco u mladších jedinců je častější příčinou smrti těžký edém mozku s následnou herniací, starší jedinci častěji umírají na kardiopulmonální dekompenzaci. To je dáno zřejmě tím, že při přítomné atrofii mozku není jeho edém tak ohrožující [14].

1.9 Prevence

1.9.1 Primární prevence

Úkolem primární prevence je předcházení vlastnímu vzniku choroby. Hlavním nástrojem v případě purulentních meningitid zůstává aktivní imunizace. Vzhledem k poměrně nízké incidenci je však stále diskutováno zavedení celoplošného očkování a preferována je zatím imunizace rizikových skupin obyvatel. Strategie jednotlivých států je odlišná a já se budu věnovat hlavně situaci v naší republice.

Očkování proti *Haemophilus influenzae typ b*

Celoplošné očkování dětí proti tomuto agens výrazně změnilo epidemiologii hnisavých meningitid (viz výše). Používá se **konjugovaná** vakcína, jejíž hlavní složkou je polysacharid bakteriálního pouzdra *H. influenzae* typu b, který je navázán na proteinový nosič různé povahy (tetanický anatoxin, difterický anatoxin...). Všechny konjugované vakcíny jsou dostatečně imunogenní a jsou určeny k očkování dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let (např. Act-Hib, Hiberix). Současným trendem imunizace dětí je sjednocování co nejvíce mikrobiálních antigenů do jednoho očkovacího séra, které by mělo být šetrnější a usnadňující očkovací schéma. Prosazována je nyní tzv. hexavakcína, jejíž součástí je i antigen *H. influenzae* (např. Infanrix Hexa, která je prevencí těchto chorob: tetanus, difterie, pertusse, hepatitis B, poliomyelitis, invazivní hemofilová onemocnění).

Očkování proti *Neisseria meningitidis*

Meningokoky se vyznačují různorodou antigenní strukturou, proto dosud nebyla vyvinuta univerzálně účinná očkovací látka. Do budoucna jsou však vkládány naděje na její vývoj pomocí genetických metod (reverzní vakcinologie) [18]. V současné době máme k dispozici tři druhy vakcín.

Polysacharidová vakcína obsahuje skupinově specifický polysacharid bakteriálního pouzdra *N. meningitidis* séroskupiny A, C, Y a W-135. Uplatňuje se ve formě bivakcíny A+C a tetravakcíny A+ C +Y +W-135. Její hlavní nevýhodou je nízká imunogenicita, jež má za následek krátkou dobu ochrany, žádný nárůst protilátek po přeočkování (booster efekt) a neúčinnost u dětí

mladších než 2 roky. Při opakované aplikaci je zde riziko rozvoje imunotolerance. Proto se vakcína nikde nepoužívá k celoplošné imunizaci. Očkujeme například cestovatele putující do rizikových oblastí. V ČR je dostupná pouze bivakcína A+C [18].

Konjugovaná vakcína vzniká navázáním výše uvedeného pouzdrného polysacharidu na proteinový nosič, který významně zvyšuje imunogenicitu. Poskytnutá ochrana je dlouhodobá a je navozena i u dětí mladších 2 let. Tento typ vakcíny je vhodný k celoplošnému použití, které je zatím uskutečňováno v evropských zemích se zvýšenou incidencí meningokokových onemocnění (Anglie, Belgie, Španělsko, Island...) a v USA. V Evropě jsou k dispozici vakcíny proti séro skupině C, v ČR jsou registrované látky NeisVac-C a Menjugate. V USA se používá k vakcinaci mladistvých tetravakcína A+C+Y+W-135, jejíž registrace v zemích Evropy již byla započata [18].

Proteinová vakcína se vyrábí extrakcí nekapsulárních antigenů z buněčné stěny *N. meningitidis* a účinkuje jen na séro skupinu B. Populace meningokoků typu B jsou však v jednotlivých zemích odlišné, proto jsou vakcíny zaměřené na příslušný kmen. Dosud bylo vyvinuto 6 očkovacích látek, které u nás pokrývají kmeny meningokoků B v nízkém procentu, a proto není jejich použití doporučováno [18].

Vakcinační strategie v České Republice zahrnuje zatím jen cílenou imunizaci určitých skupin populace. Národní referenční laboratoř doporučuje očkovat osoby po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním, osoby v pracovním riziku (laboratoř mikrobiologie), zaměstnance armády, pacienty s poruchou imunity a cestovatele. Při epidemiologické indikaci by měly být očkovány rizikové části populace. Je možné provést vakcinaci na žádost za vlastní úhradu (bez zvláštní indikace). NRL též podporuje podávání konjugovaných vakcín C u dětí před dokončením školní docházky. Až 75 % invazivních meningokokových onemocnění u nás způsobují kmeny séro skupiny B, proti kterým možnosti účinné imunizace k dispozici nemáme.

Očkování proti Streptococcus pneumoniae

Dosud bylo identifikováno více než 90 sérotypů *S. pneumoniae*, avšak jen 20–23 jich působí závažná invazivní onemocnění. Každý sérotyp má odlišné antigenní vlastnosti polysacharidového pouzdra a snahou výrobců je vytvořit efektivní vakcínu pokrývající co nejvíce častých patogenních typů. Očkovací látky dělíme na dva druhy.

Polysacharidová vakcína se skládá z polysacharidů bakteriálního pouzdra 23 sérotypově odlišných pneumokoků, což umožňuje celosvětové pokrytí 86 až 99 % invazivních nákaz [19]. Vzhledem ke zkřížené reaktivitě postvakcinačních protilátek proti dalším sérotypům pneumokoků (neobsažených ve vakcíně) odhadujeme rozšíření pokrytí o 8 % [19]. Její hlavní nevýhodou je nemožnost aplikace dětem mladším 2 let pro nedostatečně vyvinutý imunitní systém. Dokonce se objevují pochybnosti na základě provedených metaanalýz, zda-li je vakcína účinná u původně doporučených skupin chronicky nemocných a starších lidí, kde také imunitní reakce není adekvátní [20].

Konjugované vakcíny se vyrábí navázáním pouzderného polysacharidu na proteinový nosič, technologická náročnost procesu však zatím limituje valentnost vakcín. Snížené pokrytí je kompenzováno výbornou imunogenitou s možností podání dětem od 2 měsíců a osobám s defektní imunitní odpovědí.

Základní přehled u nás používaných vakcín a jejich pokrytí je uvedeno v tabulce 1.1.

Tabulka 1.1: Pneumokokové vakcíny používané v ČR

Komerční název	Druh vakcíny	Pokrytí sérotypy
PNEUMO 23	Polysacharidová 23valentní	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
PREVENAR	Konjugovaná 7valentní	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PREVENAR 13	Konjugovaná 13valentní	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
SYNFLORIX	Konjugovaná 10valentní	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Očkování proti *S. pneumoniae* nemá celoplošný charakter, provádí se imunizace rizikových skupin populace. Doporučována je především vakcinace malých dětí od 2 měsíců do 5 let k prevenci pneumokokových mesotitid a invazivních onemocnění, kde aplikujeme vakcíny konjugované. Od počátku dubna roku 2009 je na trhu nová látka Synflorix, která je podávána jen dětem do 2 let a jejíž efektivita se nyní intenzivně studuje [20].

Dále by měla probíhat imunizace osob s chronickým interním onemocněním, anatomicou či funkční asplenií a s jiným imunodefektem (HIV, imunosupresiva, krevní malignity ...). Důležitou skupinu tvoří staří lidé, především pobývající v domovech pro seniory a v léčebnách pro dlouhodobě nemocné. Očkování by měly zvážit osoby pracující v rizikovém prostředí (zdravotnictví, ústav sociální péče...) [19]. Ve výše uvedených doporučených indikacích se již od roku 1983 uplatňuje 23valentní polysacharidová vakcína, ale předpokládá se, že budoucím trendem se stanou spíše vakcíny konjugované [19–20].

Primární prevence listeriové meningitidy

Zde se uplatňují především základní hygienické postupy při výrobě, skladování, manipulaci a zpracování masných a mléčných výrobků. Pro spotřebitele jsou stanovena tato všeobecná doporučení: důkladné tepelné zpracování syrového masa a jeho oddělování od ostatních potravin, pečlivá hygiena rukou a nádobí po manipulaci se syrovým masem, řádné omývání syrové zeleniny a vyhýbání se konzumaci nepasterizovaného mléka a výrobků z něj [21]. Vysoké riziko nákazy mají těhotné ženy a osoby s oslabeným imunitním systémem, pro které jsou navíc přidána následující doporučení. Je třeba se vyvarovat konzumaci sýrů typu camembert, sýrů s plísní uvnitř hmoty a sýrů mexického typu a omezit potraviny kupované u pultu s lahůdkami na minimum nebo hotové masné výrobky před jídlem důkladně prohřát [21].

1.9.2 Sekundární a terciární prevence

Pokud již hnisavý zánět blan u pacienta propuknul, je velmi důležité onemocnění v co nejkratším čase diagnostikovat (sekundární p.) a co nejdříve zahájit účinnou terapii včetně prevence možných komplikací (terciární p.).

2 Praktická část

2.1 Cíl studie

Cílem studie bylo zjistit epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky purulentní meningitidy včetně terapeutických postupů, komplikací, následků a příčin úmrtí. Na základě demografických a kauzálních faktorů onemocnění bylo cílem zhodnocení možných preventivních opatření.

2.2 Materiál a metody

2.2.1 Soubor pacientů

V longitudinální retrospektivní studii byli zahrnuti pacienti s purulentní meningitidou léčení v letech 2006–2008 na Infekční klinice Fakultní nemocnice Na Bulovce v Praze. V souboru bylo celkem 91 pacientů s dolní věkovou hranicí 16 let s diagnózou komunitní i nozokomiální meningitidy. Zahrnuti byli i pacienti bez zjištěného etiologického bakteriálního agens, u kterých však diagnózu jasně potvrzoval cytologický a biochemický nálezn ve vyšetřovaném likvoru. Potřebná data byla získána z chorobopisů a ambulantních záznamů o kontrolních vyšetřeních, případně komunikací s dalšími zdravotnickými zařízeními, kde byli pacienti vyšetřováni či doléčováni.

2.2.2 Metody

Základní demografická a anamnestická data obsahovala informace o věku, pohlaví, predispozičních onemocnění a interních chorobách. Za interní chorobu byl považován imunodeficit způsobený virem HIV, asplenií, dlouhodobou kortikoterapií či chemoterapií. Maligní onemocnění bylo bráno v potaz mimo období remise, diabetes mellitus jen na farmakoterapii a ledvinné onemocnění s prokazatelnou poruchou jejich funkce. Alkoholismus byl zaznamenán jen při průkazném poškození jater.

Vlastní průběh choroby byl charakterizován subjektivními příznaky v anamnéze a klinickými symptomy přítomnými v prvních 24–48 hodinách hospitalizace. Porucha vědomí byla hodnocena pomocí stupnice Glasgow Coma

Scale (GCS) během přijetí pacienta do nemocnice a během prvních 24 hodin byl hodnocen jeho celkový stav pomocí Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skóre. Diagnostické metody zahrnovaly vyšetření likvoru (biochemické, cytologické, mikroskopické, kultivační, imunologické a molekulárně biologické), vyšetření krve (kultivační, molekulárně biologické a hodnocení glykemie), vyšetření moči (imunologické) a doplňková vyšetření kultivační a zobrazovací. Důležité bylo vyhledání údajů o časovém vztahu započetí antibiotické léčby k odebrání mozkomíšního moku na vyšetření.

Za etiologické agens byl pokládán mikrob zjištěný kultivačně (likvor, krev), imunologicky (likvor, moč) či molekulárně biologicky (likvor, krev). Mikroskopický průkaz bakterie byl k potvrzení etiologie nedostačující. Hodnoceny byly základní terapeutické postupy na infekční klinice, v případě sekundárního příjmu také léčba a diagnostika při předcházející hospitalizaci na jiném oddělení. Zaznamenány byly všechny neurologické a systémové komplikace včetně nozokomiálních nákaz, které se objevily v průběhu hospitalizace.

Zdravotní stav po meningitidě byl hodnocen u přeživších pacientů při ambulantním vyšetření v rozmezí několika měsíců po propuštění, kdy byli pacienti kontrolováni do normalizace stavu nebo stabilizace následků. U pacientů, kteří se již na kontrolu nedostavili, byl brán v potaz výsledný stav při propouštění, či byly informace získány z oddělení, kam byli pacienti přeloženi. Výsledný stav všech pacientů byl hodnocen škálou Glasgow Outcome Scale (viz tab. 2.1).

Nejpravděpodobnější příčiny úmrtí byly hodnoceny z průběhu onemocnění, vzniklých komplikací, vyšetření a případně z pitevního protokolu.

Tabulka 2.1: Hodnocení dle škály Glasgow Outcome Scale (GOS)

GOS	Neurologické následky	Poznámka
1	úmrtí	
2	vegetativní stav	
3	těžké	neschopen samostatného života, vyhoví pokynům
4	středně těžké	schopen samostatného života, neschopen návratu do práce/školy
5	žádné/mírné	schopen návratu do práce/školy

2.3 Výsledky

2.3.1 Základní demografická a anamnestická data

V letech 2006–2008 bylo pro purulentní meningitidu léčeno 91 dospělých pacientů ve věku 17–84 let s mediánem 54 let, s mírnou převahou mužského zastoupení. K hospitalizaci na infekční klinice bylo primárně přijato z domova 35 % pacientů, z nichž polovina nejprve navštívila ambulantního lékaře, většina nemocných však byla přijata sekundárně překladem z jiného zdravotnického zařízení.

Tabulka 2.2: Demografická a anamnestická data u sledovaných pacientů (N=91)

	počet pacientů (%)
věk ¹	54 (41-63)
pohlaví: muži	51 (56 %)
ženy	40 (44 %)
predisponující faktor	40 (44 %)
infekční onemocnění	33 (36 %)
v ORL oblasti	21 (23 %)
vzdálené ložisko	12 (13 %)
porucha bariéry	7 (8 %)
interní onemocnění	53 (58 %)
diabetes mellitus	13 (14 %)
ateroskleróza, ischemická	
choroba srdeční	18 (20 %)
imunodeficit	14 (15 %)
malignita	8 (9 %)
alkoholová hepatopatie	11 (12 %)
renální onemocnění	4 (4 %)
jiné stavy	21 (23 %)
polymorbidita	19 (21 %)
příjem	
primární	32 (35%)
sekundární	59 (65%)

¹ u kvantitativních proměnných je uveden medián (25.-75. percentil)

Primární hnisavou meningitidou onemocnělo 56 % pacientů, sekundární forma způsobená **predisponujícím onemocněním** se objevila u 44 % pacientů.

Nozokomiální meningitida postihla pouze 2 pacienty. V prvním případě byla vyvolávajícím momentem diagnostická lumbální punkce při podezření na roztroušenou sklerózu, v druhém případě došlo k infekci při likvorové drenáži zavedené pro likvoreu z rány po reoperaci recidivy chordomu klivu. Z 40 nemocných s predisponujícím faktorem měla více jak polovina zánětlivý proces v ORL oblasti. Mezi záněty jasně dominovaly akutní či chronické otitidy se 17 případy, dvakrát se vyskytla sinusitida a dvakrát mastoiditida (1 pacient s pansinusitidou byl vzhledem k mnohočetným frakturám lebky přiřazen k nemocným s poruchou bariéry). Téměř třetina nemocných s predispozicí měla vzdálené zánětlivé ložisko, nejčastější byla pneumonie s 10 případy, po jednom případě se vyskytla infekce močových cest a závažnější střevní infekce. Porucha bariéry se objevila u necelé pětiny nemocných, dva nemocní měli spontánní likvoreu, dále byla příčinou – vždy po jednom případě – likvoreu po operaci, úraz hlavy, mnohočetné fraktury lebky a výše zmíněná diagnostická lumbální punkce a pooperační likvorová drenáž.

Interní komorbidita byla zjištěna u 58 % pacientů, přičemž 19 z nich bylo polymorbidních (2 a více interních chorob). Jednotlivé interní choroby a četnost jejich výskytu jsou uvedeny v tabulce č. 2.2. U jedné devatenáctileté pacientky došlo během hospitalizace k prvozáhytu poruchy glukózového metabolismu, protože se však nedostavila ke kontrolní prohlídce, výsledky dalších vyšetření a typ diabetu nám nejsou známy.

2.3.2 Klinické příznaky

Frekvenci výskytu subjektivních i objektivních klinických příznaků znázorňuje tabulka č. 2.3. Nejfrekventovanějším jevem byla pozitivita meningeálních příznaků, která byla shledána téměř v 90 % případů, na druhém místě byla horečka v 84 % případů. Tři čtvrtiny všech pacientů měly poruchu vědomí (s GCS skóre 3–14 bodů). Zvracení bylo zjištěno jen u poloviny nemocných. Cefalea a pozitivita meningeálních příznaků byly současně přítomny u 51 pacientů (56 %), zmíněné dva příznaky navíc s horečkou se vyskytly u 45 pacientů (49 %) a opět ony dva příznaky navíc se zvracením mělo 33 nemocných (36 %). Trias horečku, meningeální příznaky a poruchu vědomí současně mělo 48

pacientů (53 %). Některé symptomy (bolest hlavy, zvracení ...) nebylo možno u části pacientů validně zjistit pro vážnou poruchu vědomí, kdy často tyto údaje nešlo získat ani od příbuzných/doprovázejících osob, které pacienta našly již v závažném stavu. Těžkou poruchou vědomí s GCS skóre 8 bodů a méně (na úrovni komatózního stavu) trpělo 27 % nemocných. Hodnota APACHE II skóre se pohybovala v rozmezí 0–41 bodů, s mediánem 15 bodů.

U všech pacientů, u kterých byly pozorovány hemoragické projevy na kůži (petechie, sufuze), byla zjištěna meningokoková etiologie.

Tabulka 2.3: Četnost výskytu klinických příznaků

klinické příznaky	pozitivní / celkový počet	%
bolest hlavy	57 / 78	73
zvracení	43 / 86	50
horečka	76 / 90	84
meningeální příznaky	81 / 91	89
křeče	15 / 89	17
porucha vědomí (GCS 3-14)	68 / 91	75
petechie, sufuze	14 / 91	15
GCS [body] ¹	12 (8-14,5)	
těžká porucha vědomí (GCS ≤ 8)	25 / 91	27
APACHE II skóre [body] ¹	15 (8-20,5)	

¹ u kvantitativních proměnných je uveden medián (25.-75. percentil)

2.3.3 Diagnostická vyšetření

Doba od výskytu prvních příznaků meningitidy do určení diagnózy se pohybovala od 2 do 280 hodin s mediánem 28 hodin, přičemž hlavním momentem diagnostiky bylo provedení lumbální punkce a vyšetření likvoru. U 6 pacientů časový údaj nebylo možno zjistit. U téměř poloviny pacientů byla lumbální punkce provedena již před přijetím na infekční kliniku.

Cytologický nález v mozkomíšním moku u většiny pacientů byl purulentní, méně než 100 polymorfonukleárů na 1 mm³ bylo pouze v 8 % vzorků. **Biochemické změny v likvoru** ve smyslu bakteriálního zánětu byly ještě výraznější a byly zaznamenány u drtivé většiny vyšetřovaných, jak je uvedeno

v tabulce č. 2.4. Počet neutrofilních leukocytů nad 1000/mm³, proteinorachie nad 1 g/l a poměr glykorachie/glykémie pod 0,5 současně vykazovalo 52 vzorků moku (59 %). U 75 % vzorků likvoru byla stanovena hladina laktátu, která byla poměrně vysoká a u všech vyšetřených pacientů přesahovala horní hranici normy. U 73 % vzorků likvoru bylo provedeno i vyšetření koncentrace chloridů s výsledným rozmezím 102–149 mmol/l.

Tabulka 2.4: Biochemické a cytologické ukazatele v likvoru

likvorové nálezy	medián (25.-75.percentil)	pozitivní / celk.počet	%
neutrofilní leukocyty [v 1 mm ³] → > 1000 / mm ³	2185 (345 – 5393)	53 / 88	60
proteinorachie [g/l] → > 1 g/l	3,5 (2,3 – 5,4)	86 / 88	98
glykorachie [mmol/l] glykorachie / glykémie < 0,5	0,17 (0,03 – 0,32)	84 / 87	97
koncentrace chloridů [mmol/l]	118 (113 – 121)		
koncentrace laktátu [mmol/l]	9,97 (7,68 – 12,55)		

Průkaz etiologického agens byl prováděn různými laboratorními metodami, počty vyšetření u jednotlivých metod a jejich výsledná pozitivita jsou uvedeny v tabulce č. 2.5. Celkem 41 pacientů (45 %) dostalo jednu či více dávek antibiotika před provedením lumbální punkce v rozmezí 2–168 hodin s mediánem 24 hodin před výkonem.

Mikroskopické vyšetření likvoru obarveného dle Gramma prokázalo přítomnost bakteriálních patogenů v 33 případech, z nichž 30 nálezů (tj. 91 %) bylo validních – odpovídalo konečnému určení vyvolávajícího agens. Ukázalo se, že podání antibiotika před odběrem moku snížilo senzitivitu mikroskopického vyšetření o 19 %. **Kultivace likvoru** byla pozitivní v polovině případů, úspěch vyšetření byl snížen po aplikaci antibiotik až o 29 %. Časový vztah mezi podáním antibiotik a odběrem **hemokultur** se nepodařilo zjistit, tudíž nevíme ani vliv na výsledky vyšetření. Ze získaných hemokultur se zdařila kultivace bakteriálního patogenu u méně než poloviny případů. Zároveň při negativním výsledku likvorové kultivace vyšlo pozitivních 13 hemokultur (18 %).

Tabulka 2.5: Diagnostická vyšetření k průkazu etiologie

	pozitivní / počet vyšetření	%
mikroskopické vyšetření likvoru	33 / 69	48
před nasazením ATB	22 / 39	56
po nasazení ATB	11 / 30	37
kultivace likvoru	45 / 90	50
před nasazením ATB	31 / 49	63
po nasazení ATB	14 / 41	34
hemokultura	30 / 74	41
imunologické metody ¹	12 / 19	63
PCR likvoru	38 / 53	72
před nasazením ATB	19 / 28	68
po nasazení ATB	19 / 25	76
PCR krve	6 / 13	46

¹ vyšetření likvoru, krve, či moči

U 19 pacientů bylo provedeno vyšetření pomocí **imunologických metod** s 63% pozitivitou. Třikrát bylo prokázáno agens latexaglutinací v likvoru, třikrát byl potvrzen antigen *S. pneumoniae* imunochromatograficky v likvoru a šestkrát byl stejnou metodou nalezen antigen pneumokoka v moči. U žádného pacienta však nebyl imunologický průkaz jediným vyšetřením, které by přineslo pozitivní výsledek nálezu agens.

Z molekulárně genetických metod se u některých pacientů uplatnilo **PCR** likvoru, kde narozdíl od předchozích vyšetření došlo po podání antibiotik k mírnému zvýšení positivity o 8 %. U 16 pacientů (18 % ze všech) bylo PCR vyšetření likvoru jedinou metodou záchytu bakteriálního agens a u 4 pacientů (4 % ze všech) byly průkazné jen PCR likvoru a (zároveň) krve.

Ke kultivaci byl zasílán i jiný materiál, především stěry z tonzil, nosní sliznice, nazofaryngu, aspirát z dýchacích cest či ze zánětlivého ložiska a moč. V různém zastoupení jmenovaných materiálů bylo toto vyšetření provedeno u většiny pacientů (87 %).

K objasnění vzniku zánětu mozkových blan a jeho pokročilosti či komplikací bylo u 82 % pacientů indikováno CT hlavy. Při pátrání po vzdáleném fokusu či po komplikacích bylo provedeno rentgenové vyšetření plic. Z provedených otorinolaryngologických prohlídek se téměř vždy jednalo o vyšetření event. terapii ušní oblasti, spíše výjimečně nosní dutiny, tonzil a laryngu. U jednoho pacienta bylo při hledání zdroje zánětu indikováno i stomatologické vyšetření, jehož nález byl negativní.

2.3.4 Etiologie

Tabulka 2.6: Etiologická agens, jejich četnost a specifická mortalita

etiologie	počet pacientů	% ze všech	mortalita ¹	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34	37	10 / 34	29
<i>Neisseria meningitidis</i> ²	15	16	0 / 15	
<i>Haemophilus influenzae</i> ³	3	3	0 / 3	
<i>Listeria monocytogenes</i>	12	13	2 / 12	17
streptokoky ⁴	7	8	0 / 7	
<i>Escherichia coli</i>	3	3	1 / 3	33
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2	2	0 / 2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	0 / 1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0 / 1	
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1	0 / 1	
nezjištěná	12	13	2 / 12	17

¹ mortalita je specificky vztažená k dané etiologii – počet zemřelých / počet pacientů

² skupina B 10, C 4, ns 1

³ typ b 1, e 1, ns 1

⁴ *S. agalactiae* 2, *S. constellatus* 2, *S. salivarius* 2, *S. pyogenes* 1

Nejčastějším etiologickým agens ve zkoumaném souboru nemocných byl *Streptococcus pneumoniae*. U 20 pacientů se podařilo určit sérotyp, jehož zastoupení bylo následovné: 1, 3, 6A, dvakrát 7F, dvakrát 8, 9N, 9V, dvakrát 10A, 14, 15A, dvakrát 17F, 18C, 19F, 23A, 34 a 35F. Následkem pneumokokové meningitidy zemřelo nejvíce pacientů (11 % ze všech) a specifická mortalita byla

druhá nejvyšší. Pneumokok byl původcem převážně u starších pacientů, z nichž měla většina predispozici k meningitidě nebo interní komorbiditu, obě podmínky současně mělo 20 pacientů (65 %). Doba hospitalizace (u přeživších) se pohybovala od 18 do 47 dní, během níž se vyvinuly neurologické komplikace se stejnou četností jako systémové.

Druhým nejfrekventovanějším vyvolavatelem byla *Neisseria meningitidis*, ve dvou třetinách případů skupiny B. Tato etiologie se vyskytla převážně u mladších zdravých jedinců bez predispozic a interních chorob. Téměř polovina nemocných udávala v nedávné anamnéze nepřiměřenou fyzickou zátěž, návštěvu společenské akce, či příznaky respirační virózy. U jedné pacientky byl zvažován deficit komplementu, protože meningokokovou meningitidu měla již podruhé a za rok po této epizodě onemocnění se u ní vyskytla meningokokcémie. Pacienti byli hospitalizováni 8–39 dní, nikdo nezemřel, vyšší byla četnost systémových komplikací. Krom jednoho případu byli všichni propuštěni do domácí péče.

Tabulka 2.7: Vybrané charakteristiky u tří nejčastějších etiologií v souboru

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>L. monocytogenes</i>
počet pacientů	34	15	12
věk ¹	55,5 (49 – 63,5)	21 (19 – 34)	63 (60 – 69,5)
predispozice	27 (79 %)	0	0
interní komorbidita	26 (76 %)	0	10 (83 %)
doba hospitalizace [dny] ^{1,2}	29,5 (18 – 47)	12 (11 – 19,5)	28 (21 – 34,5)
neurologické komplikace	20 (59 %)	3 (20 %)	3 (25 %)
systémové komplikace	20 (59 %)	11 (73 %)	6 (50 %)

¹ u kvantitativních proměnných je uveden medián (25.-75. percentil)

² údaj se týká přeživších pacientů dané etiologie

Pozn. Není-li uvedeno jinak, absolutní počty pacientů a procentuální zastoupení se vztahuje ke skupině s danou etiologií.

Poměrně častým původcem byla *Listeria monocytogenes* postihující pacienty ve věku 52–74 let, většinou interně nemocné, ale bez predispozic. U nikoho se nepodařilo vypátrat možný vyvolávající faktor, pouze jeden pacient udával denní konzumaci tavených sýrů, ty by však dle Státní zemědělské a potravinářské inspekce neměly být rizikovou potravinou. Doba hospitalizace

byla podobná jako u pneumokokové etiologie. Četnější byly komplikace systémové, kterým podleli 2 pacienti.

Meningitida způsobená *Haemophilus influenzae* se vyskytla jen u tří pacientů, z nichž nikdo nezemřel. V prvním případě byl původce typu b u pacienta, který po operaci vedlejších nosních dutin trpěl denně cefaleou a nazální likvoreou. U dalšího pacienta byla predispozicí akutní mezotitida a původce byl typu e. V posledním případě byl původce blíže netypovatelný a pacient trpěl opakovaně spontánní likvoreou.

Escherichia coli byla zjištěna rovněž u 3 pacientů, kterým bylo více než 60 let a všichni byli polymorbidní. Zemřel jeden pacient, u kterého předcházela vypuknutí meningitidy infekce močových cest s následnou urosepsí.

Zánět mozkových blan vyvolaný **streptokoky** jsme sledovali v 7 případech, zastoupení konkrétních agens je uvedeno v tabulce č. 2.6. Nikdo z pacientů nezemřel. *Staphylococcus aureus* byl původcem pouze u jednoho pacienta, který v nedávné době absolvoval cyklus chemoterapie (po orchiektomii pro teratokarcinom varlete s metastázami) a byl imunosuprimován kortikosteroidní léčbou. Meningitidu přežil bez následků, avšak zemřel 2 měsíce po propuštění v důsledku metastazování do mozku.

U 2 pacientů s primárním abscesem mozku, ze kterého se rozvinula meningitida, bylo jako agens identifikováno *Fusobacterium nucleatum*. Oba nemocní infekci přežili bez následků (krom lehké encefalopatie), doba hospitalizace byla však prodloužená na 52 a 98 dní.

Původcem jedné nozokomiální meningitidy byla *Pseudomonas aeruginosa* u již zmíněného pacienta s pooperační drenáží likvoru po reoperaci recidivy chordomu klivu. Velmi vzácným agens byla *Pasteurella multocida* u 62leté zdravé pacientky (bez predispozic a interních chorob), u které byl v anamnéze denní kontakt s domácími zvířaty (pes, kočky, koně). Oba popsání pacienti onemocnění přežili.

Celkem u 12 pacientů **nebyla etiologie objasněna.**

2.3.5 Terapie

Celková **doba hospitalizace** na infekční klinice se u přeživších pacientů pohybovala mezi 6–110 dny. Nejkratší doba léčby s následným propuštěním do domácí péče však byla 9 dní u pacienta s meningokokovou meningitidou. Naopak nejdelší hospitalizaci se musela pro vzniklé komplikace podrobit pacientka s otogenní pneumokokovou meningitidou.

Tabulka 2.8: Terapeutické postupy u sledovaných pacientů (N=91)

	počet pacientů (%)
doba hospitalizace [dny] ¹	23 (14 – 39,5)
antibiotická léčba	
délka [dny] ¹	19 (13,5 – 28)
cefotaxim jako 1.volba ²	76 (84 %)
meropenem jako 1.volba ²	7 (8 %)
kortikosteroidy	80 (88 %)
intenzivní péče	
vazoaktivní léky	33 (36 %)
umělá plicní ventilace	37 (41 %)
délka [dny] ¹	10 (6 – 15)
tracheostomie	14 (15 %)
centrální žilní katetr	65 (71 %)
invazivní měření krevního tlaku	16 (18 %)
měření intrakraniálního tlaku	4 (4 %)
eliminační metody	6 (7 %)
aplikace trombocytů	2 (2 %)
chirurgická terapie	17 (19 %)
stereotaktické odsátí abscesu	6 (7 %)
MST + AAT ³	6 (7 %)

¹ u kvantitativních proměnných je uveden medián (25.-75. percentil), údaj se týká přeživších pacientů

² v monoterapii či v kombinaci s jiným antibiotikem

³ mastoidektomie a atikoantrotympanotomie

Doba podávání **antibiotik** u přeživších pacientů byla 7–76 dní, avšak tyto údaje nejsou zcela přesné, protože mnoho nemocných pokračovalo v léčbě po překladech na jiné oddělení, či v domácí péči. U většiny nemocných byla zahájena specifická terapie zánětu mozkových blan cefotaximem, v polovině případů

v monoterapii a v polovině v kombinaci s jiným antibiotikem. Meropenem byl antibiotikem první volby u 7 pacientů, z nichž byl podán samostatně ve 4 případech. U ostatních nemocných byla kauzální léčba započata ceftriaxonem nebo ampicilinem v kombinaci s gentamicinem, či s jiným antibiotikem. Pouze u 28 pacientů (z toho 22 přeživších) nebyla primární volba specifické terapie dále měněna.

Kortikosteroidy byly podány většině pacientů, u 37 z nich byla terapie zahájena již před příjmem na infekční oddělení. Nejčastěji byl aplikován dexamethason spolu s manitolem či samostatně, výjimečně byl podán methylprednisolon.

Závažný stav některých pacientů si vyžádal **intenzivní terapii**, četnost jednotlivých postupů je uvedena v tabulce č. 2.8. Co se týče vasopresorické léčby, ve 30 případech byl podán noradrenalin, v 1 případě dopamin a dvakrát kombinace noradrenalinu s dobutaminem. Nitrolební tlak byl měřen u 4 pacientů a to po dobu 3, 5, 8 a 9 dní. Eliminační metody zahrnovaly kontinuální venovenózní hemodiafiltraci u 4 pacientů, z nichž však nikdo nepřežil. U ostatních 2 pacientů byla opakovaně prováděna hemodialýza.

Chirurgickou terapii podstoupilo 17 nemocných, z nichž se ve 2 případech nejednalo o výkon v oblasti hlavy, ale o operaci ileózního stavu a o dekortikaci plíce pro hydropneumotorax. Nejčastějším výkonem byla atikoantrotympanotomie a mastoidektomie a stereotaktické odsátí abscesu mozku.

2.3.6 Komplikace

Neurologické komplikace se vyskytly u 40 % pacientů, nejčastější byl těžký edém mozku. Druhou nejfrekventovanější komplikací byly parézy různého charakteru – od poměrně lehké obrny hlavového nervu po závažné kvadruparézy až plegie. U 10 pacientů byla paréza pouze přechodná a došlo k normalizaci funkce, 2 pacienti opouštěli infekční oddělení se závažnou kvadruparézou, 1 pacient s parézou dolní končetiny (blíže viz následky) a 1 pacient zemřel. Ostatní komplikace byly vzácnější a jejich přehled je v tabulce č. 2.9. V jednom případě sekundárních abscesů se jednalo o spinální lokalizaci. Tři a více neurologických komplikací mělo 7 pacientů (8 %).

Tabulka 2.9: Přehled komplikací během hospitalizace (N=91)

	počet pacientů (%)
neurologické komplikace	36 (40 %)
těžký edém mozku	15 (16 %)
krvácení do CNS	2 (2 %)
ischemie CNS	5 (5 %)
absces	5 (5 %)
subdurální efúze	3 (3 %)
hydrocefalus	3 (3 %)
paréza	14 (15 %)
CSWS	7 (8 %)
systémové komplikace	47 (52 %)
septický šok	6 (7 %)
DIC	24 (26 %)
MODS	14 (15 %)
ARF / ARI	22 (24 %)
kardiální selhání	1 (1 %)
aspirační pneumonie / VAP	8 (9 %)
artritida	4 (4 %)
pneumotorax	2 (2 %)
katetrová seps, uroseps	5 (5 %)
postantibiotická kolitida	2 (2 %)
nozokomiální infekce	8 (9 %)

Systémové komplikace byly čtenější než neurologické o 12 %. Nejčastější byl rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie, který se objevil u 24 pacientů. U 13 z nich byly přítomny pouze známky laboratorní, u 7 se již navíc objevily petechie či jiné projevy krvácení a u 4 pacientů byly přítomny pouze petechie či sufuze. Terapie trombocyty byla aplikována jen ve 2 případech. Druhou nejčtenější komplikací byla závažná alterace ledvinných funkcí, která musela být řešena eliminačními metodami jen u některých pacientů. Frekvence ostatních komplikací viz tabulka č. 2.9. Septický šok se vyvinul u 6 pacientů,

z nichž 4 měli pneumokokovou meningitidu, jedenkrát byla původcem *E. coli* a jedenkrát *L. monocytogenes*. Sepsa byla u jedné pacientky příčinou dekompenzace ischemické choroby srdeční s následným selháváním. Parainfekční nehnisavá artritida se vyskytla u tří pacientů s meningokokovou meningitidou a sepsí. Pneumotorax byl pouze v jednom případě iatrogenní (při centrální kanylaci), u druhého pacienta vznikl v terénu těžké pneumonie a byl přítomen současně s hydrotoraxem. Syndrom multiorgánového selhávání se rozvinul u 14 pacientů, z nichž polovina zemřela. Tři a více systémových komplikací mělo 12 nemocných (13 %).

Neurologické a systémové komplikace současně se vyskytly u 25 pacientů (27 %), z nichž 10 zemřelo. Celkem u 8 hospitalizovaných došlo k nozokomiální infekci. U 20 pacientů (22 %) propukl v různé intenzitě opar v oblasti obličeje způsobený virem Herpes simplex, z toho v 60 % při pneumokokové etiologii.

2.3.7 Následky

Dvě třetiny přeživších pacientů byly propuštěny do domácí péče, jedna třetina byla přeložena na jiné pracoviště ke stabilizaci celkového stavu, úpravě dekompenzovaných onemocnění, vyřešení predispozic k meningitidě či k léčení následků a rehabilitaci. Po překladu na neurologické oddělení zemřela jedna pacientka na kardiopulmonální selhání, pravděpodobně v důsledku plicní embolie (jelikož nemáme dostatek informací o této následné hospitalizaci, úmrtí je započítáno pouze do výsledného stavu hodnoceného dle GOS – viz dále). Na kontrolu po opuštění infekční kliniky se dostavilo 61 pacientů v rozmezí jednoho měsíce až dvou let, ostatní se nedostavili nebo byli dále sledováni na jiném pracovišti, dva pacienti odjeli zpět na Slovensko.

Nejčastěji zjištěným následkem purulentní meningitidy bylo různě závažné, ale většinou nevratné poškození sluchu, více než u poloviny postižených byla etiologie pneumokoková. U jedné pacientky byla ztráta sluchu později řešena kochleárním implantátem, u jedné blíže nespecifikovanou sluchovou protetikou a o vývoji ostatních sluchových postižení nemáme další informace. Přehled všech následků a jejich frekvence je uveden v tabulce č. 2.10.

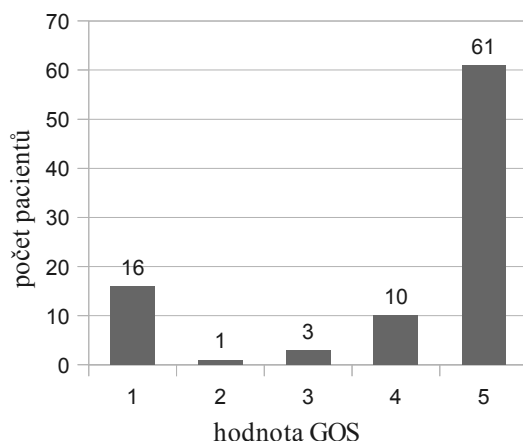
Tabulka 2.10: Následky po prodělaném onemocnění (N=76)

	počet pacientů (%)
propuštění domů	51 (67 %)
překlad na jiné pracoviště	25 (33 %)
následky	17 (22 %)
encefalopatie	4 (5 %)
poškození sluchu	9 (12 %)
lehké	4 (5 %)
těžké	5 (7 %)
paréza	3 (4 %)
cefalea	1 (1 %)
organický psychosyndrom	1 (1 %)
apalický syndrom	1 (1 %)

Parézy přetrvávaly po meningitidě u tří pacientů, přičemž u jednoho nemocného s jednostrannou parézou n. fibularis a n. tibialis byla úspěšná lázeňská léčba. U druhého pacienta byla kvadruparéza spolu s parézou II., V. a VI. hlavového nervu následkem spíše předchozího neurochirurgického zákroku a při překladi na RHB kliniku se jeho stav začal pomalu zlepšovat. U třetí pacientky po třech měsících od onemocnění stále přetrvávala těžká kvadruparéza s progredující spasticitou horních i dolních končetin. U jednoho dosud zdravého 21letého pacienta způsobil zánět meningokokové etiologie (skupiny C) těžký organický psychosyndrom s demencí a poruchami chování bez tendence k úpravě. Psychiatrickou péčí se podařilo pacienta zklidnit, ale jeho chování zůstalo nepředvídatelné. Otogenní pneumokoková meningitida byla u jednoho dosud zdravého 49letého pacienta příčinou vzniku perzistentního vegetativního stavu.

Rozložení všech pacientů dle výsledného stavu hodnoceného škálou Glasgow Outcome Scale zobrazuje graf č. 1. Z něho vyplývá, že dvě třetiny pacientů hnisavou meningitidu přežily bez vážnějších následků a u jedné třetiny nemocných přetrvávala závažná poškození zdraví, nebo onemocnění skončilo smrtí.

Graf 1: Glasgow Outcome Scale



Během hospitalizace **zemřelo** 15 pacientů (16 %) ve věkovém rozmezí 30–84 let, přičemž 4 pacienti byli starší 80 let. Nejmladší pacientka, která zemřela, byla 11 let HIV pozitivní a v posledním roce u ní došlo k významnému poklesu CD4+ lymfocytů. Predispozici k meningitidě a interní komorbiditu současně mělo 10 nemocných. Pneumokoková meningitida byla smrtící v 10 případech, listeriová ve 2 případech, u jednoho pacienta byla původcem *E. coli* a ve 2 případech nebyla etiologie zjištěna. U 10 pacientů se vyskytly současně neurologické i systémové komplikace. Více jak polovina nemocných zemřela během prvních pěti dnů hospitalizace, nejčastější příčinou byl těžký edém mozku. Ostatní příčiny a údaje o zemřelých uvádí tabulka č. 2.11.

Tabulka 2.11: Charakteristiky zemřelých pacientů a příčin úmrtí (N=15)

	počet pacientů (%)
věk ¹	57 (52 – 76,5)
pohlaví	
muži	9 (60 %)
ženy	4 (40 %)
délka terapie [dny] ¹	5 (3,5 – 36,5)
příčina úmrtí	
těžký edém mozku	9 (60 %)
sepsy, MODS	4 (27 %)
intrakraniální krvácení	1 (7 %)
terminální pneumonie	1 (7 %)

¹ u kvantitativních proměnných je uveden medián (25.-75. percentil)

Diskuze

Studie byla zaměřena jen na dospělé pacienty z důvodů odlišností mnoha charakteristik purulentní meningitidy u dětí a dospělých. Pro zařazení do souboru byla určena věková hranice 16 let, která bývá limitem i v zahraničních studiích [3–5]. Dle výsledků byli nejpostiženější skupinou pacienti ve věku 41–63 let, nelze tedy meningitidu pokládat jen za onemocnění mladých nebo naopak starých lidí. Příznivý byl poměrně nízký podíl nozokomiálních meningitid, které postihly pouze 2 pacienty, což je shodné se studií z Islandu [4]. V americké studii byl však podíl nozokomiálních meningitid až 40 %, vzhledem k vyspělosti tamějšího zdravotnictví se však nabízí spíše otázka rozdílu v četnosti neurochirurgických zákroků, které byly příčinou zánětu v 90 % [5].

Sekundární meningitida způsobená predisponujícím onemocněním se vyskytla u 44 % nemocných, což se blíží studii nizozemské, která uvádí 48 % případů [3]. Nejčastější predispozicí u nás i v zahraničních studiích byla akutní či chronická otitida, následovaná v četnosti pneumonií [3,5], proto by lékaři u těchto onemocnění měli být obezřetní a nezapomínat na možnost vzniku meningitidy. Interní komorbiditu mělo 58 % pacientů, přičemž 21 % bylo polymorbidních, což často korelovalo se stoupajícím věkem pacientů, ale také s komplikovanějším průběhem onemocnění.

Nejčtenější triádou klinických příznaků byla horečka, pozitivita meningeálních příznaků a porucha vědomí, která byla vyjádřena u 53 % pacientů. Tato triáda je pokládána za klasickou v zahraničí [3–5], což má své opodstatnění zřejmě v objektivitě všech symptomů. Jakmile byla porucha vědomí v triádě obměněna za příznak závislý na subjektivní výpovědi pacienta (cefalea, zvracení), četnost nálezu byla nižší. Pravděpodobnou příčinou byl nedostatek těchto anamnestických informací při ztížené komunikaci s pacientem pro poruchu vědomí. Všichni pacienti měli vyjádřený alespoň jeden symptom z výše uvedené triády. Vzhledem k faktu, že 65 % pacientů bylo primárně hospitalizováno na jiném než infekčním oddělení a dalších 17 % pacientů navštívilo nejprve ambulantní zařízení, kliničtí lékaři i lékaři v primární péči by měli být dostatečně

edukování o těchto varovných příznacích s cílem co nejrychlejší správné diagnostiky a léčby.

Výsledky biochemického a cytologického vyšetření likvoru odpovídaly purulentnímu zánětu blan u naprosté většiny nemocných (bereme-li v potaz hraniční počet neutrofilů 100/mm³). Koncentrace laktátu v likvoru byla zvýšená ve 100 % vyšetřovaných vzorků, proto si myslím, že by toto vyšetření mělo být prováděno rutinně (ve sledovaném souboru bylo vyšetřeno 75 % vzorků). Mikroskopické vyšetření likvoru obarveného dle Gramma i kultivace likvoru byly pozitivní pouze v polovině případů, což je méně než v zahraničních studiích [3–5]. U téměř poloviny pacientů byla antibiotická léčba započata před lumbální punkcí a výsledkem bylo snížení senzitivity mikroskopického vyšetření o 19 % a kultivace o 29 %. Naopak u polymerázové řetězové reakce (PCR) došlo pravděpodobně vlivem rozpadu bakterií po antibiotické léčbě k zvýšení senzitivity. Tato metoda byla nejcitlivější a u 22 % nemocných byla jediným úspěšným vyšetřením při pátrání po etiologii. V současnosti je dostupnost PCR mnohem lepší než dříve, a proto se domnívám, že by mohla být prováděna častěji a především pak u pacientů s již zahájenou antibiotickou terapií.

Procentuální zastoupení hlavních etiologických agens bylo velmi blízké výsledkům uváděným americkými autory [5], *S. pneumoniae* byl původcem ve 37 % případů, *N. meningitidis* v 16 % a *L. monocytogenes* ve 13 % případů. Pneumokoky a listerie byly nalezeny především u pacientů starších 45 let, většinou interně nemocných nebo s predispozicí, zatímco meningokoky vyvolaly meningitidu převážně u zdravých mladých dospělých. Pomineme-li největší specifickou smrtlost u *E. coli* vzhledem k malému počtu nemocných (zemřel jeden pacient ze tří), dominuje se specifickou smrtostí 29 % *S. pneumoniae*, stejně jako v zahraničních studiích [2–5]. Zastoupení meningokoků skupiny B bylo více než dvojnásobné oproti skupině C, nikdo s meningokokovou etiologií nezemřel a nejzávažnějším následkem byl těžký organický psychosyndrom u jednoho pacienta.

Cefotaxim byl antibiotikem první volby u 84 % pacientů a kortikosteroidy byly podány v 88 % případů. Rozdílné výsledky uvádí ve své studii D. van de Beek - cefalosporiny III. generace byly užity jen ve 41 % případů a kortiko-

steroidy v 17 % případů [3]. Mnohem více než u nás byla terapie zahajována penicilinem, nebo amoxicilinem [3]. Neurologické komplikace se rozvinuly u 40 % nemocných a jejich spektrum bylo podobné jako v německé studii [2], pouze s čtenějším výskytem sekundárních abscesů. Systémové komplikace se objevily u více než poloviny nemocných.

Ve shodě se zahraničními výsledky přežily dvě třetiny nemocných meningitidu bez následků, či s lehčími poruchami (GOS 5) a jedna třetina pacientů přežila se závažnými následky, nebo zemřela (GOS 4 a méně) [2–3]. Nejčastějším následkem u nás i v evropských studiích byla ztráta sluchu. V porovnání se zahraniční letalitou 18,6–25 % byla ve sledovaném souboru smrtnost se 16 % případů nejnižší, avšak rozhodně ne zanedbatelná [2–5]. Dvě třetiny zemřelých pacientů měly současně predisponující i interní onemocnění a dvě třetiny byly způsobeny pneumokokovou etiologií.

I přes pokroky v diagnostických a terapeutických postupech zůstává purulentní meningitida velmi závažným onemocněním (i při relativně nízké incidenci) a pozornost by se tedy měla obrátit na možnosti primární prevence. Nejčastější a zároveň nejzávažnější byla meningitida pneumokoková, které můžeme předcházet očkováním. Při porovnání zjištěných sérotypů s jejich zastoupením v dostupných vakcínách by bylo možné předejít nejvíce případům při užití polysacharidové 23valentní vakcíny (15 případů z 20). Avšak je nutno brát v potaz její nedostatečnou účinnost u starých, imunokompromitovaných a chronicky nemocných jedinců, jejichž zastoupení v této etiologické skupině bylo velké. Zde bychom volili konjugovanou vakcínu, z nichž nejvíce zjištěných sérotypů by pokryla látka Prevenar 13 (9 z 20). Obecně lze očkování proti *S. pneumoniae* doporučit uvedeným rizikovým skupinám a dále by bylo dobré o možnosti očkování informovat všechny osoby ve věku nad 50 let (např. v ordinaci praktického lékaře).

Četnost meningokokových meningitid nebyla vysoká a většina případů byla způsobena skupinou B, jejíž kmeny žijící v ČR nemají dostatečné pokrytí dosud vyrobenými vakcínami, tudíž nemáme k dispozici účinné očkování. Meningokok skupiny C byl zjištěn jen u 4 pacientů, z nichž jeden byl následně postižen těžkým organickým psychosydrómem. Otázkou zůstává, zda-li by bylo

výhodné celoplošné očkování starších dětí konjugovanou vakcínou proti skupině C, které je prováděno v některých vyspělých zemích s mnohem vyšší incidencí meningokokových onemocnění. Primární prevence listeriové meningitidy je možná pouze řádným poučením rizikových osob o správné hygieně stravování.

Souhrn

Cíl práce: Zjistit základní epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky purulentní meningitidy včetně terapeutických postupů, komplikací, následků a příčin úmrtí a následně zhodnotit možná preventivní opatření.

Materiál a metody: V longitudinální observační studii byli zahrnuti dospělí pacienti s purulentní meningitidou komunitního i nozokomiálního původu léčení na vybrané infekční klinice. Ze zdravotnické dokumentace byla retrospektivně získána demografická a anamnestická data, informace o průběhu, léčbě, komplikacích a následcích nemoci.

Výsledky: V letech 2006–2008 bylo hospitalizováno 91 dospělých pacientů (51 mužů, 40 žen) ve věku 17–84 let s mediánem 54 let. Nozokomiální meningitida se vyskytla ve 2 případech. Predispoziční onemocnění nebo interní komorbiditu mělo 74 % pacientů. Klinická trias horečka, pozitivita meningeálních příznaků a porucha vědomí byla shledána u 53 % pacientů. Všechny laboratorní známky hnisavého zánětu v likvoru byly nalezeny u 59 % pacientů. Třemi nejčastějšími etiologickými agens byli *S. pneumoniae* (37 %), *N. meningitidis* (16 %) a *L. monocytogenes* (13 %). Dvě třetiny nemocných přežily onemocnění bez závažných následků, jedna třetina pacientů buď přežila se závažnými následky, nebo zemřela. Celková smrtnost činila 16 %; u 67 % pacientů byla příčinou úmrtí intrakraniální komplikace.

Závěr: Přestože se jedná o onemocnění s nízkou incidencí, jeho závažnost zůstává vysoká, což potvrzuje fakt, že každý třetí pacient v souboru přežil onemocnění s těžšími následky, nebo zemřel. Hlavním preventivním opatřením s cílem snížit výskyt onemocnění je identifikace rizikových jedinců a jejich ochrana očkováním. Informovanost lékařů o varovných příznacích meningitidy je nezbytným předpokladem pro její urgentní diagnostiku a zahájení léčby. Takový postup podle současných názorů může snížit riziko rozvoje komplikací a následků této choroby.

Summary

Aim of the study: To find out the basic epidemiological, clinical and laboratory characteristics of acute bacterial meningitis, as well as treatment, complications, consequences and causes of death and then to evaluate the possible preventive measures.

Material and methods: Adult patients with acute bacterial meningitis of community or hospital origin treated at the selected infectious diseases department were included in a longitudinal observational study. Demographic and anamnestic data, informations about the course, treatment, complications and consequences of the disease were retrospectively obtained from medical records.

Results: From 2006–2008, 91 adult patients (51 men, 40 women) aged 17 to 84 years with a median of 54 years were hospitalized. Nosocomial meningitis occurred in 2 cases. Predisposing disease or internal comorbidity were present in 74 % of patients. The triad of fever, meningism and changed mental status was present in 53 % of patients. All laboratory signs of purulent inflammation in the cerebrospinal fluid were found in 59 % of patients. The three most common pathogens were *S. pneumoniae* (37 %), *N. meningitidis* (16 %) and *L. monocytogenes* (13 %). Two thirds of patients survived the disease without serious consequences, one third of patients either survived with serious consequences or died. Overall mortality was 16 %; intracranial complications were the cause of death in 67 % of patients.

Conclusion: Although acute bacterial meningitis is a disease with low incidence, its severity remains high, what is confirmed by the fact, that every third patient survived the disease with serious consequences or died. The main preventive measure to reduce the incidence of disease is to identify high-risk individuals and to protect them by vaccination. Awareness of physicians about the warning signs of meningitis is a prerequisite for the urgent diagnosis and treatment initiation. Such a strategy, according to current opinions may reduce the risk of developing complications and consequences of this disease

Seznam použité literatury

1. QUAGLIARELLO VJ, SCHELD WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.
2. PFISTER HW, FEIDEN W, EINHÄUPL KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol* 1993; 50: 575-581.
3. VAN DE BEEK D, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1849-1859.
4. SIGURDARDÓTTIR B, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157: 425-430.
5. DURAND ML, et al. Acute bacterial meningitis in adults – a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-28.
6. TANG L-M, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *Q J Med* 1999; 92: 719-725.
7. SWARTZ MN. Bacterial meningitis – a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1826-1828.
8. LEIB SL, TÄUBER MG. Acute and chronic meningitis. In *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Mandell GL, et al., 2005. p.251- 266. ISBN 0-443-06643-4.
9. BOISSON Ch, et al. Severe community-acquired meningitis. *Crit care* 1999; 3: R55-65.
10. TUNKEL AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53.
11. www.szu.cz Epidat, Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat.
12. QUAGLIARELLO VJ, SCHELD WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.
13. DOSTÁL V et al. *Infektologie*. 1. vyd. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 2005. 338 s. ISBN 80-246-0749-2.
14. WEISFELT M, et al. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *JAGS* 2006; 54: 1500-1507.

15. BENEŠ J. *Infekční nemoci 2. díl*. 1. vyd. Praha: Psychiatrické centrum Praha, 1995. 166 s. ISBN 80-85121-75-1.
16. TUNKEL AR, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *CID* 2004; 39: 1267-1284.
17. GUT J. Diagnostický význam nízké hladiny chloridů v moku – soumrak jednoho medicínského mýtu. *Pediatric pro praxi* 2002; 5: 210-212.
18. KŘÍŽOVÁ P. Očkování proti meningokokovým nákazám. *Vakcinologie* 2008; 2: 50-56.
19. PETRÁŠ M, LESNÁ IK. *Manuál očkování 2010*. 3.vyd.: Marek Petráš, 2010. 650 s. ISBN 80-254-5419-0.
20. PRYMULA R. Možnosti prevence pneumokokových onemocnění a nová 10valentní pneumokoková vakcína konjugovaná na D-protein. *Vakcinologie* 2009; 3: 101-111.
21. www.szpi.gov.cz Státní zemědělská a potravinářská inspekce: prevence onemocnění z potravin.
22. TUNKEL AR, SCHELD WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995; 346: 1675-1680.
23. SHORT WR, TUNKEL AR. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. *CID* 2001; 3: 360-364.

